

SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR: KURAM, YÖNTEM, UYGULAMA-2

Editörler
Prof. Dr. Gaye AYDIN
Dr. Latife UZUN



SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR:

KURAM, YÖNTEM, UYGULAMA-2

Editörler

Prof. Dr. Gaye AYDIN

Dr. Latife UZUN



***SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR:
KURAM, YÖNTEM, UYGULAMA-2***

Editörler: Prof. Dr. Gaye AYDIN, Dr. Latife UZUN

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Aralık 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-8572-10-0

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir. Yayınevi ve editörler sorumlu tutulamaz.

İÇİNDEKİLER

1.Bölüm	1
Ekolojik Bozulmalara Ve İklimsel Tehditlere Tek Sağlık Yaklaşımı:	
Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri-13 Kapsamında Sistematiik İnceleme	
Burcu KÜÇÜK BİÇER Rüştü TAŞTAN	
2. Bölüm	19
Fibromyalji ve Egzersiz	
Nurcan CONTARLI Tarık ÖZMEN	
3. Bölüm	29
Süt ve Süt Ürünlerinde Salmonella Varlığının Değerlendirilmesi	
Hasan Enver BİLGİR Gürkan UÇAR	
4. Bölüm	53
Probiyotik Ve Prebiyotiklerin Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri	
Hacer BAHÇECİ, Gülperi DEMİR	
5. Bölüm	80
Halluks Valgus Ve Konservatif Tedavi Yaklaşımları	
Nurcan CONTARLI, Tarık ÖZMEN	
6. Bölüm	87
Hassas Hayvancılık Teknolojilerinin Hayvan Refahı, Verimlilik ve Çevresel	
Sürdürülebilirliğe Katkısı	
Fatih YILDIRIM	

7. Bölüm103

Periodontolojide Hücre Kültüründe Sıklıkla Yapılan Analizler

Ahmet Selçuk ALKAYA, İzzet Melih GÜRKAN, Hakan ÖZDEMİR

8. Bölüm116

Gıda Endüstrisinde Kullanılan Ağaç Sızıntı Gamları

K. Kaan TEKİNŞEN, Gamze TURKAL, Yasin AKKEMİK

9. Bölüm129

Antimikrobiyal Dirençli Bakterilerle Mücadelede Yeni Stratejiler

Nilgün ÜNAL

10. Bölüm148

İş Yerlerinde Korozif Maddelerin Etkisi ve Korunma Yöntemleri Mahmut Ziya

DURAL, Aslı ACAR FİLİZCİ, Dilek ÖZTAŞ, Gerçek BUDAK,

Ergün ERASLAN

11. Bölüm160

İş Yerinde Kişisel Hijyen ve Önemi: Kuramsal Temeller,

Sektörel Uygulamalar ve Literatür Temelli Bir Değerlendirme

Nergis KARABAK, Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, Dilek ÖZTAŞ, Gerçek BUDAK,

Ergün ERASLAN

12. Bölüm172

Tetanoz Hastalığı Ve İş Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi

Sevilay CANSIZ, Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, Dilek ÖZTAŞ, Gerçek BUDAK,

Ergün ERASLAN

13. Bölüm 183

İşyerinde Sağlık Gözetimi

Şahin Sanlı, Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, Dilek ÖZTAŞ, Ergün ERASLAN

14. Bölüm 197

İleri Glikasyon Son Ürünleri, Besinler ve Sağlık

Seda Nur KÖKTÜRK

15. Bölüm 214

RNA Virüslerinde Mutasyona Bağlı Antiviral Direnç

Ümmühan ÜNLÜ

16. Bölüm 232

Abdominal Beyin Olarak Bilinen Enterik Sinir Sistemi'nin

Genel Özellikleri Ve Nörolojik Hastalıklar Üzerine Etkisi

Yadigar KASTAMONİ, Soner ALBAY

1. Bölüm

Ekolojik Bozulmalara Ve İklimsel Tehditlere Tek Sağlık Yaklaşımı: Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri-13 Kapsamında Sistemik İnceleme

Burcu KÜÇÜK BİÇER¹
Rüştü TAŞTAN²

ÖZET

Bu bölümde, İklim Eylemi (SKH-13) çerçevesinde ekosistem bozulmaları, iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkileri ve Tek Sağlık yaklaşımının bu çok boyutlu kriz bağlamındaki önemi, güncel literatür ve uluslararası politika belgeleri ışığında sistematik biçimde ele alınmaktadır. İnsan, hayvan ve çevre sağlığı etkileşimlerinin iklim kriziyle giderek daha görünür hale gelmesi, Tek Sağlık paradigmasını sürdürülebilir kalkınmanın temel bileşenlerinden biri haline getirmiştir. Bu çok sektörlü yaklaşım, zoonotik hastalıklar, antimikrobiyal direnç, vektör dinamizmi ve çevresel bozulma gibi alanlarda bütüncül bir çözüm mekanizması sunmaktadır.

GİRİŞ

İklim değişikliği, yirmi birinci yüzyılın en karmaşık küresel risklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Atmosferik sıcaklıklardaki artış, ekstrem iklim olayları, ekosistem fonksiyonlarının bozulması ve biyolojik çeşitlilik kayıpları yalnızca çevresel değil, aynı zamanda toplumsal, ekonomik ve sağlık sistemlerini etkileyen bir dizi sonuç üretmektedir. SKH-13 (İklim Eylemi), bu nedenle sürdürülebilir kalkınma gündeminin merkezine konumlandırılmıştır.

Bu çok yönlü tehdide karşı uluslararası toplumun geliştirdiği en kapsamlı çerçevelerden biri, Birleşmiş Milletler tarafından 2015 yılında ilan edilen Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SKH)'dir. Birleşmiş Milletler tarafından sosyal, ekonomik ve çevresel alanlarda 2030 yılına kadar ulaşılması planlanan 17 küresel hedefler arasında yer alan SKH-13: İklim Eylemi, iklim değişikliği ve etkileriyle mücadeleyi öncelikli bir kalkınma meselesi haline getirmiştir [1]. İklim Eylemi, iklim değişikliğinin etkilerine karşı acil önlem alınmasını ve

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara

² Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kocaeli

dayanıklılığın artırılmasını amaçlamaktadır. Küresel ısınma, deniz seviyesi yükselmesi, aşırı iklim olayları ve çevresel bozulmalar yalnızca doğal çevreyi değil, aynı zamanda insan ve hayvan sağlığını da tehdit eden çok boyutlu bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

İklim değişikliği ile mücadelede sağlık sistemi yalnızca pasif bir etkilenen değil, aynı zamanda aktif bir aktör konumundadır. Özellikle halk sağlığı açısından değerlendirildiğinde, artan sıcaklıklar, değişen yağış rejimleri ve biyoçeşitlilik kaybı gibi iklimsel etkiler; vektör kaynaklı hastalıkların yayılımını, gıda güvenliği sorunlarını, suya bağlı hastalıkları ve ruh sağlığı problemlerini tetiklemektedir [2].

Bu bağlamda, “Tek Sağlık” (One Health) yaklaşımı, insan, hayvan ve çevre sağlığını entegre şekilde ele alan disiplinler arası bir paradigma olarak ön plana çıkmaktadır. Bu noktada, disiplinler arası ve çok sektörlü bir müdahale yaklaşımı olan Tek Sağlık modeli uygulanması giderek önem kazanmaktadır. Bu yaklaşım, insan, hayvan ve çevre sağlığını bütüncül bir sistemin parçaları olarak ele alarak, hem mevcut hem de gelecekteki halk sağlığı tehditlerine karşı entegre bir çözüm önerisi sunmaktadır [3]. Tek Sağlık için son zamanlarda yapılan en kapsamlı tanımlarda biri ise, insanlar, hayvanlar, bitkiler ve ortak çevreleri arasındaki bağlantıları kabul ederek en uygun sağlık ve gönenç sonuçlarına ulaşmak için yerel, bölgesel, ulusal ve küresel düzeyde işbirliği içinde çalışan, çoksektörlü ve disiplinlerötesi bir yaklaşımdır (3). Bu yazıda, iklim değişikliğinin halk sağlığına etkileri, ekolojik bozulma dinamikleri, Tek Sağlık yaklaşımının temel bileşenleri ve çözüm stratejileri bilimsel literatür temelinde ele alınmaktadır.

GENEL BİLGİLER: EKOSİSTEM, SAĞLIK VE İKLİMİN KESİŞİMİNDE TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI

1. İklim Değişikliğinin Sağlığa Etkileri

İklim değişikliğinin, 2030-2050 yılları arasında yılda yaklaşık 250.000 ek ölüme neden olabileceği düşünülmektedir. IPCC 2023 Sentez Raporu'na göre, küresel ortalama sıcaklık artışı 1,1°C'yi aşmış durumdadır ve mevcut emisyon senaryolarında bu artışın 1,5°C sınırını 2030 yılına kadar aşması öngörülmektedir [1]. Bu durum, halk sağlığı açısından doğrudan ve dolaylı etkiler üretmektedir (3-6).

Doğrudan etkilerinden biri olan aşırı hava olayları (sel, kuraklık, sıcak hava dalgaları) özellikle yaşlılar, çocuklar ve kronik hastalığı olan bireylerde mortaliteyi artırmaktadır. Sıcak hava dalgaları, 2000–2019 döneminde küresel mortalitede belirgin artışlarla ilişkilendirilmiştir. Sıcaklık artışının diğer bir doğrudan etkisi ise vektör kaynaklı hastalıkların (sıtma, dengue, Lyme hastalığı)

sıcaklık ve nem artışıyla daha önce rastlanmayan coğrafyalarda görülür hale gelmesidir [4-6]. Sıcaklık artışı ile su kaynaklarında azalma yaşanmaktadır. Kuraklık ve altyapı yetersizliği nedeniyle su kaynaklı hastalıklar artmakta; kolera, tifo ve hepatit A gibi enfeksiyonların insidansı artmaktadır. Isı artışının dolaylı etkisi ise psikososyal düzeyde yaşanmaktadır. Bu etkiler öncelikle kendini iklim kaygısı (eco-anxiety) gibi ruhsal sağlık sorunları ile göstermektedir. İklim kaygısı zaman ilerledikçe toplumun geniş kesimlerini etkilemektedir [5, 7, 8].

Bu bulgular, halk sağlığında iklim duyarlı politika üretiminin Tek sağlık düşüncesi çerçevesinde yürütülmesi gerekliliğini somut biçimde ortaya koymaktadır.

2. Ekolojik Bozulma ve Zoonotik Riskler

Ekosistem hizmetlerinin bozulması, doğrudan insan sağlığını tehdit etmektedir. Ormansızlaşma, biyolojik çeşitliliğin azalması ve tarımsal alanların kötü kullanımı, insan ve hayvan etkileşimini artırmakta; bu da zoonotik hastalık geçişlerinin sıklığını ve etkisini artırmaktadır. COVID-19 pandemisi bu açıdan çarpıcı bir örnektir [6]. COVID-19 pandemisi, ekolojik baskıların zoonotik geçişleri nasıl tetikleyebileceğine dair küresel bir örnek teşkil etmektedir.

Tarım ve hayvancılık alanındaki değişiklikler de mikrobiyal direnç gelişimini tetiklemektedir. Antibiyotiklerin yoğun kullanımı, hem çevresel hem de gıda yoluyla bulaşan dirençli suşların yayılımına neden olmaktadır [9]. Antimikrobiyal direnç, hayvancılık sektöründe daha da karmaşık bir ekolojik tehdit haline gelmiştir.

Dünyada bazı ülkelerde yaşanan iklim değişikliğinin etkileri vahşi yaşam üzerinde yıkıcı etkiler yaparken, habitat değişiminin olumsuz sonuçları görülmeye başlanmıştır. Özellikle, 2025 yılında, Avustralya'da yaşanan şiddetli orman yangınları sonucu koala habitatları büyük ölçüde zarar görmüştür. Yine 2024-2025 yazında, Avustralya'nın Büyük Set Resifi'nde altıncı kez geniş çaplı mercan beyazlaması yaşanmıştır. Bu olay, deniz ısı dalgalarının artan sıklığı ve şiddetiyle ilişkilendirilmekte ve iklim değişikliğinin deniz ekosistemleri üzerindeki etkilerini göstermektedir. Bu örnekler, iklim krizi ile biyoçeşitlilik kaybı arasındaki döngüsel ilişkiyi açıklarken, sürecin bu şekilde devam etmesi halinde habitat değişimine bağlı bazı canlı türlerinin neslinin tükeneceği öngörülmektedir (8).

3. Tek Sağlık Yaklaşımı ve Kurumsal Çerçeve

FAO (Gıda ve Tarım Örgütü), OIE (Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü; 2022'den sonra WOAİ) ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü), Üçlü Antlaşma

yaparak, ciddi sağlık ve ekonomik etkileri olabilecek zoonozları da içeren hastalıklarla ilişkili sorumluluklarını deklare etmişlerdir. Bu kuruluşlar, Tek Sağlık hedeflerini gerçekleştirebilmek için örnek oluşturan standartlar ve saha çalışmalarını geliştirmek amacıyla tamamlayıcı görevler planlamaktadır. FAO, OIE ve WHO, One Health yaklaşımını uygulamak üzere politika, program, teknik rehberlik v ülke desteği alanlarında ortak hareket etme kararı almışlardır. Tek Sağlık düşüncesi açısından 2010 yılında FAO, WHO ve OIE'nin ortak inisiyatifiyle kuramsal olarak insan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevre sağlığının tek ve bütüncül bir çerçevede ele alınması amacıyla insan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevre sağlığının tek ve bütüncül bir çerçevede ele alınması amacıyla FAO, OIE, WHO 'Tripartite Strategic Alignment' geliştirilmişti. Bu kapsamda üç kurum zoonotik hastalıklar, antimikrobiyal direnç, gıda güvenliği ve pandemilerin; tek bir sektörün çözebileceği sorunlar olmadığını, bu nedenle küresel, bölgesel ve ulusal düzeyde One Health temelli, eşgüdümlü ve sürdürülebilir bir yönetim modeli benimsenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu stratejik uyum belgesiyle üç kuruluş, insan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevre sağlığını birlikte ele alan One Health yaklaşımını kurumsal ve operasyonel düzeyde benimsemiş; sürveyans sistemlerinin entegrasyonu, ortak risk değerlendirmesi, politika ve teknik rehberlerin uyumlaştırılması ile ülkelere eşgüdümlü teknik destek sağlanması konusunda ortak taahhütte bulunmuştur. Özellikle COVID-19 pandemisi sonrasında, hastalıkların ortaya çıkışında hayvan, insan ve çevre etkileşiminin belirleyici rolü vurgulanmış; önleme, hazırlık ve müdahale süreçlerinin ancak sektörler arası koordinasyon ve ortak yönetim mekanizmalarıyla etkili olabileceği açıkça ifade edilmiştir. Bu çerçevede Tripartite Strategic Alignment, One Health'i yalnızca kavramsal bir yaklaşım olarak değil, ölçülebilir, izlenebilir ve uygulanabilir bir küresel sağlık politikası aracı olarak tanımlayan temel bir referans metin niteliği taşımaktadır (4).

2022 yılında ise WHO, FAO, OIE ve UNEP tarafından yayımlanan One Health Ortak Eylem Planı (2022-2026) ile uygulamaya dönük bir yapı kazanmıştır [5, 6]. Bu plan, çapraz sektörlü veri paylaşımını, entegre hastalık gözetimini, çevre ve hayvan sağlığının halk sağlığına entegrasyonunu içermektedir. Ayrıca, Tek Sağlık eğitimi hem üniversitelerde disiplinler arası bir müfredat olarak yer almalı hem de yerel yönetimler ve sağlık çalışanları için sürekli mesleki gelişim programlarında sunulmalıdır (3, 5).

One Health Ortak Eylem Planı (2022–2026), yalnızca teknik iş birliğini değil, aynı zamanda yönetim, kapasite geliştirme ve sürdürülebilirlik boyutlarını da kapsayan bütüncül bir çerçeve sunmaktadır. Plan kapsamında ülkelerin; insan, hayvan ve çevre sağlığına ilişkin kurumsal sorumlulukları

netleştirmesi, sektörler arası koordinasyon mekanizmalarını resmî yapılarla güçlendirmesi ve Tek Sağlık temelli politika üretimini ulusal kalkınma ve sağlık stratejilerine entegre etmesi öngörülmektedir. Bu bağlamda, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde teknik kapasite farklılıklarının azaltılması, laboratuvar altyapısının güçlendirilmesi ve ortak risk değerlendirme araçlarının standartlaştırılması öncelikli alanlar olarak tanımlanmıştır. Eylem planı, ülkelerin yalnızca kriz anlarında değil, olağan dönemlerde de Tek sağlık yaklaşımını sistematik biçimde uygulamasını hedefleyen yapısal bir dönüşümü teşvik etmektedir (3, 5).

Planın dikkat çeken bir diğer yönü ise bilgi üretimi, araştırma ve kanıta dayalı karar alma süreçlerine verdiği güçlü vurgudur. Tek Sağlık çerçevesinde yürütülecek araştırmaların disiplinler arası ekiplerle planlanması, insan, hayvan ve çevre etkileşimlerini birlikte ele alan veri setlerinin geliştirilmesi ve bu verilerin politika yapım süreçlerinde aktif olarak kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, risk iletişimi ve toplum katılımı planın temel bileşenleri arasında yer almakta; yerel toplulukların, sivil toplumun ve yerel yönetimlerin Tek Sağlık uygulamalarına dâhil edilmesi sürdürülebilirlik açısından kritik görülmektedir. Bu yönüyle Tek Sağlık Ortak Eylem Planı, Tek Sağlık yaklaşımını yalnızca teknik bir sağlık stratejisi olmaktan çıkararak, toplumsal, çevresel ve yönetsel boyutları olan bir kamu politikası modeli haline getirmektedir (10).

4. Politika ve Dirençli Sistemler

Sürdürülebilir kalkınma hedefleri doğrultusunda iklim değişikliğine uyum sağlamak, yalnızca sağlık sistemlerinin sorunu değildir. Şehir planlaması, ulaşım, enerji, tarım, eğitim ve iletişim gibi pek çok alanda yapılacak yapısal reformlar, halk sağlığını dolaylı olarak iyileştirmektedir. Örneğin: yeşil alanlar, hava kalitesini artırmakta ve ısı adası etkisini azaltmaktadır. Güneş enerjisi kullanımı ve bisiklet yolları karbon ayak izini düşürmektedir. İklim farkındalık eğitimleri toplumda davranış değişikliğini teşvik etmektedir [9-11].

Dirençli sistemlerin geliştirilmesi, sağlık sonuçlarının yalnızca sağlık hizmetleri aracılığıyla değil, yaşam çevresinin bütüncül olarak ele alınmasıyla iyileştirilmesini gerektirmektedir. İklim değişikliğinin etkileri; sıcak hava dalgaları, hava kirliliği, aşırı hava olayları ve gıda güvensizliği yoluyla özellikle kırılgan nüfus gruplarında hastalık yükünü artırmaktadır (11-13). Bu nedenle sağlık etkisi değerlendirmelerinin politika yapım süreçlerine sistematik biçimde entegre edilmesi, şehir planlaması, ulaşım, enerji ve tarım gibi sektörlerde alınan kararların halk sağlığı üzerindeki kısa ve uzun vadeli sonuçlarının öngörülmesini mümkün kılmaktadır (14, 15). Sağlığı gözeten politikalar,

yalnızca morbidite ve mortaliteyi azaltmakla kalmamakta, aynı zamanda sağlık eşitsizliklerinin derinleşmesini önleyici bir rol de üstlenmektedir (11,16).

Yerel yönetimler, iklime uyumlu ve dirençli sistemlerin inşasında kilit bir konuma sahiptir. Yeşil alanların artırılması, kentsel ısı adası etkisinin azaltılmasına ve hava kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlarken, bu müdahaleler solunum ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır (15,17). Aktif ulaşımı destekleyen bisiklet yolları, yaya dostu kent tasarımları ve toplu taşıma yatırımları, karbon salımını azaltmanın yanı sıra fiziksel aktiviteyi teşvik ederek bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesine katkı sunmaktadır (5,9). Bu uygulamalar, çevresel sürdürülebilirlik ile halk sağlığı kazanımlarının birbirinden ayrı değil, birbiriyle bütünleşik hedefler olduğunu ortaya koymaktadır (17).

Dirençli sistemlerin sürdürülebilirliği ise toplumsal katılım, yönetim kapasitesi ve kurumsal öğrenme süreçleriyle yakından ilişkilidir. İklim ve sağlık politikalarının etkinliği, teknik düzenlemelerin yanı sıra toplumun farkındalığı, risk algısı ve davranış değişikliği potansiyeline bağlıdır (16,19). Eğitim sistemleri, medya ve sivil toplum aracılığıyla geliştirilen iklim ve sağlık okuryazarlığı, bireylerin günlük yaşamlarında daha sürdürülebilir tercihler yapmasını desteklemekte ve politika uygulamalarının kalıcılığını artırmaktadır (14,19). Bu bağlamda politika ve dirençli sistemler, mevcut riskleri yönetmenin ötesinde, gelecekte ortaya çıkabilecek sağlık tehditlerine karşı esnek, kapsayıcı ve uyarlanabilir bir toplumsal yapı oluşturmayı hedeflemelidir (12 13, 20).

SKH-13 KAPSAMINDA İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI

Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları'nın 13'üncüsü olan İklim Eylemi, iklim değişikliğinin sağlık, çevre ve sosyoekonomik sistemler üzerindeki çok boyutlu etkilerine bütüncül yanıtlar geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, ekolojik bozulma, biyolojik çeşitlilik kaybı ve iklim kaynaklı risklerin insan, hayvan ve çevre sağlığı üzerindeki etkileşimleri giderek daha görünür hale gelmiş; Tek Sağlık (One Health) yaklaşımı, bu karmaşık sorunların anlaşılması ve yönetilmesinde temel bir analitik ve uygulamalı çerçeve olarak öne çıkmıştır. Özellikle son yıllarda yayımlanan çalışmalar, iklim değişikliğinin zoonotik hastalıkların ortaya çıkışı, gıda sistemlerinin kırılganlığı ve çevresel maruziyetler yoluyla halk sağlığını nasıl şekillendirdiğini Tek Sağlık perspektifiyle ele almakta ve sürdürülebilir kalkınma hedefleriyle güçlü bir bağ kurmaktadır. Bu doğrultuda, Sürdürülebilir Kalkınma Hedefi 13 kapsamında ekolojik bozulmalar ve iklimsel tehditlerin Tek Sağlık yaklaşımı çerçevesinde değerlendirildiği seçilmiş literatür örnekleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. SKH-13 Kapsamında İklim Değişikliği ve Tek Sağlık Yaklaşımını Ele Alan Seçilmiş Literatür (21-31)

Yıl	Yayın Başlığı	Anahtar Bulgular	Dergi/Kurum
2025	The effects of climate change on zoonotic disease risks: A One Health concern	İklim değişikliği, zoonotik hastalıkların coğrafi dağılımını ve bulaş dinamiklerini değiştirmektedir; One Health temelli risk değerlendirmesi önerilmektedir.	Pan African Medical Journal – One Health
2025	The effects of climate change on health: A systematic review with a One Health perspective	İklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkileri sistematik olarak değerlendirilmiş, One Health yaklaşımının politika üretimi için gerekli olduğu vurgulanmıştır.	Climate
2024	Traversed dynamics of climate change and One Health	İD, bulaşıcı hastalıkların yayılımını artırmakta, özellikle düşük gelirli ülkelerde sağlık sistemlerini zorlamaktadır.	Environmental Sciences Europe
2024	Traversed dynamics of climate change and One Health	İklim değişikliği ve Tek Sağlık ilişkisi	SpringerOpen
2024	One Health: A structured review and commentary on trends and implications	One Health yaklaşımının iklim, çevre ve sağlık sistemleriyle ilişkisi bütüncül olarak ele alınmıştır.	One Health
2023	Using the UN Sustainability Goals to Promote a One Health Approach	SDG hedefleri, Tek Sağlık yaklaşımının benimsenmesi için global politika araçları sunmaktadır.	Global Health Journal
2023	Embracing One Health	Çevresel bozulmalar ve sağlık riskleri	UNEP
2022	One Health as a catalyst for sustainable development	Tek Sağlık, zoonozlar ve antimikrobiyal direnç gibi küresel tehditlerde disiplinler arası çözüm sunar.	Nature Reviews Microbiology
2022	One Health through the lens of the SDGs	Tek Sağlık yaklaşımının SKH'lerle entegrasyonu	McKee et al.
2021	One Health Joint Plan of Action 2022–2026	FAO, UNEP, WHO, WOA gibi kuruluşların işbirliğiyle sürdürülebilirlik için One Health planı geliştirilmiştir.	FAO/WHO/ UNEP/WOA
2020	Climate change and zoonoses: A growing One Health concern	İklim değişikliğiyle tetiklenen zoonozlarda artış ve epidemiyolojik kayma gözlemlenmiştir.	The Lancet Planetary Health

Tablo 1’de da görüldüğü üzere yapılan yayınlar özellikle sürdürülebilirlik yaklaşımının önemini göstermektedir. Ekolojik tehditler ve iklimsel bozulmaların önlenmesi amacıyla yapılan müdahalelerin sınırlı kalmaması önem taşımaktadır. Özellikler gelişen antimikrobiyal direnç ve artan zoonotik enfeksiyonların önlenmesinde sürdürülebilirlik ilk adım olmalıdır. Sürdürülebilirlik ise hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin ortak kararlılık göstermesi ve global politikalar ile sağlanabilir. Aksi durumda alınan önlemler bulundukları alanda ve zamanda sınırlı kalacaktır. Ayrıca, iklim değişikliği, ekolojik bozulma ve sağlık tehditleri arasındaki ilişkinin geçici ya da sektörel müdahalelerle yönetilemeyecek kadar karmaşık ve çok boyutlu olduğu açık biçimde ortaya koyulmaktadır. Özellikle Tek Sağlık yaklaşımı çerçevesinde yürütülen çalışmalar, sürdürülebilirliğin yalnızca çevresel bir hedef değil, aynı zamanda zoonotik hastalıklar, antimikrobiyal direnç ve gıda güvenliği gibi küresel sağlık sorunlarının önlenmesinde temel bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, kısa vadeli ve proje temelli müdahalelerin, altta yatan yapısal nedenlere dokunmadığı sürece kalıcı sağlık kazanımları üretmesinin mümkün olmadığı vurgulanmaktadır. Ekosistem bütünlüğünün korunması, doğal yaşam alanlarının tahribatının sınırlandırılması ve iklim değişikliğine uyum politikalarının sağlık perspektifiyle ele alınması, sürdürülebilirlik yaklaşımının vazgeçilmez bileşenleri olarak öne çıkmaktadır.

Gelişen antimikrobiyal direnç ve artan zoonotik enfeksiyonlar, sürdürülebilirlik ilkesinin neden bir başlangıç noktası olarak ele alınması gerektiğini somut biçimde göstermektedir. Antimikrobiyallerin insan sağlığı, hayvancılık ve tarım sektörlerinde kontrolsüz ve eşgüdümsüz kullanımı, direnç gelişimini hızlandırmakta; bu durum, hem mevcut tedavi seçeneklerini sınırlamakta hem de sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Benzer şekilde, iklim değişikliği ve ekolojik dengenin bozulmasıyla birlikte yaban hayatı–insan etkileşiminin artması, zoonotik patojenlerin ortaya çıkış ve yayılım riskini yükseltmektedir. Bu sorunların yönetimi, yalnızca hastalık ortaya çıktıktan sonra verilen tepkilerle değil; üretim, tüketim ve çevre yönetimi süreçlerini kapsayan uzun vadeli ve sürdürülebilir politikalarla mümkün olabilmektedir (21-31).

Sürdürülebilirliğin etkin biçimde hayata geçirilmesi ise gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında ortak sorumluluk ve kararlılık gerektirmektedir. Küresel sağlık tehditlerinin sınır tanımayan doğası, tek tek ülkelerin aldığı önlemlerin ancak uluslararası iş birliği ve uyumlu politikalarla anlam kazanabileceğini göstermektedir. Aksi durumda, belirli bir ülkede ya da bölgede uygulanan koruyucu önlemler, küresel ölçekte desteklenmediği sürece etkisini yitirmekte ve zamansal olarak sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle

sürdürülebilirlik, yalnızca ulusal politika belgelerinde yer alan bir hedef değil; küresel yönetim mekanizmaları, bağlayıcı uluslararası düzenlemeler ve ortak finansman araçlarıyla desteklenen bir politika yaklaşımı olarak ele alınmalıdır. Bu çerçevede Tek Sağlık yaklaşımı, sürdürülebilir kalkınma hedefleriyle uyumlu, uzun vadeli ve kolektif bir küresel sağlık vizyonu sunmaktadır (3, 21-31).

TÜRKİYE SDSN GELİŞİM RAPORU ANALİZİ

Türkiye'nin Sustainable Development Report 2023 verilerine göre, SDG Index kapsamında 166 ülke arasında 70. sırada yer alması, sürdürülebilir kalkınma hedeflerine yönelik genel ilerlemenin orta düzeyde olduğunu göstermektedir. SDG-13 (İklim Eylemi) özelinde ise Türkiye'nin performansı “orta düzey başarı” olarak sınıflandırılmakta; bu durum, bazı politika girişimlerine rağmen iklim değişikliğinin azaltımı ve uyumuna yönelik yapısal dönüşümün henüz yeterli düzeyde olmadığını ortaya koymaktadır. Raporda, özellikle sera gazı emisyonlarının mutlak düzeyde artmaya devam etmesi ve ekonomik büyümenin hâlen fosil yakıt yoğun bir yapı sergilemesi, SDG-13 performansını sınırlayan temel faktörler arasında değerlendirilmektedir (32, 33).

Türkiye, Paris Anlaşması'nı 2021 yılında onaylamış ve 2053 yılı için net sıfır emisyon hedefini açıklamış olsa da, bu hedefin sektörel yol haritaları, bağlayıcı ara hedefler ve izleme-değerlendirme mekanizmalarıyla yeterince desteklenmediği görülmektedir. Özellikle enerji, ulaşım, sanayi ve tarım sektörlerinde sera gazı azaltımına yönelik politikaların parçalı ilerlemesi, iklim eyleminin bütüncül bir stratejiye dönüşmesini zorlaştırmaktadır. Sustainable Development Report 2023'te de vurgulandığı üzere, karbon fiyatlandırması, fosil yakıt teşviklerinin azaltılması ve yenilenebilir enerji yatırımlarının hızlandırılması gibi temel politika araçlarının sınırlı ölçüde uygulanması, Türkiye'nin iklim performansında yapısal bir sıçrama yaratmasını engellemektedir (32-34).

Bu durum, iklim eyleminin yalnızca çevresel bir hedef değil, aynı zamanda halk sağlığı, ekonomik dayanıklılık ve ekosistem sürdürülebilirliği açısından kritik bir politika alanı olduğunu göstermektedir. Artan sıcaklıklar, hava kirliliği, kuraklık ve aşırı hava olayları, Türkiye'de hem bulaşıcı olmayan hastalık yükünü hem de iklimle ilişkili sağlık risklerini artırmaktadır. Bu bağlamda SDG-13 kapsamındaki ilerlemenin güçlendirilmesi, Tek Sağlık yaklaşımıyla uyumlu biçimde ele alınmalı; iklim politikaları insan, hayvan ve çevre sağlığını birlikte gözetken uzun vadeli ve kanıta dayalı bir çerçeveye oturtulmalıdır. Aksi halde, mevcut sınırlı ilerleme, kısa vadeli kazanımlarla

sınırlı kalacak ve iklim değışikliğinin sağlık ve evre üzerindeki etkileri giderek derinleŖecektir (32-37).

Tek Sağlık yaklaşımının kurumsal politikalar düzeyinde benimsenmesi, iklim değışikliğiyle ilişkili sağlık risklerinin önlenmesi ve yönetilmesi açısından kritik öneme sahiptir (30,28). İklım değışikliği; zoonotik hastalıkların yayılım dinamiklerini, vektör dağılımını, gıda güvenliğini ve antimikrobiyal direnç gelişimini doğrudan etkileyerek insan, hayvan ve evre sağlığı arasındaki karşılıklı bağımlılığı daha görünür hale getirmektedir (28,6). Bu bağlamda Tek Sağlık yaklaşımının yalnızca akademik bir ereve olarak değil, kamu kurumlarının politika geliştirme, planlama ve uygulama süreçlerine entegre edilen bütüncül bir yönetişim modeli olarak ele alınması gerekmektedir. Uluslararası literatürde de vurgulandığı üzere, iklim değışikliğiyle mücadelede etkili ve sürdürülebilir sonuçlara ulaşılabilmesi, sektörler arası eşgüdümün sağlanması ve kurumsal sorumlulukların açık biçimde tanımlanmasıyla mümkündür (30,8).

Türkiye’de Tek Sağlık yaklaşımına ilişkin uygulamalar henüz bütüncül bir ulusal politika belgesiyle kurumsallaştırılmamış olmakla birlikte, farklı bakanlıklar ve kurumlar bünyesinde yürütülen sektörel programlar aracılığıyla parçalı biçimde hayata geçirilmektedir. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) bünyesinde yürütülen zoonotik hastalıklarla mücadele faaliyetleri ve Ulusal Antimikrobiyal Direnç (AMR) Kontrol Programı, insan sağlığı boyutunda önemli bir kurumsal kapasite oluşturmaktadır (38). Tarım ve Orman Bakanlığı’nın hayvan sağlığı, gıda güvenliği ve biyogüvenlik uygulamaları, hayvansal üretim zincirinde hastalık kontrolü ve risk azaltımı açısından Tek Sağlık yaklaşımıyla uyumlu bir ereve sunmaktadır (39). Buna ek olarak, evre, şhircilik ve İklım Değışikliği Bakanlığı tarafından yürütülen iklim değışikliği eylem planları, sera gazı envanteri çalışmaları ve uyum stratejileri, çevresel belirleyicilerin izlenmesi ve yönetilmesi açısından önemli bir kurumsal altyapı sağlamaktadır (36, 37, 40).

Akademik kurumlar ve eğitim programları da Türkiye’de Tek Sağlık yaklaşımının geliştirilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Veteriner hekimlik ile tıp fakülteleri arasında giderek artan iş birlikleri, zoonotik hastalıklar, gıda güvenliği ve antimikrobiyal direnç gibi alanlarda disiplinler arası bilgi üretimini desteklemektedir (41). Tek Sağlık odaklı yüksek lisans ve doktora programları ile seçmeli derslerin müfredata dāhil edilmesi, uzun vadede bu yaklaşımın insan kaynağı boyutunun güçlendirilmesi açısından önemli bir iyi uygulama rneği olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, mevcut yapının en temel sınırlılığı, bu uygulamaların ulusal düzeyde ortak bir vizyon, bağlayıcı hedefler ve izleme-değerlendirme mekanizmalarıyla desteklenmemesidir. Bu nedenle

Türkiye’de Tek Sağlık yaklaşımının iklim değişikliğiyle mücadelede etkili ve sürdürülebilir bir politika aracına dönüşebilmesi için, sektörel uygulamaları bütünleştiren, kurumsal rollerin net biçimde tanımlandığı ve sürdürülebilirliği güvence altına alan resmî bir ulusal politika belgesinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (28, 30, 37).

TÜRKİYE’DE TEK SAĞLIK İÇİN ULUSAL POLİTİKA BOŞLUĞU VE YOL HARİTASI

Türkiye’de Tek Sağlık yaklaşımı, zoonotik hastalıklar, antimikrobiyal direnç, gıda güvenliği ve iklim değişikliğiyle ilişkili sağlık riskleri bağlamında kurumsal farkındalığa sahip olmakla birlikte, henüz bütüncül ve bağlayıcı bir ulusal politika çerçevesi ile kurumsallaştırılmamıştır. Mevcut durumda Sağlık Bakanlığı, Tarım ve Orman Bakanlığı ile Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı başta olmak üzere farklı kurumlar tarafından yürütülen programlar, Tek Sağlık ilkeleriyle örtüşen önemli uygulamalar içermektedir. Bu faaliyetleri ortak bir vizyon, net tanımlanmış roller ve sürdürülebilir bir yönetim mekanizması altında birleştirilebilmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Bu durumun henüz sağlanamamış olması, Tek Sağlık yaklaşımının iklim değişikliğiyle mücadelede stratejik bir politika aracı olarak etkinliğini sınırlayan temel yapısal boşluğu oluşturmaktadır.

Ulusal düzeyde kapsamlı bir Tek Sağlık politika belgesinin bulunmaması, sektörler arası veri paylaşımının kurumsal güvence altına alınmasını, ortak risk değerlendirme süreçlerinin standartlaştırılmasını ve insan, hayvan ve çevre sağlığına ilişkin göstergelerin entegre biçimde izlenmesini zorlaştırmaktadır. Özellikle zoonotik hastalıklar ve antimikrobiyal direnç gibi alanlarda yürütülen sürveyans faaliyetleri, farklı kurumlar arasında bütüncül bir risk yönetimi yaklaşımına dönüşememektedir. Benzer şekilde, iklim değişikliği eylem planları ile sağlık politikaları arasındaki sınırlı entegrasyon, iklim kaynaklı sağlık etkilerinin önlenmesine yönelik politikaların kısa vadeli kalmasına neden olmaktadır..

Bu politika boşluğunu gidermek amacıyla Tek Sağlık yol haritasının ilk adımı, resmî bir Ulusal Tek Sağlık Strateji Belgesinin hazırlanmasıdır. Bu belgenin; insan, hayvan ve çevre sağlığına ilişkin kurumsal sorumlulukları net biçimde tanımlaması, sektörler arası koordinasyonu sağlayacak kalıcı bir yönetim mekanizması oluşturmaları ve iklim değişikliği, AMR ve zoonotik hastalıklar gibi öncelikli alanlar için ortak hedefler belirlemesi gerekmektedir. Ayrıca bu stratejinin, Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ve özellikle SDG-13 ile uyumlu göstergeler içermesi, ilerlemenin izlenebilir ve raporlanabilir olmasını sağlayacaktır.

Yol haritasının ikinci temel bileşeni, entegre veri paylaşımı ve ortak sürveyans sistemlerinin güçlendirilmesi olmalıdır. İnsan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevresel göstergelere ilişkin verilerin birlikte analiz edilebildiği, erken uyarı mekanizmalarını destekleyen ve iklim değişikliğine duyarlı bir izleme altyapısı, Tek Sağlık yaklaşımının sahadaki kapasitesini artıracaktır. Bu çerçevede, mevcut sürveyans sistemlerinin uyumunun sağlanması ve veri paylaşımına ilişkin engellerin tanımlanması ile bu engellerin kaldırılabilmesi amacıyla gerekli işlemlerin yapılması kritik öneme sahiptir.

Üçüncü olarak, her alanda olduğu gibi insan kaynağı ve kurumsal kapasitenin güçlendirilmesi yol haritasının sürdürülebilirliği açısından belirleyicidir. Tek Sağlık odaklı lisansüstü programların desteklenmesi, tıp, veterinerlik, çevre ve halk sağlığı disiplinleri arasında ortak eğitim ve araştırma alanlarının teşvik edilmesi, uzun vadede politika uygulamalarının niteliğini artıracaktır. Buna ek olarak, yerel yönetimler ve saha çalışanları için sürekli mesleki gelişim programlarının oluşturulması, Tek Sağlık yaklaşımının yalnızca merkezi düzeyde değil, yerel düzeyde de uygulanabilirliğini güçlendirecektir.

Son olarak, Türkiye’de Tek Sağlık yaklaşımının iklim değişikliğiyle mücadelede etkili bir politika aracına dönüşebilmesi için, bu yaklaşımı sahiplenme, sürdürülebilir finansman ve uluslararası iş birliği unsurlarının yol haritasına açık biçimde entegre edilmesi gerekmektedir. Küresel sağlık ve iklim tehditlerinin sınır aşan doğası göz önünde bulundurulduğunda, Türkiye’nin Tek Sağlık alanındaki kurumsal kapasitesini uluslararası çerçevelerle uyumlu biçimde geliştirmesi, hem ulusal hem de küresel sağlık güvenliği açısından stratejik bir gereklilik olarak değerlendirilmelidir.

Aşağıda Türkiye bağlamına özgü, ölçülebilir, izlenebilir ve politika yapımına doğrudan entegre edilebilir Tek Sağlık göstergeleri sistematik bir çerçevede sunulmuştur. Göstergeler, iklim değişikliği, zoonozlar, antimikrobiyal direnç, gıda güvenliği ve yönetim eksenlerinde yapılandırılmıştır ve ulusal veri üretim kapasitesi dikkate alınarak geliştirilmiştir. Göstergelerin düzenli olarak raporlanması, SDG-13 başta olmak üzere sürdürülebilir kalkınma hedefleriyle uyumlu, iklim değişikliğine duyarlı ve kanıta dayalı bir sağlık yönetişimi modelinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Tablo 2. Türkiye’ye Özgü Ölçülebilir Tek Sağlık Göstergeleri

Alan	Gösterge	Tanım / Ölçüt	Veri Kaynağı	Sorumlu Kurum(lar)	Raporlama Sıklığı
Yönetişim	Ulusal Sağlık politika belgesi	Tek Resmî ulusal Sağlık stratejisinin varlığı (var/yok)	Resmî mevzuat	Sağlık Bakanlığı, Tarım ve Orman Bakanlığı, ÇŞİDB	5 yılda bir
	Kurumlar arası koordinasyon mekanizması	Tek Sağlık kapsamında çalışan ulusal kurul/komite sayısı	Kurumsal kayıtlar	İlgili Bakanlıklar	Yıllık
	Ortak rapor sayısı	Yılda yayımlanan sektörler arası Tek Sağlık raporu sayısı	Kurum raporları	HSGM, Tarım ve Orman Bakanlığı	Yıllık
	Tek Sağlık bütçe payı	Tek Sağlık faaliyetlerine ayrılan bütçe oranı (%)	Merkezi bütçe	Hazine ve Maliye Bakanlığı	Yıllık
Zoonozlar ve Sürveyans	Entegre sürveyans kapsamı	İnsan-hayvan ortak izlenen zoonozların oranı (%)	Sürveyans sistemleri	HSGM, Tarım ve Orman Bakanlığı	Yıllık
	İklim duyarlı zoonoz insidansı	KKKA, Leishmaniasis vb. yıllık insidans	Sağlık istatistikleri	HSGM	Yıllık
	Erken uyarı sistemi	İklim temelli zoonoz erken uyarı sistemi (var/yok)	Kurumsal kayıt	HSGM, MGM	Yıllık
	Ortak saha incelemesi	Salgınlarda ortak inceleme yapılan olay oranı (%)	Olay raporları	HSGM, Tarım ve Orman Bakanlığı	Yıllık
AMR	İnsan antibiyotik tüketimi	DDD/1000 kişi/gün	Reçete verileri	Sağlık Bakanlığı	Yıllık
	Hayvancılıkta antibiyotik kullanımı	mg/PCU	Veteriner hekim kayıtları	Tarım ve Orman Bakanlığı	Yıllık
	Ortak dirençli patojen	İnsan ve hayvanda ortak	AMR raporları	HSGM, Tarım ve	Yıllık

		izlenen patojen sayısı		Orman Bakanlığı	
	Çevresel AMR izleme	AMR için çevresel örnekleme noktası sayısı	Laboratuvar verileri	ÇŞİDB	Yıllık
Gıda kaynaklı zoonozların oranı	Gıda kaynaklı zoonoz oranı	Zoonotik patojen saptanan ürün oranı (%)	Gıda denetimleri	Tarım ve Orman Bakanlığı	Yıllık
	Biyogüvenlik uyumu	Biyogüvenlik standartlarını sağlayan işletme oranı (%)	Denetim raporları	Tarım ve Orman Bakanlığı	Yıllık
	Kalıntı saptanan numune	Pestisit/veteriner ilaç kalıntısı bulunan numune oranı	Laboratuvar verileri	Tarım ve Orman Bakanlığı	Yıllık
	Korunan alan oranı	Korunan alanların toplam yüzölçümüne oranı (%)	Çevresel istatistikler	ÇŞİDB	Yıllık
İklim & Sağlık	Kişi başı emisyon	CO ₂ eşdeğeri/kişi	Ulusal sera gazı envanteri	ÇŞİDB	Yıllık
	PM2.5'ye bağlı erken ölüm	100.000 nüfusta ölüm oranı	Sağlık istatistikleri	Sağlık Bakanlığı	Yıllık
	Aşırı sıcak başvuruları	100.000 nüfusta başvuru sayısı	Hastane kayıtları		

SONUÇ

İklim değişikliği, yalnızca çevresel bir sorun değil; insan, hayvan ve ekosistem sağlığını eş zamanlı olarak etkileyen, çok boyutlu ve dinamik bir halk sağlığı krizidir. Bu krizin etkileri, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalık yükündeki artıştan gıda ve su güvensizliğine, afetlere bağlı sağlık kayıplarından sağlık sistemlerinin kırılganlığının derinleşmesine kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle iklim değişikliğiyle mücadele, tek bir sektörün ya da disiplinin sınırları içinde ele alınamayacak; bütüncül, eşgüdümlü ve sürdürülebilir bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Tek Sağlık yaklaşımı, bu çok boyutlu risk alanlarını ortak bir çerçevede ele alması sayesinde, Sürdürülebilir Kalkınma Hedefi 13 kapsamında yürütülen iklim eylemleri için güçlü ve işlevsel bir politika zemini sunmaktadır.

Türkiye özelinde değerlendirildiğinde, Tek Sağlık yaklaşımına ilişkin önemli kurumsal kapasite ve uygulama örnekleri bulunmakla birlikte, bu potansiyelin

ulusal düzeyde bütüncül bir stratejiye dönüştürülmesi önemlidir. Sektörel ilerleyen uygulamalar, iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkilerini önlemede ve yönetmede yeterli etkiyi üretemeyebilir. Bu bağlamda, Ulusal Tek Sağlık Strateji Belgesi'nin hazırlanması, kurumsal rollerin net biçimde tanımlanması ve sektörler arası koordinasyonu sağlayacak kalıcı mekanizmaların oluşturulması, iklim eylemlerinin etkinliği açısından öncelikli bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, halk sağlığı perspektifinin iklim politikalarının merkezine yerleştirilmesi ve Tek Sağlık yaklaşımının politika yapım süreçlerine sistematik biçimde entegre edilmesi, Türkiye'nin iklim krizine karşı dirençli bir sağlık sistemi inşa etmesi için kritik öneme sahiptir. Erken uyarı sistemleri, iklim duyarlı sürveyans, afet yönetimiyle entegrasyon ve antibiyotik kullanımının etkin izlenmesi gibi uygulamalar, yalnızca mevcut riskleri yönetmekle kalmayacak; gelecekte ortaya çıkabilecek sağlık tehditlerine karşı da koruyucu bir zemin oluşturacaktır. Aksi halde, iklim değişikliğinin toplum sağlığı üzerindeki etkileri artarak devam edecek ve bu etkileri yönetmek, giderek daha yüksek sosyal ve ekonomik maliyetler doğuracaktır. Tek Sağlık yaklaşımı, bu sürecin yönetilmesinde bir tercih değil, bilimsel ve yönetsel bir zorunluluk olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. IPCC. (2023). AR6 Climate Change 2023: Synthesis Report.
2. Watts, N., et al. (2021). The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change. *The Lancet*, 398(10311), 1619–1662.
3. GÜNCEL TEK SAĞLIK: Zoonotik Tehditlerden, İklimsel Afetlere ve Ekotoksikolojik Sorunlara Düşünce Evrimi. Ed: Taştan R, Ak A, Küçük Biçer B, Arslanbaş D. 25. Bölüm Sağlık Alanında Tek Sağlık Eğitimi Ve İklim Okuryazarlığı Gereksinimi. Duvar yayınları, Aralık 2023.
4. The FAO-OIE-WHO Collaboration. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces A Tripartite Concept Note. Erişim yeri: <https://www.fao.org/4/ak736e/ak736e00.pdf> Erişim tarihi:01.10.2025.
5. WHO, FAO, OIE, UNEP. (2022). One Health Joint Plan of Action (2022–2026).
6. WHO. (2021). Vector-borne diseases and climate change.
7. Clayton, S., et al. (2017). Mental health and our changing climate. American Psychological Association.
8. Karesh, W. B., et al. (2021). Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *The Lancet*, 398(10305), 1733–1745.
9. Van Boeckel, T. P., et al. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *PNAS*, 112(18), 5649–5654.
10. Rüegg, S. R., et al. (2017). A blueprint to evaluate One Health. *Frontiers in Public Health*, 5, 20.
11. WHO Europe. (2021). Urban green spaces and health: A review of evidence.
12. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Berry H, et al. The 2020 Report of The Lancet Countdown on Health and Climate Change: Responding to Converging Crises. *Lancet*. 2021;397(10269):129–70.
13. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the IPCC. Cambridge: Cambridge University Press; 2022.
14. World Health Organization. Operational Framework for Building Climate Resilient Health Systems. Geneva: WHO; 2015.
15. Frumkin H, Hess JJ, Luber G, Malilay J, McGeehin M. Climate Change: The Public Health Response. *Am J Public Health*. 2008;98(3):435–45.

16. Nieuwenhuijsen MJ. Urban and transport planning, environmental exposures and health-new concepts, methods and tools to improve health in cities. *Environ Health*. 2016;15(Suppl 1):38.
17. Romieu I, Díaz JV, Leon I, Rodríguez D, Vega R, Salas I. Urban air pollution and health in developing countries: a call for epidemiological studies. *Environ Health Perspect*. 2002;110(1):A73–A74.
18. World Health Organization. Climate change and health. Geneva: WHO; 2021.
19. Rydin Y, Bleahu A, Davies M, Dávila JD, Friel S, De Groot R, et al. Shaping Cities for Health: Complexity and the Planning of Urban Environments in the 21st Century. *Lancet*. 2012;379(9831):2079–108.
20. Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. *N Engl J Med*. 2019;380(3):263–73.
21. Suu-Ire RD, Obiri-Danso K, Frempong KK. The effects of climate change on zoonotic disease risks: a One Health concern. *Pan Afr Med J One Health*. 2025;18(9):1-12.
22. Eyzaguirre IAL, Smith J, Kumar P. The effects of climate change on health: a systematic review with a One Health perspective. *Climate*. 2025;13(10):204.
23. Brown HL, Steele SG, O’Dea M, et al. One Health: a structured review and commentary on trends and implications. *One Health*. 2024;18:100515.
24. Pawankar R, editor. Traversed dynamics of climate change and One Health. *Environ Sci Eur*. 2024;36:45.
25. Pawankar R. Traversed dynamics of climate change and One Health. In: *Climate Change, Environment, and One Health*. Singapore: Springer; 2024. p. 321-338.
26. Lee K, Brumme ZL, McKee M. Using the UN Sustainable Development Goals to promote a One Health approach. *Glob Health J*. 2023;7(4):189-196.
27. United Nations Environment Programme. Embracing One Health: A holistic approach to prevent future pandemics. Nairobi: UNEP; 2023.
28. Destoumieux-Garzón D, Mavingui P, Boetsch G, et al. One Health as a catalyst for sustainable development. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(11):639-650.
29. McKee M, van Schalkwyk MCI, Stuckler D. One Health through the lens of the Sustainable Development Goals. *BMJ Glob Health*. 2022;7:e009589.

30. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organisation for Animal Health, United Nations Environment Programme. One Health Joint Plan of Action 2022–2026. Rome: FAO; 2021.
31. Carlson CJ, Albery GF, Merow C, et al. Climate change and zoonoses: a growing One Health concern. *Lancet Planet Health*. 2020;4(7):e277-e286.
32. Sachs J, Lafortune G, Kroll C, Fuller G, Woelm F. Sustainable Development Report 2023: Implementing the SDG Stimulus. Paris: Sustainable Development Solutions Network (SDSN); 2023.
33. Sustainable Development Solutions Network. SDG Index and Dashboards Report 2023 – Country Profile: Türkiye. Paris: SDSN; 2023.
34. Republic of Türkiye Ministry of Environment, Urbanization and Climate Change. Türkiye’s Long-Term Climate Strategy and Net Zero 2053 Target. Ankara; 2022.
35. United Nations Framework Convention on Climate Change (UNFCCC). Turkey’s Nationally Determined Contribution (NDC). Bonn: UNFCCC; 2023 update.
36. World Health Organization. Climate change and health country profile: Türkiye. Geneva: WHO; 2021.
37. OECD. Environmental Performance Reviews: Türkiye 2023. Paris: OECD Publishing; 2023.
38. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans ve Kontrol Programı. Ankara; 2019.
39. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. Hayvan Sağlığı, Gıda Güvenliği ve Biyogüvenlik Strateji Belgeleri. Ankara; 2022.
40. T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı. Ulusal İklim Değişikliği Eylem Planı ve Sera Gazı Envanteri. Ankara; 2023.
41. Zinsstag J, Schelling E, Waltner-Toews D, Tanner M. From “one medicine” to “One Health” and systemic approaches to health and well-being. *Prev Vet Med*. 2011;101(3–4):148–156.

2. Bölüm

Fibromyalji Ve Egzersiz

Nurcan CONTARLI¹

Tarık ÖZMEN²

ÖZET

Fibromiyalji sendromu (FM), yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve psikolojik sorunlarla karakterize, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Etiyopatogenezinde genetik, enfeksiyöz, travmatik ve psikososyal faktörler rol oynamaktadır. Klinik olarak kronik yaygın ağrı, uyku problemleri, bilişsel bozukluklar, yorgunluk ve çeşitli somatik şikâyetlerle seyreder. FM'nin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar yanı sıra farmakolojik olmayan yöntemler özellikle önemlidir. Bu bağlamda, egzersiz ve fiziksel aktivite tedavinin temel bileşenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Aerobik, direnç, esneklik ve su içi egzersizlerin yanı sıra yoga, tai chi, qigong ve pilates gibi bütüncül yaklaşımlar FM semptomlarının hafifletilmesinde etkili bulunmuştur. Egzersiz uygulamaları; ağrı, yorgunluk, depresyon ve uyku bozukluklarını azaltmakta, kas fonksiyonunu ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Literatür, bireyselleştirilmiş ve düzenli egzersiz programlarının, farmakolojik tedavilere önemli bir tamamlayıcı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, Egzersiz, Fiziksel Aktivite, Non-farmakolojik Tedavi.

GİRİŞ

Fibromiyalji (FM), toplumda yaygın görülen yaşam kalitesini olumsuz etkileyen birçok semptomla karakterize kronik ağrı sendromudur (Häuser ve Fitzcharles, 2018). FM'li bireylerde yaygın, inflamatuvar olmayan kas-iskelet sistemi ağrısı, tutukluk, yorgunluk, depresyon ve uyku bozukluğu gibi belirtiler gözlenmektedir (Adams ve ark., 2023; Maugars ve ark., 2021). Psikososyal

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. nurcancontarli@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3269-1056.

² Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. tarikozmen@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4483-9655.

faktörler semptomların şiddetini artırmakta ve günlük yaşamı olumsuz etkilemektedir (Montoro ve Galvez-Sánchez, 2022).

Fibromiyalji, bel ağrısı ve osteoartritten sonra üçüncü en yaygın kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Prevalansı, yaşa bağlı olarak artmakta ve 50-60 yaşları arasında zirveye ulaşmaktadır (Sarzi-Puttini ve ark., 2020). FM sendromu prevalansı, Türkiye'de yetişkin popülasyonda %3,6 ve yaşlı popülasyonda %31 düzeyinde tespit edilmiştir (Garip ve ark., 2016; Topbas ve ark., 2005). ABD'de ise FM prevalansı %6-15 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklere göre beş kat daha yüksek görülmektedir (Bair ve Krebs, 2020).

ETYOPATOGENEZ

FM, birçok sistemde geniş bir semptom yelpazesi ve fonksiyonel değişiklikleri içeren karmaşık bir sendromdur (Häuser ve ark., 2015). Araştırmalar, fibromiyaljinin gelişiminde diğer çoğu kronik ağrı patolojisi gibi genetik faktörlerin, güçlü etkisi olduğunu göstermektedir (Diatchenko ve ark., 2013). FM hastalarının birinci derece akrabalarında, bu sendromun gelişme riski sekiz kat daha fazladır ve aile üyelerinin, sağlıklı kontrollere göre daha fazla hassas noktaya sahip olduğu, temporomandibüler eklem bozukluğu, baş ağrısı ve diğer bölgesel ağrı sendromları yaşama riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Häuser ve ark., 2015).

FM sendromu oluşumunda Epstein-Barr virüsü veya parvovirüs, brucelloz ve Lyme hastalığı ile enfeksiyonlar sıklıkla belirtilmektedir, ancak özellikle uzun süreli yatak istirahati ile birlikte görülen herhangi bir uzun süreli ateşli hastalık, tetikleyici bir faktör olarak etkili olabilir (Buskila ve ark., 2008). Fiziksel travma, özellikle omurgayı etkileyen travmalar, fibromiyaljiyi tetikleyen faktörler arasında sıklıkla belirtilmiştir. Ancak, birçok hastada belirli bir tetikleyici tanımlanamayabilir ve fibromiyaljinin etiolojisinde belirli enfeksiyonlar ve fiziksel travmaların önemi tartışmalıdır (Sommer ve ark., 2012; Wolfe ve ark., 2014). Fibromiyalji, romatoid artrit veya ankilozan spondilit gibi eklem hastalıkları ile eklem hipermobilitesi olan hastalarda gelişmektedir (Häuser ve ark., 2015). Fibromiyalji, çocukluk travması, günlük yaşam zorlukları, savaş, felaket olaylarına maruz kalma ve zulüm gibi çeşitli psikolojik stres faktörleriyle de ilişkilendirilmiştir (Häuser ve ark., 2015).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Kronik yaygın ağrı, uyku problemleri veya dinlendirici olmayan uyku, fiziksel tükenmişlik ve bilişsel zorluklar, fibromiyaljinin ana semptomlarıdır. Fibromiyalji tanısı konan hastaların çoğu, geniş bir yelpazede ek somatik ve psikolojik semptomlar bildirmektedir (Häuser ve ark., 2008). Fibromiyalji

hastalarında genellikle fonksiyonel somatik sendromlar (örneğin, irritabl bağırsak sendromu (IBS)), anksiyete ve depresyon bozuklukları ile romatizmal hastalıklar gibi 'eşlik eden' hastalıklar da gözlemlenmektedir. Semptomların sayısına ve şiddetine, ayrıca işlev bozukluğunun derecesine bağlı olarak, fibromiyaljinin hafif, orta ve şiddetli formları, klinik kriterler veya semptom anketlerinin puanlarıyla ayırt edilebilir (Häuser ve ark., 2014).

FM, öncelikli olarak kas-iskelet sistemi üzerinde etkili olsa da vücudun diğer bölgelerini de etkileyebilir. Diğer romatizmal hastalıklardan farklı olarak, fibromiyalji, fiziksel muayenede gözle görülür bir klinik belirtiyi kendini göstermez. Fiziksel muayenede, yalnızca belirli bölgelerde (hassas noktalar) basınca karşı artmış bir duyarlılık fark edilir. Ancak, bu bölgeler genellikle FM'si olmayan kişilerde de diğer vücut bölgelerine göre daha hassas olabilir (Gracely ve ark., 2003). Fibromiyaljinin temel özellikleri, ağrının baştan ayağa tüm vücudu etkileyebilmesidir. Fibromiyalji hastaları, ağrılarını tarif ederken pek çok farklı ifade kullanır ve bu ağrı genellikle nöropatik ağrıya benzeyen bir şekilde tanımlanır. Hastaların %20-30'u, genellikle ellerde, kolların veya gövdenin herhangi bir bölgesinde görülen ve karıncalanma ya da iğnelenme hissi olarak tarif edilen paresteziden şikâyet eder (Rehm ve ark., 2010). Ağrının türü, yeri ve şiddeti, çeşitli modüle edici faktörlere bağlıdır. Bu faktörler arasında en önemlileri; iş aktiviteleri, eşlik eden hastalıklar (örneğin, obezite) ve sıcaklık değişimleridir. Ayrıca, fiziksel veya zihinsel stres, ağrının şiddetlenmesiyle ilişkilendirilen önemli bir etkidir (Lacasse ve ark., 2016; Casale ve ark., 2019).

Fibromiyaljinin diğer iki en yaygın belirtisi, yorgunluk ve uyku bozukluklarıdır. Yorgunluk hem fiziksel hem de zihinsel olabilir. Yorgunluk derecesi kişiden kişiye değişiklik gösterir ve hafif bir halsizlikten, grip gibi viral hastalıklarda görülen tükenmişlik hissine kadar uzanabilir (Sandıkçı ve Özbalkan, 2015). Uyku problemleri, her türden uykusuzluk (insomnia) veya sık sık uyanmayı içerebilir. Dinlendirici olmayan uyku, fibromiyaljide özellikle yaygındır. Uyku süresi ve kalitesi normal olsa bile, fibromiyalji hastaları genellikle yeterince dinlenememiş olduklarını ifade ederler (Sandıkçı ve Özbalkan, 2015; Kleinman ve ark., 2014).

Diğer yaygın belirtiler arasında, FM hastalarında sıkça görülen bilişsel işlev bozuklukları (özellikle 'fibro-fog') ve hafıza sorunları yer alır. Bu belirtiler, fibromiyalji hastalarının yaşadığı en ciddi sorunlardan bazılarıdır. Depresyon, anksiyete, ağrı veya uyku problemleri gibi durumlar, bu bilişsel belirtileri olumsuz yönde etkileyebilir (Glass ve ark., 2009).

Baş ağrısı, migren geçmişi olup olmaksızın oldukça sıktır ve episodik migreni olan kişilerde de sıkça görülmektedir. Dispepsi (hazımsızlık), karın

ağrısı ve dönemsel kabızlık ve ishal gibi sindirim sorunları da yaygın belirtiler arasındadır. Birçok hastada, genitoüriner bozukluklar (idrar yolu enfeksiyonları olmaksızın idrar aciliyeti, dismenore veya vulvar vestibülit gibi) görülmektedir; bu durumlar, cinsel ilişki sırasında zorluklara yol açabilmektedir. Bir diğer yaygın belirti ise sertliktir; ancak, sabah sertliği genellikle 60 dakikayı geçmez (Sarzi-Puttini ve ark., 2020).

Otonom sinir sistemi bozuklukları, vücudun tüm bölgelerinde kendini gösterir ve hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. Hastalar, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, bulanık görme, ışığa duyarlılık (fotofobi) ve Raynaud fenomeni gibi şikayetler bildirmektedirler. Hastaların %30'undan fazlası, bacaklarında rahatsızlık ve bacaklarını sürekli hareket ettirme ihtiyacı (huzursuz bacak sendromu) hissetmektedirler. FM hastaları ayrıca, uzun süre ayakta kaldıktan sonra dengesizlik veya savrulma hissi de yaşamaktadırlar (Jones ve ark., 2009).

FM hastaları, psikolojik olarak baskın bir olumsuz duygu durumu ile tanımlanmaktadır. Bu psikolojik acı durumu, FM hastalarında sıkça görülen tam teşekküllü psikiyatrik bozukluklarla birlikte olabilir ve bu bozukluklar, hastaların yaşamlarını hatta sendromun şiddetini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Fibromiyalji hastalarında anksiyete bozukluklarının yaşam boyu prevalansı %60 olup, depresyon ise %14-36 arasında değişen oranlarda gözlenmektedir; bu oran sağlıklı bireylerde ise %6,6'dır (Kessler ve ark., 2003).

TEDAVİSİ

FM tedavisi esas olarak semptomların farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler ile yönetilmektedir (Sarzi-Puttini ve ark., 2020). FM'de farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri olarak, zihin-beden terapileri, yoga, tai chi, sanal gerçeklik, akupunktur, masaj terapisi ve düşük seviyeli lazer terapisi gibi uygulamalar kullanılmaktadır.

Fibromiyalji yönetiminde ilk ve önemli bir adım, hastaların durumlarını anlamalarını sağlamaktır. İlaç tedavisine başlamadan önce, hastalara fibromiyaljinin gerçek bir patolojik durum olduğu, bu durumun rahatsız edici ve kısıtlayıcı olabileceği, ancak ilerleyici olmadığı ve periferik doku hasarından kaynaklanmadığı net bir şekilde açıklanmalıdır. Hastalara, fibromiyaljiyi yönetmede kendilerinin aktif bir rol oynayacağı, yaşam kalitelerini artırmak için kendi yöntem ve yaklaşımlarını geliştirmelerinin önemli olduğu vurgulanmalıdır. Bu yaklaşım, kronik hastalıklar için önerilen “öz-yönetim” modelinin bir örneğidir. Fibromiyalji üzerinde stres, ruh hali ve uyku bozukluklarının önemli etkileri olduğu için hastaların iyi uyku düzeni sağlamayı öğrenmeleri, gevşeme teknikleri uygulamaları ve gerekirse psikiyatrik

danışmanlık gibi formal stres azaltma programlarına katılmaları teşvik edilmelidir (García-Ríos ve ark., 2019; Pearson ve ark., 2020).

FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ

FM hastaları genellikle hareketsiz bir yaşam tarzı sürdürmektedirler, bu da ek sağlık sorunları riskini artırmaktadır (Bidonde ve ark., 2017). Fiziksel aktivite ve egzersiz, FM tedavisinde önemli bir role sahiptir. Birçok çalışma, egzersizi ilaç kullanımını azaltmak için etkili bir yöntem olarak önermektedir. Ayrıca, düzenli egzersiz yapan bireylerin, sedanter bireylere göre daha iyi bir yaşam kalitesine sahip oldukları görülmektedir (Sauch Valmaña ve ark., 2020). Avrupa Romatizma Dernekleri Birliği (EULAR), egzersizi ağrı, fiziksel işlev ve genel iyilik hali üzerindeki olumlu etkileri, kolay erişilebilirliği, düşük maliyeti ve güvenlik endişelerinin olmaması nedeniyle şiddetle tavsiye etmektedir. Egzersiz tedavisi, FM tedavisinde önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir, çünkü ağrı şiddeti, uyku bozuklukları, yorgunluk ve depresyonu iyileştirmekte, yaşam kalitesini artırmaktadır. Fiziksel aktivite, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksı ve daha üst merkezlerin işlevlerini düzeltmektedir. Egzersiz, öğrenme, hafıza ve bilişsel işlemlerde rolü olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyini artırmaktadır. Ayrıca, kortikotropin salgılatıcı faktör salınımına yol açarak kronik ağrı bozukluklarını stabilize etmekte ve periferik nosiseptörlerden gelen girdiyi azaltmaktadır.

FM tedavisinde, germe egzersizleri, fiziksel işlevi ve ağrıyı iyileştirerek hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde artırırken, direnç egzersizi depresyon semptomlarını azaltmada etkilidir. Aerobik egzersizler, ağrı şiddeti, motor fonksiyonlarda artış, depresyon semptomlarında azalma, sağlamaktadır. Esneklik egzersizleri, kas gerginliğini azaltmak, eklem hareket açıklığını artırmak amacıyla önerilmektedir. Esneklik egzersizlerinin ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluklarını azaltmakta, yaşam kalitesini artırmaktadır. FM hastalarında sıklıkla kas gücü zayıftır, bu da fonksiyonel kapasitenin düşmesine neden olmaktadır. Kas güçlendirme egzersizleriyle yapılan çalışmalar, fiziksel işlev, ağrı, kas gücü ve duyarlılık gibi faktörlerde zayıf kanıtlar elde etmiştir. Bu sonuçlar, çalışmalardaki tedavi protokollerindeki farklılıklar nedeniyle değişkenlik göstermiştir (Jurado-Priego ve ark., 2024). EULAR aerobik ve direnç egzersizlerinin birbirine üstün olduğuna dair yeterli veri olmadığını belirtmektedir. Kara ve suda egzersizlerin eşit derecede etkili olduğu bildirilmektedir (Macfarlane ve ark., 2017). Aerobik egzersizler genellikle iyi tolere edilmektedir. Özellikle yürüyüş gibi aerobik egzersizler önerilmektedir (Bidonde ve ark., 2017). Aerobik egzersiz (örneğin nordik yürüyüş) genel

yorgunluğu ve uzun süreli fiziksel yorgunluğu azaltmaktadır (Garijo ve ark., 2022).

Araştırmalar, orta ile yüksek yoğunluktaki direnç egzersizlerinin FM’li kadınlarda kas fonksiyonunu, ağrıyı, hassasiyeti ve gücü iyileştirdiğini göstermektedir. Dengeli bir egzersiz programı, komorbidite riskini azaltmaya ve daha aktif bir yaşam tarzını teşvik etmeye yardımcı olmaktadır (Busch ve ark., 2013). Su içi egzersizler, FM semptomlarını iyileştirmekte ve hastaların genel sağlık durumunu olumlu yönde etkilemektedir (Bidonde ve ark., 2014). Su ortamında yapılan hareketler, suyun ısısı ve kaldırma gücü sayesinde eklemler üzerindeki baskıyı hafifletir, bu da kronik ağrısı olan hastalar için faydalıdır (López-Rodríguez ve ark., 2012). Suda fizyoterapi, genellikle 32-33°C arasında ısıtılmış suyla yapılır ve FM tedavisinde etkili bir yöntem olarak önerilmektedir. Suyu batarken, ağrıya neden olan uyarılarla birlikte diğer duyuşsal uyarılar da devreye girer, bu da ağrının azalmasına yardımcı olur (Santos ve ark., 2020). Suyun FM tedavisinde olumlu etkileri, vazodilatasyon, endorfin salgılanmasıyla ağrılarda azalma, kasların beslenmesi ve oksijen alımındaki artışla açıklanabilir. Ayrıca sıcak suyun sağladığı rahatlama, kaslardaki gerilmeyi azaltır ve kan dolaşımını iyileştirmektedir (López-Rodríguez ve ark., 2012). Bu tür egzersizler aynı zamanda FM hastalarının özgüvenini artırmaktadır (Santos ve ark., 2020; Bidonde ve ark., 2014).

Tai chi, qigong ve yoga, FM hastaları tarafından giderek daha fazla tercih edilen alternatif egzersizlerdir. Bu egzersizler, fiziksel hareketlerin zihinsel rahatlama ve nefes alma teknikleriyle birleştiği terapilerdir. FM tedavisinde bu egzersizler, uyku, yorgunluk, depresyon, ağrı ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme sağladığı ve geleneksel egzersizlere daha az uyum gösteren hastalar için umut verici bir alternatif olabileceği öne sürülmektedir (Wang ve ark., 2018). Pilates, genel vücut esnekliğini, duruşu ve merkez kas gücünü iyileştirmeyi hedeflemektedir. Pilates uygulaması, FM hastalarında da ağrıyı azaltmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır.

REFERANSLAR

- Adams, N., McVeigh, J. G., Cuesta-Vargas, A., & Abokdeer, S. (2023). Evidence-based approaches for the management of fibromyalgia syndrome: A scoping review. *Physical Therapy Reviews*, 28(1), 1–17. <https://doi.org/10.1080/10833196.2023.2174238>
- Bair, M. J., & Krebs, E. E. (2020). Fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, 172(ITC33–ITC48). <https://doi.org/10.7326/AITC202003170>
- Bidonde, J., Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Kim, S. Y., Góes, S. M., ... & et al. (2017). Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD012700. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012700>
- Bidonde, J., Busch, A. J., Webber, S. C., Schachter, C. L., Danyliw, A., Overend, T. J., ... & et al. (2014). Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(10), CD011336. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011336>
- Busch, A. J., Webber, S. C., Richards, R. S., Bidonde, J., Schachter, C. L., Schafer, L. A., ... et al. (2013). Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(12), CD010884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010884>
- Buskila, D., Atzeni, F., & Sarzi-Puttini, P. (2008). Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity Reviews*, 8(1), 41–43. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.009>
- Casale, R., Sarzi-Puttini, P., Botto, R., Alciati, A., Batticciotto, A., Marotto, D., & Torta, R. (2019). Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(Suppl. 116 (1)), S-105.
- Diatchenko, L., Fillingim, R. B., Smith, S. B., & Maixner, W. (2013). The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(6), 340–350. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.88>
- García Ríos, M. D. C., Navarro Ledesma, S., Tapia Haro, R. M., Toledano-Moreno, S., Casas Barragán, A., Correa Rodríguez, M., & Aguilar Ferrandiz, M. E. (2019). Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review.
- Garip, Y., Öztaş, D., & Güler, T. (2016). Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life. *Agri: The Journal of the Turkish Society of Algology*, 28(4), 165–170. <https://doi.org/10.5505/agri.2016.76055>
- Garijo, I. H., Del Barrio, S. J., Gómez, T. M., de la Fuente, R. M., & Laita, L. C. (2022). Effectiveness of non-pharmacological conservative therapies in

- adults with fibromyalgia: A systematic review of high-quality clinical trials. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 35(1), 3–20. <https://doi.org/10.3233/BMR-200282>
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: A convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35(2), 299–311. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.06.002>
- Gracely, R. H., Grant, M. A., & Giesecke, T. (2003). Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17(4), 593–609. [https://doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00038-7](https://doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00038-7)
- Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>
- Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. (2018). Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(1), 53–62. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/whauser>
- Häuser, W., Brähler, E., Wolfe, F., & Henningsen, P. (2014). Patient Health Questionnaire 15 as a generic measure of severity in fibromyalgia syndrome: Surveys with patients of three different settings. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(4), 307–311. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.02.007>
- Häuser, W., Zimmer, C., Felde, E., & Köllner, V. (2008). What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association. *Schmerz*, 22(2), 176–183. <https://doi.org/10.1007/s00482-008-0639-9>
- Jones, K. D., Horak, F. B., Winters-Stone, K., Irvine, J. M., & Bennett, R. M. (2009). Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *Journal of Clinical Rheumatology*, 15(1), 16–21. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318190f991>
- Jurado-Priego, L. N., Cueto-Ureña, C., Ramírez-Expósito, M. J., & Martínez-Martos, J. M. (2024). Fibromyalgia: A review of the pathophysiological mechanisms and multidisciplinary treatment strategies. *Biomedicines*, 12(7), 1543. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071543>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Kleinman, L., Mannix, S., Arnold, L. M., Burbridge, C., Howard, K., McQuarrie, K., ... & Wohlrreich, M. M. (2014). Assessment of sleep in

- patients with fibromyalgia: Qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12, 111. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0111-6>
- Lacasse, A., Bourgault, P., & Choinière, M. (2016). Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: A substantial societal burden. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17, 168. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1008-4>
- López-Rodríguez, M. M., Castro-Sánchez, A. M., Fernández-Martínez, M., Matarán-Penarrocha, G. A., & Rodríguez-Ferrer, M. E. (2012). Comparison between aquatic-biodanza and stretching for improving quality of life and pain in patients with fibromyalgia. *Atención Primaria*, 44(11), 641–649. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2012.03.002>
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., ... & Choy, E. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Maugars, Y., Berthelot, J. M., Le Goff, B., & Darrieutort-Laffite, C. (2021). Fibromyalgia and associated disorders: From pain to chronic suffering, from subjective hypersensitivity to hypersensitivity syndrome. *Frontiers in Medicine*, 8, 666914. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.666914>
- Montoro, C. I., & Galvez-Sánchez, C. M. (2022). The mediating role of depression and pain catastrophizing in the relationship between functional capacity and pain intensity in patients with fibromyalgia. *Behavioural Neurology*, 2022, 9770047. <https://doi.org/10.1155/2022/9770047>
- Pearson, J., Bussey, L., Cleary, S., Taylor, D., & Price, J. (2020). Fibromyalgia self-management: Mapping the behaviour change techniques used in a practice-based programme. *Musculoskeletal Care*, 18(4), 372–382. <https://doi.org/10.1002/msc.1478>
- Rehm, S. E., Koroschetz, J., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tölle, T. R., ... & Baron, R. (2010). A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: Subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology*, 49(6), 1146–1152. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq081>
- Sandıkçı, S. C., & Özbalkan, Z. (2015). Fatigue in rheumatic diseases. *European Journal of Rheumatology*, 2(3), 109–113. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0049>
- Santos, J. M., Ribeiro, V. G. C., Flor, J., Carvalho, M. M., Vitorino, D. F. M., & Lacerda, A. C. R. (2020). Fisioterapia aquática: Uma intervenção para

- mulheres com fibromialgia. *Experiências em Extensão*, 25(2), 103–112.
<https://doi.org/10.15210/ee.v25i2.18158>
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(11), 645–660.
<https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>
- Sauch Valmaña, G., Vidal-Alaball, J., Poch, P. R., Peña, J. M., Panadés Zafra, R., Cantero Gómez, F. X., ... & Llorens-Vernet, P. (2020). Effects of a physical exercise program on patients affected with fibromyalgia. *Journal of Primary Care & Community Health*, 11, 2150132720965071.
<https://doi.org/10.1177/2150132720965071>
- Sommer, C., Häuser, W., Alten, R., Petzke, F., & Späth, M. (2012). Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome. *Schmerz*, 26(3), 259–267.
<https://doi.org/10.1007/s00482-012-1169-8>
- Topbaş, M., Çakırbay, H., Güleç, H., Akgöl, E., Ak, İ., & Can, G. (2005). The prevalence of fibromyalgia in women aged 20–64 in Turkey. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 34(2), 140–144.
<https://doi.org/10.1080/03009740510026818>
- Wang, C., Schmid, C. H., Fielding, R. A., Harvey, W. F., Reid, K. F., Price, L. L., ... & McAlindon, T. (2018). Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: Comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ*, 360, k851. <https://doi.org/10.1136/bmj.k851>
- Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2014). Fibromyalgia and physical trauma: The concepts we invent. *Journal of Rheumatology*, 41(8), 1737–1745. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131476>

3. Bölüm

Süt ve Süt Ürünlerinde *Salmonella* Varlığının Değerlendirilmesi

Hasan Enver BİLGİR¹
Gürkan UÇAR²

Bu çalışmada Ankara ve Konya'da tüketime sunulan süt ve süt ürünlerinde *Salmonella* spp. varlığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla süpermarketlerde ve semt pazarlarında satışa sunulan çiğ inek sütü, süt tozu, tereyağı, beyaz peynir, peynir altı suyu tozu ve dondurma numunelerinden her birinden 40 adet numune alınarak *Salmonella* spp. kontaminasyonu yönünden incelenmiş ve elde edilen sonuçların Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği hükümlerine uygun olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Analizler sonucunda çiğ süt örneklerinin %12,5'inde, tereyağı örneklerinin %2,5'inde, beyaz peynir örneklerinin %2,5'inde *Salmonella* spp. varlığı saptanmıştır. Süt tozu, peynir altı suyu tozu ve dondurma numunelerinde ise kontaminasyona rastlanılmamıştır.

Elde edilen bulgular sonucunda *Salmonella* spp. kontaminasyonu tespit edilen gıdaların mikrobiyolojik yönden kalitesiz ve halk sağlığı açısından tehdit oluşturan özellikte olduğu, kontaminasyon tespit edilmeyen gıdaların ise mikrobiyolojik yönden kaliteli olduğu ve halk sağlığı açısından herhangi bir risk unsuru taşımadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle insani tüketime sunulan tüm gıda maddelerinin üretimden tüketime kadar tüm aşamalarda hijyen kurallarına uyulması, gıda üretiminin her hattında görev alan personelin eğitime önem verilmesi, satış yerlerinin denetim sıklığının artırılması ve insanların bilincinin artırılması önem arz etmektedir.

1. GİRİŞ

Dünyada her yıl ortalama 155.000 insanın ölümüne yol açan yaklaşık 94 milyon *Salmonella* gastroenterit vakası görüldüğü ve bu vakaların % 85'ine

¹ Dr. Vet. Hek. Hasan Enver BİLGİR, Ankara İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, ORCID ID:0000-0002-5938-9335

² Prof. Dr. Gürkan UÇAR, Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, ORCID ID:0000-0002-6774-5790

Yazar Notu: Bu bölüm ilk yazarın 746287 tez numarasına sahip " Bazı hayvansal gıdalarda *Salmonella* spp. varlığının araştırılması" başlıklı doktora tezinden özetlenmiştir.

denk gelen yaklaşık 80 milyonluk kısmını gıda kaynaklı *Salmonella* enfeksiyonlarının oluşturduğu ifade edilmektedir (Gıda Güvenliği Derneği 2013). *Salmonella* kaynaklı gıda enfeksiyonları tüm dünyada oldukça yaygın hale gelmiş olup birçok ülkede tüm gıda kaynaklı enfeksiyonlar ve intoksikasyonlar içerisinde ya ilk sırada ya da ikinci sırada yer almaktadır. *Salmonella* bakterileri hemen hemen her türden gıdayı kontamine edebilmekte olup kontaminasyonun ilk sırasında hayvansal gıdalar yer almaktadır. Özellikle kanatlı etleri başta olmak üzere beyaz ve kırmızı et, süt ve yumurta ile bunlardan hazırlanan ve yeterli ısıl işlem görmemiş ürünler işaret edilmektedir. Ayrıca kabuklu su ürünleri, krema, puding, çeşitli soslar risk taşıyan önemli gıdalar arasındadır (Erol 2007, Telli ve ark 2022). Hayvansal ürünlerin yanı sıra sebze ve meyveler de kontaminasyon açısından risk altında olup son yıllarda badem, domates, kavun ve lahana gibi gıdalarla ilişkili salgınlar da raporlanmıştır. Bu durumun *Salmonella* ile enfekte olmuş dışkı, temas ya da kontamine su ile sulama sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (Gıda Güvenliği Derneği 2013). Epidemiyolojik çalışmalar *Salmonella* kaynaklı gıda enfeksiyonların, primer kontaminasyondan ziyade gıda üretim ve işleme hattı ile paketlenme, nakil ve soğuk zincirde meydana gelen sorunlardan kaynaklandığını göstermektedir (Erol 2007). Zengin besin içeriği, sindiriminin kolay olması ve organizmanın gelişiminde büyük pay sahibi olması sütün temel besin maddesi olarak kabul edilmesini sağlar. Sütün sahip olduğu bu özellikler patojen mikroorganizmaların gelişimi açısından da gayet elverişli bir ortam sağlamaktadır. Normal koşullarda sağlıklı bir hayvandan sağılan süt, steril olarak kabul edilmektedir. Ancak gerek sağım işlemi sırasında gerekse sonrasında mikroorganizma kontaminasyonu söz konusu olmaktadır (Metin 1996). Süt ve süt ürünleri ifadesi geniş bir ürün yelpazesini ifade etmektedir. Her ne kadar koyun, keçi, manda gibi çeşitli çiftlik hayvanlarından da elde edilmekte olsa da süt denilince akla inek sütü gelmektedir. Genel olarak diğer süt çeşitleri elde edildikleri hayvanların adıyla anılmaktadır (Tekinşen ve Tekinşen 2005). Çiftlik hayvanlarından elde edilen sütlere birtakım teknolojik işlemler uygulanması sonucunda meydana gelen yoğurt, peynir, tereyağı, dondurma vb. ürünler “süt ürünü” olarak tanımlanmaktadır (Anonim 2019a). Süt ve süt ürünleri *Salmonella* kaynaklı besin zehirlenmeleri açısından yüksek riskli gıda maddeleri arasında gösterilmektedir (Erol 2007). Bu ürünlerde geçmişte çok önemli salmonellozis vakaları yaşanmış olup bazı vakalar oldukça ciddi boyutlara ulaşmış ve yüzlerce hatta binlerce insanı etkisi altına almıştır. Bu derece önemli salgınlardan bazıları Tablo 1.1’de gösterilmektedir.

Tablo 1.1 Süt ve süt ürünlerinde *Salmonella* kaynaklı geçmişte yaşanan bazı önemli salgınlar (Öz ve ark 2014).

Yıl	Lokasyon	Kaynak	Hastalanan	Ölen
1967	ABD	Dondurma	1790	0
1981	İskoçya	Çiğ Süt	654	2
1984	Kanada	Çeddar Peyniri	1500	2
1985	ABD	Pastörize Süt	16.284	7
1994	ABD	Dondurma	224.000	0

Alınan türlü tedbirlere rağmen gıda kaynaklı *Salmonella* vakalarına sürekli yenileri eklenmektedir. Öyle ki AB düzeyinde raporlanan süt ve süt ürünleri kaynaklı salgınların % 37,7'si *Salmonella* ile ilişkilendirilmiştir (EFSA 2016). Ülkemizde de bu konu hakkında sıkı tedbirler alınmıştır. Bu bağlamda 29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren “Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği” hükümleri doğrultusunda tüm süt ve süt ürünlerinde *Salmonella* varlığına izin verilmemekte ve sıfır tolerans olarak ifade edilmektedir.

1.1. Çiğ süt

27.04.2017 tarih ve 30050 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Çiğ Sütün Arzına Dair Tebliğ hükümlerine göre çiftlik hayvanlarının meme bezlerinden salgılanan, 40 °C'nin üzerinde ısıtılmamış veya eşdeğer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş süt "çiğ süt" olarak tanımlanmaktadır. Süt, zengin içeriği göz önüne alındığında Ca ve P gibi mineraller ile B2 vitamini yönünden zengindir ayrıca yüksek kaliteli protein kaynağıdır (Tekinşen ve Tekinşen 2005).

Çiğ süt zengin içeriği sebebi ile mikrobiyel kontaminasyona karşı dayanıksızdır ve içme sütü olarak kullanılmamalıdır. 27.02.2019 tarih ve 30699 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği hükümlerine göre pastörizasyon, yüksek sıcaklıkta pastörizasyon, UHT veya sterilizasyon işlemlerinden biri uygulanarak elde edilen ve başka bir işleme gerek kalmadan tüketime sunulan süt "içme sütü" olarak tanımlanmaktadır. Bu bağlamda *Salmonella* başta olmak üzere patojen kontaminasyonunu ve gelişimini önlemek adına sütün ısıl işleminden geçirilerek tüketime sunulması gerekmektedir. Bazı araştırmacıların çiğ sütte *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.2.'de verilmiştir.

Tablo 1.2. Çiğ sütte *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırcı	Yer/Zaman	Numune Sayısı ve Türü	Sonuç
Tesfaw ve ark.	Etiyopya/2013	24 Belirtilmemiş	3 pozitif
Ahmed ve Shimamoto	Mısır/2014	240 inek, 240 manda	12 pozitif
Kaushik ve ark.	Hindistan/2014	142 inek	11 pozitif
Lubote ve ark.	Tanzanya/2014	75 Belirtilmemiş*	28 pozitif
Durmaz ve Ardıç	Şanlıurfa/2017	250 inek	0 pozitif
Acaröz ve ark.	Afyon/2018	100 manda	2 pozitif
Pamuk ve Sırken	Orta Ege Bölgesi/2018	25 inek**	0 pozitif

* Küçük çaplı üreticiler, sokak satıcıları ve mandıralardan alınmıştır.

** Pastörize süt kullanılmıştır.

1.2. Süt tozu

Süt tozu, sütün kurutma işlemi ile suyunun alınması prensibine dayanan bir işlemdir ve bu sayede sütün raf ömrünün uzatılması amaçlanır (Tekinşen ve Tekinşen 2005). 12.04.2005 tarih ve 25784 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi Koyulaştırılmış Süt ve Süt Tozu Tebliği hükümlerine göre süt tozu yağlı, yağı kısmen veya tamamen alınmış süttten, kremadan veya bu ürünlerin karışımından suyun uzaklaştırılması ile elde edilen ve son üründe nem içeriğinin ağırlıkça en fazla % 5 oranında olduğu katı ürünü ifade etmektedir. İlgili mevzuat hükümlerine göre yağsız, yarım yağlı, tam yağlı ve yüksek yağlı olmak üzere dört çeşit süt tozu bulunmaktadır. Süt tozu düşük a_w değerine sahip olması nedeniyle mikroorganizma kontaminasyonuna karşı daha dirençlidir. Bazı araştırmacıların süt tozlarında *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.3.'te verilmiştir.

Tablo 1.3. Süt tozunda *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırcı	Yer/Zaman	Numune Sayısı	Sonuç
Ahmed ve Anwar	Bangladeş/2006	55	0 pozitif
Yan ve ark.	Çin/2010	36	0 pozitif
Bahçeci ve ark.	İstanbul/2018	5	0 pozitif

1.3. Tereyağı

Tereyağı, krema veya yoğurttan fiziksel yolla elde edilen ve içerisinde süt yağı haricinde yağ bulundurmeyen süt ürünü olarak tanımlanmaktadır (Tekinşen ve Tekinşen 2005). Ayrıca 12.04.2005 tarih ve 25784 sayılı Resmi

Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi, Tereyağı, Diğer Süt Yağı Esaslı Sürülebilir Ürünler ve Sade Yağ Tebliği hükümlerine göre tereyağı ağırlıkça en az % 80, en fazla % 90 oranında süt yağı, en fazla % 2 oranında yağsız süt kuru maddesi ve en fazla % 16 oranında su içeriğine sahip ürün olarak tanımlanmaktadır.

Tereyağı yapısı özelliğiyle fazla miktarda yağ az miktarda su ve tuz ihtiva eder ki bu durum çeşitli mikroorganizmalar için elverişli bir ortamın sağlanması anlamına gelmektedir. Lipolitik ve psikrofilik bakterileri başta olmak üzere çeşitli mikroorganizmaların etkisinden söz edilebilmektedir (Tekinşen ve Tekinşen 2005). *Salmonella* bakterilerinin kaynağı sağlıklı veya hasta insan ve diğer omurgalı hayvanların boşaltım sistemleri olduğu için çeşitli yollarla kontaminasyon riski her zaman mevcuttur (Halkman ve ark 1994). Bazı araştırmacıların tereyağında *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.4.'te verilmiştir.

Tablo 1.4. Tereyağlarında *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırmacı	Yer/Zaman	Numune Sayısı ve Türü	Sonuç
Oktay ve ark.	İstanbul/2006	42	0 pozitif
Idoui ve ark.	Cezayir/2013	13	0 pozitif
Tesfaw ve ark.	Etiyopya/2013	96	1 pozitif
Çetin ve ark.	Kırklareli/2015	6	0 pozitif
Yıldırım ve Bıçakçı	Antalya/2018	1*	1 pozitif
İpek	Çanakkale/2020	45	0 pozitif

* Toplanan 1350 numunedan sadece 1 tanesi tereyağı olarak kayıtlara geçmiştir.

1.4. Beyaz peynir

08.02.2015 tarih ve 29261 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliği hükümlerine göre beyaz peynir; hammaddenin peynir mayası kullanılarak pıhtılaştırılması ile elde edilen teleminin, tekniğine uygun olarak işlenmesiyle üretilen, üretim aşamalarındaki farklılıklara göre taze veya olgunlaştırılmış olarak tanımlanabilen, çeşidine özgü karakteristik özellikler gösteren salamuralı peyniri olarak tanımlanmaktadır. Genel manada ise süt, krema, yağsız veya kısmen yağı alınmış süt, yayık altı ayranı veya bu ürünlerinin karışımının pıhtılaştırılmasını takiben süzülmesi ile elde edilen olgunlaştırılmış ürün olarak tanımlanmaktadır (Tekinşen ve Tekinşen 2005). Dünya üzerinde oldukça fazla çeşidi olan peynir üretiminde başı ABD, Almanya, Fransa, İtalya ve Hollanda çekmektedir. Bu ülkeler dünya

çapındaki peynir üretiminin yaklaşık % 54'ünü gerçekleştirmektedirler. Ülkemizde ise dünya çapındaki peynir üretiminin yaklaşık % 1'i gerçekleştirilmektedir. Çeşitli kaynaklara göre dünyada 4000'e yakın peynir çeşidi olduğu ifade edilirken Türkiye'de 193 çeşit peynirin üretildiği ifade edilmektedir. Üretilen peynirlerde manda, koyun ve keçi sütü de kullanılsa da en büyük pay inek sütüne aittir. Dünya çapında üretilen peynirlerin % 90'ından fazlasında inek sütünün kullanıldığı bildirilmektedir (Aras 2015). Peynir yapısı ve içerdiği zengin besin içeriği nedeniyle mikrobiyel gelişim için elverişli bir gıda maddesi olup *Salmonella* kontaminasyonu açısından her zaman riskli gıda maddeleri arasında gösterilmektedir. Bazı araştırmacıların beyaz peynirlerde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.5.'de verilmiştir.

Tablo 1.5. Beyaz peynirlerde *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırmacı	Yer/Zaman	Numune Sayısı	Sonuç
Akkaya ve Alisharlı	Afyon/2006	100	2 pozitif
Tesfaw ve ark.	Etiyopya/2013	96	3 pozitif
Ahmed ve Shimamoto	Mısır/2014	120	1 pozitif
Göksoy ve Elmas	Aydın/2014	20	0 pozitif
Soyer ve ark.	Şanlıurfa/2014	24	4 pozitif
Çetin ve ark.	Kırklareli/2015	40	0 pozitif
Domenech ve ark.	İspanya/2015	289	0 pozitif
Doosti ve ark.	İran/2015	200	34 pozitif
Gökmen ve ark.	Balıkesir/2016	50	0 pozitif
Pamuk ve Sırıken	Orta Ege Bölgesi/2018	25	15 pozitif
Atabey	Tekirdağ/2020	120	0 pozitif

1.5. Peynir altı suyu tozu

Peynir yapımı sırasında kazein ve yağın ayrıştırılması sonrasında geride kalan sıvı bileşimin toz haline getirilmiş şekli peynir altı suyu tozu olarak ifade edilmektedir (Anonim 2021b). Bu tabirin yanı sıra 08.02.2015 tarih ve 29261 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliği hükümlerinde ise pıhtı kesimi sonrasında pıhtıdan ayrılan ve teleme dışında kalan sıvı yan ürün **peynir altı suyu**, peyniraltı suyundan suyun uzaklaştırılmasıyla elde edilen ve son ürünlerdeki nem içeriğinin ağırlıkça en fazla % 5 oranında olduğu toz ürün ise **peynir altı suyu tozu** olarak tanımlanmaktadır.

Peynir altı suyu tozu oldukça zengin bir içeriğe sahiptir. Yapısında laktoalbumin ve laktoglobulin gibi önemli proteinleri bulundurmasının yanında

laktoz, yağ, vitamin ve mineral içeriği bakımından da zengin bir bileşime sahiptir. Geniş bir kullanım alanı olan peynir altı suyu tozu, gıda sektöründe öncelikli olarak besin maddelerine lezzet verme amacı ile kullanılmaktadır. Özellikle çeşitli çeşniler ile hazır çorbalarda, pizza, makarna, kurabiye ve bisküvi yapımında kullanım alanı bulmaktadır (Anonim 2021b). Ayrıca bebek mamalarında içerik zenginleştirici ve allerjilerin önlenmesinde de önemli rol oynayan peynir altı suyu tozu bağırsak kanseri olan hastaların beslenmesinde de tercih edilen bir üründür. Tüm bunların yanı sıra obezite hastalarının kontrollü kilo kayıplarını sağlamak, aids hastalarında kilo kaybını önlemek, yara iyileşmesine katkı sağlamak gibi önemli amaçlarla da kullanılmaktadır. Peynir altı suyu tozunun bazı versiyonlarında % 90'a varan protein içeriğine rastlanılmaktadır. Bu tür tozlarda kolesterol ve laktoza neredeyse rastlanılmamakta olup zengin protein içeriği sayesinde kas yapıcı özelliğinden yararlanılarak sporcu beslenmesinde de tercih edilen bir ürün olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte vegan diyetlerinde de sıkça tercih edildiği bildirilmektedir (Anonim 2020b). İnsan gıdası olarak kullanılmasının yanında melas ve soya unu ile birleştirilerek hayvan yemlerinde de peyniraltı suyu tozu kullanımı bildirilmektedir. Peynir altı suyu, sütün işlenmesinden sonra elde edilen bir ürün olduğu doğrudan doğaya bırakıldığında meydana getireceği kirlilik ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. İçerdiği bol miktarda organik madde mikroorganizmalar için önemli bir kaynaktır. Bu sebeple peynir altı suyunun ya doğrudan ya da toz haline işlenerek kullanımı hem ekonomik kaybın hemde potansiyel çevre kirliliğinin engellenmesinde oldukça hayatidir (Yıldırım ve Güzeler 2013). Peynir altı suyu tozu içerdiği yüksek organik bileşikler açısından mikroorganizmalar açısından önemli bir kaynak olsa da düşük aw değeri sayesinde diğer gıda maddelerine göre kontaminasyona daha dirençlidir.

1.6. Dondurma

Dondurma başlıca yağ, yağsız süt kuru maddesi, stabilizatör, emülgatör, şeker ile duruma göre lezzet ve renk veren maddelerden meydana gelen karışımın farklı düzeylerde işlenmesiyle meydana gelen kompleks bir ürün olup içerdiği karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineraller yönünden oldukça zengin bir gıda maddesidir (Tekinşen ve Tekinşen 2005). Bu tabire ek olarak 13.01.2005 tarih ve 25699 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Türk Gıda Kodeksi Dondurma Tebliği hükümlerine göre ise içinde tat ve çeşidine göre süt ve/veya süt ürünlerini, içme suyu, şeker ve izin verilen katkı maddelerini bulunduran, istenildiğinde salep, yumurta ve/veya yumurta ürünleri, aroma maddeleri ve çeşni maddeleri gibi bileşenleri içeren, henüz dondurulmamış haldeki karışım ürünü **dondurma karışımı** olarak tanımlanmakta olup

dondurma karışımının pastörizasyon sonrası, tekniğine uygun olarak işlenmesi ve dondurulması ile elde edilen, yumuşak halde ya da sertleştirildikten sonra tüketime sunulan ürün ise **dondurma** olarak tanımlanmaktadır. İlk iki gruba dahil olan dondurma çeşitleri ülkemizde üretilen çeşitlerin neredeyse tamamını, yeryüzünde üretilenlerin ise %80-90 kadarını meydana getirmektedir (Anonim 2011b). Türk Gıda Kodeksi Dondurma Tebliğinde ise dondurmalar sade, meyveli, maraş usulü ve maraş dondurmaları olmak üzere 4 gruba ayrılmışlardır. Dondurma üretiminde en önemli kuru madde kaynakları yağsız süt tozu, yağsız süt ve koyulaştırılmış yağsız süt tozudur (Anonim 2011b). Ayrıca yağ, şeker ve su ile birlikte çeşitli maddelerin de (emülgatör, stabilizatör, renk ve lezzet vericiler) kullanılması gerekmektedir (Tekinşen ve Tekinşen 2005). Dondurma sıklıkla sıcak zamanlarda tüketilen bir gıda maddesidir ve ortamın sıcaklığı nedeniyle mikrobiyel kontaminasyon riski yüksektir. Ayrıca yapımı sırasında hatalı ısıtma işlem uygulamaları, kontamine ürün ve katkı maddesi kullanımı, ekipman ve personel hijyeninde eksiklikler gibi unsurlar her zaman kontaminasyon riskine neden olmaktadır (Aksoy ve ark 2013). Bazı araştırmacıların dondurmada *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yaptığı araştırmalar Tablo 1.6.'da verilmiştir.

Tablo 1.6. Dondurmalarda *Salmonella* varlığı üzerine son yıllarda yapılan bazı araştırmalar.

Araştırmacı	Yer/Zaman	Numune Sayısı	Sonuç
Ağaoğlu ve Alemdar	Van/2004	75	13 pozitif
Ahmed ve ark.	Pakistan/2009	20	3 pozitif
Ambiliy ve Beena	Hindistan/2012	27	1 pozitif
Aksoy ve ark.	Kars/2013	50	0 pozitif
Domenech ve ark.	İspanya/2015	376	0 pozitif
Effimia	Yunanistan/2015	127	0 pozitif
Çubukçı ve Atasever	Erzurum/2017	75	0 pozitif

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Numunelerin toplanması

Bu projede numune olarak tüketime hazır halde satışa sunulmuş çiğ süt, süt tozu, tereyağı, beyaz peynir, peynir altı suyu tozu, dondurma gıda maddesi kullanılmıştır.

Numuneler Ankara ve Konya'da faaliyet gösteren süpermarketlerden, kasaplardan ve pazarlardan temin edilmiş olup her ürün için 40 adet numune incelenmiştir. Toplanan numuneler soğuk zincir koşullarına dikkat edilerek en kısa sürede ve aseptik şartlar altında laboratuvara ulaştırılmıştır.

2.2. Mikrobiyolojik Analizler

Analizler Türk Standartları Enstitüsü tarafından Nisan 2017'de yayımlanan “TS EN ISO 6579-1” hükümleri doğrultusunda “Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği” hükümleri göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. İlgili yönetmelik hükümleri doğrultusunda *Salmonella spp.* patojenlerinin 25 g/ml gıda numunelerinde bulunmasına izin verilmemekte olup analizler var/yok şeklinde sonuçlandırılmıştır.

3. BULGULAR

Bu araştırmada Ankara ve Konya'dan eşit sayıda olacak 2021 yılı içerisinde tüketime sunulan çeşitli çeitli süt ürünlerinden (çiğ süt, süt tozu, tereyağı, beyaz peynir, peynir altı suyu tozu ve dondurma) alınan gıda örnekleri *Salmonella spp.* varlığı yönünden incelenmiştir.

3.1. Süt ve Süt Ürünlerinde *Salmonella spp.* Varlığının İncelenmesi

Bu grupta bulunan gıda maddelerinden (çiğ süt, süt tozu, beyaz peynir, peynir altı suyu tozu, dondurma, tereyağı) 40'ar adet olmak üzere toplamda 240 adet numune toplanmıştır. Numuneler her iki ilden de 120'şer adet olacak şekilde alınmış olup her gıda maddesi çeşidi için il bazında 20'şer adet numune tedariki sağlanmıştır. Toplanan numunelerin analizleri sonrasında toplam 7 adet numunede (5 çiğ süt, 1 beyaz peynir, 1 tereyağı) *Salmonella spp.* kontaminasyonu tespit edilmiş olup kontaminasyon oranı % 2.91, olarak belirlenmiştir. İncelenen numunelere ait analiz sonuçları Tablo 3.1'de, ürün bazlı oransal dağılımları ise Şekil 3.1'te gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Süt ve süt ürünlerinde tespit edilen *Salmonella spp.* sonuçları.

Gıda Maddesi	Numune Sayısı	Pozitif Numune Sayısı	Oran (%)
Çiğ Süt	40	5	12,5
Süt Tozu	40	0	0
Beyaz Peynir	40	1	2,5
Peynir Altı Suyu	40	0	0
Tozu			
Dondurma	40	0	0
Tereyağı	40	1	2,5

Numuneler temin edilirken süpermarketler ve pazarlardan yararlanılmıştır. Temin sürecinde mümkün olduğunca eşit oranda numune alınmasına dikkat edilmiş olup süt tozu ve peynir altı suyu tozu haricindeki tüm numuneler yarı yarıya olacak şekilde süpermarketler ve pazarlardan temin edilmiştir. Süt tozu ve

peynir altı suyu tozu numunelerinin temininde üreticiler ve toptancılardan numune alınmış kapalı paketlerde bulunan ürünler tercih edilmemiştir. Numuneler her iki şehirden de eşit sayıda olacak şekilde temin edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda tespit edilen sonuçlar Ankara için Tablo 3.2.'de, Konya için ise Tablo 3.3.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Ankara'da satışa sunulan süt ve süt ürünlerinde tespit edilen *Salmonella spp.* sonuçları.

Gıda Maddesi	Numune Sayısı	Pozitif Numune Sayısı	Oran (%)
Çiğ Süt	20	2	10
Süt Tozu	20	0	0
Beyaz Peynir	20	1	5
Peynir Altı Suyu Tozu	20	0	0
Dondurma	20	0	0
Tereyağı	20	0	0

Tablo 3.3. Konya'da satışa sunulan süt ve süt ürünlerinde tespit edilen *Salmonella spp.* sonuçları.

Gıda Maddesi	Numune Sayısı	Pozitif Numune Sayısı	Oran (%)
Çiğ Süt	20	3	15
Süt Tozu	20	0	0
Beyaz Peynir	20	0	0
Peynir Altı Suyu Tozu	20	0	0
Dondurma	20	0	0
Tereyağı	20	1	5

Tablolardan da görüldüğü üzere her iki şehirden de toplamda 120'şer adet olacak şekilde alınan süt ve süt ürünleri numunelerinden Ankara'da 3, Konya'da 4 olmak üzere toplam 7 adet ürünün *Salmonella spp.* yönünden kontamine olduğu tespit edilmiştir. Ankara'dan temin edilen süt tozu, peynir altı suyu tozu, dondurma ve tereyağı numuneleri ile Konya'dan temin edilen süt tozu, beyaz peynir, peynir altı suyu tozu ve dondurma numunelerinde kontaminasyona rastlanmamıştır. Buna göre Ankara'da numunelerin alındığı yere göre dağılımı ve analiz sonuçları Tablo 3.4.'de, Konya'da numunelerin alındığı yere göre dağılımı ve analiz sonuçları Tablo 3.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Ankara'dan alınan süt ve süt ürünlerindeki kontaminasyonun satış yerlerine göre dağılımı.

Gıda Maddesi	Numune Alınan Yer			Sonuç			Oran (%)		
	S	K	P	S	K	P	S	K	P
Çiğ Süt	10	-	10	-	-	2	-	-	20
Süt Tozu	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Beyaz Peynir	10	-	10	-	-	1	-	-	10
Peynir Altı Suyu Tozu*	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Dondurma**	10	-	10	-	-	-	-	-	-
Tereyağı	10	-	10	-	-	-	-	-	-

Kısaltmalar: S:Süpermarket;K:Kasap; P:Pazar

* Peynir Altı Suyu Tozu üreticiler ve toptancılardan temin edilmiştir.

**Dondurma temininde P ambalajsız olarak satılan dondurmaları ifade etmektedir.

Tablo 3.5. Konya'dan alınan süt ve süt ürünlerindeki kontaminasyonun satış yerlerine göre dağılımı.

Gıda Maddesi	Numune AlınanYer			Sonuç			Oran (%)		
	S	K	P	S	K	P	S	K	P
Çiğ Süt	10	-	10	-	-	3	10	-	20
Süt Tozu	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Beyaz Peynir	10	-	10	-	-	-	-	-	-
Peynir Altı Suyu Tozu*	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Dondurma**	10	-	10	-	-	-	-	-	-
Tereyağı	10	-	10	-	-	1	-	-	10

Kısaltmalar: S:Süpermarket; K:Kasap; P:Pazar

* Peynir Altı Suyu Tozu üreticiler ve toptancılardan temin edilmiştir.

**Dondurma temininde P ambalajsız olarak satılan dondurmaları ifade etmektedir.

4. TARTIŞMA

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'nin hükümleri doğrultusunda tüketime sunulan gıda maddelerinin 25g/ml'sinde *Salmonella spp.* kontaminasyonuna izin verilmemektedir.

4.1. Çiğ Süt Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Bu çalışma için toplam 40 adet çiğ süt numunesi temin edilmiştir. Numunelerin yarısı Ankara'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarket ve pazarlardan eşit sayıda olacak şekilde, diğer yarısı ise Konya'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarket ve pazarlardan eşit sayıda olacak şekilde temin

edilmiştir. Numunelerin incelenmesi sonucunda *Salmonella* spp. kontaminasyonu yönünden 5 numune pozitif bulunurken 35 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen pozitif numunelerin 2 tanesi Ankara'da faaliyet gösteren pazarlardan, 3 tanesi de Konya'da faaliyet gösteren pazarlardan temin edilen çiğ sütlerde tespit edilmiştir.

Çiğ süt üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella* spp. varlığının % 0 ile % 37,33 aralığında olduğu görülmüş olup Tesfaw ve ark (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışmada tespit edilen sonuçla aynıdır. Tesfaw ve ark (2013) çalışmalarında kullandıkları numuneleri süt üretimi yönünden aktif bir bölgede gerçekleştirdiklerini ifade etmişlerdir. Tespit ettikleri bu oranın nedeni işletmeler arası çeşitli vektörlerle (personel, araç, yem, su, hava vb.) kontaminasyon olabilir. Durmaz ve Ardic (2017) ile Pamuk ve Sırıken (2018) çalışmalarında kontaminasyon tespit etmediklerini, Acaröz ve ark (2018) % 2, Ahmed ve Shimamoto (2014) % 2,5 oranında kontaminasyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca Kaushik ve ark (2014) ise % 7,74 oranında *Salmonella* spp. kontaminasyonuna rastlamışlardır. Bu çalışmalarda ortaya konulan sonuçların, tarafımızca tespit edilen % 12,5'lik bulgunun altında kaldığı görülmektedir. Durmaz ve Ardic (2017) ile Pamuk ve Sırıken (2018) tarafından gerçekleştirilen araştırmalara göre numunelerin alındığı kaynaklar *Salmonella* spp. yönünden güvenilirdir. Ancak Pamuk ve Sırıken (2018) çalışmalarında çiğ süt yerine pastörize süt kullandıklarını ifade etmişlerdir. *Salmonella* spp. pastörizasyona karşı dayanıklı bir mikroorganizma değildir. Sonucun temiz çıkmasının nedeni ısıl işlemin ilgili patojeni yıkımlaması olarak yorumlanabilir. Ancak bu kesin bir ifade değildir. Belki de ısıl işlem öncesinde süt kontamine olmayabilir. Burada kesin olan tek şey ısıl işlem sonrasında uygun bir şekilde muhafaza edilen sütte *Salmonella* spp. kontaminasyonunun olmadığıdır. Acaröz ve ark (2018), Ahmed ve Shimamoto (2014), Kaushik ve ark (2014) tarafından tespit edilen nispeten düşük bulgular kontaminasyon sebebinin ana üreticilerden ziyade satış yerlerindeki bireysel hatalardan kaynaklandığını akla getirmektedir. Hatta Kaushik ve ark (2014) numuneleri küçük çaplı satış yerlerinden temin ettiklerini belirtmişlerdir. Bu durumda meydana gelen bu sonuç küçük çaplı yerlerde büyük mandıra ve süpermarketlerdeki gibi kesintisiz enerji sağlanmasının zor olduğu göz önünde bulundurulduğunda sütlerin soğuk muhafazasında bir aksama meydana gelmiş olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca çapraz kontaminasyon veya hijyenik koşullara yeterince dikkat edilmeme durumları da ihtimaller arasındadır. Lubote ve ark (2014) tarafından tespit edilen % 37,33'lük oran tarafımızca tespit edilen % 12,5'lik oranın üzerindedir. Lubote ve ark (2014) numunelerini küçük çaplı süt üreticilerinden, sokak satıcılarından ve mandıralardan temin ettiğini bildirmektedir. Birbirinden

bu kadar farklı satış noktalarında çıkan bu derece yüksek bulgular akla bölgesel bazda bir salgın olduğu ihtimalini getirmektedir. Bu salgın bölgedeki hayvanları çeşitli yollarla (su, toprak, hava, yem, temas vb.) enfekte etmiş ve ciddi bir yayılım potansiyeline ulaşmış olmalıdır. Bu çalışmada tespit edilen %12,5'lik oran diğer çalışmalarda tespit edilen bulguların arasında ama yüksek bir düzeyde görülmektedir. Tespit edilen 5 pozitif sonucun tümü pazarlardan temin edilen çiğ süt numunelerinden elde edilmiştir. Ürün temin edilirken süpermarketlerde satışa sunulan ari çiftliklerden gelen tercih edilmiştir. Pazarlardan ise açık olarak satılan sütler temin edilmiştir. Genel duruma bakıldığında süpermarketlerde satılan sütlerin *Salmonella* spp. yönünden temiz ve güvenilir olduğu görülmektedir. Burada satılan sütler sürekli denetimi ve takibi yapılan ari işletmelerden gelmiş güvenilir ürünlerdir. Pazarlarda satılan sütler ise vatandaşın ya kendi hayvanından sağdığı ya da birçok farklı işletmeden toplanan sütlerdir. Burada gerekli tedbirler alınmaz, hijyen koşullarına dikkat edilmez, toplanan süt direkt soğutma tankına alınmazsa kontaminasyon da kaçınılmaz olmaktadır.

4.2. Süt Tozu Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Bu çalışma için toplam 40 adet süt tozu numunesi temin edilmiştir. Numunelerin yarısı Ankara'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarketlerden diğer yarısı ise Konya'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarketlerden ambalajlı olarak temin edilmiştir. Temin edilen süt tozlarından usulüne uygun bir biçimde 25g'lık numuneler alınmıştır. Yapılan inceleme sonucunda hiçbir numunede *Salmonella* spp. kontaminasyonuna rastlanılmamıştır. Süt tozu üzerine yapılan hiçbir çalışmada *Salmonella* spp. kontaminasyonuna rastlanılmamış olup sonuç yönünden diğer çalışmalarla benzer özelliktedir. Bu çalışma için ürün temin edilirken kapalı ambalajdaki ürünler tercih edilmiştir. Süt tozunun düşük aw değeri ve özel tekniklerle üretimi sonrasında aseptik paketlenmesinin *Salmonella* spp. kontaminasyonuna engel olduğu düşünülmektedir.

4.3. Tereyağı Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Bu çalışma için toplam 40 adet tereyağı numunesi temin edilmiştir. Numunelerin yarısı Ankara'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarketlerden ve pazarlardan, diğer yarısı ise Konya'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarketlerden ve pazarlardan temin edilmiştir. Süpermarketlerden temin edilen tereyağları ambalajlı ürünlerken pazarlardan temin edilen tereyağları ise ev yapımı olarak adlandırılan ve ambalajsız olarak satışa sunulan ürünlerdir. Toplanan tereyağlarından usulüne uygun bir biçimde 25g'lık numuneler alınmıştır. Yapılan inceleme sonucunda yalnızca 1 adet numunede *Salmonella*

spp. kontaminasyonu tespit edilirken geri kalan 39 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen tek pozitif numune Konya'da faaliyet gösteren bir pazardan alınan tereyağında tespit edilmiştir. Tereyağı üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella* spp. varlığının % 0 ile % 100 aralığında bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmada tespit edilen % 2,5'lik oranın Tesfaw ve ark (2013) tarafından tespit edilen % 0,96'lık sonucun üzerinde ama ona yakın olduğu görülmektedir. Tesfaw ve ark (2013) çalışmalarında çeşitli satış yerlerinden temin ettikleri 96 adet tereyağı numunesi kullandıklarını bildirmişlerdir. Yalnız numunelerin kaçının ambalajlı ve pastörize olduğu kaçının ev üretimi olduğu hakkında bir bilgi verilmemiştir. Kontaminasyon muhtemelen satış yerlerinden birindeki uygunsuz koşullardan ve ev yapımı tereyağından kaynaklanmıştır. Oktay ve ark (2006), Idoui ve ark (2013), Çetin ve ark (2015) ile İpek (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda kontaminasyona rastlanılmamıştır ve bu çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar tarafımızca tespit edilen sonucun altında kalmıştır. Oktay ve ark (2006) numune olarak pastörize tereyağı kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kontaminasyon tespit edilmemesinin nedeni pastörizasyon olabilir. Idoui ve ark (2013) yalnızca 6 adet, Çetin ve ark (2015) ise 13 adet tereyağı numunesi kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda kontaminasyon tespit edilmemesi önemli bir bulgudur ancak numune sayısının oldukça az olması incelemeye alınan tereyağlarının *Salmonella* spp. yönünden kalitesi hakkında tatmin edici bir güvenilirlik oluşturmamaktadır. Ayrıca Çetin ve ark (2015) numune olarak pastörize tereyağı kullandıklarını da bildirmişlerdir. Yıldırım ve Bıçakçı (2018) tarafından tespit edilen % 100'lük kontaminasyon oranı tarafımızca tespit edilen % 2,5'lik oranın üzerinde kalmıştır. Ancak bu çalışma Antalya'da faaliyet gösteren konaklama tesislerinden elde edilen 1350 adet muhtelif numune üzerinde yapılmış ve yalnızca 1 adet tereyağı numunesi incelemeye alınmıştır. Burada tespit edilen sonuç genel durum hakkında güvenilir bir bilgi vermemektedir. Bu çalışmada birbirinden farklı çok sayıda numune alındığı dikkate alındığında kontaminasyonun bir başka numune ile temas sonucu geçmesinin muhtemel olduğunu akla getirmektedir. Ayrıca tereyağı yapımında kullanılan sütün de kontamine olması, üretim hattında ve muhafaza aşamasında bulaşma gerçekleşmiş olması da diğer ihtimaller olarak sıralabilir. Bu çalışmada bulunan % 2,5'lik değer bir çalışma hariç olmak üzere diğer çalışmalara göre yüksek bir oran olarak kayıtlara geçmiştir. Kontaminasyonun tespit edildiği tereyağı numunesi semt pazarlarında açık bir şekilde ve korunaksız olarak satışa sunulan ev tipi üretilmiş bir üründür. Bu ürünün üretiminde kullanılan sütün ve üretimde kullanılan ekipmanın hijyenik kalitesi hakkında herhangi bir bilgi mevcut değildir. Ancak aynı tezgahattan alınan başka numunede bulaşma tespit

edilmemesi, ürünlerdeki kontaminasyonun bireysel olduğunu düşündürmektedir. Muhtemelen satış koşullarındaki olumsuzluklar bu kontaminasyonun sebebidir.

4.4. Beyaz Peynir Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Bu çalışma için toplam 40 adet beyaz peynir numunesi temin edilmiştir. Numunelerin yarısı Ankara'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarket ve pazarlardan eşit sayıda olacak şekilde, diğer yarısı ise Konya'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarket ve pazarlardan eşit sayıda olacak şekilde temin edilmiştir. Süpermarketlerden alınan beyaz peynir örnekleri ambalajlı ürünlerken pazarlardan temin edilen beyaz peynir örnekleri ise ev yapımı olarak adlandırılan ve ambalajsız olarak satışa sunulan ürünlerdir. Toplanan beyaz peynirlerden usulüne uygun bir biçimde 25g'lık numuneler alınmıştır. Numunelerin incelenmesi sonucunda *Salmonella spp.* kontaminasyonu yönünden yalnızca 1 numune pozitif bulunurken geri kalan 39 numunede kontaminasyona rastlanılmamıştır. Tespit edilen tek pozitif numune Ankara'da faaliyet gösteren pazarlardan temin edilen ve ev yapımı olarak satışa sunulan üründe tespit edilmiştir. Beyaz peynir üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 0 ile % 60 aralığında bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmada tespit edilen % 2,5'lik oranın Ahmed ve Shimamoto (2014) tarafından bulunan % 0,83'lük kontaminasyon varlığı ile Akkaya ve Alisharli (2006) tarafından bulunan oranın üzerinde bulunan % 2'lik oranların üzerinde, Tesfaw ve ark (2013) tarafından ortaya konulan % 3,12'lik bulgunun ise altında kaldığı görülmekte olup bu bulguların birbirlerine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Tespit edilen düşük bulgular kontaminasyonun üretim hattından ziyade yerinde meydana gelmiş olma olasılığını akla getirmektedir. Göksoy ve Elmas (2014), Çetin ve ark (2015), Domenech ve ark (2015), Gökmen ve ark (2016), Durmaz ve Ardic (2017) ile Atabey (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda *Salmonella spp.* kontaminasyonuna rastlanılmadığı bildirilmiştir. Dolayısıyla tarafımızca tespit edilen % 2,5'lik oranın bu çalışmalarda tespit edilen % 0'lık oranların üzerinde kaldığı görülmektedir. Çalışmalarda tespit edilen sonuca göre bu peynirler *Salmonella spp.* ihtiva etmedikleri için güvenle tüketilebilir bir durumdadır. Göksoy ve Elmas (2014) çalışmalarında adet beyaz peynir numunesi aldıklarını bildirmişlerdir. Tespit ettikleri sonuca göre çalışmalarında kullandıkları peynirlerin tüketimi güvenli olsa da sonucun daha da sağlam olması açısından numune sayısının fazla tutulmasının daha yararlı olacağı düşünülebilir. Gökmen ve ark (2016) ile Durmaz ve Ardic (2017) çalışmalarındaki numune tercihlerini beyaz salamura peynirlerden yana kullanmışlardır. Gökmen ve ark (2016) 50 numuneyi çeşitli marketlerden topladıklarını bildirmişlerdir. *Salmonella spp.* belirli bir tuz konsantrasyonuna

dayanıklıdır. Etken, % 5 tuz konsantrasyonunda çoğalabilir ve % 8 tuz konsantrasyonunda ise canlı kalabilir (Tonbak ve ark 2017). Her iki araştırmada da kullanılan peynirlerin yapım aşamalarında bulaşma olmaması bir ihtimal olarak düşünülebilir. Bir diğer ihtimal ise *Salmonella spp.* ile bulaşık peynirlerin salamura yapımında kullanılan tuz konsantrasyonunun % 8'in üzerinde olması nedeniyle analizlerde temiz çıkmasıdır. Ayrıca üretim hattının hiçbir basamağında bulaşma gerçekleşmemiş olması da bir diğer olasılıktır. Atabay (2020) çalışmasında kullandığı 120 adet beyaz peyniri çeşitli satış yerlerinde ambalajlı ve açıkta satılan ürünler arasından temin ettiğini bildirmiştir. Ancak bu ürünler arasında salamura peynirlerin bulunup bulunmadığı hakkında bir bilgi vermemiştir. Araştırmacının bulgularına göre bölgedeki peynirlerin *Salmonella spp.* yönünden tüketime uygun olduğu görülmektedir. Ambalajlı bir şekilde satılan peynirlerin ISO ve HACCP standartlarına uyan tesislerde her türlü tedbir ve kontrol altında üretildiği ve sonrasında uygun şartlarda muhafazasının sağlandığı düşünülmektedir. Açıkta satılan ürünlerin de salamura edilmiş peynirler olması yüksek bir ihtimaldir.

Soyer ve ark (2014) tarafından tespit edilen % 16,66'lık oran ile Pamuk ve Sırıken (2018) tarafından tespit edilen % 60'lık oranların bu çalışmada tespit edilen % 2,5'lik bulgunun üzerinde kaldığı görülmektedir. Soyer ve ark (2014) çalışmalarında 24 adet numune aldıklarını bildirmişler ancak bu ürünleri aldıkları yer hakkında herhangi bir bilgi vermemişlerdir. Kontaminasyon oranının yüksek olması bu ürünlerin ev yapımı ve açıkta satılan peynirler olma olasılığını kuvvetlendirmektedir ancak marketlerde satılan ambalajlı ürünler olma olasılığı da göz ardı edilmemelidir. Tespit edilen bulgunun yüksek olmasının nedeni bölgede peynir yapımında kullanılan sütte bulaşma olması olabileceği gibi üretim, nakliye ve muhafaza noktalarında gerekli tedbirlerin alınmaması olabilir. Yalnız burada bir diğer önemli husus ise numune sayısının fazla olmamasıdır. Az sayıda numunede meydana gelebilecek birkaç kontaminasyon oransal bazda ciddi sonuçlar doğurabilir. Bölgedeki beyaz peynirlerde *Salmonella spp.* açısından bir risk olduğu kesindir ancak daha sağlam bir ifade için fazla sayıda numune içeren bir çalışma yapılmasının daha doğru olacağı düşünülmektedir. Pamuk ve Sırıken (2018) tarafından tespit edilen % 60'lık oran ise tüm çalışmalar içerisinde tespit edilen en yüksek bulgu olarak kayıtlara geçmiştir. Araştırmacıların az sayıda numune kullanmaları bu sonucun yüksek çıkmasının bir nedeni olarak görülebilir. Yalnız burada önemli bir sorun olduğu da aşıkardır zira araştırmacılar bu çalışmalarında farklı gıda maddelerini de incelemişler ve hepsinde yüksek kontaminasyon tespit etmişlerdir. Bu durumun çeşitli nedenleri olabilir. Bu nedenler arasında akla ilk gelen bölgesel bazda bir salgın şüphesidir. Bir diğer ihtimal ise bölgede kalitesiz hammadde

kullanımıdır. Ayrıca üretim tesislerinde hijyenik tedbirlerin alınmaması, personel bilincinin önemsenmemesi ve bilinçli olarak insan sağlığının hiçe sayılması da akla gelen diğer hususlardır. Tüm bunların yanı sıra bir ihtimalde numune alımında veya muhafazasında yapılan hatalar olabilir. Çalışmanın geniş bir bölgede ve farklı gıda maddeleri üzerinde gerçekleştirildiği düşünüldüğünde tüm gıdaların birden *Salmonella spp.* ile kontamine olması pek mümkün olmayabilir. Bu çalışmada araştırmacılar tarafından kaynaklı bir kontaminasyon meydana gelmiş olması muhtemeldir ancak bu durumun olmaması ise daha vahim bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada bulunan % 2.5'lik oran diğer çalışmalarda tespit edilen sonuçlarla genel olarak uyumluluk göstermektedir. Çalışmada yalnızca 1 adet beyaz peynir numunesinde *Salmonella spp.* tespit edilmiştir. Kontaminasyonun tespit edildiği numune semt pazarlarında açık bir şekilde ve korunaksız olarak satışa sunulan ev tipi üretilmiş bir beyaz peynir olup salamura değildir. Bu ürünün üretiminde kullanılan sütün ve üretimde kullanılan ekipmanın hijyenik kalitesi hakkında herhangi bir bilgi mevcut değildir. Ancak aynı tezgahtan alınan başka numunede bulaşma tespit edilmemesi, üründe satıcıdan kaynaklı kontaminasyon olduğu ihtimalini de akla getirmektedir. Muhtemelen satış koşullarındaki olumsuzluklar ve açıkta satış yapılması bu kontaminasyonun sebebidir. Semt pazarlarının süpermarketler gibi korunaklı ve kalite standartlarını oturtmuş alanlar olmadıkları düşünüldüğünde bu sonucun normal olduğu düşünülebilir.

4.5. Peynir Altı Suyu Tozu Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Bu çalışma için toplam 40 adet peynir altı suyu tozu numunesi temin edilmiştir. Numunelerin yarısı Ankara'da faaliyet gösteren çeşitli üretici ve toptancılardan eşit sayıda olacak şekilde, diğer yarısı ise Konya'da faaliyet gösteren çeşitli üretici ve toptancılardan eşit sayıda olacak şekilde temin edilmiştir. Numunelerinin incelenmesi sonucunda hiçbir örnekte *Salmonella spp.* kontaminasyonuna rastlanılmamıştır. Bu çalışmada tespit edilen sonuç EFSA tarafından raporlanan araştırma sonucuyla aynı, Hayman ve ark (2020) tarafından tespit edilen sonuca ise çok yakın olmakla birlikte altında bir bulgu olmuştur. Genel manada tüm çalışmalarda tespit edilen sonuçların benzer nitelikte olduğu görülmektedir. Hayman ve ark (2020) çalışmalarında net bir bilgi vermemişlerdir ancak bulunan sonuç % 0'a oldukça yakındır. Tespit edilen % 0,16'lık oranın nedeni muhtemel çevreden alınan numunelerdir. Bizim çalışmamızda da herhangi bir kontaminasyona rastlanılmamış olup bunun nedenleri olarak peynir altı suyu tozunda ürünün aw değerinin düşük olmasının mikrobiyal gelişim için uygun olmaması, bu ürünlerin özel tekniklerle üretimi ve sonrasında aseptik paketlenmesi gibi durumlar gösterilebilir. Ama bu

şartlarda üretilmesi asla bulaşma olmayacağı anlamına gelmemektedir. Üretim sonrasında uygun şartlarda muhafaza edilmesi de bulaşma olmaması için bir diğer önemli husustur.

4.6. Dondurma Numune Sonuçlarının Yorumlanması

Bu çalışma için toplam 40 adet dondurma numunesi temin edilmiştir. Numunelerin yarısı Ankara'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarket ve pastanelerden eşit sayıda olacak şekilde, diğer yarısı ise Konya'da faaliyet gösteren çeşitli süpermarket ve pastanelerden eşit sayıda olacak şekilde temin edilmiştir. Satış yerlerinden temin edilen dondurmalarından usulüne uygun bir biçimde 25g'lık numuneler alınmıştır. Numunelerin incelenmesi sonucunda hiçbir dondurma örneğinde *Salmonella spp.* kontaminasyonuna rastlanılmamıştır. Dondurma üzerine yapılan araştırmalarda *Salmonella spp.* varlığının % 0 ile % 17,33 aralığında bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmada tespit edilen % 0 kontaminasyon oranının Aksoy ve ark (2013), Domenech ve ark (2015), Effimia (2015) ile Çubukçu ve Atasever (2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlarla aynı olduğu görülmektedir. Tespit edilen sonuçlara göre çalışmaların gerçekleştirildiği bölgede satışa sunulan dondurmaların *Salmonella spp.* yönünden mikrobiyolojik kalitesinin iyi olduğu görülmektedir.

Ambiliy ve Beena (2012) tarafından tespit edilen % 3,70'lik, Ahmed ve ark (2009) tarafından tespit edilen % 15'lik ve Ağaoğlu ve Alemdar (2004) tarafından tespit edilen % 17,33'lük bulguların ise bu çalışmada tespit edilen bulgunun üzerinde kaldığı görülmektedir. Ambiliy ve Beena (2012) çalışmalarında kullandıkları 27 adet numuneyi çeşitli market ve sokak satıcılarından karşıladıklarını bildirmiş olup ve tek pozitif sonucun sokak satıcılarından kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Ahmed ve ark (2009) ise çalışmalarında 20 adet numune aldıklarını ifade ederken bu numuneleri nerelerden aldıklarına dair herhangi bir bilgi vermemişlerdir. Bu çalışmalara göre satışa sunulan dondurmaların mikrobiyolojik kalitelerinde bir sorun olduğu görülmektedir. Ancak daha güvenilir bir sonuç elde etmek için numune sayısı tercihinin daha fazla olmasında fayda görülmektedir. Ağaoğlu ve Alemdar (2004) tarafından tespit edilen % 17,33'lük bulgu ise tüm çalışmalar arasında tespit edilen en yüksek oran olarak kayıtlara geçmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında kullandıkları numuneleri pastanelerden temin ettiklerini bildirmişlerdir. Tespit edilen sonuca göre bölgede satılan dondurmalar da mikrobiyolojik kalite yönünden ciddi bir sorun olduğu görülmektedir. Bu sorun üretimden satış noktasına kadar her aşamada meydana gelmiş olma ihtimali vardır. Ancak tespit edilen kontamine numune sayısının çok olması ağırlıklı

olarak iki ihtimali akla getirmektedir. Bunlardan birincisi üretim yerlerindeki hijyen problemidir. İlgili kuruluşlar tarafından etkin bir denetlenme mekanizmasının yürütülmemesi sonucu bu sonucun ortaya çıkması muhtemeldir. Bir diğer ihtimal ise bölgeye süt dağıtan işletmelerin ya da dağıtıcıların gerekli tedbirleri almamış olması ve enfekte sütü üretime vermeleridir. Her ne sebep olursa olsun ortada ciddi bir sorun olduğu aşıkardır. Burada unutulmaması gereken en önemli husus ise *Salmonella spp.*'nin gıdalarda uzun süre canlılığını muhafaza edebildiğini bilmektir. Etkenin dondurmada 2500 güne kadar canlı kalabildiği bildirilmektedir (Gast 2003). Kısacası ürünü soğukta muhafaza etmek bulaşmayı engellemekte sadece bakterinin aktivasyonunu belirli bir süreye kadar durdurmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Ankara ve Konya'da satışa sunulan süt ve süt ürünlerinde *Salmonella spp.* varlığını belirlemek amacıyla yürütülmüş; çiğ süt, süt tozu, tereyağı, beyaz peynir, peynir altı suyu tozu ve dondurmada toplam 240 numune incelenmiştir. Sonuçlarda çiğ sütün %12,5'inde, tereyağının %2,5'inde ve beyaz peynirin %2,5'inde *Salmonella* tespit edilmiş; süt tozu, peynir altı suyu tozu ve dondurmada kontaminasyon saptanmamıştır. Pozitif çıkan ürünler Türk Gıda Kodeksi'ne uygun bulunmamış ve halk sağlığı açısından riskli olarak değerlendirilmiştir. Kontaminasyonun olası nedenleri arasında yetersiz hijyen ve sanitasyon uygulamaları, soğuk zincirin korunmaması, dış ortamlarla temas, çapraz bulaşma ve denetim eksiklikleri yer almaktadır. Numunelerin farklı satış yerlerinden ve farklı koşullarda toplanmış olması, sonuçların satış noktasına bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Gıda güvenliğinin artırılması için üretimden tüketime kadar hijyen kurallarına uyulması, personelin eğitilmesi, satış noktalarının denetlenmesi, tüketici bilincinin artırılması ve İyi Üretim Uygulamaları (GMP), İyi Hijyen Uygulamaları (GHP), İyi Veteriner Uygulamaları (GVP), İyi Dağıtım Uygulamaları (GDP) ve HACCP gibi uygulamaların etkin şekilde yürütülmesi gerekmektedir. Sağlıklı hayvanlardan elde edilen hammaddelerin kullanılması ve tüm süreçlerde titiz üretim koşullarının sağlanması da önem taşımaktadır. Bu çalışma, farklı ürün ve satış koşullarında genel durumu ortaya koyarak güvenilir gıda tüketimi ve halk sağlığının korunması için gerekli önlemlerin önemini vurgulamaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Acaröz U, Kara R, Gürler Z, Arslan-Acaröz D, Zemheri F, 2018. Afyonkarahisar'dan toplanan çiğ manda sütlerinde *Salmonella spp.* varlığının araştırılması. Kocatepe Veterinary Journal, 11(2), p. 185-180 doi:10.30607/kvj.417136.
- Ağaoğlu S, Alemdar S, 2004. Van'da tüketime sunulan dondurmalarda bazı patojenlerin varlığının araştırılması. YYÜ Vet Fak Derg, 2004, 15 (1-2) p. 64-59.
- Ahmed K, Hussain A, Imran, Qazalbash MA, Hussain W, 2009. Microbiological quality of ice cream sold in Gilgit Town Pakistan. Journal of Nutrition 8 (9) p. 1400-1397. ISSN 1680-5194.
- Ahmed S, Anwar MN, 2006. Microbial counts of dried powder milk available in local markets of Bangladesh. Bangladesh J Microbiol, Volume 23, Number 2, December 2006, p. 164-162.
- Ahmed MA, Shimamoto T, 2014. Isolation and molecular characterization of *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* O157:H7 and *Shigella spp.* from meat and dairy products in Egypt. International Journal of Food Microbiology, 168–169, p.62-57.
- Akkaya L , Alişarlı M, 2006. Afyonkarahisar'da tüketime sunulan peynirlerde *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella spp.* varlığının belirlenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 17(1-2), p. 91-87.
- Aksoy A, Sezer Ç, Vatansever L, 2013, Kars piyasasında tüketime sunulan sade dondurmaların mikrobiyolojik kalitelerinin belirlenmesi. Araştırma Makalesi. Harran Üniv Vet Fak Derg, 2(1) p.5-1.
- Ambiliy R, Beena AK, 2012. Bacteriological quality of icecream marketed in Thrissur town, Kerala, India. Vet. World, 2012, Vol.5(12). p:741-738.
- Anonim, 2011a. Tereyağı nedir ve nasıl yapılır? Erişim tarihi 27.04.2021, Erişim adresi, https://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Mikrobiyolojik-Analiz/Tereyagi-Nedir-ve-NasilYapilir_143.htm.
- Anonim, 2011b. Dondurma teknolojisi. Erişim tarihi, 04.05.2021. Erişim adresi, https://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Genel/Dondurma-Teknolojisi_201.htm.
- Anonim, 2015. Süt tozu nasıl üretilir? Erişim tarihi, 27.04.2021. Erişim adresi, https://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Mikrobiyolojik-Analiz/Suttozu-Nasil-Uretilir_3352.htm
- Anonim, 2019a. Süt ve süt ürünleri hakkında genel bilgiler. Erişim tarihi, 27.04.2021. Erişim adresi, <https://www.tarimdanhaber.com/gida/sut-ve-sut-urunleri-hakkinda-genel-bilgiler-h3577.html>.

- Anonim, 2020b. Peynir altı suyu (whey protein) tozları hakkında bilmeniz gerekenler. Erişim tarihi, 04.05.2021. Erişim adresi, <https://evrimagaci.org/peynir-alti-suyu-whey-protein-tozlari-hakkinda-bilmeniz-gerekenler-3698>.
- Anonim, 2021b. Peynir altı suyu tozu. Erişim tarihi, 04.05.2021. Erişim adresi, <https://peynirler.gen.tr/peynir-alti-suyu-tozu.html>
- Aras İ, 2015. Süt ve süt ürünleri sektör raporu. Mevlana Kalkınma Ajansı Araştırma Etüt Planlama Birimi. Erişim tarihi, 27.04.2021. Erişim adresi, <http://www.konyadayatirim.gov.tr/images/dosya/S%C3%BCt%20C3%9Cr%C3%BCnleri%20Sekt%C3%B6r%C3%BC%20Raporu.pdf>.
- Atabey C, 2020. Tekirdağ'da satışa sunulan bazı hayvansal ürünlerde *Salmonella* spp., *Escherichia coli* o157 VE *Listeria monocytogenes* prevalansının belirlenmesi ve suşların antibiyotik duyarlılıkların saptanması. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Bahçeci T, Çakmak Sancar B, Özpınar H, 2018. Bebek Beslenmesinde Kullanılan Gıdaların Mikrobiyolojik Kalitelerinin Araştırılması. Aydın Gastronomy, 2 (1) p. 20-15.
- Brenner DJ, 1984. Bergey's Manuel of Systematic Bacteriology, Enterobacteriaceae. Bergey's Manual of Systemic Bacteriology. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins Press, p. 408-47.
- Caraballo RS, Kruger J, Asman K, Pederson L, Widome R, Kiefe CI, Hitsman B, Jacobs Jr DR, 2014. Relapse among cigarette smokers: The CARDIA longitudinal study -1985-2011. Addictive Behaviors , Volume 39, Issue 1, p. 106-101. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.08.030.
- Çetin B, Karasu S, Atik A, Durak MZ, 2015. Investigation of Microbiological Quality of Some Dairy Products in Kırklareli: Detection of *Salmonella* spp. and *Listeria monocytogenes* by Real Time PCR. Journal of Tekirdag Agricultural Faculty. 2015 12 (1).
- Çubukçu S, Aydemir Atasever M, 2017. Erzurum piyasasında tüketime sunulan dondurmaların mikrobiyolojik kalitesi. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Dergisi, 13 (1), p. 62-54 doi: 10.17094/ataunivbd.290227.
- Domenech E, Jimenez -Belenguer A, Amoros JA, Ferrus MA, Escriche I, 2015. Prevalence and antimicrobial resistance of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella* strains isolated in ready-to-eat foods in Eastern Spain. Food Control, 47 p.125-120.

- Effimia E, 2015. Prevalence of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella* spp. in Ready-to-Eat Foods in Kefalonia, Greece. Research Article. J Bacteriol Parasitol 2015, 6:5. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9597.1000243>.
- Erdem B, 1995. Epidemiyolojik *Salmonellaların* fenotipik ve genetik özellikleri ile bu özelliklerin epidemiyolojik değeri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 25, p. 45-40.
- Erol İ, 2007. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Birinci Baskı. Ankara, Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti., p. 70-60.
- European Food Safety Authority, 2016. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. Erişim Tarihi 19.12.2018. Erişim Adresi <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5077>. p. 55-21.
- Gıda Güvenliği Derneği, 2013. Gıda kaynaklı *Salmonella* infeksiyonları ve son durum. Erişim Tarihi 10.11.2018. Erişim adresi <http://www.ggd.org.tr/icerik.php?id=462>.
- Gökmen M, Akkaya L, Kara R, Onen A, 2016. Prevalence of *Salmonella* spp. and *L. monocytogenes* in some ready to eat foods sold retail in Balıkesir. Van Vet J, 2016, 27 (1) p. 36-31.
- Göksoy ÖE, Elmas S, 2014. Aydın ilindeki semt pazarlarında satışa sunulan beyaz, tulum ve lor peynirlerinde *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* spp. varlığının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Hayman MM, Edelson-Mammel SG, Carter PJ, Chen Y, Metz M, Sheehan JF, Tall BD, Thompson CJ, Smooti LA. 2020, Prevalence of *Cronobacter* spp. and *Salmonella* in Milk powder manufacturing facilities in the United States. Journal of Food Protection, Vol. 83, No. 10, p.1692-1685. <https://doi.org/https://doi.org/10.4315/JFP-20-047>.
- Idoui T, Rechak H, Zabayou N, 2013. Microbial quality, physicochemical characteristics and fatty acid composition of a traditional butter made from goat milk. Annals. Food Science and Technology, 2013.
- İpek D, 2020. Ezine yöresel pazarlarında satılan ev yapımı tereyağların mikrobiyolojik kalitesi. Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi 10(2). p.323-315 doi: 10.31466/kfbd.774039
- Joseph B, Otta SK, Karunasagar I, 2001. Biofilm formation by *Salmonella* spp. on food contact surfaces and their sensitivity to sanitizers. International Journal of Food Microbiology, 64, 3, p. 372-367. Erişim tarihi 21.03.2019. Erişim adresi <https://sci-hub.tw/> [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(00\)00466-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(00)00466-9).

- Lubote R, Shahada F, Matemu A, 2014. Prevalence of *Salmonella spp.* and *Escherichia coli* in raw milk value chain in Arusha, Tanzania. American Journal of Research Communication, 2(9), Erişim tarihi 15.12.2019. Erişim adresi <https://pdfs.semanticscholar.org/d64d/91ab95640b2ca65182b1b8a43ab9988aa91d.pdf>.
- Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, Jones TF, Fazil A, Hoekstra RM, 2010. The global burden of nontyphoidal *Salmonella gastroenteritis*. Clinical Infectious Diseases. 50, 6, p. 889-882. doi.org/10.1086/650733.
- Metin M, 1996. Sütün tanımı ve bileşimi. Süt Teknolojisi, E.Ü. Mühendislik Fakóltesi Yayınları, İzmir, 33, p. 2-1.
- Oktay İ, Heperkan D, Kaya GD, 2006. Peynir, tereyağı ve kumpirde patojen mikroorganizmalar ve hızlı test yöntemi VIDAS ile *Listeria* ve *Salmonella* aranması. Türkiye 9. Gıda Kongresi. 24-26 Mayıs 2006, Bolu.
- Pamuk ř, Sırıken B, 2018. Investigation of the presence of *Salmonella spp.* and *Listeria monocytogenes* in bovine origin foods. Erciyes Üniversitesi veteriner fak derg. 15, (1), p. 29-22.
- Portillo FG, 2000. Molecular and cellular biology of *Salmonella* pathogenesis. In: Microbial Foodborne Diseases, editors: Carry JW, Linz JE, Bhatnagar D, editors. Technomic Publishing Company Inc; Pennsylvania, USA. p. 49 - 3.
- Resmî Gazete, 13.01.2005. 25699. "Türk Gıda Kodeksi Dondurma Tebliğı" p. 3-1.
- Resmi Gazete, 12.04.2005. 25784. "Türk Gıda Kodeksi Koyulaştırılmış Süt ve Süt Tozu Tebliğı" p. 5-1.
- Resmi Gazete, 12.04.2005. 25784. "Türk Gıda Kodeksi, Tereyağı, Diğer Süt Yağı Esaslı Sürülebilir Ürünler Ve Sade Yağ Tebliğı" p. 2-1.
- Resmi Gazete, 29.12.2011. 28157. "Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliğı" p. 4-1.
- Resmi Gazete, 08.02.2015. 29261. "Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliğı" p. 3-1.
- Resmi Gazete, 27.04.2017. 30050. "Çiğ Sütün Arzına Dair Tebliğ" p.2-1.
- Resmi Gazete, 27.02.2019. 30699. "Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliğı" p.3-1.
- Sallam KI, Mohammed MA, Hassan MA, Tamura T, 2014. Prevalence, molecular identification and antimicrobial resistance profile of *Salmonella* serovars isolated from retail beef products in Mansoura, Egypt. Food Control 38 (2014) p.214-209.

- Soyer Y, Avşaroğlu D, Kırmacı HA, Tel OY, Zeyrek FY, 2014. Şanlıurfa ili ve civarındaki klinik insan ve hayvan vakaları ile gıdalardaki *Salmonella* çeşitliliğinin moleküler düzeyde belirlenmesi. Araştırma projesi. Şanlıurfa.
- Tekinşen O, Atasever M, Keleş A, Tekinşen KK, 2002. Süt, yoğurt, tereyağı, peynir üretim ve kontrol. Birinci Basım, 2002. Selçuk Üniversitesi Basımevi. Konya p.88-1.
- Tekinşen O ve Tekinşen KK, 2005. Süt ve süt ürünleri. Selçuk Üniversitesi Basımevi., Konya.
- Telli AE, Biçer Y, Telli N, Güngör C, Turkal G, Ertaş Onmaz N, 2022. Pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. in chicken carcass rinses: isolation and genotyping by ERIC-PCR. Pak Vet J, 42(4): 493-498. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2022.049>
- Tesfaw L, Taye B, Alemu S, Alemayehu H, Sisay H, Negussie H, 2013. Prevalence and antimicrobial resistance profile of *Salmonella* isolates from dairy products in Addis Ababa, Ethiopia. African Journal of Research, 7 (43), p:5050-5046. doi:10.5897/AJMR2013.5635.
- Topçu AW, Söyletir G, Doganay M, 2002. Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2, Nobel Tıp Kitapları; İstanbul, p. 1596-1586.
- Yan H, Li L, Alam MJ, Shinoda S, Shin-ichi MD, Shi L, 2010. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* in retail foods in northern China. International Journal of Food Microbiology 143 (2010) p. 234-230.
- Yıldırım Ç, Güzeler N, 2013. Peyniraltı suyu ve yayıkaltının toz olarak değerlendirilmesi, Ç.Ü.Z.F. Dergisi. 2013. 28 (2), p. 20-11.
- Yıldırım İ, Bıçakçı Sİ, 2018. Antalya’da bulunan turizm konaklama tesislerindeki gıdaların mikrobiyolojik kalitesinin incelenmesi. Mediterranean Agricultural Sciences (2018), 31(3) p. 233-227 doi: 10.29136/mediterranean.437200.

4. Bölüm

Probiyotik Ve Prebiyotiklerin Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri

Hacer BAHÇECİ¹
Gülperi DEMİR²

ABSTRACT

This section aims to examine the effects of probiotics and prebiotics on mental health within the context of the gut-brain axis. The bidirectional communication between the gut microbiota and the central nervous system has been shown to play an important role in the development and progression of mental disorders such as depression, anxiety, and stress. Probiotics, prebiotics, and psychobiotics can support mental well-being through mechanisms such as neurotransmitter production, inflammation regulation, balancing the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and maintaining gut barrier integrity. Findings from animal and human studies indicate that *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species, in particular, may offer potential benefits in reducing symptoms of anxiety and depression. However, due to the limited and heterogeneous nature of the current evidence, larger-scale, long-term, and controlled human studies are needed to clarify the efficacy of psychobiotics in clinical practice.

Keywords: Probiotic, prebiotic, psychobiotics, gut-brain axis

ÖZET

Bu bölümde, probiyotik ve prebiyotiklerin ruh sağlığı üzerine olan etkilerini beyin-bağırsak eksenini kapsamında incelemek amaçlanmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimin; depresyon, anksiyete ve stres gibi ruhsal bozuklukların gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler ve psikobiyotikler; nörotransmitter üretimi, inflamasyonun düzenlenmesi, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA) ekseninin dengelenmesi ve bağırsak

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi; Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Türkiye.

hacerbahceci5@gmail.com ORCID No: 0009-0002-9397-149X

² Doç. Dr.; Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Türkiye.

gulperiidemir@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7362-3335

bariyer bütünlüğünün korunması gibi mekanizmalar vasıtasıyla ruhsal iyilik halini destekleyebilmektedir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bulgular, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin anksiyete ve depresyon belirtilerini azaltmada potansiyel faydalar sağladığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, mevcut kanıtların sınırlı ve heterojen olması sebebiyle psikobiyotiklerin klinik uygulamalarda etkinliğini netleştirmek için daha geniş örneklemli, uzun süreli ve kontrollü insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, prebiyotik, psikobiyotik, beyin bağırsak eksen

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sağlık tanımı “Yalnızca hastalık ya da engellilik olmaması durumu olarak değil; zihinsel, sosyal ve fiziksel yönden bir bütün olarak iyilik hali içinde bulunmak” şeklinde yapılmaktadır (Habersack ve Luschin 2013). Bu tanımlamaya göre ruh sağlığının, sağlık durumunun ayrılmaz belirleyicilerinden biri olarak görüldüğü anlaşılmaktadır (Özkorucuklu ve Öngün Yılmaz 2024).

Ruh sağlığı sorunları, ülkelere göre farklı prevalansa sahip olmakla birlikte; tüm toplumlarda yaygın olarak görülmektedir. Son yapılan Dünya Ruh Sağlığı Araştırması'na (WMHS-World Mental Health Surveys) göre; farklı ülkelerde son 12 aylık yaygınlık %4,5-26 arasında değişmektedir. 17 ülkede 1 yıl boyunca yapılan araştırma sonucuna göre; ülkelerin nüfusunun yaklaşık %4,5 ila %26'sında psikiyatrik hastalıklar olduğu belirlenmiştir (World Health Organization – WHO 2022). Türkiye'de ise; 2023 yılında yayımlanan ve 12 ay boyunca yapılan “Türkiye Ruh Sağlığı Profili” araştırmasına göre, Türkiye'deki psikiyatrik hastalık oranı %17,2 olarak tespit edilmiştir (Sağlık Bakanlığı 2023). Bu durum, toplumda yaşayan her 6 kişiden 1 tanesine psikiyatrik hastalık tanısı konulabileceği sonucunu ortaya koymaktadır (Kılıç 2017). Gelişmekte olan ülkelerde psikiyatrik problemi olan bireylerin yaklaşık 4'te 3'ü tedavi edilmemekte ve neredeyse her yıl 1 milyon insan intihar ederek yaşamını sonlandırmaktadır (Madabushi ve ark 2023).

Dünyada yaygın olarak görülen ruh sağlığı sorunlarından biri olan depresyon; negatif ruh hali, enerji yetersizliği, uykusuzluk, hayattan zevk alamama ve melankoli ile karakterize olan yaygın bir kronik sağlık sorunu olup fiziksel ve ruhsal iyilik halini olumsuz şekilde etkilemektedir. Yapılan son tahminler, günümüzde dünyada 350 milyon bireyin depresif ruh hali içinde olduğunu göstermektedir. Depresyon, “Engelliliğe göre düzeltilmiş yaşam yılı” (DALY)'na göre toplumlarda en yaygın üçüncü hastalıktır ve hayatı tehdit

etmeyen hastalıklar olarak adlandırılan hastalıklar grubu içinde önemli orana sahiptir (Ferrari ve ark 2024). Amerika Anksiyete ve Depresyon Derneği'ne göre depresyon dünyada yaklaşık 264 milyon insanı etkileyen en yaygın psikiyatrik durumdur ve yaklaşık olarak bunların yarısında anksiyete teşhisi bulunmaktadır (Madabushi ve ark 2023). Görülme sıklığı fazla olan ruh sağlığı sorunlarından bir diğeri de anksiyetedir. Anksiyete, bir tehdit veya algılanan tehditin neden olduğu bir zihinsel durum olarak tanımlanmaktadır. Hayatın standart bir bileşeni olmasına rağmen aşırı ya da düzensiz olduğunda psikiyatrik hastalığa dönüşmektedir (Gross ve Hen 2004). 26 ülkeden 150.000 yetişkinin katıldığı bir ankette yaşam boyu anksiyete bozukluğu prevalansı %3.7 olarak bildirilmiştir (Ruscio ve ark 2017).

Depresyon, anksiyete gibi ruh sağlığı sorunlarının tedavisinde farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Bununla birlikte; ilaç tedavisi, sağladığı faydaların yanı sıra; bireyin sağlığı üzerinde yan etkilere yol açmakta ve bazı hastalarda ilaç tedavisi yeterli olmamaktadır (Chinna Meyyappan ve ark 2020). Bu bağlamda farmakolojik tedavi yöntemlerine ek olarak sağlıklı bir beslenmenin sağlanması da önemli görülmektedir (Klimova ve ark 2020). Sağlığın korunması ve geliştirilmesinde bir yaşam biçimi olarak sağlıklı beslenme önemli katkılar sağlamaktadır. Sağlıklı bir beslenme düzeninin sürdürülmesi, optimal beslenme durumunun ve genel iyi oluşun sağlanması açısından gereklidir. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, fizyolojik ve psikolojik göstergeleri iyileştirerek sağlık sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebileceği bildirilmektedir. Sağlıklı beslenme; duygu durumunun düzenlenmesi, hayati organların işlevlerinin güçlendirilmesi ve kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi kronik hastalık riskinin azaltılması da dâhil olmak üzere çeşitli yararlar sağlamaktadır (Alyafei ve Daley 2025).

İnsan bağırsak florasındaki dengesizliğin temelinde de stres, enfeksiyonlar ve özellikle yanlış beslenme alışkanlıkları gibi çeşitli nedenler bulunmaktadır. Bu denge bozulursa bağırsak mikrobiyotasının türü, kalitesi ve yapısı değişmektedir (Zhu ve ark. 2011). Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması anlamına gelen disbiyosiz kavramı ile depresyon, stres ve anksiyete arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar sonucunda, uygun diyet yaklaşımlarının, mikrobiyotayı düzenlemek ve semptomları hafifletmek açısından olumlu katkılar sağladığı belirlenmiştir (Lima-Ojeda ve ark 2017, Özer ve ark 2019). Antioksidan ve anti-inflamatuvar ve prebiyotik besinleri içeren bir beslenme düzeni, sağlıklı beslenme modeli olarak betimlenmektedir (Marx ve ark 2021). Sağlıklı bir beslenme düzeninin, depresif duygu durumunun oluşumunda rol oynayan oksidatif stres, inflamatuvar süreçler, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenindeki düzensizlikler, BDNF

düzeyleri, triptofan–kinürenin metabolik yolu ve bağırsak mikrobiyotası bileşimi üzerinde düzenleyici etkiler gösterdiği; bu mekanizmalar aracılığıyla ruh sağlığının korunmasına katkıda bulunabildiği belirtilmektedir (Koç ve Duman 2022).

BEYİN-BAĞIRSAK EKSENİ

Bağırsaklarımızda bulunan mikroorganizmalar ve insanların etkileşimi, ilk insanın varoluşundan beri devam etmektedir (Settanni ve ark 2021). Bakteri, virüs ve mayalar gibi birçok mikroorganizma bağırsak, deri ve ağız gibi insan vücudunun farklı kısımlarında bulunmaktadır. Mikrobiyota kavramının temeli ise 1900’lü yıllara kadar dayanmaktadır. (Hou ve ark 2022).

Gastrointestinal sistem, doğumla birlikte çeşitli mikroorganizmaların bağırsaklara yerleşmesi sonucunda kolonize olmakta ve yaşam boyu gelişimini sürdüren bağırsak mikrobiyotasını oluşturmaktadır (Özyürek ve Özcan 2020). Bağırsak mikrobiyotası, insan vücudunda canlı bulunan kommensal, sinbiyotik ve patojen mikroorganizmalar topluluğu iken; mikrobiyom, mikrobiyotada var olan tüm gen ve genomların toplamı olarak tanımlanmaktadır (Özkorucuklu ve Öngün Yılmaz 2024). İnsanda bulunan mikrobiyom, gastrointestinal sistemde bulunan ve içeriği kişiden kişiye farklılık gösteren 10^{13} - 10^{14} kob/g simbiyotik mikroorganizmanın ekolojik topluluğudur (Onaran Acar ve Kanca 2022). Bu ekolojik oluşum bağırsak bariyeri savunma sistemini korumak, gıdaları sindirmek, temel besin maddelerinin özünü çıkarmak ve bazı besin maddelerini oluşturmak gibi farklı görevleri yerine getirmektedir (Ashaolu 2020).

Yaşamın ilk üç yılında şekillenen bağırsak mikrobiyotası; coğrafi konum, kültürel alışkanlıklar, iklim, cinsiyet, antibiyotik kullanımı ve bulunulan ülkenin sosyoekonomik düzeyi gibi çeşitli faktörlerden etkilense de genel yapısını büyük ölçüde koruma eğilimindedir (Özyürek ve Özcan 2020). Bağırsak mikroflorası çok çeşitli nörotransmitterlerin üretiminin yanı sıra katekolaminler, melatonin, asetilkolin, gama-aminobütirik asit, serotonin ve histamin gibi beyin-bağırsak eksenini etkileyen bazı nöroaktif maddeleri de üretmektedir (Sharma ve Bajva 2021). Sağlıklı bir bireyin bağırsak mikrobiyotası *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria* olmak üzere 6 bakteriyel türden oluşmaktadır. Bu bakterilerden *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* bağırsak mikrobiyotasının neredeyse %90’lık kısmını oluşturmaktadır (Kumari ve ark 2020). Bağırsakta bulunan bakterilerin ruhsal durum, hafıza, biliş, sosyal davranış ve beyin gelişimi başta olmak üzere çeşitli psikolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol aldığı yapılan araştırmalar tarafından gösterilmektedir (Kelly ve ark 2019). Probiyotik ve prebiyotiklerin beslenme programına dahil edilmesi yoluyla mikrobiyota dengesinin desteklenmesi,

ruhsal durum dâhil olmak üzere sağlığı etkileyen birçok parametre üzerinde olumlu sonuçlar doğurabilecek alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Tian ve ark 2020).

2000 yıldan daha uzun bir süre önce Hipokrat ‘Tüm hastalıklar bağırsakta başlar.’ demiştir. Bu zamandan beri, bağırsak-beyin ekseninin tanınması, mikrobiyomun insan vücudunda meydana gelen çift yönlü sinyalizasyonda (beyin-bağırsak ve bağırsak-beyin eksenini dahil olmak üzere) nasıl bir sinerjik etkiye sahip olduğu düşüncesini değiştirmiştir (Ross 2023). Bağırsak mikrobiyotası bağırsak-beyin ekseninin ana düzenleyici olarak tanımlanmaktadır (Güçlü ve Aygan 2023). Mikrobiyota, immün sistem ve sinir uçlarının mukozal hücreler ile iletişime geçmesiyle bağırsak-beyin eksenini etkilemektedir. İntestinal sistemde bir sorun oluştuğunda mikrobiyal maddeler üretilmekte, dolaşım sistemi vasıtasıyla beyne ulaşmakta ve merkezi sinir sistemi ile ilintili hastalıklara sebep olabilmektedir (Özyürek ve Özcan 2020). Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin görevinin keşfedilmesi gastroenteroloji ve psikoloji bilim dallarında meydana gelen en önemli olaylardan biri olarak tanımlanmaktadır (Güçlü ve Aygan 2023).

Beyin-bağırsak eksenini olarak adlandırılan sistem bağırsaklar ile sinir sistemini birbirine bağlayan, çift yönlü karakteristik özelliğe sahip kompleks bir sistemdir (Lima-Ojeda ve ark 2017). Bu kompleks iletişim ağı merkezi sinir sistemi, enterik sinir sistemi, nöroendokrin sistem, otonom sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve hipotalamik-hipofiz adrenal eksenini içermektedir (Foster ve McVey 2013, Koca ve Dönmez 2020). Merkezi sinir sistemine yaptığı etkilerden dolayı psikiyatrik bozukluklar gastrointestinal mikrobiyomdaki farklılıklar ile bağlantılıdır (Özer ve ark 2019). Bağırsak ile beyin arasındaki iletişim iki temel nöroanatomik yol üzerinden sağlanmaktadır. Bu yolların ilki, omurilikte yer alan otonom sinir sistemi ile vagus sinirinin aracılık ettiği doğrudan ve çift yönlü bilgi aktarımıdır. İkincisi ise enterik sinir sistemi ile omurilikteki otonom sinir sistemi ve vagus siniri arasındaki etkileşimler yoluyla gerçekleşen, bağırsak-beyin arasındaki çift yönlü iletişim mekanizması olarak tanımlanmaktadır (Wang ve Wang 2016).

Gama-aminobütirik asit (GABA), 5-Hidroksitriptamin (5-HT), dopamin, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), serotonin ve asetilkolini bağırsakta var olan bakteriler üretebilmektedir (Ömür ve Kalkan 2023, Yoo ve Mazmanian 2017). Serotoninin büyük bir kısmının gastrointestinal kanalda üretilmesi dikkate alındığında serotonin ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki dikkat çekmiş ve in vitro çalışmalarda *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* ve *Candida* türlerinin serotonin üretebildiği ispatlanmıştır. Ayrıca bazı bakteriyel türlerin nöroaktif maddelerin sentezinde rol oynadığı bildirilmektedir. *Lactobacillus*

türlerinin asetilkolin üretimine katkı sağladığı; *Bacillus* ve *Serratia* türlerinin dopamin, *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* türlerinin ise nöradrenalin sentezleyebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasının, merkezi sinir sisteminin başlıca inhibitör nörotransmitteri olan GABA düzeylerini modüle edebildiği ve özellikle *Lactobacillus* ile *Bifidobacterium* türlerinin GABA üretme kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Strandwitz 2018). Beyinde GABA seviyesinin azalmasının duygudurum bozuklukları ile alakalı olduğu kanıtlanmıştır. 5-HT yolunu kontrol eden bakteri türleri *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* ve *Streptococcus*'tur (Özkorucuklu ve Öngün Yılmaz 2024). *Bifidobacterium infantis*'in oral yoldan verildiği ratlarda ise plazma triptofan seviyelerinde artış meydana gelmiştir (Evrensel ve Ceylan 2015).

Erken yaşlarda mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenindeki bozulmalar, yaşamın ileri dönemlerinde artmış depresyon riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu durum da bağırsak mikrobiyomu, nörogelişim ve depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Lima ve ark 2017). Depresyon oluşumunda mikrobiyotanın etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte mikrobiyotanın; depresyon ile alakalı olan nörotransmitterler, HPA, inflamasyon ve beyinden üretilen nörotrofik faktör (BDNF) gibi etmenler üzerinde rolleri olduğu bilinmektedir. Sonuçta mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde meydana gelen herhangi bir aksaklık, depresyon oluşuma sebep olabilmektedir (Liu ve ark 2020).

PSİKOBİYOTİKLER

Son dönemlerde insan mikrobiyotasının sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin farkındalığın artmasıyla, prebiyotik ve probiyotik kavramlarından farklı olarak yeni tanımlamalar literatürde yer almaya başlamıştır. Bu doğrultuda 2013 yılında Dinan ve arkadaşları psikobiyotik kavramını, psikiyatrik hastalığı bulunan kişiler tarafından yeterli miktarda vücuda alındığında sağlık açısından faydalar sağladığı belirtilen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamıştır (Dinan ve ark 2013). İlerleyen zamanlarda bu tanımlamaya bağırsakta bulunan probiyotiklerin topluluğunu ve gelişimini teşvik ederek karşılıklı etki gösteren galaktooligosakkaritler (GOS) ve fruktooligosakkaritler (FOS) gibi prebiyotikler dahil edilmiştir. Stres ve immün fonksiyon göstergeleri üzerinde pozitif etkiye sahip olan cansız (ısı ile aktifleşen) mikroplar da tanımlamaya daha sonra eklenmiştir (Ross 2023).

'Psikobiyota' olarak adlandırılan mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde, nöroinflamasyonu kontrol ederek ve nöroendokrinler gibi işlev göstererek konakçı fizyolojisinde önemli bir görev üstlenmektedir. Burada yer alan

psikobiyotiklerin; ruh hali, bilişsel işlevler, nöral uyarıcı-inhibitör denge, öğrenme ve kontrolde önemli roller üstlenen gama-aminobutirik asit (GABA), serotonin, glutamat ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) olmak üzere nörotransmitterleri ve proteinleri düzenleyebileceği gösterilmektedir (Düdükçü ve Öğüt 2022). Ayrıca hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA) üzerinden stres yanıtının düzenlenmesi gibi çok yönlü etki mekanizmalarını da içermektedir (Clarke ve ark 2013). Psikobiyotikler inflamatuvar sitokinlerin seviyesini ayarlayarak sistemik inflamasyon düzeyini etkilemekte ve bu yolla anksiyete ve depresyon gibi nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında rol alan inflamatuvar süreçlerin regüle edilmesine fayda sağlayabilmektedir (Dinan ve Cryan 2017). Bunlara ek olarak psikobiyotiklerin bağırsak bariyerinin yapısal bütünlüğünü koruyarak patojen mikroorganizmalar ile toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma geçişini sınırladığı bildirilmektedir. Bu mekanizma aracılığıyla, artmış bağırsak geçirgenliğiyle ilişkili inflamatuvar yanıtların ve buna bağlı nörolojik işlev bozukluklarının ortaya çıkma olasılığının azaltılabileceği öne sürülmektedir (Mayer ve ark 2014).

Tablo 1: Psikobiyotiklerin ana türlerine örnekler

Bakteri Türleri
• <i>Lactococcus spp.</i> • <i>Lactobacillus spp.</i> • <i>Bifidobacterium spp.</i> • <i>Leuconostoc spp.</i>
Maya Türleri
• <i>Saccharomyces spp.</i> • <i>Kluyveromyces spp.</i> • <i>Kazachstania spp.</i>

Kaynak: Magalhães-Guedes K. T. (2022). Psychobiotic Therapy: Method to Reinforce the Immune System. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 20(1), 19.

Psikobiyotik alanında yapılan araştırmaların birçoğu kaygı, depresyon ve motivasyonu değerlendirmek amacıyla stres seviyesini ölçen davranış testlerini uygulayarak hayvan denekler üzerinde gerçekleştirilmiştir (Güçlü ve Aygan 2023). Hayvan modellerinde yürütülen çalışmalarda, psikobiyotik etki gösteren çeşitli probiyotik türleri tanımlanmıştır. Özellikle farelere *Lactobacillus plantarum* PS128 uygulanmasının, anksiyete ve depresyon benzeri davranışları azaltmasının yanı sıra inflamasyon ve kortikosteron düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca bu etkinin, kontrol grubuna kıyasla serotonin ve

dopamin düzeylerinde belirgin artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark 2016). Başka bir araştırmada, tek suş olarak uygulanan *Lactobacillus helveticus* NS8'in anksiyete, depresyon belirtileri ve bilişsel işlevlerdeki bozulmayı anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra *L. helveticus* NS8'in serebral serotonerjik aktiviteyi desteklediği; serotonin, norepinefrin (NE) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde artış sağladığı gözlemlenmiştir (Liang ve ark 2015). Tek suş *B. longum* 1714 kullanılması stres, kaygı ve depresyon davranışlarını azaltmıştır (Cheng ve ark 2019). *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) kullanımının anksiyete ve depresyonu azalttığı ve özellikle beyinde bulunan GABA reseptör ekspresyonunda bölgeye özgü değişikliklere sebep olduğu, dolaşımdaki kortikosteron seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir. *B. longum* NCC3001 uygulanması kaygı tedavisinde etkili olan bir diğer türdür. Bu türün uygulanmasının ardından hipokampusta yukarı yönlü BDNF ekspresyonu gözlemlenmektedir (Bercik ve ark 2010, Cheng ve ark 2019). *Bifidobacterium breve* CCFM1025'in depresyon üzerindeki psikobiyotik etkileri incelenmiştir. Müdahale sonrasında anksiyete ve depresif davranış örüntülerinde azalma olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının aşırı reaktivitesine bağlı gelişen inflamatuvar yanıtın belirgin şekilde hafiflediği gözlemlenmiştir (Tian ve ark 2020). Yapılan bir başka çalışmada ise *L. casei* probiyotik formülasyon müdahalesi, kronik yorgunluk sendromuna sahip kişilerde plasebo grubu ile kıyaslandığında önemli seviyede anksiyete azaltıcı (anksiyolitik) etki göstermiştir (Burnet ve Cowen 2013).

Psikobiyotiklerin etkilerine ilişkin araştırmaların artmasıyla birlikte, literatürde “psikobiyotik besin” ve “psikobiyotik diyet” kavramları daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Psikobiyotik diyet, sağlıklı bireylerde ruhsal iyilik halini desteklemek amacıyla bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen; prebiyotik lifler ile fermente besinler açısından zengin beslenme modeli olarak tanımlanmaktadır (Berding ve ark 2024).

PROBİYOTİKLER

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization - FAO) ve Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics - ISAPP) tarafından probiyotikler, yeterli miktarlarda alındığında konakçı üzerinde sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (FAO-WHO 2002). Latince pro ve Yunanca βίος kelimesinin birleşmesiyle meydana gelen probiyotik kelimesi ‘yaşam için’ anlamına gelmektedir (Avcı ve Kalyoncu Atasoy 2025).

Probiyotiklere ilişkin bilimsel çalışmaların temeli, 20. yüzyılın başlarında bağışıklık sistemi üzerine araştırmalar yürüten Elie Metchnikoff'un, bazı gıda takviyelerinin bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini ve toksin üreten zararlı bakterilerin çoğalmasını baskıladığını ortaya koymasıyla atılmıştır (Özyürek ve Özcan 2020). Probiyotik terimi, ilk kez 1953 yılında Alman araştırmacı Werner Kollath tarafından kullanılmış ve "sağlıklı yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli aktif bileşenler" şeklinde tanımlanmıştır. 1965 yılında Lilly ve arkadaşları 'bir organizma tarafından salgılanan ve bir başkasının büyümesini teşvik eden maddeler' şeklinde tanım yapmak için probiyotik kelimesinden faydalanmıştır. Fuller ise 1992 yılında 'bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirerek konakçıyı yararlı bir şekilde etkileyen canlı bir mikrobiyal yem takviyesi' şeklinde probiyotik kavramını açıklamıştır (Gasbarrini ve ark 2016).

Probiyotiklerin özellikleri

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kabul edilebilmesi için bazı temel kriterleri karşılaması gerekmektedir. Buna göre, gastrointestinal sistemde doğal olarak bulunabilmesi, patojen ve istenmeyen mikroorganizmalara karşı bağırsak florasını koruyacak antimikrobiyal maddeler sentezleyebilmesi, mide asidi, safra tuzları, sindirim enzimleri ve oksidatif koşullara dayanıklılık göstermesi önem taşımaktadır. Ayrıca bağırsak epitel yüzeyine tutunma kapasitesinin yüksek olması, antibiyotiklere karşı direnç sergilemesi ve konakçı sağlığı üzerinde yararlı etkiler oluşturması beklenmektedir (Govender ve ark 2014, Barat ve Özcan 2018, Champagne ve ark 2018, Özcan ve Akpınar-Bayizit 2020). Bilimsel çalışmalar probiyotik içeren besinlerin probiyotik miktarlarının tüketim sırasında minimum 10^6 - 10^7 kob/mL olması gerektiğini bildirmektedir (FAO-WHO 2001). Türkiye'de de Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından 2017 yılında yayımlanan Türk Gıda Kodeksi'nde probiyotik ürünlerin etiketlenmesi ve içeriğine dair kriterler yer almaktadır. Burada yer alan bilgiye göre probiyotik içeren besinlerin sindirim ve bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etki göstermesi için en az 1.0×10^6 kob/g canlı mikroorganizma içermesi gerekmektedir (Türk Gıda Kodeksi 2017). Probiyotik bakterilerin etkisini görmek için ise sindirilen minimum probiyotik miktarının 10^8 - 10^9 kob/mL olması gerekmektedir (Tripathi ve Giri 2014). Sindirim sistemi üzerinde etkili olabilmesi için, yaklaşık 10^9 kob/mL düzeyinde probiyotik bakteri içeren ürünlerin günlük ortalama 100 gram kadar tüketilmesi önerilmektedir (Akan ve Kınık 2015).

Bir probiyotiğin başlıca özellikleri; mide ve ince bağırsak geçişi boyunca canlılığını sürdürebilmesi, konakçıyla bağışıklık veya metabolik mekanizmalar üzerinden doğrudan ilişki kurabilmesi, bağırsak ortamında tutunma potansiyeli

ve yerleşik mikrobiyota ile etkileşim kapasitesidir. Bu yüzden belirli özellikleri taşıyan uygun bakteriyel suşların seçilmesi ve farklı hasta alt gruplarına özel protokollerin uygulanması, probiyotik tüketiminde hedefe yönelik bir tutumu zorunlu kılmaktadır (Akkaya ve Köseler Beyaz 2018).

Tablo 2: Ruh sağlığı bozukluklarına yönelik kullanılabilecek probiyotik türleri ve suşları

Ruh sağlığı sorunu	Probiyotik türleri	Probiyotik suşları
Anksiyete	<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>L. helveticus</i> ROO52, <i>L. casei</i> Shirota, <i>L. rhamnosus</i> JB-1, <i>L. fermentum</i> NS9
	<i>Bifidobacterium</i> türleri	<i>B. breve</i> 1205, <i>B. longum</i> 1714, <i>B. longum</i> NCC3001 <i>B. longum</i> R0175, <i>B. infantis</i>
Depresyon	<i>Lactococcus</i> türleri	<i>L. lactis</i> W19 <i>L. lactis</i> W58
	<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. casei</i> Shirota, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. gasseri</i> OLL2809, <i>L. helveticus</i> NS8
	<i>Bifidobacterium</i> türleri	<i>B. bifidum</i> , <i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52, <i>B. longum</i> R0175, <i>B. infantis</i>
Stres	<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> Shirota, <i>L. helveticus</i> , <i>L. helveticus</i> R0052, <i>L. plantarum</i> PS128
	<i>Bifidobacterium</i> türleri	<i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> R0175

Kaynak: Özyürek, M. B., ve Özcan, T. (2020). Psikobiyotik Etki Mekanizmaları ve Bağırsak Mikrobiyotası. Uluslararası Bilim, Teknoloji ve Tasarım Dergisi, 1(1), 62.

Probiyotiklerin anksiyete ve depresyon üzerindeki etkileri yan etkisi olmayan, yeni ve bireye özel olarak hazırlanmış tedaviler olma kapasitesinden dolayı detaylı bir şekilde araştırılmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda probiyotik ve prebiyotiklerin genel anlamda ruh sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir (Merkouris ve ark 2024). İlk kez Logan ve Katzman, probiyotiklerin depresyon tedavisinde yardımcı bir tedavi şekli olarak kullanılabileceğini keşfetmişlerdir (Logan ve Katzman 2005). Probiyotik bir bakteri türü olan *Bifidobacterium breve* ile yapılan bir çalışmada, 5 haftalık

oral *Bifidobacterium breve* takviyesinden sonra farelerde kaygı ve depresif benzeri davranışlarda azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir (Tian ve ark 2020). Yine başka bir çalışmada *L.helveticus* ve *B.longum* probiyotik kombinasyonunun sağlıklı gönüllü bireylere 1 ay süresince verilmesinden sonra psikolojik sıkıntıyı azalttığı bildirilmiştir (Merkouris ve ark 2024). Mevcut kanıtlar, IBS (Huzursuz Bağırsak Sendromu) ve sürekli yorgunluk sendromu gibi hastalıkları olan bireylerin probiyotikler sayesinde duygusal yönden daha iyi hissettikleri ve probiyotiklerin daha az stresle yaşamalarına olanak sağlayabileceğini göstermektedir (Logan ve Katzman 2005). Özellikle vagus sinirine bağlı olan beyin fonksiyonları ve davranışlarının belirli özellikleri probiyotik suşlar sayesinde değiştirilebilmektedir (Wang ve ark 2016). Probiyotiklerin etki mekanizması heterojendir, çeşitlidir ve suşlara özeldir (Plaza-Diaz ve ark 2019). Probiyotiklerin sahip olduğu faydalı etkiler çoğunlukla bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesi, var olan mikrobiyal popülasyonların iyileştirilmesi ve sonuç olarak patojenlerin engellenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (Merkouris ve ark 2024).

Probiyotik suşlarından bazılarının karakteristik olarak sahip olduğu nörotropik aktivite, gerekli miktarda tüketildiğinde ‘mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenı’ vasıtasıyla psikolojik rahatsızlığı olan hastalarda sağlık açısından pozitif etki sağlayan canlı mikroorganizmaları tanımlamak için ‘psikobiyotik’ kavramının ortaya çıkmasına sebep olmuştur (Casertano ve ark 2022).

PREBİYOTİKLER

Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Birliği (ISAPP) 2016 yılında prebiyotikleri ‘sağlık yararı sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substratlar’ olarak tanımlamıştır (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics - ISAPP 2016). Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasında belirli mikroorganizmaların çoğalmasını ve seçici biçimde aktivasyonunu destekleyerek konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkiler oluşturan, sindirilemeyen oligosakkarit yapısındaki gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır (Thomas 2016). Pankreasta üretilen enzimlere ve mide asidine karşı dirençli yapılarından dolayı inülin, galaktooligosakkarit (GOS) ve fruktooligosakkaritler (FOS) prebiyotik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Özer ve ark 2019).

Prebiyotiklerin özellikleri

Bir maddenin prebiyotik sayılabilmesi için üç ana özelliğe sahip olması gerekmektedir. Bunlardan ilki, memeliler tarafından salgılanan enzimlere ve gastrointestinal emilime karşı dayanıklı olmak; ikincisi, bağırsak hücreleri tarafından fermentasyona uğrayabilmek ve son olarak bağırsak bakterilerinin

gelişmesini ve/veya aktivitesini insan sağlığının iyileştirilmesi için özel olarak uyarabilmektedir. Prebiyotiklerin temel etki mekanizması, çoğunlukla *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi yararlı bakterilerin işlevlerini desteklemek üzerinedir (Akkaya ve Köşeler Beyaz 2018).

İnsanların gastrointestinal sisteminde prebiyotikleri sindiren enzimlerin yok oluşundan ve sindirim gerçekleşmediği için dolaşım sistemine dahil olamazlar (Özer ve ark 2019). Ancak bağırsakta probiyotik bakteriler sayesinde fermentasyona uğradıktan sonra enerji verirler. Oluşan bu kompleks karbonhidratlar kalın bağırsakta metabolize edildikten sonra asetik, butirik ve propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA) ve laktik asidi meydana getirirler. Bu bileşenler, bağırsak ortamının pH düzeyini azaltarak epitel hücrelerine enerji kaynağı olurlar ve bu hücreleri mekanik, kimyasal ve mikrobiyal etmenlere karşı korumaktadırlar (Mohanty ve ark 2018). Ayrıca prebiyotikler bu olumlu özellikleri sayesinde gıda sanayisinde çok geniş bir kullanım alanına sahiptirler (Özer ve ark 2019). Yapılan çeşitli çalışmalarda birçok hastalığın gelişmesini engellemek için yüksek prebiyotik içeren beslenme düzeninin olumlu etkileri kanıtlanmaktadır (Türkay ve Saka 2016). Bağırsak sağlığı ve immün sistem için faydaları bulunan prebiyotiklerin birçok deneysel çalışmada ruhsal hastalıkların şiddetini hafifletmeye yardımcı olduğu ileri sürülmekte ve bazı çalışmalara göre ise prebiyotiklerin anksiyete, öğrenme ve hafıza üzerinde etkileri olduğu bildirilmektedir (Özkorucuklu ve Öngün Yılmaz 2024, Roman ve ark 2018).

PSİKOBİYOTİKLERİN BESLENMEDEKİ YERİ

Psikobiyotikler, günümüzde zihinsel iyilik hâlini desteklemeye yönelik fonksiyonel beslenme yaklaşımlarının önemli bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Doğal fermentasyonla üretilen gıdalar, psikobiyotikler açısından en zengin kaynaklar arasında yer alır. Kefir, yoğurt, kombucha, lahana turşusu, kimchi ve miso gibi ürünler, yüksek probiyotik içerikleri sayesinde bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek ruh hâli üzerinde destekleyici katkılar sağlamaktadır (Marco ve ark 2017). Klinik araştırmalarla etkinliği gösterilen psikobiyotik takviyeler, genellikle belirli probiyotik suşların kontrollü biçimde bir araya getirildiği kapsül formları ya da prebiyotik içeren destek ürünleri olarak kullanılmaktadır. Özellikle *Lactobacillus helveticus* ile *Bifidobacterium longum* suşlarının birlikte kullanımının depresyon ve anksiyete belirtilerini hafiflettiği pek çok çalışmada bildirilmektedir (Messaoudi ve ark 2011). Buna ek olarak prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının dengesini güçlendirerek psikobiyotiklerin etkinliğini artırmakta ve bu etkileşim yoluyla sinerjik bir etki oluşmasına katkı sağlamaktadır (Gibson ve ark 2017). Psikobiyotiklerin

beslenmeye dahil edilmesi, sadece takviyelerle sınırlı kalmayıp diyet içeriğinin çeşitliliği ve mikroorganizma zenginliği bakımından fermente edilmiş besinlerin düzenli kullanımı ile de sağlanabilmektedir. Baklagiller, tam tahıllar ve lif açısından zengin besinler gibi prebiyotik kaynaklarıyla birlikte fermente edilmiş besinlerin diyet planına eklenmesi, bağırsak mikrobiyotasının dengeli bir şekilde gelişmesine katkı sağlayarak, psikobiyotiklerin zihinsel sağlık üzerindeki olumlu etkilerini güçlendirmektedir (Westfall ve ark 2021).

Probiyotik ve prebiyotik içeren besinler

İnsanların diyetle alakalı konulara olan farkındalığı ve probiyotiklerin sağlık yararları hakkında giderek artan kanıtlar, tüketicilerin probiyotik besinlere olan ilgisini arttırmıştır. Yoğurt, süt tozu, dondurulmuş fermente süt tatlıları, peynir ve peynir ürünleri, dondurmalar, bebek mamaları, tahıllar ve meyve suları dahil olmak üzere çok sayıda gıda maddesi sayısız probiyotik gıda arasında yer almaktadır (Papademas ve Kotsaki 2019). Probiyotik temelli gıdaların satışındaki global artışın 2025 yılına kadar 75 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir. Probiyotik ürünlerin satışındaki inanılmaz büyüme, gıda üreticilerinin yeni probiyotikli ürün geliştirmek için ilgisini çoktan çekmeyi başarmıştır. Probiyotikler süt, içecek, fırıncılık ve yenilebilir film endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Reque ve Brandelli 2021).

Probiyotik açısından zengin olan bazı besinler

Boza: TS 9778 Boza Standardı'na göre boza; darı, pirinç, buğday ve mısır gibi tahılların kırma ya da un hâline getirilip içme suyu ile pişirilmesinin ardından beyaz şeker ilavesiyle, uygun koşullar altında alkolik ve laktik asit fermantasyonuna bırakılmasıyla elde edilen fermente bir içecek olarak tanımlanmaktadır (Anon 1992). Boza içeriğinde bulunan protein ve karbonhidratlar sayesinde beslenmemizde önemli bir konuma sahiptir. Birçok besin maddesi içerdiği için 'sıvı ekmek' olarakta adlandırılmaktadır. Boza içeriğinde bulunan laktik asit sayesinde bağırsak florasının dengelenmesine katkı sağlar ve mide bezlerinin işleyişi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Ayrıca zihni canlandırıcı ve sinir sistemini yatıştırıcı özelliklere sahip olduğu; barındırdığı B grubu vitaminleriyle de beslenme açısından değerini artırdığı ifade edilmektedir (Altunatmaz ve ark 2010).

Kefir: Türk Gıda Kodeksi Fermente Sütler Tebliği'nde kefir; laktik asit bakterileri, asetik asit bakterileri ve torula mayalarını içeren kefir danelerinin sütle fermantasyonu sonucu elde edilen, içilebilir özellikte fermente bir süt ürünü olarak tanımlanmaktadır (Anon 2009). Bağırsakların temizlenmesi, sinir sistemi üzerine sakinleştirici etkisi sayesinde depresyon, uyku bozuklukları ve hiperaktivite rahatsızlıklarında olumlu etkiler göstermesi açısından birçok sağlık yararı içermektedir (Anon 2007).

Kımız: Kısarak sütünden meydana gelen fermente bir süt ürünüdür. Kımız mayasında bulunan bazı probiyotikler; *Lactobacillus bulgaricus*, *Saccaromyces lactis*, *Saccaromyces cartilaginosus* ve *Mycoderma*'dır (  ltik ve ark 2022). Kımızın yorgunluğu aldığı, rahatlatıcı etki ve mutluluk verdiği yüzyılların bilgi birikimi sonucunda ortaya   ıkmyı bilgilere olarak bilinmektedir (Anon 2010).

Tarhana: Buğday unu, yoğurt, maya, domates ve soğan gibi sebzeler ile tuz ve kırmızıbiberin yoğrulmasıyla elde edilen karışım, yaklaşık bir haftalık fermentasyon sürecinin ardından tüketilmeye hazır hâle gelmektedir. Tarhana; sahip olduğu prebiyotik ve probiyotik unsurların yanı sıra protein, vitamin ve mineraller bakımından da oldukça zengin bir gıdadır. Yüksek besin değeri, doyuruculuğu ve lif açısından zengin yapısı sayesinde bağırsak peristaltizmini destekler ve sindirim sürecinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Karacıl ve Acar Tek 2013,   zden 2013).

şalgam suyu: Siyah havuç, şalgam, ekşi maya, bulgur, tuz ve içme suyunun karıştırılıp fermente edilmesiyle hazırlanan bu içecek; fruktoz, C vitamini, kalsiyum, fosfat, potasyum, magnezyum ve çinko gibi çeşitli minerallerin yanı sıra antioksidan bileşikler ve probiyotikler açısından da zengin bir içeriğe sahiptir. şalgam suyunda yer alan siyah havu  taki antosiyanin ve karoten bileşikleri ile *Lactobacillus* gibi probiyotik mikroorganizmalar; ayrıca şalgamın içerdiği antioksidan özellikli betalain ve ekşi mayadaki *Saccharomyces cerevisiae* sayesinde bu içecek güçlü bir fonksiyonel gıda niteliğine sahiptir (   ok ve Tosun 2012).

Probiyotik yoğurt: Yoğurtta bulunan probiyotik mikroorganizmalar, sütteki laktozu fermente ederek laktik aside dönüştürür. Doğal yoğurtta yaygın olarak *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium animalis lactis* türleri bulunur. Geleneksel yoğurdun pH değeri genellikle 3,7 ile 4,3 arasında değişmektedir. Günümüzde gıda endüstrisinde yoğurtlara çeşitli *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları eklenerek 'biyoyoğurt' adı verilen ürünler üretilmektedir (  ltik ve ark 2022).

Prebiyotik açısından zengin olan bazı besinler

Başta fermente süt ürünleri olmak üzere, miso, sake, bal ve soya sosu gibi izomaltooligosakkarit bakımından zengin besinler ile kimchi ve fermente balık yağı gibi ürünler; ayrıca lif içeriği yüksek baklagiller, bazı buğday   eşitleri ve sarımsak, yer elması, hurma gibi besinler prebiyotik özellik taşımakta ve bağırsakta yararlı bakterilerin çoğalmasını desteklemektedirler (Sanders ve ark 2019,   zy  rek ve   zcan 2020). Anne sütü de içerisindeki prebiyotik özellikli insan oligosakkaritleri (GOS-FOS) ve probiyotik özellikli bifidobakterler ve laktobasiller sayesinde bebekler için başlıca besin kaynağıdır (  ltik ve ark 2022). Prebiyotikler   zerine yapılan çalışmalarda inülin kullanımına

odaklanılmaktadır. Hindiba kökü ve Kudüs enginarı gibi besinler olmak üzere kuşkonmaz, pırasa, soğan, muz gibi bitkisel kaynaklardan doğrudan ekstrakte edilebilen bir prebiyotik örneği olan inülin, ticari olarak ise polisakkaritlerin hidrolizi vasıtasıyla elde edilebilmektedir (Al-Sheraji ve ark 2013).

KLİNİK VE DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Son zamanlarda probiyotiklerin anksiyete, depresyon ve majör depresif bozukluk gibi ruh sağlığı ile ilgili bozukluklar üzerine etkilerini araştırmak için insan çalışmalarına da önem vermeye başlanmıştır. Knuesel ve Mohajeri'nin 2022 yılında yaptıkları sistematik bir çalışmada (n=13 deneme), *Bifidobacterium* ve/veya *Lactobacillus* suşları içeren probiyotik kullanımı desteklenmese de depresif semptomlar üzerinde pozitif bir etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Yapılan 7 çalışmada olumlu sonuç konusunda fikir birliğine varılmışken, 6 çalışmada probiyotik takviyesi sırasında depresif skorlarda anlamlı düzeyde iyileşme görülmemiştir (Knuesel ve Mohajeri 2022).

Hamile kadınlar üzerinde yürütülen randomize, plasebo kontrollü çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* HN001 takviyesinin doğum sonrası depresyon üzerindeki etkisi incelenmiştir. 423 kadın hamileliğin 14–16. haftalarında çalışmaya dahil edilmiştir ve eğer kadınlar emziriyorsa doğumdan sonraki 6 ay süresince devam etmişlerdir. Probiyotik alan kadınların, genel olarak daha düşük depresyon ve anksiyete puanlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Bulgular, probiyotiklerin postpartum depresyonun önlenmesi ya da tedavisinde potansiyel bir destek sağlayabileceğini ve ruh hâlinde iyileşmeye katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Slykerman ve ark 2017).

Desai ve ark (2021)'nin gebelik sırasında probiyotik takviyesinin, perinatal dönemde (hamilelik ve doğum sonrası) annelerde ortaya çıkabilen depresyon, anksiyete ve genel ruh sağlığı sorunlarına karşı koruyucu ya da iyileştirici etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için yaptığı bir meta-analizde, gebelerde probiyotik (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.) kullanılmasının plaseboya kıyasla anksiyete şiddetini azalttığı gözlemlenmiştir (Desai ve ark 2021).

Yapılan bir başka çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; gebelik sırasında ve doğuma kadar probiyotik takviyesi verilmesinin, gebe kadınlardaki depresyon, anksiyete, stres ve anne-bebek bağı (maternal bonding) üzerindeki etkisi incelenmek istenmiştir. Düşük riskli gebeliği bulunan ve yüksek seviyede depresif ve/veya anksiyete belirtileri bulunan 40 gebe kadına (26-30 haftalık) 2 ay boyunca probiyotik (*B. Bifidum*, *Lactis* spp., *Lb. Acidophilus*, *L. b. Casei*, *Lb. Salivarius*, *L. lactis* spp.) veya plasebo verilmiştir. Ancak 8 haftalık probiyotik takviyesi sonrasında, depresyon, anksiyete, stres veya anne-bebek bağı gibi

psikososyal değişkenlerde probiyotik grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Browne ve ark 2021).

Chong ve ark (2019)'nın randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak yaptığı bir çalışmada, stresli yetişkin bireylerde bir probiyotik suşu olan *Lactobacillus plantarum* DR7'in stres, anksiyete ve ruhsal durum üzerindeki etkileri incelenmek istenmiştir. 111 erişkin gönüllü 12 hafta boyunca probiyotik alan ve plasebo olarak 2 gruba ayrılmıştır. DR7 grubunda, 8. haftadan itibaren plaseboya kıyasla stres, anksiyete ve toplam psikolojik değerlendirme skorlarında anlamlı düşüş gözlemlenmiştir (Chong ve ark 2019).

Zhao ve ark (2023)'nın probiyotik, prebiyotik veya sinbiyotik (probiyotik + prebiyotik) müdahalelerin anksiyete üzerine etkisini incelediği bir meta-analizde 2035 katılımcı analiz kapsamına alınmıştır. Probiyotik ve sinbiyotik takviyeleri, plaseboya kıyasla anksiyete puanlarında anlamlı düşüş ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, prebiyotik alan gruplarda, plaseboya kıyasla anksiyete puanlarında anlamlı azalma gözlenmemiştir. Fakat etkilerin genel olarak küçük olması, kullanılan suşların, dozlarının, sürelerin, anket/ölçek tiplerinin farklılığı ve çalışmalar arası heterojenlik, bu alanda daha fazla ve daha titiz araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Zhao ve ark 2023).

Mikrobiyota yapısı ile zihinsel sağlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yürütülen ve 4 hafta süren bir randomize kontrollü çalışmada, katılımcılara psikobiyotik içerik açısından zengin bir diyet uygulanmıştır. Bu diyetle günlük olarak prebiyotik kaynağı olan sebze ve meyvelerden 6–8 porsiyon (elma, muz, soğan, pırasa, lahana vb.), tahıllardan 5–8 porsiyon (örneğin yulaf), ayrıca haftada 3–4 porsiyon kurubaklagil ile günlük 2–3 porsiyon fermente gıda (lahana turşusu, kefir, kombucha vb.) yer verilmiştir. Psikobiyotik diyeti uygulayan bireylerde stres düzeylerinin azaldığı ve dışkı lipid profilinde belirgin değişiklikler meydana geldiği saptanmıştır. Bu lipid profilindeki farklılıkların, katılımcıların yüksek yağ içeren besin tüketimindeki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak çalışma, psikobiyotik beslenme yaklaşımının bireylerde stres düzeylerini etkileyebileceğine işaret etmektedir (Berding ve ark 2023).

İmmün sistem ve bağırsak sağlığı açısından önemli etkileri bulunan prebiyotiklerin deneysel birçok çalışmada ruh sağlığı ile ilgili bozuklukların şiddetini azaltmaya yardımcı olabileceği gösterilmektedir. Majör depresyon tanısı olan 110 kişiyle gerçekleştirilen ve sekiz hafta süren bir çalışmada katılımcılar, probiyotik (*Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacterium longum*), prebiyotik (galaktooligosakkaritler) veya plasebo (eş zamanlı olarak antidepresan tedavisi alan) gruplarından birine atanmıştır. Probiyotik desteği alan grupta, plasebo grubuna kıyasla Beck Depresyon Envanteri (BDE)

skorlarında anlamlı iyileşme görülmüştür. Buna karşın, ağır depresyon olgularında prebiyotik kullanımının BDE sonuçları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir. Araştırmacılar, çalışmanın sonuçlarının katılımcıların kullandığı antidepresan ilaçların farklılık göstermesinden etkilenmiş olabileceğini ifade etmektedir (Kazemi ve ark 2019).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut bulgular, probiyotiklerin sinir sistemiyle ilişkili bazı biyolojik süreçleri etkileyebildiğini ve beyin-bağırsak eksenini üzerinden ruhsal iyilik haline katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, eldeki veriler henüz kesin sonuçlara ulaşmak için yeterli değildir. Özellikle çalışmaların çoğunun hayvan modelleriyle sınırlı olması, insanlarda gözlenen etkilerin açıklanmasında önemli bir belirsizlik yaratmaktadır. Ayrıca bireyler arasında gözlenen farklı tepkiler, genetik yapı, çevresel faktörler ve yaşam tarzı gibi çok sayıda değişkenin bu süreçte rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle Psikobiyotiklerin terapötik bir seçenek olarak değerlendirilmesi için daha kapsamlı, uzun dönemli ve iyi tasarlanmış insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu bağlamda; Psikobiyotiklerin etkilerini daha net biçimde ortaya koymak için geniş örneklemli, kontrollü ve uzun süreli klinik çalışmalar yapılmalıdır. Genetik yapı, yaşam tarzı, beslenme düzeni, stres düzeyi ve çevresel etmenler gibi bireye özgü faktörlerin etkisini değerlendiren bireyselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmelidir. Psikobiyotiklerin etkilerinin, beslenme, davranış, uyku, fiziksel aktivite ve psikososyal etmenlerle ilişkili bütüncül bir çerçevede incelenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Akan, E., ve Kınık, Ö. (2015). Gıda üretimi ve depolanması sırasında probiyotiklerin canlılıklarını etkileyen faktörler. Celal Bayar University Journal of Science, 11(2). <https://doi.org/10.18466/cbujos.83380>
- Akkaya, Ü., ve Köşeler Beyaz, E. (2018). Nörolojik Hastalıklar ve Probiyotik-Prebiyotik Kullanımı. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 3(2), 1-29.
- Anonim, (1992). TS 9778 Boza Standardı, Türk Standartları Enstitüsü Necatibey Caddesi 112, Bakanlıklar, Ankara.
- Anonim, (2007). Kefir, Milli Eğitim Bakanlığı, Megep projesi, Ankara.
- Anonim, (2009).Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği, 2009/25 nolu tebliği, Ankara.
- Anonim, (2010). Kımız.
- Altunatmaz, S. S., Kahraman, T., ve Aksu, F. Y. (2010). Probiyotik gıdalar ve insan sağlığı üzerindeki etkileri. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi* (19), 90-95.
- Al-Sheraji, S.H., Ismail, A., Manap, M.Y., Mustafa, S., Yusof, R.M., ve Hassan, F.A. (2013) Prebiotics as Functional Foods: A Review. *Journal of Functional Foods*, 5, 1542-1553. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.08.009>
- Alyafei, A. ve Daley, S.F. (2025) *The Role of Dietary Lifestyle Modification in Chronic Disease Prevention and Management*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587401/> adresinden 24 Kasım 2025 tarihinde alınmıştır.
- Ashaolu T. J. (2020). Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics. *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedecine & pharmacotherapie*, 130, 110625. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110625>
- Avcı, E., ve Kalyoncu Atasoy, Z. B. (2025). Psikobiyotiklerin Bağırsak Mikrobiyotası ve Nörolojik Fonksiyonlara Etkisi. *Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ve Araştırmaları Dergisi*, 7(2), 621-635. <https://doi.org/10.46413/boneyusbad.1514178>
- Barat, A., ve Özcan, T. (2018). Growth of probiotic bacteria and charecteristic of fermented milk containing fruit matrices. *International Journal of Dairy Technology*, 71, 120-129.
- Bercik, P., Verdu, E. F., Foster, J. A., Macri, J., Potter, M., Huang, X., Malinowski, P., Jackson, W., Blennerhassett, P., Neufeld, K. A., Lu, J., Khan, W. I., Cortesey-Theulaz, I., Cherbut, C., Bergonzelli, G. E., ve Collins, S. M. (2010). Chronic gastrointestinal inflammation induces

- anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*, 139(6), 2102–2112.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.063>
- Berding, K., Bastiaanssen, T. F. S., Moloney, G. M., Boscaini, S., Strain, C. R., Anesi, A., Long-Smith, C., Mattivi, F., Stanton, C., Clarke, G., Dinan, T. G., ve Cryan, J. F. (2023). Feed your microbes to deal with stress: a psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population. *Molecular psychiatry*, 28(2), 601–610. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01817-y>
- Browne, P. D., Bolte, A. C., Besseling-van der Vaart, I., Claassen, E., ve de Weerth, C. (2021). Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. *Scientific reports*, 11(1), 3051. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81204-9>
- Burnet, P. W., ve Cowen, P. J. (2013). Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biological psychiatry*, 74(10), 708–709. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.002>
- Casertano, M., Fogliano, V., ve Ercolini, D. (2022). Psychobiotics, gut microbiota and fermented foods can help preserving mental health. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 152, 110892. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110892>
- Champagne, C. P., Gomes da Cruz, A., ve Daga, M. (2018). Strategies to improve the functionality of probiotics in supplements and foods. *Current Opinion in Food Science*, 22, 160-166.
- Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., ve Tsai, Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 632–648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- Chinna Meyyappan, A., Forth, E., Wallace, C. J. K., ve Milev, R. (2020). Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC psychiatry*, 20(1), 299. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02654-5>
- Chong, H. X., Yusoff, N. A. A., Hor, Y. Y., Lew, L. C., Jaafar, M. H., Choi, S. B., Yusoff, M. S. B., Wahid, N., Abdullah, M. F. I. L., Zakaria, N., Ong, K. L., Park, Y. H., ve Liong, M. T. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial microbes*, 10(4), 355–373. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0135>
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Dinan, T. G., ve Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis

- during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry*, 18(6), 666–673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
- Çeltik, C., Tayfun, K., ve Müslümanoğlu, A. Y. (2022). Simbiyotik Özellikli Gıdalar. *Journal of Integrative and Anatolian Medicine*, 3(2), 3-12. <https://doi.org/10.53445/batd.1058749>
- Desai, V., Kozyrskyj, A. L., Lau, S., Sanni, O., Dennett, L., Walter, J., ve Ospina, M. B. (2021). Effectiveness of Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Supplementation to Improve Perinatal Mental Health in Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*, 12, 622181. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.622181>
- Dinan, T. G., Stanton, C., ve Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
- Dinan, T. G., ve Cryan, J. F. (2017). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of physiology*, 595(2), 489–503. <https://doi.org/10.1113/JP273106>
- Düdükçü, N., ve Öğüt, S. (2022). Psychobiotics and elderly health. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 14(4):, 469-476. doi:10.18863/pgy.1033628
- Evrensel, A., ve Ceylan, M. E. (2015). Bağırsak beyin eksen: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 7(4), 461-472. doi:10.5455/cap.20150128123852
- FAO/WHO (2001). Health and nutritional properties of in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report. Ocak, 1-4, 2001, Cordoba, Argentina, 30p.*
- FAO/WHO (2002). Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Paris: FAO, 1–11. https://isappscience.org/wp-content/uploads/2019/04/probiotic_guidelines.pdf
- Ferrari, S., Mulè, S., Parini, F., Galla, R., Ruga, S., Rosso, G., Brovero, A., Molinari, C., ve Uberti, F. (2024). The influence of the gut-brain axis on anxiety and depression: A review of the literature on the use of probiotics. *Journal of traditional and complementary medicine*, 14(3), 237–255. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2024.03.011>
- Foster, J.A., ve McVey Neufeld, K.A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 36(5), 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Gasbarrini, G., Bonvicini, F., ve Gramenzi, A. (2016). Probiotics History. *Journal of clinical gastroenterology*, 50 Suppl 2, Proceedings

from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015, S116–S119. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000697>

- Gazete, R. (2017). Türk Gıda Kodeksi Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği. *Resmi Gazete*, (29960).
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., ve Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Govender, M., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., van Vuuren, S., ve Pillay, V. (2014). A review of the advancements in probiotic delivery: Conventional vs. non-conventional formulations for intestinal flora supplementation. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 29–43. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0027-1>
- Gross, C., ve Hen, R. (2004). The developmental origins of anxiety. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(7), 545–552. <https://doi.org/10.1038/nrn1429>
- Güçlü, D., ve Aygan, E. (2023). Bağırsak mikrobiyotasının duygu durum fonksiyonları üzerine etkisi: Psikobiyotikler, 3(7), 25-33. <https://doi.org/10.54270/atljm.2023.34>
- Habersack, M., ve Luschin, G. (2013). WHO-definition of health must be enforced by national law: a debate. *BMC medical ethics*, 14, 24. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-24>
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., ve Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Karacıl, M.Ş., ve Acar Tek, N. (2013). Dünyada üretilen fermente ürünler: Tarihsel süreç ve sağlıkla ilişkileri. *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*. 27(2), 163-173.
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., ve Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 522–528.
- Kelly, J. R., Keane, V. O., Cryan, J. F., Clarke, G., ve Dinan, T. G. (2019). Mood and Microbes: Gut to Brain Communication in

- Depression. *Gastroenterology clinics of North America*, 48(3), 389–405.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.04.006>
- Kılıç, C. (2017). Ruhsal Hastalıklara Bağlı Hastalık Yüğü. HÜTF Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması Sonuçları ve Çözüm Önerileri. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nisan 18, 2017, Ankara, 3p.
- Klimova, B., Novotny, M., ve Valis, M. (2020). The Impact of Nutrition and Intestinal Microbiome on Elderly Depression-A Systematic Review. *Nutrients*, 12(3), 710. <https://doi.org/10.3390/nu12030710>
- Knuesel, T., ve Mohajeri, M. H. (2021). The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients*, 14(1), 37. <https://doi.org/10.3390/nu14010037>
- Koca, O., ve Dönmez, N. (2020). İkinci beyin: Bağırsak. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 15(2), 187-195. <https://doi.org/10.17094/ataunivbd.701620>
- Koç, E. N., ve Duman, E. (2022). Beslenme ve Mikrobiyotanın Depresyon Üzerine Olası Etkileri. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 4(2), 156-165. <https://doi.org/10.46413/boneyusbad.1105519>
- Kumari, R., Singh, A., Yadav, A. N., Mishra, S., Sachan, A., ve Sachan, S. G., (2020). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Current status and future uses for human health. A.A. Rastegari, A.N. Yadav, N. Yadav. (Ed.), In *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering* (s. 173-190). Amsterdam, Elsevier.
- Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., Duan, Y., ve Jin, F. (2015). Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310, 561–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.033>
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R., ve Baghai, T. C. (2017). "I Am I and My Bacterial Circumstances": Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression. *Frontiers in psychiatry*, 8, 153. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00153>
- Liu, S., Guo, R., Liu, F., Yuan, Q., Yu, Y., ve Ren, F. (2020). Gut Microbiota Regulates Depression-Like Behavior in Rats Through the Neuroendocrine-Immune-Mitochondrial Pathway. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 859–869. <https://doi.org/10.2147/NDT.S243551>
- Liu, Y. W., Liu, W. H., Wu, C. C., Juan, Y. C., Wu, Y. C., Tsai, H. P., Wang, S., ve Tsai, Y. C. (2016). Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum*

- PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain research*, 1631, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.018>
- Logan, A. C., ve Katzman, M. (2005). Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical hypotheses*, 64(3), 533–538. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>
- Madabushi, J. S., Khurana, P., Gupta, N., ve Gupta, M. (2023). Gut Biome and Mental Health: Do Probiotics Work?. *Cureus*, 15(6), e40293. <https://doi.org/10.7759/cureus.40293>
- Magalhães-Guedes, K. T. (2022). Psychobiotic Therapy: Method to Reinforce the Immune System. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 20(1), 17–25. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.1.17>
- Marco, M. L., Heeney, D., Binda, S., Cifelli, C. J., Cotter, P. D., Foligné, B., Gänzle, M., Kort, R., Pasin, G., Pihlanto, A., Smid, E. J., ve Hutkins, R. (2017). Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Current opinion in biotechnology*, 44, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.010>
- Marx, W., Lane, M., Hockey, M., Aslam, H., Berk, M., Walder, K., Borsini, A., Firth, J., Pariente, C. M., Berding, K., Cryan, J. F., Clarke, G., Craig, J. M., Su, K. P., Mischoulon, D., Gomez-Pinilla, F., Foster, J. A., Cani, P. D., Thuret, S., Staudacher, H. M., ... ve Jacka, F. N. (2021). Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Molecular psychiatry*, 26(1), 134–150. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00925-x>
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., ve Tillisch, K. (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(46), 15490–15496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>
- Merkouris, E., Mavroudi, T., Miliotakis, D., Tsiptsios, D., Serdari, A., Christidi, F., Doskas, T. K., Mueller, C., ve Tsamakidis, K. (2024). Probiotics' Effects in the Treatment of Anxiety and Depression: A Comprehensive Review of 2014-2023 Clinical Trials. *Microorganisms*, 12(2), 411. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020411>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J. F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., ve Cazaubiel, J. M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium*

- longum R0175) in rats and human subjects. *The British journal of nutrition*, 105(5), 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- Mohanty, D., Misra, S., Mohapatra, S., ve Sahu, P.S. (2018). Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Bioscience*, 26, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.10.008>
- Onaran, B., ve Türkmen, N. (2022). Psikobiyotikler: Depresyon ve Anksiyete ile İlişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 31(1), 101-106. <https://doi.org/10.34108/eujhs.827227>
- Ömür, S., ve Kalkan, I. (2023). Fermente Besinlerin Beyin-Bağırsak Eksen ve Psikiyatrik Bozukluklara Etkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(3), 1087-1093. <https://doi.org/10.61399/ikcusbfd.1246338>
- Özcan, T., ve Akpınar-Bayizit, A. (2020). Probiyotik kültürlerin muhafazası. Akçelik, M., Şanlıbaba, P., Akçelik, N., Tezel, B.U. (Ed.), *Probiyotik Yüzyılı* (s. 247-293). Gazi Kitabevi.
- Özden, A. (2013). Probiyotik. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(1), 22-38.
- Özer, M., Özyurt, G., ve Tellioglu Harsa, Ş. (2019). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Bağırsak-Beyin Aksına Etkisi. *Akademik Gıda*, 17(2), 269-280. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.613637>
- Özkorucuklu, Y. N., ve Öngün Yılmaz, H. (2024). Beslenme psikiyatrisi: Ruhsal bozukluklarda beslenme müdahaleleri. Editör D. Atik, H.B. Kaya, *Sağlık bilimleri alanında gelişmeler* (s. 95-109). Platanus Publishing.
- Özyürek, M. B., ve Özcan, T. (2020). Psikobiyotik Etki Mekanizmaları ve Bağırsak Mikrobiyotası. *Uluslararası Bilim, Teknoloji ve Tasarım Dergisi*, 1(1), 59-77.
- Papademas, P., ve Kotsaki, P. (2019). Technological utilization of whey towards sustainable exploitation. *Journal of Studies in Advanced Technologies*, 7(4), 231. doi: 10.35248/2329-888X.7.4.231
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., ve Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl_1), S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Reque, P. M., ve Brandelli, A. (2021). Encapsulation of probiotics and nutraceuticals: Applications in functional food industry. *Trends in Food Science & Technology*, 114, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.05.022>
- Roman, P., Abalo, R., Marco, E. M., ve Cardona, D. (2018). Probiotics in digestive, emotional, and pain-related disorders. *Behavioural pharmacology*, 29(2 and 3-Spec Issue), 103–119. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000385>

- Ross K. (2023). Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore (New York, N.Y.)*, 19(5), 669–680. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2023.02.007>
- Ruscio, A. M., Hallion, L. S., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L. H., Borges, G., Bromet, E. J., Bunting, B., Caldas de Almeida, J. M., Demyttenaere, K., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hinkov, H., Hu, C., de Jonge, P., ... ve Scott, K. M. (2017). Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA psychiatry*, 74(5), 465–475. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., ve Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(10), 605–616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- Settanni, C. R., Ianiro, G., Bibbò, S., Cammarota, G., ve Gasbarrini, A. (2021). Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 109, 110258. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110258>
- Sharma, H., ve Bajwa, J. (2021). Approach of probiotics in mental health as a psychobiotics. *Archives of microbiology*, 204(1), 30. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02622-x>
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., Mitchell, E. A., ve Probiotic in Pregnancy Study Group (2017). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*, 24, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>
- Strandwitz P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain research*, 1693(Pt B), 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2023). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması - 2 Sonuç Raporu. Türkiye’de Ruhsal Hastalıkların Yaygınlığı ve Ruhsal Tedavi İhtiyacının Belirlenmesi Amacıyla En Son Tanı Kriterlerini Kullanan Objektif ve Güvenilir Psikiyatrik Tanı Konmasını Sağlayacak Ölçüm Araçlarının Geliştirilmesi Araştırması T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 2751 ISBN: 978-975-590-891-5. <http://www.shgm.saglik.gov.tr/>

- Thomas, L.V. (2016). Probiotics– the journey continues. *International Journal of Dairy Technology*, 69(4), 469-480. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12354>
- Tian, P., O'Riordan, K. J., Lee, Y. K., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., Cryan, J. F., ve Chen, W. (2020). Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of stress*, 12, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100216>
- Tripathi, M. K., ve Giri, S. K. (2014). Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *Journal of Functional Foods*, 9(1), 225–241. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2014.04.030>
- Türkay, Ö. ve Saka, M. (2016). Konstipasyon ve Diyet. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 20(3).
- Üçok, E. F., ve Tosun, H. (2012). Şalgam suyu üretimi ve fonksiyonel özellikleri. *C.B.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*, 8(1), 17-26.
- Wang, H., Lee, I. S., Braun, C., ve Enck, P. (2016). Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 22(4), 589–605. <https://doi.org/10.5056/jnm16018>
- Wang, H. X., ve Wang, Y. P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese medical journal*, 129(19), 2373–2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>
- Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., ve Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 74(20), 3769–3787. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9>
- World Health Organization (2022). World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/40e5a13a-fe50-4efa-b56d-6e8cf00d5bfa/content>
- Yoo, B. B., ve Mazmanian, S. K. (2017). The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity*, 46(6), 910–926. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.05.011>
- Zhao, Z., Xiao, G., Xia, J., Guo, H., Yang, X., Jiang, Q., Wang, H., Hu, J., ve Zhang, C. (2023). Effectiveness of probiotic/prebiotic/synbiotic treatments on anxiety: A systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. *Journal of affective disorders*, 343, 9–21.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.09.018>

Zhu, Y., Michelle Luo, T., Jobin, C., ve Young, H. A. (2011). Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer letters*, 309(2), 119–127.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.06.004>

5. Bölüm

Halluks Valgus Ve Konservatif Tedavi Yaklaşımları

Nurcan CONTARLI¹
Tarık ÖZMEN²

ÖZET

Halluks valgus (HV), birinci metatarsofalangeal eklemden başparmağın lateral deviasyonu ve birinci metatarsın medial deviasyonu ile karakterize, yaygın bir ön ayak deformitesidir. Ağrı, yürüme bozukluğu, fonksiyonel kısıtlılık ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir. Kadınlarda daha sık görülmesi, uygunsuz ayakkabı kullanımı, hormonal faktörler, genetik yatkınlık ve ayak biyomekaniği ile ilişkilidir. Konservatif tedavi, erken ve orta evre HV yönetiminde ilk basamak yaklaşımlardan biridir. Ortezler, ayakkabı modifikasyonları, egzersizler, manuel terapi, bantlama ve elektroterapi uygulamaları deformitenin ilerlemesini yavaşlatmayı, ağrıyı azaltmayı ve fonksiyonelliği artırmayı amaçlamaktadır. Literatürde özellikle intrinsik ayak kaslarını hedefleyen egzersizlerin etkinliğini destekleyen bulgular mevcuttur. Bununla birlikte konservatif yöntemlerin uzun dönem etkileri halen tartışmalı olmakla beraber, multidisipliner ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlar HV yönetiminde önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Halluks valgus, konservatif tedavi, fizyoterapi.

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. nurcancontarli@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3269-1056.

² Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. tarikozmen@karabuk.edu.tr, Orcid ID:0000-0002-4483-9655.

GİRİŞ

Halluks valgus (HV), birinci metatarsofalangeal (MTP) ekleminde başparmağın lateral deviasyonu ve birinci metatarsın medial deviasyonu ile karakterize, en sık görülen ön ayak deformitelerinden biridir. HV yalnız estetik bir problem olmayıp; ağrı, fonksiyon kaybı, yürüme bozukluğu, ayakkabı uyumsuzluğu, postüral dengesizlik gibi klinik problemlere yol açabilmektedir (Menz et al., 2023). 18 yaş üzeri yetişkinlerde HV prevalansı yaklaşık %23 olarak bildirilmiş, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde ise bu oran %36'ya kadar çıkmıştır. Çocukluk çağında oldukça nadir görülen deformite, yaş ilerledikçe özellikle kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır Menz ve ark. (2023). Kadınlarda HV'nin yüksek oranda görülmesinin en önemli nedenlerinden biri, kültürel ya da estetik sebeplerle tercih edilen dar burunlu ve yüksek topuklu ayakkabılardır. Ayrıca hormonal ve bağ dokusu özelliklerindeki farklılıklar da kadınları daha yatkın hale getirmektedir (Nix et al., 2010). Yaş, HV gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Orta yaşlardan itibaren deformite sıklığı artmakta, yaşlı bireylerde deformitenin şiddeti daha yüksek olmaktadır. Yaşla birlikte kas kuvvetinde azalma, bağ dokusu esnekliğinde değişim, ayak ark yapısında bozulma ve uzun yıllar boyunca uygunsuz ayakkabı kullanımı HV oluşumuna yol açmaktadır (Shereff, 1990). Ailesinde HV öyküsü bulunan bireylerde deformitenin görülme sıklığı 0,29-0,89 kat daha fazladır (Hannan ve ark., 2013; Lee ve ark., 2014). Özellikle birinci metatarsal uzunluğu, eklem yüzey morfolojisi ve bağ dokusu özellikleri kalıtsal faktörlerle ilişkilidir (Coughlin & Jones, 2007). Düşük medial longitudinal ark, pes planus, ayak pronasyonu ve intrinsik kas zayıflığı HV gelişiminde önemli biyomekanik risk faktörleridir. Abduktor hallucis kasının zayıflığı, başparmağın mediale stabilitesini azaltarak deformitenin ilerlemesine katkı sağlar (Kim et al., 2015).

Etyopatogenez ve Klinik Görünüm

HV etyolojisinde genetik yatkınlık, cinsiyet, ayakkabı kullanımı, yaş, kas dengesizlikleri ve ayak biyomekanikliği ile ilişkili birçok faktör rol almaktadır (Nakagawa et al., 2019). Özellikle dar burunlu ve yüksek topuklu ayakkabıların tercih edilmesi deformitenin daha sık ve daha şiddetli görülmesine yol açmaktadır. HV oluşumunda temel mekanizma, birinci metatarsal kemiğin medial deviasyonu ve başparmağın lateral deviasyonudur. Bu süreçte; birinci metatarsalın mediale kayması sonucunda intermetatarsal açı artar. Başparmağın lateral deviasyonu ile halluks valgus açısı yükselir. Adductor hallucis kası, başparmağı daha fazla laterale çekerken; abductor hallucis kası mekanik avantajını kaybeder. Eklem kapsülü ve medial kollateral ligamentler gerilir, lateral yapılar kısalır. Sonuçta ekleminde instabilite artar ve deformite progresif

hale gelir (Menz et al., 2023; Kilmartin, 1994). HV deformitesi geliştiğinde başparmağın lateral deviasyonu, ağrı, eritem, ödem ve bursit gelişmekte, ayakkabı giymede zorluk, başparmak MTP eklemünde hareket kısıtlılığı, yürüme paterninde değişiklik, metatarsalji ve ikinci parmakta deformite görülebilir. HV, özellikle yaşlı bireylerde; dengeyi olumsuz etkileyerek bireylerin düşme riskini artırır (Menz et al., 2013). Yürüme hızı ve adım uzunluğunu azaltarak günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık ve yaşam kalitesinde azalmalara yol açar.

Tedavisi

HV tedavisinde cerrahi yöntemler deformitenin şiddetli olduğu olgularda öne çıkmakla birlikte erken ve orta evrelerde konservatif tedavi yöntemleri ilk basamak tedavi seçenekleri arasında yer alır. Konservatif yöntemler arasında ayakkabı modifikasyonları, ortez, atel, bantlama, manuel terapi, elektroterapi ve egzersiz gibi uygulamalar bulunmaktadır. Bu yöntemlerin amacı, deformitenin ilerlemesini yavaşlatmak, ağrıyı azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi artırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir (Hurn et al., 2022). Son yıllarda fizyoterapi müdahalelerinin etkinliğini gösteren çalışmaların sayısı artmış, özellikle intrinsik ayak kaslarını hedefleyen egzersiz programlarının HV yönetiminde umut verici sonuçları rapor edilmiştir (Kim et al., 2015). Bununla birlikte elde edilen kanıtların heterojen olması nedeniyle, konservatif yöntemlerin uzun dönem etkileri hâlen tartışmalıdır.

Konservatif Tedavi Yaklaşımları

HV konservatif tedavisinde, fizyoterapi müdahaleleri, deformitenin ilerlemesini yavaşlatmak, ağrıyı azaltmak ve fonksiyonel kapasiteyi artırmak amacıyla kullanılmaktadır.

1. Ortezler ve Ateller

Ortezlerin amacı medial longitudinal arkı desteklemek, başparmağa uygulanan yükü azaltmak ve plantar basınç dağılımını iyileştirmektir. Ortez kullanımı HV hastalarında sıkça kullanılan bir konservatif tedavi metodudur. Sadece başparmağa yönelik verilecek bir ortez yerine ayağı bütün olarak ele alan bir ortez kullanımı hasta için daha etkin bir tedavi seçeneğidir. HV deformitesi yürüyüş kinematiklerini olumsuz yönde etkiler, hastaların duruş fazı sonunda azalmış ayak bileği ve arka ayak hareketleri bununla birlikte artmış kas aktiviteleri görülmektedir. Bu yüzden hastaların arka ayakta pronasyona gidişi önleyen, itme fazı ve parmak kalkışında ön ayak yüklenmesine yardım eden medial longitudinal ark destekli ortez tasarımı, hastaları yürüyüş esnasında

yaşadıkları sorunları gidermekte yardımcı olabileceği yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır. Deformite şiddeti hafif olan hastalara gece splinti ya da parmak makarası kullanımı tavsiye edilmektedir. Gece splinti son dönemde daha çok cerrahi sonrası iyileşme sürecini hızlandırmak ve tekrar gelişmesini önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak parmak makarası ayakkabı tabanına ya da bir tabanlık üzerine sabitlendiği takdirde etkin olabilmektedir (Nix ve ark., 2013). HV hastalarında ortez kullanımının ağrıyı anlamlı derecede azalttığı ve bazı hastalarda HVA açısında hafif düzelme sağladığını bildirmiştir Nakagawa et al. (2019). Gece atelleri, başparmağı düz pozisyonda tutarak valgus açısının progresyonunu yavaşlatmayı amaçlar. Hurn et al. (2022) meta-analizinde gece atellerinin kısa dönem ağrı azaltma ve fonksiyonel iyileşme sağladığı, ancak uzun dönemde açısal düzeltme üzerine etkisinin sınırlı olduğu vurgulanmıştır.

2. Ayakkabı Modifikasyonları

Geniş burunlu, düşük topuklu ve esnek materyalli ayakkabılar başparmağa baskıyı azaltmaktadır. Ayakkabı ve ortez kombinasyonu plantar basınç dağılımını iyileştirmekte ve ağrıyı azaltmaktadır. Bu kombinasyon günlük yaşamda fonksiyonelliği ve konforu artırmaktadır (Menz et al., 2023).

3. Egzersizler

HV konservatif tedavisinde güçlendirme egzersizleri önemli bir yer tutmaktadır. Ayak kaslarını güçlendirmek, deformitenin ilerlemesini engellemekte ve ağrıyı azaltmaya yardımcı olmaktadır. Özellikle abduktör haluks kasının aktivasyonunu artıran egzersizler, ayak tabanı desteğini iyileştirmekte semptomları azaltmaktadır (Farì, 2025). Ayrıca, kuvvetlendirme egzersizleri, ayak fonksiyonunu ve yaşam kalitesini artırmada etkilidir (Liu et al., 2024). Egzersiz bantları veya manuel direnç ile yapılan intrinsik ve ekstrinsik ayak kası çalışmaları plantar fleksiyon kuvvetini artırmakta ve deformitenin ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Egzersizler hastalara öğretilerek ev programı şeklinde devam eder. HV oluşumunda yetersiz işleve sahip başparmak abduktörlerinin de aktif olarak çalıştırılması önemlidir. Özellikle parmak ayırma egzersizi halluks valgus deformitesinin etkisini azaltmaktadır. EMG çalışmaları bu egzersizin kısa ayak egzersizine göre abduktör hallusis kasını daha etkin çalıştırdığını göstermektedir (Kim et al., 2015).

4. Manuel Terapi

Birinci MTP eklem kapsülü ve eklem yüzey mobilizasyonu ile hareket açıklığı artırılmaktadır. Manuel terapi özellikle kombine kullanıldığında ağrıyı

azaltmada daha etkilidir (Hurn et al. 2022). Medial kollateral ligament ve adductor hallucis tendonunun gerilmesi, lateral yapılarla dengelenir ve fonksiyonel kapasite artırılır.

5. Bantlama: Kinezyobantlama, başparmağın valgus sapmasını hafifçe düzeltir, ağrıyı azaltmakta ve egzersiz sırasında doğru kas aktivasyonuna yardımcı olmaktadır. Böylece hastanın fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi artmaktadır (Karabıçak ve ark., 2015). Egzersiz ve bantlama uygulamasının, tek başına bantlama uygulamasına göre ağrı ve fonksiyonellikte daha uzun süreli fayda sağladığı bildirilmektedir (Hurn et al. (2022).

6. Elektroterapi

Elektroterapi uygulamaları HV tedavisinde ağrı yönetimi ve fonksiyonel iyileşme üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Nöromüsküler elektriksel stimülasyonun, konservatif tedaviye ek olarak, abduktör haluks kasının hacmi ve gücünde artış meydana getirmekte, ancak HV açısında ek bir iyileşme sağlamamaktadır (Moulodi ve ark., 2025). Elektroterapinin ağrı yönetimi açısından faydalı olabileceği ancak deformite düzeltme konusunda sınırlı etkisi olduğu bildirilmektedir (Külünkoğlu ve ark., 2021).

Sonuç

Sonuç olarak, HV konservatif olarak yönetilebilen bir deformite olmakla birlikte, multidisipliner ve bireyselleştirilmiş müdahaleler gerektirir. Fizyoterapi, ağrı kontrolü ve fonksiyonel iyileşme sağlarken deformitenin ilerlemesini de yavaşlatmaktadır. Cerrahi müdahale, yalnızca konservatif yöntemlerle yeterli iyileşme sağlanamadığında veya deformite ileri evrede olduğunda düşünülmelidir.

REFERANSLAR

- Coughlin, M. J., & Jones, C. P. (2007). *Hallux valgus and first ray mobility: A review of clinical and radiographic measurements*. *Foot & Ankle International*, 28(1), 104–114. <https://doi.org/10.3113/FAI.2007.0104>
- Fari, G. (2025). *Which is the best exercise for abductor hallucis activation in hallux valgus rehabilitation?* MDPI. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2076-3417/15/7/3523>
- Goodall R, Borsky K, Harrison CJ, Welck M, Malhotra K, Rodrigues JN. Structural validation of the Manchester-Oxford Foot Questionnaire for use in foot and ankle surgery. *Bone Joint J.* 2024 Mar 1;106-B(3):256-261. doi: 10.1302/0301-620X.106B3.BJJ-2023-0414.R3. PMID: 38423071.
- Hannan MT, Menz HB, Jordan JM, Cupples LA, Cheng CH, Hsu YH. High heritability of hallux Valgus and lesser toe deformities in adult men and women. *Arthrit Care Res.* 2013;65(9):1515–21. <https://doi.org/10.1002/acr.22040>.
- Hernández-Castillejo LE, Álvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M, Torres-Costoso A, Reina-Gutiérrez S, Martínez-Vizcaino V. The effect of hallux valgus open and percutaneous surgery on AOFAS scale: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res.* 2021 Apr;30(4):957-966. doi: 10.1007/s11136-020-02715-y. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33387287.
- Hurn, S. E., Matthews, B. G., Munteanu, S. E., & Menz, H. B. (2022). Effectiveness of nonsurgical interventions for hallux valgus: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 74(10), 1676–1688. <https://doi.org/10.1002/acr.24603>
- Karabicak, G. O., Bek, N., & Tiftikci, U. (2015). Short-term effects of kinesiotaping on pain and joint alignment in conservative treatment of hallux valgus. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 38(8), 564-571.
- Kilmartin, T. E. (1994). Foot disorders and footwear. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 302, 23–31.
- Kim, M.-H., Yi, C.-H., Weon, J.-H., Cynn, H.-S., Jung, D.-Y., & Kwon, O.-Y. (2015). Effect of toe-spread-out exercise on hallux valgus angle and cross-sectional area of abductor hallucis muscle in subjects with hallux valgus. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(4), 1019–1022. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.1019>
- Lee CH, Lee S, Kang H, Jung DE, Song YM, Lee K, Lee K, Hwang J, Sung J. Genetic influences on hallux Valgus in Koreans: the healthy twin study.

Twin Res Hum Genet. 2014;17(2):121–6.
<https://doi.org/10.1017/thg.2014.10>.

- Liu, Z., Zhang, L., & Wang, Y. (2024). *Effects of 4 weeks of foot exercise on subjective outcome and hallux valgus angle in elite adolescent dancesport athletes*. BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13102-024-01003-3>
- Menz, H. B., Lim, P. Q. X., Hurn, S. E., Mickle, K. J., Buldt, A. K., Cotchett, M. P., & Munteanu, S. E. (2023). Nonsurgical management of hallux valgus: Findings of a randomized pilot and feasibility trial. *Journal of Foot and Ankle Research*, 16(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s13047-023-00677-1>
- Nakagawa, R., Yamaguchi, S., Kimura, S., Sadamasu, A., Yamamoto, Y., Muramatsu, Y., ... Ohtori, S. (2019). Efficacy of foot orthoses as nonoperative treatment for hallux valgus: A 2-year follow-up study. *Journal of Orthopaedic Science*, 24(3), 526–531. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2018.12.010>
- Nix, S. E., Vicenzino, B. T., Collins, N. J., & Smith, M. D. (2013). Gait parameters associated with hallux valgus: a systematic review. *Journal of foot and ankle research*, 6(1), 9.
- Nix, S., Smith, M., & Vicenzino, B. (2010). Prevalence of hallux valgus in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Foot and Ankle Research*, 3(21), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-3-21>
- Ray JJ, Friedmann AJ, Hanselman AE, Vaida J, Dayton PD, Hatch DJ, Smith B, Santrock RD. Hallux Valgus. Foot Ankle Orthop. 2019 May 7;4(2):2473011419838500. doi: 10.1177/2473011419838500. PMID: 35097321; PMCID: PMC8696753.
- Ray, J. J. (2019). *Hallux valgus: A review of the literature*. *Journal of Foot and Ankle Surgery*, 58(6), 1234–1240. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2019.04.015>.
- Shereff, M. J. (1990). Biomechanics and pathomechanics of the foot and ankle. *Orthopedic Clinics of North America*, 21(4), 557–568.

6. Bölüm

Hassas Hayvancılık Teknolojilerinin Hayvan Refahı, Verimlilik ve Çevresel Sürdürülebilirliğe Katkısı

Fatih YILDIRIM¹

Özet

Günümüzde hayvancılık üretiminin modernizasyonu, ortaya çıkan talebi karşılamanın yanı sıra, çevresel sürdürülebilirlik, hayvan refahı ve ortaya çıkan etik sorumluluk konularında da kritik endişeler doğurabilir. Bu durum, hayvancılıkta geleneksel yönetim tarzlarından teknoloji entegreli, veri odaklı sistemlere temel bir geçişi gerektirir. Bu nedenle, yeni yönetim ve sistemler, çağdaş hayvancılığı şekillendiren etik çerçevelerin, teknolojik yeniliklerin ve uygulamalı yönetim stratejilerinin yakınsamasını incelemelidir. Hayvancılıkta belirlenecek yeni hedeflerde, özellikle temel etik ilkelerin, olumlu refah sonuçlarının ve güvenli sağlam politika ve sistem tasarımlarının, nasıl giderek daha fazla etkileyebileceği incelenmelidir. Bu evrimin merkezinde, sürekli ve bireyselleştirilmiş hayvan yönetimi için otomatik izleme, sensör teknolojileri ve veri analitiğini kullanan çok disiplinli bir yaklaşım olan Hassas Hayvancılık (Precision Livestock Farming - PLF) yer almaktadır. Sonraki etkilerinin durumu hakkında hala çok fazla tartışma olsa da, Nesnelerin İnterneti (Internet of Things - IoT), izlenebilirlik için blok zinciri ve Makine Öğrenimi (Machine Learning - ML) dahil olmak üzere PLF sistemlerinin altında yatan temel teknolojik kolaylaştırıcılar kapsamlı bir şekilde incelenmelidir. Bu hedefli araçların, erken hastalık tespiti, davranış analizi ve kişiselleştirilmiş bakımı kolaylaştırarak hayvan refahı sonuçlarını doğrudan iyileştirmesi beklenmektedir. Bu kitap bölümü, bu teknolojik malzemelerin belirli uygulamalarını inceleyerek, barınma ve nakliye sırasında termal stres gibi acil sorunların hafifletilmesindeki ve optimize edilmiş yemleme ve sürü yönetimi yoluyla metan emisyonlarının azaltılmasındaki rollerini vurgulamaktadır. Ayrıca, analiz, sürdürülebilir üretim ve enerji özerkliği arasındaki kritik bağlantıyı vurgulayarak, sektörün yenilenebilir kaynaklara ve akıllı enerji sistemlerine geçişine dair bilgiler sunmaktadır. Sonuç olarak, PLF gibi gelişmiş

¹ Prof. Dr.; Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı. fatihyildirim@atauni.edu.tr
ORCID No: 0000-0002-9402-4008 - Cep no: 0541 328 4418

teknolojilerle hayvanlar veya sistemler için etik hususların entegre edilmesinin, geleceğe yönelik dayanıklı, verimli ve sosyal olarak kabul edilebilir hayvancılık üretim sistemlerinin geliştirilmesi için yalnızca faydalı değil, aynı zamanda elzem olduğu sonucuna varılmıştır.

1. Giriş

Hassas Hayvancılık (PLF), hayvancılık sektöründe gerçek zamanlı ve bireysel hayvan izleme için geliştirilen entegre sistemlerde farklı teknolojik araçların bir kombinasyonunun uygulanmasını içermektedir (Aquilani ve ark., 2022). Bu sistemler, “bireysel hayvan yönetimini sağlamak için sağlık, refah, üretim/üreme ve çevresel etkiyi sürekli ve gerçek zamanlı olarak izlemeyi” hedeflemektedir (Berckmans, 2017). Hassas hayvancılık sistemleri, son yirmi yılda bilgi ve iletişim teknolojilerindeki, Nesnelerin İnterneti'ndeki (IoT), kablosuz iletişim ağlarındaki ve internet erişilebilirliğindeki teknolojik gelişmeler sayesinde yapılabilir bir hale gelmiştir (Terrasson ve ark., 2017). Ayrıca, elektronik cihazların minyatürleştirilmesine ve elektronik malzemelerin bolluğunun ve maliyetinin azaltılmasına yol açan mühendislik ve biyomalzeme araştırmalarındaki gelişmeler, PLF'nin yaygın olarak benimsenmesine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Neethirajan ve ark., 2017). PLF, hayvan üreticilerine sürekli olarak bir müdahale gerektirmeyen, objektif veri toplama olanağı sağlamaktadır. Bu sayede hayvanların davranış kalıplarındaki ince ama önemli değişiklikleri veya görünüşte önemsiz ama aslında önemli parametreleri tespit etmelerine yardımcı olmaktadır. Ve böylece çiftçilerin karar verme süreçlerini önemli ölçüde iyileştirmektedir (Frost ve ark., 1997). Yeni ve daha gelişmiş teknolojiler, çiftçilerin hayvan refahını ve yönetimini iyileştirmelerine ve hayvan davranışları hakkındaki anlayışlarını derinleştirmelerine yardımcı olmaktadır. Özellikle yoğun hayvancılığın yapıldığı sistemlerde, yeni teknolojiler zor koşulları aşmada yetiştiricileri desteklemekte, hayvan refahını iyileştirmede ve zamanı ve iş süreçlerini daha verimli kullanmada oldukça yardımcı olmaktadır.

Çoğu mevcut hayvancılık sisteminde hayvanlar hayvan barınaklarında tutulmaktadır, ancak yerel iklim koşullarına, bina yapılarına, tarımsal koşullara ve kullanılan hayvan türlerine bağlı olarak enerji kullanımında önemli farklılıklar olduğu bildirilmektedir (Costantino ve ark., 2016). Bu çiftçilik sistemlerinde hayvan refahı ve enerji arasındaki istenen hedefleri incelediğimizde, bazı olumlu çıkarlar ve bazı potansiyel çatışmalar olduğu görülmektedir. Bu çıkarlar ve çatışmalar üzerine yapılan araştırmaların incelendiğinde, hayvan yaşam döngüsü değerlendirmelerinde enerji kullanımının öncelikle yem, barınak ve gübre yönetimine odaklandığı ortaya

çıkılmaktadır. Özellikle hayvan yemi üretiminin, çoğu tarım sisteminde en büyük enerji tüketim kalemleri arasında ilk sırada yer aldığı görülmektedir (Paris ve ark., 2022).

Hayvancılıkta enerji ihtiyaçlarını karşılamak için kullanılan sistemleri değerlendirirken, fosil yakıtlara olan ilgi ve bağımlılık durumu hala belirginliğini korumaktadır. Ancak, yenilenebilir enerji kaynaklarına geçiş ve enerji verimliliğinin artırılması üzerine yapılan araştırmalar giderek önem kazanmakta ve bu araştırma çabalarının ileri teknolojik seviyelerde sürdürülmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Bu nedenle, hayvancılık sistemlerinde mevcut enerji kullanım verilerini ölçmek ve hayvancılık sistemlerinde fosil enerji kullanımını ve iklim değişikliğine katkısını azaltacak müdahaleler geliştirmek için standartlaştırılmış ve kapsamlı yöntemler geliştirme ihtiyacı bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (Paris ve ark., 2022).

Hayvanların gerçek zamanlı, sürekli izlenmesi ve yönetimi için gelişmiş bilgi teknolojilerini kullanan hassas hayvancılık, hayvanların çevresel karbon ayak izini azaltırken, bireysel hayvan sağlığını, refahını ve verimliliğini de iyileştirmektedir. Bu nedenlerden dolayı, hassas hayvancılık bugün önem kazanmış, tarımın ekonomik, sosyal ve çevresel sürdürülebilirliğini desteklemiş ve birçok yönü kapsayan çok disiplinli bir ilgi alanı haline gelmiştir (Jiang ve ark., 2023).

2. Tarım Politikalarında Hayvan Etiği

Hayvan tarımında sıkça duyduğumuz bir terim olan hayvan etiği, genellikle acıyı azaltmayı ve faydalı bakış açılarını teşvik etmeyi amaçlayan hedeflere yöneliktir, ancak bu durum çoğu zaman insan çıkarı doğrultusunda gerçekleşmektedir (Garner, 2024). Ancak, bazı adil görüşe sahip kişiler, hayvanların özerkliğinin ve içsel ahlaki değere sahip olmaları gerektiğinin savunan bir yaklaşım sergilemektedir (Rutledge-Prior, 2025). Dahası, hayvanlara sağlanan fırsatlar, yetenek kavramı, serbest hareket, sosyal etkileşim ve keşif gibi türe özgü işlevlerin sağlanmasının önemini vurgulamaktadırlar. Benimsenen yaygın görüş ise, onları bu temel fırsatlardan mahrum bırakmanın, doğalarının temel yönlerini ifade etmelerini engelleyebileceğidir (Wemelsfelder, 2024).

Hayvan yetiştiriciliğine ilişkin bu etik bakış açıları, geliştirilmekte olan tarım politikası ve altyapı tasarımı için doğrudan etkiler gösteren sonuçlar doğurmaktadır (Neethirajan, 2024). Bazıları, bu benimsenecek ilkelerin ticari verimlilikle uzlaştırmanın önemli zorluklar sunduğunu savunmaktadır. Bununla birlikte, gelişen toplumsal değerler, hayvanların öznel refahına giderek daha

fazla öncelik vermektedir. "Pozitif refah" ve "yaşanmaya değer bir yaşam" gibi kavramlar, hayvan deneyiminin kalitesine öncelik verilmesine yönelik bir değişimi yansıtmaktadır (Stucki, 2023; Webster, 2016). Bu değişiklikler ister halihazırda gerçekleşiyor olsun ister kısmen gerçekleşiyor olsun, yetiştirme programlarının seçiminden barınak tasarımına kadar çiftçilik sistemlerinin kapsamlı bir şekilde yeniden değerlendirilmesini gerektirdiğini göstermektedir (Neethirajan, 2025). Sonuç olarak, hayvancılık sistemlerinde PLF sistemleri kullanılarak, hayvanların pozitif yaşam döngüsünün geliştirilmesine katkı sağlanması ve hayvan refahına öncelik vermek hem insancıl hem de etik bir yaklaşım olarak görülmelidir.

3. Hassas Hayvancılık Yetiştiriciliğinde Otomasyon Refahının Değerlendirmesi

Hayvancılıkta, iyi bir refaha sahip bir hayvan genellikle sağlıklı, rahat, güvenli, yeterince beslenmiş, doğal davranışlar sergileyebilen, acı, korku ve stres gibi istenmeyen olumsuz durumlardan arınmış olarak kabul edilir (WOAH, 2025). Hayvan refahı, hayvanların çevresiyle başa çıkma yeteneğinin geniş bir yelpazesini kapsar; bu nedenle, özellikle hayvan sağlığı, genel refahın temel bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (Broom, 2007).

Hayvanlarda gözlemlenen davranış değişiklikleri veya anormal davranışlar, sağlık ve refah sorunlarının güçlü göstergeleridir. Bu nedenle, davranışsal tanımlama veya hayvanları izlemenin otomatikleştirilmesi yöntemi, çiftlik yönetimini iyileştirmek ve hayvan refahını sağlamak için değerli bir araç olarak görülmektedir (Huhtala ve ark., 2007; Cheng ve ark., 2022).

Hayvancılık sektöründe geliştirilmesini görmek istediğimiz Hassas Hayvancılık (PLF) sistemleri, analitik algoritmalarla entegre edilmiş sensörler aracılığıyla hayvanların görüntülerinden, seslerinden, hareketlerinden ve hayati belirtilerinden elde edilen verileri inceleyerek invaziv olmayan izleme sağlamaktadır. Böylece örneğin erken hastalık tespiti gibi bazı istenen verileri elde etmemizi ve refah sonuçlarının iyileştirilmesini desteklememizi sağlamaktadır (Stewart ve ark. 2005; Martiskainen ve ark., 2009; Racewicz ve ark., 2021).

4. Akıllı Tarım Teknolojileri: Nesnelerin İnterneti (IoT), Blok Zinciri (Blockchain), Makine Öğrenimi (ML)

Hassas Hayvancılıkta kullanılan sistemler, hayvanların sağlık ve refahını gerçek zamanlı olarak izlemek için tercih edilse de, hayvancılıktan kaynaklanan çevresel kirliliği azaltmak birincil amaç değildir; ancak, hayvancılığın çevresel

etkisini azaltmak için değerli bir araç olabileceği düşünülmektedir (Tullo ve ark., 2019).

Hassas Hayvancılık birçok sistemi kullanır, ancak entegrasyonu tamamlayan temel unsurlar arasında Nesnelerin İnterneti (IoT), Blok Zinciri ve yapay zekanın bir alt kümesi olan Makine Öğrenimi (ML) yer alır.

Bu sistemlerden IoT, mevcut internet ve telekom altyapısı üzerine kurulu bir veri ağı görevi görerek tarımsal sensörler ve makineler arasında bağlantı kurulmasını sağlar (Astill ve ark., 2020). Bir çalışmadan örnek vermek gerekirse, IoT, kapsamlı hayvan bilgilerini toplamak için sensörleri ve kablosuz teknolojiyi giyilebilir cihazlara entegre eder (Zhang ve ark., 2021). Bu uygulama, hayvan verilerinin gerçek zamanlı olarak toplanması ve iletilmesini kolaylaştırarak izleme, tanımlama ve yönetim için kullanılır (Ilyas ve Ahmad, 2020; Germani ve ark., 2019; Köksal ve Tekinerdoğan, 2019). Bununla birlikte, bu uygulamada büyük miktarda hayvan ve çevre verisinin işlenmesi önemli gizlilik ve güvenlik sorunlarına yol açabilir (Torky ve Hassanein, 2020). Bu istenmeyen durumların önlenmesi ve güvenli veri işleme uygulamalarıyla ele alınması, Nesnelerin İnterneti (IoT) sistemleri için temel bir zorluk olarak kabul edilmektedir. Bahsedilen sistemler arasında, blockchain, veri yönetimi için güvenli bir platform sağlayan, merkezi olmayan, kurcalamaya karşı dayanıklı ve şeffaf bir dağıtılmış defter teknolojisi olarak tanımlanabilir. Bu sistem, hayvancılık sektöründeki hassas uygulamalarda giderek daha önemli hale gelmektedir (Torky ve Hassanein, 2020). Hayvancılık sistemlerinde blockchain, özellikle hayvan ürünlerinin izlenebilirliğini, tedarik zinciri kontrolünü ve veri bütünlüğünü iyileştirmek için kullanılmaktadır (Kampan ve ark., 2022; Gehlot ve ark., 2022). AppliFarm gibi bazı platformlar, hayvan refahını ve otlatma uygulamalarını dijital olarak doğrulamak için üretim verilerini izleyerek bunu göstermektedir (Torky ve Hassanein, 2020).

Yapay zekanın bir alt kümesi olan Makine Öğrenimi (ML), insan öğrenmesini taklit etmek için veri ve algoritmalar kullanır ve böylece zaman içinde tahmin doğruluğunu artırır (Benos ve ark., 2021). Modern hayvancılıkta istenen bir sonuç olan hayvan refahını ve verimliliğini iyileştirmek için artık bunun gerekliliği kabul edilmektedir (Benos ve ark., 2021; Liakos ve ark., 2018). Tarımda kullanılan bu sistem sayesinde, hayvan sağlığını ürün kalitesine bağlayan refah için makine öğrenimi, refahı izlemek ve erken hastalık tespiti sağlamak için davranışsal ve fizyolojik verileri analiz etmektedir (Nyaga ve ark., 2021; Warner ve ark., 2020; Li ve ark., 2022). Ortaya çıkan üretim sürecinde, makine öğrenimi, ekonomik getirileri artırmak için temel parametreleri doğru bir şekilde tahmin ederek sistemik verimsizlikleri ortadan

kaldırmak suretiyle bize fayda sağlamaktadır (Liakos ve ark., 2018; Hansen ve ark., 2018; Cang ve ark., 2019).

5. Yapay Zeka (YZ veya AI) Destekli Hassas Hayvancılık

Hayvan yetiştirme ve ıslah sektörlerinin çeşitli alanlarında, PLF sistemlerinin geliştirilmesiyle önemli teknolojik ilerlemeler kaydedilmiştir. Son zamanlarda, hayvan izleme konusunda yenilikçi bir yaklaşım olan PLF sistemleri, en son teknolojileri benimseyerek, sensörleri gelişmiş algoritmalarla birleştirerek sürekli olarak gerçek zamanlı veri toplamakta ve yetiştiriciler ve çiftçiler için karar verme araçları sağlamaktadır. Büyük veri kümelerini ve bilgisayar bilimini birleştirerek insan zekasına benzer tahminler ve sınıflandırmalar üreten Yapay Zeka (YZ), uzman sistemler oluşturan bir alan olarak görülmekte ve hayvancılık sektöründe kullanılmaya başlanmıştır. Basitçe söylemek gerekirse, Makine Öğrenimi (ML), YZ'nin bir dalı olarak düşünülebilir. Bu sistemlerin PLF alanına katkıda bulunmasının yanı sıra, en az üç katmanlı bir ağa sahip olan Derin Öğrenme (DL), bu sistemlerle iç içe çalışmakta ve sırasıyla YZ, ML ve DL'den oluşan bu hiyerarşik yapı içinde faaliyet göstermektedir (Curti ve ark., 2023). Hem ML hem de DL, özellikle hayvancılıkla ilgili faaliyetlerde yaygın olarak bulunan büyük veri kümeleri için yararlı olan, verileri analiz etmek için yenilikçi yöntemler sunmaktadır. Bu yaklaşımlar, davranışsal, sağlık, üreme, üretim ve çevresel konularda değerli bilgiler sağlayarak bilinçli karar vermeyi kolaylaştırmaktadır (Curti ve ark., 2023). Bu teknolojilerin geliştirilmesini amaçlayan hassas hayvancılık sistemlerindeki çalışmalar tipik olarak beş aşamalı veri işleme sürecini içermektedir. Bunlar; toplama, aktarma, depolama, analiz ve sonuçların sunumudur. Veri toplama ve analiz adımları bilimsel topluluk tarafından genellikle ayrıntılı olarak rapor edilse de, iyi ve güvenilir sonuçlar elde etmek için her adımın dikkatli bir şekilde uygulanması ve değerlendirilmesi gereklidir. Bu da önerilen teknolojilerin gerçek dünya durumlarında benimsenmesini etkilemektedir (Curti ve ark., 2023). Bu nedenle, bu beş adımın her birinin pratik uygulamalara uygulanması ve sonuçların çiftçiler tarafından yapay zeka teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi belirli zorluklar ortaya çıkaracaktır, ancak bu zorlukların zamanla aşılabacağına ve çok değerli verilerin elde edileceğine inanılmaktadır.

6. Termal Stres Yönetimine Teknolojik Bir Yaklaşım

Hassas Hayvancılık (PLF) teknolojileriyle, hayvan barınaklarında sıcaklık ve nem gibi kritik çevresel parametrelerin gerçek zamanlı ve sürekli izlenmesi mümkündür. Barınaklardaki çevresel parametreleri değerlendiren bu sistemler,

hayvan üretiminde termal stresten kaynaklanan refah sorunlarını ele almak için önemli bir fırsat sunmaktadır (Papakonstantinou ve ark., 2024). Bu gerçek zamanlı, veri odaklı yaklaşımlar, yetiştiricilerin proaktif olarak müdahale etmelerini ve ısı stresinin sürüleri veya kümes hayvanlarını olumsuz etkilemesini önlemelerini sağlamaktadır (Wathes ve ark., 2008).

Çevresel izlemenin ötesinde, geliştirilen hassas hayvancılık sistemleri, beslenme davranışı, vücut sıcaklığı ve solunum hızı gibi bireysel hayvan davranışlarını da izleyebilir ve bu konuda veri sağlayabilir (Papakonstantinou ve ark., 2024). Bu yetenek, ısıya bağlı stres yaşayan hayvanların erken teşhisini kolaylaştırmakta ve sorunlarını hafifletmek için yönetim müdahaleleri için fırsatlar sunmaktadır. Özellikle ısı stresi, hayvanlarda yem tüketimini ve besin alımındaki değişiklikleri doğrudan etkilemektedir. Bu durum, PLF sistemleri sayesinde, hayvanın değişen fizyolojik durumuna uygun olarak beslenme rejimlerinin bireysel olarak ayarlanmasına, besin alımının dengelenmesine ve böylece metabolik ısı üretiminin düzenlenmesine, refahlarının ve verimliliklerinin iyileştirilmesine olanak tanımaktadır (Wathes ve ark., 2008).

Hayvancılıkta gözlemlenen termal stres sorunları, sadece hayvanların sabit barınma alanlarıyla sınırlı değildir. Bu sorun, çevredeki iklim değişiklikleri ve altyapısal sınırlamalarla da yoğunlaşan hayvan taşımacılığına da uzanmaktadır (Godde ve ark., 2021). Hayvan taşımacılığında uzun mesafeli taşıma süreleri, hayvanların vücut sıcaklıklarını artırarak refahlarını tehlikeye atmakta ve ölüm risklerini artırmaktadır (Godde ve ark., 2021). Hayvancılık sektöründe taşıma, hayvanlarda istenmeyen sağlık ve davranışsal sonuçlarla ilişkili bilinen bir stres faktörü olarak kabul edilmektedir. Dahası, bu sürecin başlangıcında ve sonunda (özellikle sığır yükleme ve boşaltma) prosedürlere ilişkin düzenleyici çerçeveler genellikle yetersizdir (Bozzo ve ark., 2021). Ayrıca, bu istenmeyen stres durumu, taşıma stresinin hem hayvanların refahını hem de sonraki işleme verimliliğini olumsuz etkilediği kanatlı hayvanlarda da gözlemlenmektedir (Bozzo ve ark., 2021; Denadai ve ark., 2002).

Bu nedenle, PLF teknolojilerinin taşıma lojistiğine entegre edilmesi, taşıma sistemlerindeki bu aksaklıkları gidererek taşıma sırasında hayvan refahını iyileştirmenin bir yolu olarak görülmektedir. Hayvan taşıyacak araçlar için özel PLF sistemlerinin sağlanarak, hayvanların durumunun izlenmesini önem arz etmektedir. Hayvanların taşınma esnasında yaşamı, sağlığı ve davranış göstergelerinin gerçek zamanlı takibi, istenmeyen bir durumda anında müdahale için gerekli verileri sağlayacaktır. Dahası, bu tür sistemler, taşıma sırasında hayvan refahının tehlikeye atılmasıyla ilişkili enerji kayıplarını da azaltarak, hem canlı hayvanların hem de bozulabilir hayvansal ürünlerin kayıp riskini azaltarak lojistik verimliliği katkıda bulunacaktır.

7. Hayvancılıkta Metan Gazı Emisyonlarının Azaltılması

Hayvancılık sektöründe metan gazı emisyonunu azaltmak için verimliliğin artırılması önemli bir strateji olarak kabul edilmektedir (Steinfeld ve ark., 2006). Yüksek performans gösteren hayvanların (yani, tüketilen yem birimi başına yüksek ağırlık artışı veya verim sağlayan hayvanların) seçilmesi ve yetiştirilmesi, yem gereksinimlerini ve ürün birimi başına metan emisyonlarını azalmasına sebep olmaktadır. Örneğin, süt ineklerinde, genetik olarak üstün bireylerin seçilmesi ve istenen seleksiyon ve diyet iyileştirmelerinin (örneğin yem konsantresi takviyeleri) yapılması, verimliliği artırabilir ve karbon ayak izini azaltabilir (Capper ve ark., 2009). Bununla birlikte, bazen bu diyet değişiklikleri, rumen asidozu gibi istenmeyen sonuçlara yol açarak hayvan sağlığını olumsuz etkileyebilir (Rauw ve ark., 1998). Bu gibi durumlarda, hayvanlar tarafından tüketilen yem veya besin maddelerinin gerçek zamanlı olarak izlenmesi çok önemlidir. Hayvancılık türleri arasında, domuzlar ve kümes hayvanları daha az bağırsak metanı üretir, ancak gübreleri önemli bir emisyon kaynağı olarak kabul edilir. Ancak, bu çiftlik hayvanı türlerinde, yem dönüşüm verimliliğinin iyileştirilmesi, gübreyle ilgili metan ve azot oksit (N₂O) emisyonlarında azalmaya yol açabilir (Bozzo ve ark., 2021). Yem dönüşüm verimliliğini iyileştirmek için geliştirilen hassas hayvancılık (PLF) teknolojileri, hayvan refahını iyileştirirken emisyonları azaltmanın etkili bir yolunu sunmaktadır. Hayvan beslemesi için geliştirilen PLF sistemleri, yem formülasyonunu ve dağıtımını optimize ederek ve et/süt birimi başına metan emisyonlarını azaltmakta ve yem verimliliğini artırmaya katkı sunmaktadır (Wathes ve ark., 2008). Aynı zamanda, hayvanların sağlığının gerçek zamanlı olarak izlenmesi, hastalıkların erken teşhisine ve antibiyotik kullanımının en aza indirilmesine katkıda bulunmaktadır. PLF sistemleri sayesinde, hayvanların tükettiği yem rasyonları bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanabilir, aşırı azot ve fosfor atılımı en aza indirilir ve dolaylı olarak emisyon seviyeleri azaltılabilmektedir. Ancak bazı gelişmekte olan ülkelerde PLF'nin uygulanabilirliği konusunda bazı endişeler bulunmaktadır (Wathes ve ark., 2008).

Silaj kalitesinin iyileştirilmesi, hayvan rasyonlarındaki yağların artırılması, mera yönetiminin optimize edilmesi ve hassas yemleme gibi ek stratejilerin uygulanması, hayvan refahından ödün vermeden emisyonları azaltmanın pratik yollarını sunmaktadır (Shields ve Orme-Evans, 2015). Bu yaklaşımlar, hem çevresel hem de hayvan refahı endişelerini ele alarak sürdürülebilir hayvancılık üretimini desteklemektedir (Papakonstantinou ve ark., 2024). Hassas hayvancılık sistemlerinin silaj kalitesi ve mera yönetiminin takibine dahil edilmesinin, bu alanlardaki istenmeyen endişeleri azaltacağı düşünülmektedir.

8. Hayvancılıkta Sürdürülebilir Enerji Kullanımı

Günümüzde, hayvancılık faaliyetlerinde iklim ve çevre üzerindeki zararlı etkileri azaltan veya nötralize eden biyogaz tesisleri ve güneş enerjisi gibi yenilenebilir enerji kaynaklarına olan ilgi giderek artmaktadır. Bununla birlikte, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne (FAO) göre, çoğu hayvancılık çiftliği hala geleneksel enerji kaynaklarına bağımlılığını sürdürmektedir (FAO, 2025). Birçok araştırmacı, enerji özerkliği ve iklim nötrlüğünün, hayvancılık da dahil olmak üzere modern tarımla uğraşan herkes için temel zorluklar içerdiğini belirtmektedir (Niemiec ve ark., 2024; Czekala ve ark., 2023; Kukharets ve ark., 2021). Mevcut küresel durum, artan çevresel gereksinimler, yükselen enerji maliyetleri ve sera gazı emisyonlarını azaltma ihtiyacı göz önüne alındığında, hayvancılık çiftliklerinde enerji verimliliği son derece önemli hale gelmiştir (Ftoma ve Boyarchuk, 2019; Tryhuba ve ark., 2021; Tryhuba ve ark., 2022). Mevcut tüketim modellerine dayalı geleneksel enerji yönetim yöntemlerinin, değişen işletme koşullarına enerji sistemlerinin gerekli esnekliğini ve uyarlanabilirliğini sağlamada yetersiz kaldığı gözlemlenmiştir (Tryhuba ve ark., 2024; Tryhuba ve ark., 2020). Bu nedenle, iklim nötrlüğü ve hayvancılık çiftliklerinde özerkliğin sağlanmasının fizibilitesini dikkate alarak, enerji sistemlerini optimize etmek için en son teknolojilere olan ihtiyaç giderek artmaktadır (Tryhuba ve ark., 2025). Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, hassas hayvancılık sistemlerinde gelişmiş teknolojik sistemlerin yaygın olarak benimsenmesinin, enerji özerkliğine ve iklim nötrlüğüne katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

9. Sonuç

Hayvancılık sektöründe geliştirilen hassas hayvancılık sistemleri, gerçek zamanlı ve bireysel hayvan izleme ve yönetimi sağlayarak en yüksek hayvan refahı seviyelerini mümkün kılmaktadır. Özellikle son yıllarda, bilgi ve iletişim teknolojilerindeki gelişmeler bu sektörde önemli teknolojik atılımlara yol açmıştır.

Hassas hayvancılık sistemleri, hayvancılık üreticilerine sürekli, müdahale gerektirmeyen ve objektif veri toplama olanağı sunarak, davranış kalıplarındaki ince ama önemli değişiklikleri veya görünüşte önemsiz ancak aslında önemli parametreleri ortaya koymakta ve doğru değerlendirmelere ve kararlara katkıda sağlamaktadır. Ayrıca, yoğun hayvancılık sistemlerinde, geliştirilen yeni teknolojiler zorlu koşullar altında hayvanlardan elde edilen bilgilerin iletilmesine yardımcı olmaktadır. PLF sitemleri ayrıca hayvan refahının iyileştirilmesine, zaman ve iş süreçlerinin daha verimli kullanılmasına da katkıda bulunmaktadır.

Hassas Hayvancılıkta kullanılan sistemler incelendiğinde, birçok sistemin mevcut olduğu, ancak en dikkat çekici olanların Nesnelerin İnterneti (IoT), Blok Zinciri ve Makine Öğrenimi (ML) olduğu görülmektedir. Ek olarak, büyük veri kümelerini ve bilgisayar bilimini birleştirerek insan zekasına benzer tahminler ve sınıflandırmalar üreten Yapay Zeka (YZ-AI) da hassas hayvancılık sistemlerinde kullanılmaya başlanmış ve oldukça faydalı katkılar sağladığı gözlenmiştir.

Hayvancılık sektöründeki mevcut enerji sistemlerinde teknolojik olarak gelişmiş PLF (Hassas Hayvancılık) sistemlerinin kullanımı, fosil yakıt kullanımının azaltılmasını teşvik ederek hayvanların karbon ayak izinin düşmesine ve iklim değişikliğinin olumsuz etkilerinin hafifletilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca, hayvancılık sektöründe birim başına verimliliğin artmasına katkıda bulunan PLF sistemlerinin metan gazı emisyonlarının azaltılmasına da yardımcı olması beklenmektedir.

Hassas Hayvancılık (PLF) teknolojileriyle, sıcaklık ve nem gibi kritik çevresel parametrelerin gerçek zamanlı ve sürekli izlenmesi, hayvanların termal stresten olumsuz etkilenmesini önlemeye de yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, hassas hayvancılık (PLF) sistemlerinde geliştirilen yeniliklerin veya teknolojik birikimlerin, günümüzde hayvancılığa önemli faydalar sağladığı gözlenmektedir. Bu nedenle PLF sistemlerinin, hayvancılığın ekonomik, sosyal ve çevresel sürdürülebilirliğini artıran çok disiplinli bir alanı haline geldiği gözlenmektedir.

Referanslar

- Aquilani, C., Confessore, A., Bozzi, R., Sirtori, F., & Pugliese, C. (2022). Precision Livestock Farming technologies in pasture-based livestock systems. *Animal*, 16(1), 100429. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100429>
- Astill, J., Dara, R. A., Fraser, E. D., Roberts, B., & Sharif, S. (2020). Smart poultry management: Smart sensors, big data, and the internet of things. *Computers and Electronics in Agriculture*, 170, 105291. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2020.105291>
- Benos, L., Tagarakis, A. C., Dolias, G., Berruto, R., Kateris, D., & Bochtis, D. (2021). Machine learning in agriculture: A comprehensive updated review. *Sensors*, 21(11), 3758. <https://doi.org/10.3390/s21113758>
- Berckmans, D. (2017). General introduction to precision livestock farming. *Animal Frontiers*, 7(1), 6-11. <https://doi.org/10.2527/af.2017.0102>
- Bozzo, G., Corrente, M., Testa, G., Casalino, G., Dimuccio, M. M., Circella, E., ... & Celentano, F. E. (2021). Animal welfare, health and the fight against climate change: One solution for global objectives. *Agriculture*, 11(12), 1248. <https://doi.org/10.3390/agriculture11121248>
- Broom, D. M. (2007). Quality of life means welfare: how is it related to other concepts and assessed?. *Animal Welfare*, 16(S1), 45-53. <https://doi.org/10.1017/S0962728600031729>
- Cang, Y., He, H., & Qiao, Y. (2019). An intelligent pig weights estimate method based on deep learning in sow stall environments. *IEEE Access*, 7, 164867-164875. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2953099>
- Capper, J. L., Cady, R. A., & Bauman, D. E. (2009). The environmental impact of dairy production: 1944 compared with 2007. *Journal of animal science*, 87(6), 2160-2167. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-1781>
- Cheng, M., Yuan, H., Wang, Q., Cai, Z., Liu, Y., & Zhang, Y. (2022). Application of deep learning in sheep behaviors recognition and influence analysis of training data characteristics on the recognition effect. *Computers and electronics in agriculture*, 198, 107010. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2022.107010>
- Costantino, A., Fabrizio, E., Biglia, A., Cornale, P., & Battaglini, L. (2016). Energy use for climate control of animal houses: The state of the art in Europe. *Energy Procedia*, 101, 184-191. <https://doi.org/10.1016/j.egypro.2016.11.024>
- Curti, P. D. F., Selli, A., Pinto, D. L., Merlos-Ruiz, A., Balieiro, J. C. D. C., & Ventura, R. V. (2023). Applications of livestock monitoring devices and machine learning algorithms in animal production and reproduction: an

- overview. *Animal reproduction*, 20(2), e20230077. <https://doi.org/10.1590/1984-3143-ar2023-0077>
- Czekala, W., Nowak, M. & Bojarski, W. (2023) Anaerobic digestion and composting as methods of bio-waste management. *Agricultural Engineering*, (2023). 27 (1), 173-186. <https://doi.org/10.2478/agriceng-2023-0013>
- Denadai, J. C., Mendes, A. A., Garcia, R. G., Almeida, I. C. L., Moreira, J., Takita, T. S., ... & Garcia, E. A. (2002). Effect of feed and water withdrawal on carcass yield and breast meat quality of broilers. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 4, 101-109. <https://doi.org/10.1590/S1516-635X2002000200002>
- FAO-Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available online: <https://www.fao.org/home/en/> (accessed on 4 December 2025).
- Frost, A. R., Schofield, C. P., Beulah, S. A., Mottram, T. T., Lines, J. A., & Wathes, C. M. (1997). A review of livestock monitoring and the need for integrated systems. *Computers and electronics in agriculture*, 17(2), 139-159. [https://doi.org/10.1016/S0168-1699\(96\)01301-4](https://doi.org/10.1016/S0168-1699(96)01301-4)
- Ftoma, O. & Boyarchuk O. (2019). Method of quantitative evaluation of the risk of benefits for investors of fodder-producing cooperatives. In *Proceedings of the 2019 IEEE 14th International Conference on Computer Sciences and Information Technologies*, Lviv, Ukraine, 17-20 September 2019; Volume 3, pp. 55-58. <https://doi.org/10.1109/STC-CSIT.2019.8929788>
- Garner, R. *Animals, politics and morality*. Manchester University Press. 2024. <https://doi.org/10.7765/9781526183743>
- Gehlot, A., Malik, P. K., Singh, R., Akram, S. V., & Alsuwian, T. (2022). Dairy 4.0: Intelligent communication ecosystem for the cattle animal welfare with blockchain and IoT enabled technologies. *Applied Sciences*, 12(14), 7316. <https://doi.org/10.3390/app12147316>
- Germani, L., Mecarelli, V., Baruffa, G., Rugini, L., & Frescura, F. (2019). An IoT architecture for continuous livestock monitoring using LoRa LPWAN. *Electronics*, 8(12), 1435. <https://doi.org/10.3390/electronics8121435>
- Godde, C. M., Mason-D'Croz, D., Mayberry, D. E., Thornton, P. K., & Herrero, M. (2021). Impacts of climate change on the livestock food supply chain; a review of the evidence. *Global food security*, 28, 100488. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2020.100488>
- Hansen, M. F., Smith, M. L., Smith, L. N., Salter, M. G., Baxter, E. M., Farish, M., & Grieve, B. (2018). Towards on-farm pig face recognition using

- convolutional neural networks. *Computers in Industry*, 98, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.compind.2018.02.016>
- Huhtala, A., Suhonen, K., Mäkelä, P., Hakojärvi, M., & Ahokas, J. (2007). Evaluation of instrumentation for cow positioning and tracking indoors. *Biosystems Engineering*, 96(3), 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.biosystemseng.2006.11.013>
- Ilyas, Q. M., & Ahmad, M. (2020). Smart farming: An enhanced pursuit of sustainable remote livestock tracking and geofencing using IoT and GPRS. *Wireless communications and mobile computing*, 2020(1), 6660733. <https://doi.org/10.1155/2020/6660733>
- Jiang, B., Tang, W., Cui, L., & Deng, X. (2023). Precision livestock farming research: A global scientometric review. *Animals*, 13(13), 2096. <https://doi.org/10.3390/ani13132096>
- Kampan, K., Tsusaka, T. W., & Anal, A. K. (2022). Adoption of blockchain technology for enhanced traceability of livestock-based products. *Sustainability*, 14(20), 13148. <https://doi.org/10.3390/su142013148>
- Köksal, Ö., & Tekinerdogan, B. (2019). Architecture design approach for IoT-based farm management information systems. *Precision Agriculture*, 20(5), 926-958. <https://doi.org/10.1007/s11119-018-09624-8>
- Kukharets, S., Hutsol, T., Głowacki, S., Sukmaniuk, O., Rozkosz, A., & Tkach, O. (2021). Concept of biohydrogen production by agricultural enterprises. *Agricultural Engineering*, 25, 63-72. <https://doi.org/10.2478/agriceng-2021-0005>
- Li, Y., Shu, H., Bindelle, J., Xu, B., Zhang, W., Jin, Z., ... & Wang, W. (2022). Classification and analysis of multiple cattle unitary behaviors and movements based on machine learning methods. *Animals*, 12(9), 1060. <https://doi.org/10.3390/ani12091060>
- Liakos, K. G., Busato, P., Moshou, D., Pearson, S., & Bochtis, D. (2018). Machine learning in agriculture: A review. *Sensors*, 18(8), 2674. <https://doi.org/10.3390/s18082674>
- Martiskainen, P., Järvinen, M., Skön, J. P., Tiirikainen, J., Kolehmainen, M., & Mononen, J. (2009). Cow behaviour pattern recognition using a three-dimensional accelerometer and support vector machines. *Applied animal behaviour science*, 119(1-2), 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2009.03.005>
- Neethirajan, S. (2024). From predictive analytics to emotional recognition-The evolving landscape of cognitive computing in animal welfare. *International Journal of Cognitive Computing in Engineering*, 5, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcce.2024.02.003>

- Neethirajan, S. (2025). Agency in livestock farming-A perspective on human-animal-computer interactions. *Human-Centric Intelligent Systems*, 5(3), 291-307. <https://doi.org/10.1007/s44230-025-00108-3>
- Neethirajan, S., Tuteja, S. K., Huang, S. T., & Kelton, D. (2017). Recent advancement in biosensors technology for animal and livestock health management. *Biosensors and Bioelectronics*, 98, 398-407. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.07.015>
- Niemiec, M., Komorowska, M., Atilgan, A., & Abduvasikov, A. (2024). Labelling the carbon footprint as a strategic element of environmental assessment of agricultural systems. *Agricultural Engineering*, 28(1), 235-250. <https://doi.org/10.2478/agriceng-2024-0015>
- Nyaga, J. M., Onyango, C. M., Wetterlind, J., & Söderström, M. (2021). Precision agriculture research in sub-Saharan Africa countries: A systematic map. *Precision Agriculture*, 22(4), 1217-1236. <https://doi.org/10.1007/s11119-020-09780-w>
- Papakonstantinou, G. I., Voulgarakis, N., Terzidou, G., Fotos, L., Giamouri, E., & Papatsiros, V. G. (2024). Precision livestock farming technology: applications and challenges of animal welfare and climate change. *Agriculture*, 14(4), 620. <https://doi.org/10.3390/agriculture14040620>
- Paris, B., Vadorou, F., Tyris, D., Balafoutis, A. T., Vaiopoulos, K., Kyriakarakos, G., ... & Papadakis, G. (2022). Energy use in the EU livestock sector: A review recommending energy efficiency measures and renewable energy sources adoption. *Applied Sciences*, 12(4), 2142. <https://doi.org/10.3390/app12042142>
- Racewicz, P., Ludwiczak, A., Skrzypczak, E., Składanowska-Baryza, J., Biesiada, H., Nowak, T., ... & Ślósarz, P. (2021). Welfare health and productivity in commercial pig herds. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 11(4), 1176. <https://doi.org/10.3390/ani11041176>
- Rauw, W. M., Kanis, E., Noordhuizen-Stassen, E. N., & Grommers, F. J. (1998). Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. *Livestock production science*, 56(1), 15-33. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(98\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(98)00147-X)
- Rutledge-Prior, S. (2025). Addressing the will theory challenge to animal rights. *Political Studies*, 73(2), 505-522. <https://doi.org/10.1177/0032321724125355>
- Shields, S., & Orme-Evans, G. (2015). The impacts of climate change mitigation strategies on animal welfare. *Animals*, 5(2), 361-394. <https://doi.org/10.3390/ani5020361>

- Steinfeld, H., Gerber, P., Wassenaar, T. D., Castel, V., & De Haan, C. (2006). Livestock's long shadow: environmental issues and options. Food & Agriculture Org..
- Stewart, M., Webster, J. R., Schaefer, A. L., Cook, N. J., & Scott, S. L. (2005). Infrared thermography as a non-invasive tool to study animal welfare. *Animal Welfare*, 14(4), 319-325. <https://doi.org/10.1017/S096272860002964X>
- Stucki, S. (2023). Animal warfare law and the need for an animal law of peace: a comparative reconstruction. *The American Journal of Comparative Law*, 71(1), 189-233. <https://doi.org/10.1093/ajcl/avad018>
- Terrasson, G., Villeneuve, E., Pilnière, V., & Llaría, A. (2017). Precision livestock farming: A multidisciplinary paradigm. *Proceedings of the SMART*. June 2017, Venice, Italy (2017), 55-59
- Torky, M., & Hassanein, A. E. (2020). Integrating blockchain and the internet of things in precision agriculture: Analysis, opportunities, and challenges. *Computers and electronics in agriculture*, 178, 105476. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2020.105476>
- Tryhuba, A. N., Batyuk, B. V., & Dyndyn, M. L. (2020). Coordination of configurations of complex organizational and technical systems for development of agricultural sector branches. *Journal of Automation and Information Sciences*, 52(2), 63-76 <https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v52.i2.60>
- Tryhuba, A., Boyarchuk, V., Tryhuba, I., Boiarchuk, O., Pavlikha, N., & Kovalchuk, N. (2021). Study of the impact of the volume of investments in agrarian projects on the risk of their value. In *CEUR Workshop Proceedings* (pp. 303-313).
- Tryhuba, A., Hutsol, T., Čėsna, J., Tryhuba, I., Mudryk, K., Francik, S., ... & Oliinyk, R. (2025). Optimizing energy systems of livestock farms with computational intelligence for achieving energy autonomy. *Scientific Reports*, 15(1), 10777. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92836-6>
- Tryhuba, A., Kondysiuk, I., Tryhuba, I., Boiarchuk, O. & Tatomyr A. (2022). Intellectual information system for formation of portfolio projects of motor transport enterprises. In *CEUR Workshop Proceedings; ITPM: Slavska, Ukraine; Volume 3109*, pp. 44-52. <https://ceur-ws.org/Vol-3109/paper7.pdf>
- Tryhuba, I., Tryhuba, A., Hutsol, T., Cieszewska, A., Andrushkiv, O., Glowacki, S., ... & Sojak, M. (2024). Prediction of Biogas Production Volumes from Household Organic Waste Based on Machine Learning. *Energies*, 17(7), 1786. <https://doi.org/10.3390/en17071786>

- Tullo, E., Finzi, A., & Guarino, M. (2019). Environmental impact of livestock farming and Precision Livestock Farming as a mitigation strategy. *Science of the total environment*, 650, 2751-2760. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.018>
- Warner, D., Vasseur, E., Lefebvre, D. M., & Lacroix, R. (2020). A machine learning based decision aid for lameness in dairy herds using farm-based records. *Computers and Electronics in Agriculture*, 169, 105193. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2019.105193>
- Wathes, C. M., Kristensen, H. H. er, Aerts, J.-M., & Berckmans, D. (2008). Is precision livestock farming an engineer's daydream or nightmare, an animal's friend or foe, and a farmer's panacea or pitfall. *Computers and Electronics in Agriculture*, 64(1), 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2008.05.005>
- Webster, J. (2016). Animal welfare: Freedoms, dominions and "a life worth living". *Animals*, 6(6), 35. <https://doi.org/10.3390/ani6060035>
- Wemelsfelder, F. (2024). Boredom and laboratory animal welfare. In *The experimental animal in biomedical research* (pp. 243-272). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003574446-22>
- WOAH-World Organisation for Animal Health. Available online: <https://www.woah.org/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/animal-welfare/> (accessed on 4 December 2025).
- Zhang, M., Wang, X., Feng, H., Huang, Q., Xiao, X., & Zhang, X. (2021). Wearable Internet of Things enabled precision livestock farming in smart farms: A review of technical solutions for precise perception, biocompatibility, and sustainability monitoring. *Journal of Cleaner Production*, 312, 127712. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.127712>

7. Bölüm

Periodontolojide Hücre Kültüründe Sıklıkla Yapılan Analizler

Ahmet Selçuk ALKAYA¹

İzzet Melih GÜRKAN²

Hakan ÖZDEMİR³

1.GİRİŞ

Bir hayvan ya da bitkiye ait hücre, doku veya organların, gelişimlerini sürdürebilecekleri sentetik bir ortama alınarak yaşatılması ve çoğaltılması işlemine doku kültürü adı verilmektedir. Bu işlemde kullanılan ortamlar genellikle, hücrelerin canlılığını koruyabilmesi ve proliferasyon gösterebilmesi için gerekli besin öğelerini içeren sıvı ya da yarı katı besiyerleriyle doldurulmuş cam veya plastik kültür kaplarından oluşmaktadır. Organ kültürü, bütün haldeki organların veya sağlam organ parçalarının, büyüme ve fonksiyonel özelliklerinin devamlılığını incelemek amacıyla kültüre edilmesini ifade ederken; hücre kültürü, hücrelerin kültüre alınmadan önce ya da kültür sürecinde doku bütünlüğünden ayrılarak, doğal hücre-hücre etkileşimlerinin ortadan kaldırılmasıyla gerçekleştirilen bir uygulamadır. (Fu, Decker, & Dao Thi, 2019; Gagliardi, Chelikani, Yang, Tuozzolo, & Yuan, 2019)

Temel kültür ortamlarının geliştirilmesi, araştırmacılara çok çeşitli hücre tipleriyle kontrollü koşullar altında çalışma olanağı sağlamış; bu sayede hücre büyümesi ve farklılaşması, büyüme faktörlerinin tanımlanması ve farklı hücre tiplerinin fizyolojik fonksiyonlarının altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde biyoteknolojide kullanılan pek çok ürün, özellikle viral aşılar, hayvan hücre hatlarının geniş ölçekli kültürlenmesine dayanmaktadır. Daha basit yapıları proteinler çoğunlukla bakteri kültürlerinde rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi kullanılarak üretilirken, glikozilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlar gerektiren daha karmaşık proteinlerin üretimi

¹ Arş.Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
0009-0006-5218-6849

² Arş. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
0000-0002-7267-4798

³ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
0000-0001-9550-1999

hayvan hücre kültürleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Güncel hücre kültürü araştırmaları, kültür koşullarının hücre canlılığı, üretkenlik ve biyolojik aktivite açısından kritik öneme sahip olan translasyon sonrası modifikasyonların tutarlılığı üzerindeki etkilerini ortaya koymayı hedeflemektedir. Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak hayvan hücre kültürlerinde üretilen biyolojik ürünler arasında antikanser ajanlar, enzimler, immüno-biyolojik ürünler (interlökinler, lenfokinler, monoklonal antikorlar) ve hormonlar yer almaktadır. (A. Verma, Verma, & Singh, 2020)

Hücre kültürü çalışmaları; temel hücre biyolojisi, hücre döngüsünün düzenlenmesi, özelleşmiş hücre fonksiyonları ile hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinin incelenmesi gibi temel bilim alanlarının yanı sıra, ilaç geliştirme ve toksisite testleri, aşı üretimi, protein ve biyo-peptit analizleri, gen tedavisi ve gen ekspresyonlarının değerlendirilmesi ile doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. (A. Verma et al., 2020; P. Verma, 2022)

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MTT Testi

Metabolik sitotoksosite değerlendirme testleri, hücrelerin metabolik ve proliferatif kapasitelerini ölçerek uzun dönemde ortaya çıkabilecek toksik etkilerin belirlenmesini amaçlamaktadır. Bu testlerde, mikrop-laka okuyuculu spektrofotometreler kullanılarak hücre canlılığı kantitatif olarak analiz edilmektedir. Metabolik aktiviteye dayalı testler, hızlı uygulanabilmeleri, kolay yorumlanmaları ve düşük maliyetli olmaları nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu grupta yer alan başlıca yöntemler arasında laktat dehidrojenaz (LDH) testi, alamar mavisi testi ve MTT testi bulunmaktadır. (Tuncer & Demirci, 2011)

MTT testi, ilk kez Mosmann tarafından 1983 yılında tanımlanmış olup, bu yöntemin geliştirilmesini takiben MTS, XTT, WST-1 ve WST-8 gibi farklı tetrazolyum tuzlarına dayalı kolorimetrik testler literatüre kazandırılmıştır. Bir tetrazolyum tuzu olan MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür], metabolik olarak aktif hücrelerde mitokondriyal süksinat dehidrojenaz enzimi tarafından indirgenmektedir. Pozitif yüklü yapısı sayesinde ökaryotik hücre membranını geçebilen MTT, canlı hücrelerin mitokondrisinde gerçekleşen bu enzimatik reaksiyon sonucunda suda çözünmeyen mor renkli formazan kristallerine dönüşmektedir. Tetrazolyum halkasının yalnızca aktif mitokondriyal dehidrojenaz enzimleri ile reaksiyona girmesi nedeniyle, renk değişimi yalnızca canlı hücrelerde meydana gelmektedir. Oluşan formazan

kristallerinin spektrofotometrik olarak ölçülebilmesi için uygun bir çözücüde çözündürülmesi gerekmekte olup, bu amaçla sıklıkla dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmaktadır. Çözücü içerisinde çözünmüş formazan, konsantrasyona bağlı olarak görünür dalga boylarında ölçülebilir bir absorbans değeri oluşturmaktadır. Elde edilen absorbans değerleri, hücrelerin metabolik aktivitesi ile doğru orantılı olup, dolaylı olarak canlı hücre sayısının belirlenmesine olanak sağlamaktadır. (Mosmann, 1983; Riss & Moravec, 2004) Bu yöntemin başlıca avantajları, kolay ve hızlı uygulanması, diğer sitotoksikite testi yöntemlerinden daha hassas olması ve maliyetinin fazla olmamasıdır. (Riss & Moravec, 2004)

2.2. Tripan Mavisi Boyama Testi

Tripan mavisi boya dışlama testi, hücre canlılığının değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılan ve rutin uygulamalarda yer alan temel yöntemlerden biridir. Bu yöntem, hücre zarı bütünlüğünün korunup korunmadığına dayalı olarak canlı ve ölü hücrelerin ayırt edilmesini amaçlamakta olup, tripan mavisi ile boyama sonrasında hemositometre kullanılarak ışık mikroskobu altında yapılan sayımı içermektedir. Hücre canlılığı ve hücre ölüm oranlarının belirlenmesine olanak tanıyan bu test, özellikle basit deneysel düzeneklerde ve sınırlı sayıda örnek içeren çalışmalarda tercih edilmektedir. Geçirgen olmayan bir hücre zarı boyası olan tripan mavisi, toluidin türevi bir azo boya olup testin temel prensibi canlı hücrelerin sağlam hücre zarları sayesinde boyayı dışlamasına dayanmaktadır. Buna karşılık, hücre zarı bütünlüğünü kaybetmiş nekrotik hücrelerde tripan mavisi hücre içine nüfuz etmekte ve sitoplazmaya girerek hücrenin mavi renkte görünmesine neden olmaktadır. Bu nedenle ışık mikroskobu altında yalnızca ölü hücreler tripan mavisi ile boyanmış olarak izlenmektedir. (Ude, Afi-Leslie, Okeke, & Ogbodo, 2022).

Tripan mavisi boyama tekniği, uygulama kolaylığı ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmakla birlikte, yöntemin güvenilirliği ile ilgili bazı sınırlılıklar da bildirilmektedir. Tripan mavisi dışlama testi, hücreleri yalnızca canlı veya ölü olarak sınıflandırmakta; subletal hasar taşıyan, metabolik olarak aktifliğini yitirmiş ancak hücre zarı bütünlüğünü koruyan hücreleri ayırt edememektedir (Aslantürk, 2018). Bu durum, zar bütünlüğü korunmuş ancak fonksiyonel olarak canlılığını kaybetmiş hücrelerin yanlışlıkla canlı olarak değerlendirilmesine yol açabilmektedir. (Aslantürk, 2018). Benzer şekilde, bazı hücrelerin geçici olarak hücre zarı bütünlüğünü kaybetmesine rağmen kendini onararak tekrar canlı hâle gelebileceği bildirilmiştir. Ayrıca tripan mavisi ile uzun süreli

inkübasyonların, boyanın yavaş hücre içine alınımı nedeniyle canlı hücrelerde soluk boyanmaya neden olabileceği ve bunun yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği belirtilmektedir. Bu nedenlerle tripan mavisi boyama testi, hücre canlılığının hızlı bir ön değerlendirmesi için uygun olmakla birlikte, metabolik aktiviteyi ölçen kolorimetrik yöntemlerle birlikte kullanıldığında daha güvenilir sonuçlar sunmaktadır. (Strober, 2015)

2.3. Flow Sitometri

Flow sitometri, akan bir sıvıda asılı kalan mikroskobik partiküllerin sayımı, incelenmesi ve sınıflandırılması yöntemidir. Optik veya elektronik parçadan geçen hücrelerin eş zamanlı tek tek fiziksel veya kimyasal karakterlerinin belirlenmesini sağlar. Yüzey antijenin tayini, nötrofil fonksiyonun belirlenmesi, hücre içi sitokin tayini yapılması, kromozom analizi yapılması, lösemi, lenfoma tiplendirme yapılmasında kullanılabilir.(Adan, Alizada, Kiraz, Baran, & Nalbant, 2017; Laerum & Farsund, 1981; McKinnon, 2018; Shapiro, 2005)

Flow sitometri ölçümü 3 başlık altında incelenebilir;

- Hidrolik sistem, parçacıkların lazerin önünden geçişinde görev alır
- Optik sistem, saçılımların foto detektöre iletilmesini sağlar. Güç kaynağı olarak lazer kullanılmaktadır. En çok tercih edilen ise argon iyonudur.
- Elektronik sistem, optik sinyallerin gerekli kaynağa aktarılmasını sağlar.

Flow sitometri analizi çalışma prensibi;

Tek bir dalga boyuna sahip bir ışık ışını (genelde lazer ışığı) hidrodinamik olarak odaklanan akan sıvıya yöneltilir. Bir tane ışık ışını ile birlikte birkaç tane çevresel olmak üzere birçok detektör akımın ışık ışınından geçtiği noktaya yöneltilir. Işın üzerinden geçen her asılı tanecik ışının farklı yönde saçılım yapmasına neden olur ayrıca parçacıklar üzerinde bulunan floresan kimyasallar ışık kaynağından daha düşük frekansta ışık yayılması için uyarılabilir. Yayılan ve floresan ışık, detektörler tarafından tutulur ve parlaklıktaki dalgalanmalar her detektör tarafından analiz edilir. Bunun sonucunda tek parçacığın kimyasal ve fiziksel özellikleri hakkında bilgi edinmemiz sağlanır. Düz saçılan ışın hücrenin hacmine, çevresel saçılım ise parçacığın karmaşıklığına bağlıdır (nükleus şekli, sitoplazmadaki granülleri membran kalınlığı vb.). Hücreler büyüklük, granülarite vb özelliklerinden dolayı histogramda farklı bölgelere ayrıldıktan sonra bilgi edinilmek istenen hücre grubunun bölgesinin belirlenmesi işlemine “gating” (kapılama) denmektedir. Kapılama işlemi gerçekleştirildikten sonra sistem

sadece belirlenen hücreler hakkında bilgi verir. Veri analizi; kapılanan hücrelerin önce optik sinyale daha sonra amplifiye edilerek elektrik sinyalleri vasıtasıyla bilgisayara kaydedilmesi ve kaydedilen verilerin ölçümlerinin yapılması işlemidir.(Adan et al., 2017)

Flow sitometrik immünotiplendirme:

Flow sitometrisi en çok immünotiplendirme için kullanılır. Karışık immün hücre hatlarının eş zamanlı çoklu parametre analizleri için flow sitometrinin eşsiz imkanları kullanılır. Basitçe immünotiplendirme deneyi antijen hücre yüzeylerine karşı hedeflenmiş florokrom-eşlenmiş antikolarla boyanmış hücrelerden oluşur. Spesifik hücresel antijenlere yönelik monoklonal antikoları tanımlamak için İnsan Lökosit Farklılaşma Atölyesi tarafından “diferansiasyon kümesi” numaraları ya da CD numaraları belirlenmiştir. Örneğin, CD3 “diferansiasyon sayısı 3 kümesidir” ve tüm T hücrelerinde bulunan T hücresi ko reseptörünü tanımlamak için kullanılır.(McKinnon, 2018)

2.4. Anneksin V/Propidyum İyodür Yöntemiyle Apoptoz Belirlenmesi

Apoptozun belirlenmesinde Anneksin V/Pi boyama yöntemiyle beraber kaspazların (-3, -8, ve -9) düzey ve aktivitelerinin ölçülmesi ve TUNEL yöntemi kullanılabilir. Bunun yanında apoptoz görev alan proteinlerin (Bax, Bel-2, p53, p21, propoli (ADP- riboz) polimeraz ve PARP parçalanması) ekspresyonları da hücrelerin apoptoza gittiğini gösteren iyi belirteçlerdir. Bu yöntemlerle flow sitometrisi gibi canlı/ölü hücre bilgisini ve/veya kontrole göre yüzdesini saptamak mümkün değildir. Bu yöntemler apoptoz veya nekroz gibi hücre ölümü mekanizmalarını aydınlatmak için kullanılabilirler.(de Souza Oliveira et al., 2022; Lee et al., 2018)

Anneksin V, kalsiyum bağımlı bir şekilde fosfatidilserine bağlanır. Fosfatidilserin normalde plazma zarının ekstrasellüler bölgesinden dışarı atılır. Ancak, apoptoz başladığında fosfatidilserin zarın iç ve dış bölgeleri arasında taşınır. Bu sebeple, floresan olarak işaretlenmiş Anneksin V apoptotik hücrelerin belirlenmesi için kullanılabilir. Fakat, bazen nekrotik hücrelerde de bu durum ortaya çıkabilir bu da yanlış pozitif yanıtların oluşumuna yol açabilir. Bu sorunu engellemek için nekrotik hücreler sonrasında propidyum iyodür ile boyanarak, hatalı sonuçların önüne geçilebilir.(Bhagal, Balda, Matter, & Allan, 2016; de Souza Oliveira et al., 2022; Weng et al., 2002)

2.5. ELISA (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Deneyi)

ELISA, proteinler başta olmak üzere spesifik biyomoleküllerin miktarını saptamak için kullanılan immünolojik bir yöntemdir. Temel prensibi; bir antijen-antikor etkileşimi kullanarak bir enzim aracılığıyla renkli bir kompleks oluşumunu sağlayarak proteinlerin spektrofotometrik olarak miktarının belirlenmesini sağlamaktır. Yüksek duyarlılık, özgüllük ve geniş uygulama alanı ile ELISA, protein sayısının hassas olarak ölçülmesinde etkili bir kolorimetrik yöntemdir.

Doğrudan ELISA’da, antijen doğrudan bir katı yüzeye bağlanır. Ardından enzime bağlanan primer antikör, bu antijenle etkileşime girer. Enzim substratı katalize eder, renkli bir ürün oluşur ve bu ürünün absorbansı spektrofotometrik olarak ölçülür.

Dolaylı ELISA, antijen yüzeye bağlanır daha sonra primer antikör bu antijene bağlanır. Daha sonra enzime bağlanan sekonder antikör primer antikora bağlanır. Bu yöntem doğrudan ELISA’ ya göre daha hassas sonuç verir.

Sandviç ELISA, en yaygın kullanılan ELISA tipidir. Hem antijenin hem de antikörün yüksek özgüllüğe sahip olduğu bir yöntemdir. İlk olarak yüzeye bağlanan ‘kaplama’ antikör, hedef antijeni tutar. Sonra sekonder antikör (algılama antikoru) bu hedef antijene bağlanır. Son aşamada, enzime bağlı üçüncü bir antikör veya doğrudan enzime bağlı sekonder antikör kullanılır. Bu yöntem yüksek özgüllük ve hassasiyet sağlar.

Rekabetçi ELISA, düşük miktarlardaki proteinlerin ölçülmesinde kullanılır. Bu yöntemde hedef protein ile etiketlenen bir antijen, düşük sayıda antikör için rekabet eder. Numunedeki protein miktarı ne kadar fazla ise etiketlenen antijenin antikora bağlanma olasılığı o kadar azalır. (Crowther, 2008; Harlow & Lane, 1988; Porstmann & Kiessig, 1992; Tijssen, 1985)

2.6. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

DNA’nın çoğaltılabileceği bu teknik ilk kez 1983 de Kary Mullis adlı bir biyokimyacı tarafından geliştirilmiştir. İlk kez başarılı *in vitro* DNA amplifikasyonu Saiki ve arkadaşları tarafından 1985 yılında gerçekleştirilmiştir.(Mullis, 1990)

PCR, bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi hastalık etkenlerine ait hedef nükleik asit zincirlerinin primer adı verilen spesifik komplementerlerin ve ısıya dayanıklı polimeraz enzimlerinin (Taq) kullanılarak *in vitro* olarak çoğaltılmasını (amplifikasyonunu) sağlayan oldukça özgün ve güvenilir moleküler biyolojik bir tekniktir. Bir PCR döngüsü üç aşamadan

oluşmaktadır: DNA'nın tek iplikçik haline gelmesi (denatürasyon), primerin bağlanması (soğuma/annealing) ve uzama (elangasyon). PCR reaksiyonu, araştırılacak örnekteki DNA'nın çift zincirli yapısı yüksek ısı (94-97°C 15-60 sn) yardımıyla birbirinden ayrılırlar (denatürasyon). Daha sonra düşük ısılarda (50-65°C 30-60 sn) sentetik oligonükleotid primerler, ayrılmış olan tek DNA üzerinde kendilerine özgül bölgelere bağlanırlar (annealing/hibridizasyon). Isı 72°C'ye arttırılarak DNA polimeraz enziminin DNA zincirini uzatması sağlanmaktadır (elangasyon/uzama). Sentezlenen DNA ürününün saptanması, kopyaları çıkarılan primerler arasında kalan belli baz çifti büyüklüğündeki bölgenin jel üzerinde veya amplifikasyon yapılan bölgeye uygun tamamlayıcı prob ile hibridizasyon sonrası belirlenmesi ile gerçekleşmektedir.(McPherson & Moller, 2000; Prichard & Tait, 2001)

2.7. Real Time PCR (Gerçek Zamanlı PCR)

Gerçek zamanlı PCR (gerçek zamanlı RT-PCR), biyolojik örneklerde mRNA'nın miktarını belirlemek için kullanılan bir tekniktir. Bu prosedürün RNA ölçümündeki geleneksel yöntemlere göre avantajları arasında duyarlılığı, geniş dinamik aralığı ve yüksek verimlilik ile doğru sonuç elde etme potansiyeli bulunur. Artırılmış olan spesifiklik, genellikle orijinal transkriptten türetilen farklı ek varyantların, proteinlerinin analizini içeren immünolojik araştırmalar için özellikle faydalıdır. Ayrıca, birçok önemli protein (örneğin sitokinler ve transkripsiyon faktörleri) o kadar düşük miktarda bulunur ki, bu proteinlerin mRNA'larının gerçek zamanlı RT-PCR ile nicelendirilmesi, in vivo olarak güvenilir bir şekilde ifade edilmelerini ölçmek için yeterince duyarlı olan tek tekniktir.(Huggett, Dheda, Bustin, & Zumla, 2005)

2.8. Yara İyileşmesi Testi (Çizik Testi)

Yara iyileşmesi deneyi, toplu hücre göçünü iki boyutlu olarak incelemek için kullanılan standart bir in vitro tekniktir. Bu deneyde, fiziksel uzaklaştırma ya da mekanik, termal veya kimyasal hasar yoluyla hücrelerin alandan çıkarılmasıyla konfluent bir tek tabakada hücresiz bir alan oluşturulur. Hücresiz alana maruz kalma, hücrelerin boşluğa göç etmesine neden olur.(Jonkman et al., 2014)

Yara iyileşme deneyi, memeli hücre göçü ve proliferasyonu üzerindeki çeşitli deneysel koşulların, örneğin gen susturma veya kimyasal maruziyetin etkilerini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Tipik bir yara iyileşme testinde, bir hücre monolayeri bir "yara boşluğu" oluşturmak için çizilir ve bu boşluğun "iyileşmesi", hücrelerin boşluğun merkezine doğru

göçü ve büyümesi ile izlenir ve genellikle nicel olarak değerlendirilir. Hücrelerin hareketliliğini ve/veya büyümesini değiştiren faktörler, boşluğun "iyileşme" hızının artmasına veya azalmasına yol açabilir. Bu test basit, ucuzdur ve deneysel koşullar farklı amaçlar için kolayca ayarlanabilir. Ayrıca, otomatik bir sistem kullanıldığında yüksek verimli bir tarama platformu için de kullanılabilir. (Chen, 2012)

2.9. Transwell Migrasyon Testi

İlk olarak Boyden tarafından lökositlerin kemotaktik tepkilerini analiz etmek için tanıtılmıştır ve Boyden oda testi olarak da adlandırılmaktadır. Bu testin prensibi, hücrelerin içinden geçtiği gözenekli bir zarla ayrılmış iki oda içeren ortama dayanmaktadır. Analiz edilecek hücrelerin boyutu, zarların gerekli gözenek boyutunu belirler. Aktif bir geçişe izin veren, yani hücrelerin spesifik olmayan şekilde düşmesini önlemek için hücre çapından daha küçük bir gözenek çapı seçmek esastır. 3 ila 12 mm arasında gözenek çaplarına sahip zarlar mevcuttur. Genellikle hücreler üst kısımdaki ortama ekilir ve zarın gözeneklerinden dikey yönde, çekici veya daha yüksek serum içeriği içeren bir ortamın bulunduğu alt bölmeye göç edebilirler. Önemli bir belirleyici, bir gözeneğe gerçekten ulaşılan kadar hücrelerin yatay göç fazıdır. Göç eden hücreleri tespit etmek ve miktarlarını belirlemek için iki olasılık vardır: ilk olarak, membranı geçen hücreler membrana sabitlenebilir, boyanabilir ve miktarları belirlenebilir. Hareketli hücreler filtrenin diğer tarafında görüne kadar uygun inkübasyon süresini ayrı ayrı belirlemek önemlidir, çünkü bu süre farklı hücre tipleri arasında önemli ölçüde değişir. Daha sonra membran sabitlenir ve filtrenin üst tarafında kalan göç etmemiş hücreler bir pamuklu çubukla çıkarılır. Göç eden hücreler sitolojik boyalarla (hematoksilin, toluidin mavisi veya kristal viyole gibi) boyanır ve göç eden hücre sayısı belirlenir. İkinci yöntemde, göç eden hücreler floresanla boyanır, ayrışma yoluyla (tripsin gibi hücre ayrıştırma ajanları kullanılarak) membrandan çıkarılır ve bir floresan okuyucu kullanılarak miktarları belirlenir. Avantajları, farklı hücre kültürü eklerinin ve boyutlarının bulunması, deneysel kurulumun göreceli kolaylığı ve üst ve alt kültür ortamı rezervuarı arasında kısa süreli bir ortam/sitokin/kemokin gradyanı olmasıdır. Bu test, hücre göçünü değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemdir. Hücre kültürü ekleri dışında özel bir ekipmana ihtiyaç duyulmaz. Dezavantajları ise bir son nokta testi olmasıdır; analiz için optimum zaman, test edilen her hücre tipi için ayrı ayrı belirlenmelidir (Kramer et al., 2013).

2.10. Kemik Doku Mineralizasyonunu Değerlendiren Analizler

Kemik, hava soluyan omurgalıların vücutlarında yumuşak dokuların desteklenmesi ve korunması, hareket, kalsiyum ve fosfat depolanması veya kemik iliğinin barındırılması gibi önemli işlevleri yerine getiren oldukça dinamik bir organdır (Florescio-Silva, Sasso, Sasso-Cerri, Simões, & Cerri, 2015). İskelet sisteminin gelişimi ve sürdürülmesi için iki süreç önemlidir: kemik yeniden şekillenmesi (remodeling) ve şekillenmesi (modeling). Bu süreçler, yetişkin iskeletinin bütünlüğünün ve mineral homeostazının korunması için gereklidir [2]. Kemik (yeniden) şekillenmesi iki önemli hücre tipini içerir: kemik rezorpsiyonundan sorumlu olan osteoklastlar ve kemik oluşumunu gerçekleştiren osteoblastlar (Florescio-Silva et al., 2015). Osteoblastlar, pluripotent mezenkimal kök hücrelerden oluşur ve kemikteki toplam yerleşik hücrelerin %4-6'sını oluşturur. Osteoblastlara farklılaşma, spesifik genlerin ekspresyonunu, kemik morfogenetik proteinlerinin ve wıngless yolunun üyelerinin sentezini gerektirir. Olgun osteoblastlar, matrisin birikimi ve ardından mineralizasyonu için gereklidir (Capulli, Paone, & Rucci, 2014). Matris mineralizasyonu, farklılaşmanın son adımını temsil ettiğinden, kemik araştırmalarında osteoblastların farklılaşma etkinliğini belirlemek için çok önemli bir sonuç ölçüsüdür (Serguıenko, Wang, & Myklebost, 2018).

Mineralizasyonu sağlam dokularda ve hücre kültürü sistemlerinde karakterize etmek için şu anda çok sayıda teknik kullanılmaktadır; bunlar arasında ksilenol veya ange, kalsein mavisi, IRDye 800CW BoneTag ve OsteoSense 800 gibi floresan boyalar yer almaktadır. Ek olarak, alkalın fosfataz (ALP) enzimatik aktivitesi değerlendirilebilir. Bununla birlikte, in vitro mineralizasyon ve osteoblastik hücre kültürlerinde kalsiyum fosfatın (hidroksiapatit) varlığı tipik olarak von Kossa ve alizarin kırmızısı S boyaması ile değerlendirilir. Von Kossa boyalarında, gümüş iyonları kalsiyumun anyonları (fosfatlar, sülfatlar veya karbonatlar) ile reaksiyona girerek koyu kahverengi veya siyah çökeltiler oluşturur ve bunlar çıplak gözle görülebilir. Alizarin kırmızısı S, şelasyon işlemi yoluyla kalsiyum katyonları ile daha spesifik olarak reaksiyona girdiğinden, mineralizasyonun tespiti ve ölçümü için altın standart olarak kabul edilir. Bu sayede bir alizarin kırmızısı S-kalsiyum kompleksi oluşur ve bu da görsel olarak da gözlemlenebilen parlak kırmızı bir leke oluşturur. Bu yöntem, hücrelerin formalin ile fıkse edilmesini, ardından alizarin kırmızısı S boyası ile boyanmasını ve boyamanın faz-kontrast mikroskop altında incelenmesini içerir. Kantitatif analiz için boya ekstrakte edilebilir ve kolorimetrik bir yöntemle ölçülebilir. Ancak, bu yöntemin çeşitli dezavantajları ve

kısıtlamaları vardır. Özellikle, alizarin kırmızısı S testi yalnızca orta düzeyde hassasiyet gösterir ve bu da erken farklılaşmayı veya mineralizasyon ve osteoblast davranışındaki hafif ancak önemli farklılıkları tespit etmeyi zorlaştırır (Bernar, Gebetsberger, Bauer, Streif, & Schirmer, 2022).

Alkalen fosfataz, alkali pH'ta fosfonoesterlerin hidrolizini katalize eden, membrana bağlı bir metaloenzimdir. ALP'nin kemik oluşumu ve mineralizasyonundaki önemi ilk olarak Robison (1923) tarafından fark edilmiş ve kemik ALP'si kemik hastalıklarının teşhisinde klinik olarak en önemli enzim haline gelmiştir (Miao & Scutt, 2002). Sert dokuların biyolojisi ve mineral metabolizması hakkında daha fazla bilgi edinildikçe, ALP'nin osteojenik aktivite için bir belirteç olarak rolü sürekli olarak sağlamlaştırmıştır. Son yıllarda, ALP ve sert dokular hakkında bilgi içeren birden çok yayın ortaya çıkmıştır. Bunların büyük bir çoğunluğu, ALP' nin sert doku hücre farklılaşmasının veya enzim kan seviyelerinin ölçümünün bir belirteci olarak kullanımını temsil etmektedir. Doku mühendisliği ve osteogenezde olduğu gibi, başarının güçlü ALP ekspresyonu ile ölçüldüğü ve bunun kaçınılmaz olarak yeni dokunun mineralizasyonuna yol açtığı belirtilmektedir. Buna karşılık, ALP'nin işlev gördüğü mekanizmayı çözmeyi amaçlayan çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu nedenle, enzimatik, histokimyasal veya mRNA düzeyinde artan ALP ekspresyonunun ölçümü, osteoblastik, kondrositik veya odontoblastik fenotipin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilirken, ALP ekspresyonundaki bu artışın işlevi daha az net olarak kabul edilmektedir (Golub & Boesze-Battaglia, 2007).

Referanslar

- Adan, A., Alizada, G., Kiraz, Y., Baran, Y., & Nalbant, A. (2017). Flow cytometry: basic principles and applications. *Critical reviews in biotechnology*, 37(2), 163-176.
- Aslantürk, Ö. (2018). In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages.
- Bernar, A., Gebetsberger, J. V., Bauer, M., Streif, W., & Schirmer, M. (2022). Optimization of the alizarin red S assay by enhancing mineralization of osteoblasts. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 723.
- Bhogal, M., Balda, M. S., Matter, K., & Allan, B. D. (2016). Global cell-by-cell evaluation of endothelial viability after two methods of graft preparation in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology*, 100(4), 572-578.
- Capulli, M., Paone, R., & Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of biochemistry and biophysics*, 561, 3-12.
- Chen, Y. (2012). Scratch wound healing assay. *Bio-protocol*, 2(5), e100-e100.
- Crowther, J. R. (2008). *The ELISA guidebook* (Vol. 149): Springer Science & Business Media.
- de Souza Oliveira, P. F., Faria, A. V., Clerici, S. P., Akagi, E. M., Carvalho, H. F., Justo, G. Z., Ferreira-Halder, C. V. (2022). Violacein negatively modulates the colorectal cancer survival and epithelial–mesenchymal transition. *Journal of Cellular Biochemistry*, 123(7), 1247-1258.
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. d. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed research international*, 2015(1), 421746.
- Fu, R. M., Decker, C. C., & Dao Thi, V. L. (2019). Cell Culture Models for Hepatitis E Virus. *Viruses*, 11(7). doi:10.3390/v11070608
- Gagliardi, T. M., Chelikani, R., Yang, Y., Tuozzolo, G., & Yuan, H. (2019). Development of a novel, high-throughput screening tool for efficient perfusion-based cell culture process development. *Biotechnol Prog*, 35(4), e2811. doi:10.1002/btpr.2811
- Golub, E. E., & Boesze-Battaglia, K. (2007). The role of alkaline phosphatase in mineralization. *Current opinion in Orthopaedics*, 18(5), 444-448.
- Harlow, E., & Lane, D. (1988). A laboratory manual. *New York: Cold Spring Harbor Laboratory*, 579, 44.

- Huggett, J., Dheda, K., Bustin, S., & Zumla, A. (2005). Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes & Immunity*, 6(4), 279-284.
- Jonkman, J. E., Cathcart, J. A., Xu, F., Bartolini, M. E., Amon, J. E., Stevens, K. M., & Colarusso, P. (2014). An introduction to the wound healing assay using live-cell microscopy. *Cell adhesion & migration*, 8(5), 440-451.
- Kramer, N., Walzl, A., Unger, C., Rosner, M., Krupitza, G., Hengstschläger, M., & Dolznig, H. (2013). In vitro cell migration and invasion assays. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 752(1), 10-24.
- Laerum, O. D., & Farsund, T. (1981). Clinical application of flow cytometry: a review. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 2(1), 1-13.
- Lee, H., Son, J., Na, C. B., Yi, G., Koo, H., & Park, J. B. (2018). The effects of doxorubicin-loaded liposomes on viability, stem cell surface marker expression and secretion of vascular endothelial growth factor of three-dimensional stem cell spheroids. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(6), 4950-4960.
- McKinnon, K. M. (2018). Flow cytometry: an overview. *Current protocols in immunology*, 120(1), 5.1. 1-5.1. 11.
- McPherson, M., & Moller, S. (2000). *The Basics*: New York: Cromwell Press.
- Miao, D., & Scutt, A. (2002). Histochemical localization of alkaline phosphatase activity in decalcified bone and cartilage. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 50(3), 333-340.
- Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, 65(1-2), 55-63.
- Mullis, K. (1990). *Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction*. Paper presented at the Annales de biologie clinique.
- Porstmann, T., & Kiessig, S. (1992). Enzyme immunoassay techniques an overview. *Journal of immunological methods*, 150(1-2), 5-21.
- Prichard, R., & Tait, A. (2001). The role of molecular biology in veterinary parasitology. *Veterinary Parasitology*, 98(1-3), 169-194.
- Riss, T. L., & Moravec, R. A. (2004). Use of multiple assay endpoints to investigate the effects of incubation time, dose of toxin, and plating density in cell-based cytotoxicity assays. *Assay and drug development technologies*, 2(1), 51-62.

- Serguienko, A., Wang, M. Y., & Myklebost, O. (2018). Real-time vital mineralization detection and quantification during in vitro osteoblast differentiation. *Biological procedures online*, 20(1), 14.
- Shapiro, H. M. (2005). *Practical flow cytometry*: John Wiley & Sons.
- Strober, W. (2015). Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Curr Protoc Immunol*, III, A3.b.1-a3.b.3. doi:10.1002/0471142735.ima03bs111
- Tijssen, P. (1985). *Practice and theory of enzyme immunoassays*: Elsevier.
- Tuncer, S., & Demirci, M. (2011). Dental materyallerde biyouyumluluk değerdendirmeleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011(2), 141-149.
- Ude, A., Afi-Leslie, K., Okeke, K., & Ogbodo, E. (2022). Trypan Blue Exclusion Assay, Neutral Red, Acridine Orange and Propidium Iodide. IntechOpen.
- Verma, A., Verma, M., & Singh, A. (2020). Animal tissue culture principles and applications *Animal biotechnology* (pp. 269-293): Elsevier.
- Verma, P. (2022). *Industrial microbiology and biotechnology*: Springer.
- Weng, S.-L., Taylor, S. L., Morshedi, M., Schuffner, A., Duran, E. H., Beebe, S., & Oehninger, S. (2002). Caspase activity and apoptotic markers in ejaculated human sperm. *Molecular human reproduction*, 8(11), 984-991

8. Bölüm

Gıda Endüstrisinde Kullanılan Ağaç Sızıntı Gamları

K. Kaan TEKİNŞEN¹
Gamze TURKAL²
Yasin AKKEMİK³

GİRİŞ

Gam terimi, ilk olarak yapışkan, zamlımsı bitkilerden sızan doğal maddeler için kullanılmıştır. Günümüzde ise özellikle gıda endüstrisinde gam (zamlı, sakız) terimi; suda çözülebilir, jelleştirici ve kıvam arttırıcı ajanlar için kullanılmaktadır. Gamların en önemli özellikleri arasında, sulu çözeltileri ve süspansiyonları jelleştirme ve/veya kıvam arttırma kapasiteleri yer almaktadır. Kolloidal yapıda ve hidrofilik kolloid özellikte olduklarından ‘hidrokolloidler’ olarak da isimlendirilen gamlar gıda endüstrisinde pek çok alanda kullanılmakta, gıda formülasyonlarında kullanımı giderek artmaktadır (Zorba, 2001; Dickinson, 2009).

Doğal gamlar sınıfında yer alan ağaç sızıntı (eksudat) gamları en eski ve geleneksel kıvam arttırıcılar olup yaklaşık 5000 yıldır koyulaştırıcı ve stabilize edici ajanlar olarak kullanılmaktadırlar. Bunlardan başlıca Arap zamlı, tragakant zamlı ve karaya zamlı benzersiz işlevsel özellikleriyle yüzyıllar boyunca gıda, eczacılık, yapıştırıcı, kâğıt, tekstil ve diğer endüstrilerde uluslararası ticaretin önemli kalemleri arasında yer almışlardır (Phillips ve Williams, 2001; Verbeken ve ark., 2003).

Arap zamlı, tüm doğal sakızlar arasında en eski ve en yaygın kullanılanı olup kullanımı, M.Ö. 3000 civarlarında Antik Mısır dönemine kadar uzanmaktadır. Eski Mısır gemi filoları, Arap zamlını ticari bir ürün olarak taşımışlardır. Hiyerogliflerin yapımında kullanılan boyalarda pigment bağlayıcı ve yapıştırıcı olarak, kozmetik ve mürekkep üretiminde bağlayıcı madde olarak ve mumyalamada kullanılan keten sargıları birleştirmek için yapışkan madde olarak kullanılmıştır. Arap limanları aracılığıyla Avrupa’ya tanıtılan bu madde,

¹ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0003-3287-3925

² Arş. Gör. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0003-4796-5961

³ Dr. Öğr. Üyesi., Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-9086-0324

kökenine atfen “Arap zamkı” olarak adlandırılmıştır. Orta Çağ’da Arap zamkı ticareti Osmanlı İmparatorluğu’nun kontrolü altında yapılmış, bu nedenle “Türk zamkı” adıyla da tanınmıştır (Verbeken ve ark., 2003).

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization) Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (Joint Expert Committee on Food Additives -JECFA-) Arap zamkını “*Acacia senegal* (L.) Willdenow veya *Acacia seyal* (*Leguminosae* familyası) türlerinin gövde ve dallarından elde edilen kurutulmuş eksudat” olarak tanımlamakta (FAO, 1999), geniş anlamda ise bu tanım bazen “akasya zamkı” olarak da adlandırılan diğer *Acacia* türlerinden (ör. *A. karroo*) elde edilen sakızları da kapsamaktadır (FAO, 1995; Verbeken ve ark., 2003).

Tragakant zamkı, JECFA tarafından “*Astragalus gummifer* Labillardière ve diğer Asya kökenli *Astragalus* (*Leguminosae* familyası) türlerinin gövde ve dallarından elde edilen kurutulmuş eksudat” (FAO, 1992a) olarak tanımlanmakta olup Arap zamkı gibi oldukça köklü bir geçmişe sahiptir (Mayes, 2010). Tarihsel olarak ise M.Ö. 3. yüzyılda Theophrastus tarafından tanımlanmış, ismini, kalite kriteri sayılan kıvrımlı şerit formundaki ticari şeklini ifade eden, Yunanca “tragos” (keçi) ve “akantha” (boynuz) sözcüklerinden almıştır (Whistler, 1993; Verbeken ve ark., 2003).

Karaya zamkı ise daha yakın bir tarihe sahiptir ve 1900’lü yılların başlarında, tragakant zamkına benzerliği nedeniyle onun yerine kullanılmak üzere piyasaya sürülmüştür (Dziezak, 1991; Verbeken ve ark., 2003). JECFA, karaya zamkını “*Sterculia urens* Roxburgh ve diğer *Sterculia* türlerinin (*Sterculiaceae* familyası) veya *Cochlospermum gossypium* A.P. De Candolle ve diğer *Cochlospermum* türlerinin (*Bixaceae* familyası) gövde ve dallarından elde edilen kurutulmuş eksudat” (FAO, 1992b) olarak tanımlamaktadır.

KİMYASAL YAPI

Üç sakızın kimyasal bileşimi, karmaşık olup kaynağı ve bitkinin yaşına bağlı olarak belirli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu nedenle, bu biyopolimerler için tanımlanmış yapısal formüller vermek mümkün değildir (Verbeken ve ark., 2003).

Arap Zamkı

Arap zamkı, dallanmış, nötr ya da hafif asidik karakterde, kalsiyum, magnezyum ve potasyum tuzlarının karışımı halinde bulunan kompleks bir polisakkarittir (Barak ve ark., 2020). Ana yapı, 1,3-bağlı β -D-galaktopiranozil birimlerinden oluşur. Yan zincirler, ana zincire 1,6-bağları aracılığıyla tutunan iki ila beş adet 1,3-bağlı β -D-galaktopiranozil biriminden meydana gelir

(Verbeken ve ark., 2003). Geleneksel olarak arap zampının ana kaynağı olan *A. senegal*'den elde edilen zamp, galaktopiranoz (~%44), arabinopiranoz, arabinofuranoz (~%25), ramnopiranoz (~%14), glukuropiranozil üronik asit (~%15,5) ve 4-O metil glukuropiranozil üronik asit (~%1,5) içeren karmaşık bir polisakkarittir. Ayrıca yapının ayrılmaz bir parçası olarak az miktarda (~%2) protein içerir. Karbonhidrat yapısının analizi, C6 pozisyonunda geniş dallanma gösteren (1,3)- β -D-galaktoz birimlerinden oluşan bir çekirdekten oluştuğunu göstermiştir. Dallar galaktoz ve arabinozdan oluşur ve ramnoz ve glukuronik asitle sonlanır (Williams ve Philips, 2003).

Zampın heterojen yapısı; birçok araştırmacı tarafından hidrofobik afinite kromatografisi, anyon-değişim kromatografisi, jel permeasyon kromatografisi, yüksek performanslı boyut-ayrıştırılmalı kromatografi, akış-alanı fraksiyonlama, enzimatik degradasyon ve ardışık Smith degradasyonu gibi farklı yöntemlerle kapsamlı biçimde incelenmiştir (Verbeken ve ark., 2003). Hidrofobik afinite kromatografisi kullanılarak Arap zampı üç fraksiyona ayrılmıştır (Randall ve ark., 1989; Ray ve ark., 1995):

Arabinogalakatan (AG): Toplam zampın %88,4'ünü oluşturur, protein içeriği çok düşüktür (%0,35) ve yaklaşık $3,8 \times 10^5$ Da moleküler kütleye sahiptir.

AG-protein kompleksi (AGP): Toplamın %10,4'ünü oluşturur, $1,45 \times 10^6$ Da moleküler kütleye ve %11,8 protein içeriğine sahiptir.

Düşük molekül ağırlıklı glikoprotein (GP): Toplamın %1,2'sini oluşturur, $2,5 \times 10^5$ Da moleküler kütleye ve %47,3 protein içeriğine sahiptir.

Karaya Zampı

Karaya zampı, kalsiyum ve magnezyum tuzu şeklinde bulunan, karmaşık ve kısmen asetlenmiş bir polisakkarittir. Dallanmış bir yapıya sahiptir ve yaklaşık $1,6 \times 10^7$ Da moleküler kütleye sahiptir (Barak ve ark., 2020). Zampın ana yapısı, α -D-galakturnik asit ve α -L-ramnoz kalıntılarından oluşmaktadır. Yan zincirler, ana zincirdeki galakturonik asit birimlerine ya 1,2-bağlı β -D-galaktoz ya da 1,3-bağlı β -D-glukuronik asit aracılığıyla tutunmaktadır. Ayrıca ana zincirdeki ramnoz kalıntılarının yarısı, 1,4-bağlı β -D-galaktoz birimleri ile bağlıdır (Weiping, 2000). Ticari karaya zampı yaklaşık %13–26 galaktoz ve %15–30 ramnoz içermektedir; ramnoz değeri, diğer ticari eksudat sakızlarına kıyasla oldukça yüksektir. Ancak, protein içeriği (~%1) diğer sakızlardan daha düşüktür. Karaya zampı yaklaşık %40 uronik asit kalıntısı ve %8 asetil grubu içerir; zamanla bu asetil gruplarından serbest asetik asit açığa çıkar. Asetil gruplarının varlığı nedeniyle doğal karaya zampı çözünmez; yalnızca suda şişer (Mayes, 2010; Prasad ve ark., 2023).

Tragakant Zmkı

Tragakant zmkı, doğal olarak hafif asidik kalsiyum, magnezyum ve potasyum tuzu şeklinde bulunan, karmaşık, yksek derecede dallanmış ve heterojen bir polisakkarittir. Moleküler ktlesi yaklaşık $8,4 \times 10^5$ Da olup, 4.500×19 Å uzunluğunda uzamış bir yapıya sahiptir. Farklı *Astragalus* turlerinden elde edilen zamkların bileşiminde önemli farklılıklar gözlenmektedir (Mayes, 2010). Ayrıca, aynı türe ait ticari örneklerde bile mevsimsel ve coğrafı farklılıklara bağlı büyük bileşim farklılıkları görülebilmektedir. Dolayısıyla, ticari tragakant zmkı oldukça değişken bir üründür. Tragakant zmkı iki fraksiyondan oluşmaktadır (Taghavizadeh Yazdi ve ark., 2021).

Tragakanthik asit (Bassorin): Genellikle ticari olarak üretilen zamkta %60-70 oranında bulunur. Suda çözünmez, ancak şişerek jel oluşturma kapasitesine sahiptir.

Tragakanthin: Nötr ve tamamen suda çözünebilen fraksiyondur. Toplam gamın yaklaşık %40'ını oluşturur (Barak ve ark., 2020).

Her iki fraksiyon da az miktarda protein yapısında madde ve metoksil grupları içerir; bu gruplar özellikle suda çözünebilen fraksiyonda daha yksek düzeydedir (Mohammadifar ve ark., 2006; Mayes, 2010). Ana zincir, 1,4-bağlı α -D-galaktoz kalıntılarından oluşur; yan zincirler ise ana zincire 1,3 bağlarıyla bağlı D-ksiloz birimlerinden meydana gelmektedir. Suda çözünebilen tragakanthin fraksiyonu ise nötr, yksek derecede dallanmış bir arabinogalak tandır ve küresel bir moleküler şekle sahiptir (Mohammadifar ve ark., 2006; Nejatian ve ark., 2020).

ELDE EDİLMESİ

Eksudat sakızları, özellikle yarı kurak bölgelerde biręok ağaç ve ęalı tarafından doğal savunma mekanizması olarak üretilmektedir. Bitki kabuğu zarar gördüğünde, yarayı kapatmak, enfeksiyonu ve su kaybını önlemek amacıyla sulu bir sakız çözeltisi salgılanır. Bu çözelti, hava ve güneş ışığıyla temas ettiğinde kuruyarak sert, cam benzeri paręalar oluşturur; bu paręalar kolayca toplanabilir. Doğal eksudatlar bazen kendiliğinden de toplanabilse de, ticari eksudat sakızlarının neredeyse tamamı ağaçlardan tapping (yaralama, kesikler açılması, kabuğun şeritler halinde soyulması) yöntemi ile elde edilmektedir. Üç sakızın hiğbiri sanayileşmiş ölkelerde üretilmemekte, tamamı gelişmekte olan ölkelerden ithal edilmektedir (Verbeken ve ark., 2003).

Arap Zmkı

Arap zmkı, eksudat sakızları içinde en eski endüstriyel gam olup, insanlık tarafından yaklaşık 5000 yıldır kullanılmaktadır (Barak ve ark., 2020).

Leguminosae familyasının *Acacia* cinsi olan akasya ağaçları, Avustralya, Hindistan ve Amerika'nın yarı kurak bölgelerinde bulunmakla birlikte, esas olarak Afrika'nın Sahel bölgesinde yaygındır. Ticari zamkın neredeyse tamamı, "sakız kuşağı" olarak bilinen Afrika'nın geniş bir bölgesinden sağlanmaktadır; bu kuşak Moritanya, Senegal, Mali, Burkina Faso, Benin, Nijer, Nijerya, Çad, Sudan, Eritre, Etiyopya, Somali, Uganda ve Kenya'yı kapsamaktadır (FAO, 1995; Verbeken ve ark., 2003). Dünya çapında Arap zamkının en büyük üreticisi Sudan'dır; bunu Nijerya, Çad, Mali ve Senegal takip etmektedir (Barak ve ark., 2020). Ticari Arap zamkı, çoğunlukla *A. senegal*, *A. seyal* ve *A. polyacantha* türlerinden toplanarak elde edilmektedir. Daha sınırlı dağılıma sahip diğer zamb üreten türler arasında *A. laeta*, *A. karoo* ve *A. gourmaensis* yer almaktadır (Islam ve ark., 1997). Sudan'da, *A. senegal*'den elde edilen zamb Hashab, *A. seyal*'den elde edilene ise Talha denilmektedir; bunlardan Hashab daha yüksek kalitede kabul edilmektedir (Baldwin ve ark., 1999). Tarımsal yetiştiricilik yalnızca *A. senegal* için yapılmaktadır. *A. senegal*, ortalama 5 m yüksekliğe ulaşan dikenli bir ağaç olup, 5 yaşında olgunluğa erişir ve zamb verimi istikrarlı hale gelir. Yetiştiriciliğinin yapılmadığı diğer Afrika ülkelerinden gelen Arap zamkının kalitesi ise farklı türlere ait zambların karışık toplanması nedeniyle değişkenlik gösterebilmektedir (Joseleau ve Ullmann, 1990; Verbeken ve ark., 2003).

Karaya Zambı

Ticari karaya zamkının büyük bölümü *Sterculia urens*'ten elde edilmektedir (Mayes, 2010). Bu tür, 15 m yüksekliğe ulaşabilen, büyük, çalı formunda yaprak döken bir ağaçtır. Orta ve Kuzey Hindistan'ın tropikal bölgelerinde, Hindistan'ın Batı kıyısında, Sri Lanka ve Burma'da bulunur (Prasad ve ark., 2023). İlk olarak tragakant zamkına alternatif olarak tanıtılmış, zamanla kullanım alanı bakımından arap zamkından sonra ikinci sırada yer almıştır. En kaliteli karaya zamb yaz aylarında elde edilir (Barak ve ark., 2020). Diğer kaynak türler arasında Hindistan ve Pakistan'da bulunan *S. villosa* ile Sudan, Senegal ve Mali gibi bazı Kuzey Afrika ülkelerinde yetişen *S. setigera* yer almaktadır (Verbeken ve ark., 2003).

Tragakant Zambı

Ticari tragakant zamkının büyük bölümü *Astragalus gummifer* Labill. ve *A. microcephalus* Willd. türlerinden sağlanmaktadır. Bununla birlikte, *A. adscendens* Boiss., *A. echidnaeformis* Sirjaev, *A. gossypinus* Fisch. ve *A. kurdicus* Boiss. türlerinin katkısı da önemlidir. Bu türler, boyları 10 cm (*A. microcephalus*) ile 1 m (*A. gummifer*) arasında değişen çalılar olup, Türkiye,

İran, Suriye, Pakistan ve Yunanistan dahil olmak üzere güneybatı Asya'nın yarı çöl ve dağlık bölgelerinde yetişmektedir (Nejatian ve ark., 2020). Tragakant zımkı piyasasına İran hâkimdir ve en yüksek kaliteyi sağlamaktadır. Türkiye ikinci büyük üreticidir; ancak Türk tragakantı daha düşük kaliteli kabul edilmektedir. Afganistan ve Suriye ise çok daha küçük miktarlarda ihracat yapmaktadır (Verbeken ve ark., 2003).

ÖZELLİKLERİ VE GIDA UYGULAMALARI

Eksudat zımkıları çok geniş bir kullanım alanına sahiptir ve kullanımının büyük bölümü gıda sektöründe yoğunlaşmaktadır. Bununla birlikte, gıda dışı alanlarda da kayda değer uygulamalarının olduğu bildirilmektedir (Verbeken ve ark., 2003).

Arap Zımkı

Arap zımkı hem soğuk hem de sıcak suda %50'ye kadar derişimlerde kolaylıkla çözünmektedir. Kompakt ve dallanmış yapısı nedeniyle küçük hidrodinamik hacme sahiptir (Dziezak, 1991). Tüm endüstriyel gamlar arasında en düşük viskoziteye sahip gam olup düşük konsantrasyonlarda çözeltisi çok akışkandır. Arap zımkı çözeltileri, %40'a kadar olan derişimlerde Newtonyen akış davranışı sergilerken, daha yüksek derişimlerde psödoplastik özellik göstermektedir (Verbeken ve ark., 2003; Barak ve ark., 2020). Maksimum viskozite pH 6,0'da gözlenmektedir (Barak ve ark., 2020). Arap zımkı özellikle AGP fraksiyonu sayesinde emülsifiye edici özellikleri ile öne çıkar. Hidrofobik polipeptit omurgası yağ-su arayüzeyine güçlü şekilde adsorbe olurken, bağı karbonhidrat birimleri emülsiyonu sterik ve elektrostatik itme yoluyla stabilize etmektedir. Fraksiyonlama çalışmalarına göre, emülsifiye edici özellikler genellikle artan moleküler ağırlık ve protein içeriğı ile gelişmektedir; ancak en iyi sonuçlar farklı fraksiyonların karışımlarıyla elde edilmektedir (Ray ve ark., 1995).

Arap zımkı en çok şekerleme endüstrisinde kullanılmakta ve çok geniş bir ürün yelpazesine katılmaktadır. Özellikle şarap şekerlerinde (wine gums) uzun süredir kullanılmakta olup, diğer hidrofil koloidlerle elde edilenden daha yüksek bir berraklık sağlamaktadır (Williams ve Phillips, 2000). Ayrıca sakkaroz kristalleşmesini engellemekte, kontrollü aroma salınımı sağlamakta ve ağızda erimeyi yavaşlatarak ürünün daha uzun süre dayanmasını sağlamaktadır (Imeson, 1992). Düşük kalorili şekerlemelerde, şekerin yapay tatlandırıcılarla değiştirilmesi sonucu ortaya çıkan doku, ağız hissi ve kütle kaybını dengelemek amacıyla arap zımkı kullanılır (Thevenet, 2010). Marshmallow, nuga, beze gibi köpüklü şekerlemelerde çırpma ajanı ve köpük stabilizatörü olarak işlev görürken jel ürünlerde lifsi ve meyvemsi bir doku oluşumuna katkıda bulunur

(Tadesse ve ark., 2007). Ayrıca ikletlerde, fındık, draje gibi ürünlerde kaplama ajanı ve pigment stabilizatörü olarak da yer alır (Dauan ve Abdullah, 2013). İçecek endüstrisinde ise yüksek nrlğ ve asidik koşullarda gsterdiğ stabilitesi sayesinde özellikle narenciye ve kola aromalı yağ emülsiyonlarının stabilizasyonunda yaygın bir emülgatör olarak kullanılmaktadır (Tadesse ve ark., 2007; Dauan ve Abdullah, 2013). Ayrıca ieeğ bulanıklık kazandırarak meyve suyu veya posası görünümünü taklit edebilmekte, çözünebilir lif kaynağı olarak düşük kalorili içeceklerde kullanım alanı bulmaktadır (Tuan Azlan ve ark., 2020).

Karaya Zamkı

Karaya zamkı, eksudat zamkları arasında nrlğ en düşük olanlardan biridir. Suyla disperse edildiğnde nmez, suyu absorbe eder ve özgün hacminin 60 katından fazla şişerek viskoz bir kolloidal çözelti oluşturur. Karaya zamkının bu şişme davranışı, yapısındaki asetil gruplarından kaynaklanır. Alkali muamelesiyle kimyasal deasetilasyon yapıldığında zamk suda nr hale gelir (Verbeken ve ark., 2003; Barak ve ark., 2020). Karaya zamkı dispersiyonlarının viskozitesi, kalite sınıfına bağlıdır. Genelde %0,5 dispersiyonlarda 0,12-0,40 Pa/s; %3 dispersiyonlarda yaklaşık 10 Pa/s aralığındadır (Weiping, 2000). Zamk soğuk suda disperse edildiğnde viskozite daha yüksek olur; sıcak suda ise daha düşüktür (Dziezak, 1991). İri zamk parçacıkları taneli bir dispersiyon verirken, ince toz halindeki zamk daha hızlı hidratlanır ve homojen bir dispersiyon sağlar (Verbeken ve ark., 2003).

Karaya zamkı asit stabilitesi, yüksek viskozitesi ve süspansiyon özellikleri nedeniyle soslar ve salata sosları gibi düşük pH'lı emülsiyonların stabilize edilmesi için oldukça uygundur (Verbeken ve ark., 2003; Raj ve ark., 2021). İstenilen renk, tekstür ve süspansiyonu elde etmek için %0,6-1,0 oranlarında kullanılır (Dziezak, 1991). Sürülebilir peynir ürünlerinde sürülebilirlik sağlamak ve suyun ayrışmasını önlemek için bağlayıcı olarak kullanılır (Verbeken ve ark., 2003). Ayrıca havalandırılmış sütlü tatlılar ve krem şantide köpük stabilizatörü olarak bulunur. Karaya zamkı, süt bazlı gıdalarda kalsiyum biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltır (Kelly ve Potter, 1990). Herhangi bir toksisite, alerjik, mutajenik ve teratojenik etki göstermez (Bahulkar ve ark., 2015; Silva ve ark., 2020). Sorbe, şerbet ve dondurma gibi dondurulmuş tatlılarda, genellikle %0,2 ile %0,4 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılır (Weiping, 2000). Bu kullanım buz kristallerinin büyümesini kontrol eder, serbest suyun hareketini engeller ve tüketim sırasında renk ile aroma kaybını azaltır. Dondurma retiminde genellikle keçiboynuzu zamkıyla birlikte kullanılır (Barak ve ark., 2020). Sosislerde, karaya zamkı %0,75-3 aralığında

kullanılmakta ve çeşitli işlevleri (emülsifiye etme ve su bağlama) yerine getirerek, tutsüleme ve pişirme sırasında da zarın gözeneklerini kapatarak uçucu aroma bileşenlerinin kaybını azaltmaktadır. Ayrıca ürüne pürüzsüz bir tesktür ve görünüm gibi uygun duyuşal özellikleri kazandırır. Fırıncılık ürünlerinde su bağlama kapasitesi sayesinde ürünün bayatlamasını yavaşlatarak fırınlanmış ürünlerin raf ömrünü uzatır (Verbeken ve ark., 2003).

Tragakant Zamkı

Tragakant zamkı, suda çözüldüğünde düşük derişimlerde bile yüksek viskoziteli çözeltiler oluşturur. Kalitesine bağılı olarak %1'lik çözeltilerin viskozitesi 0,1 Pa·s ile 3,5 Pa·s arasında değışmektedir (Barak ve ark., 2020). Tragakant zamkı asit dirençli zamlardan olup viskozite pH 2-10 aralığında oldukça stabildir. Yüksek asit stabilitesi (özellikle pul tiplerde daha belirgin), bu zamkın asidik ortamlarda yaygın kullanılmasını sağlamaktadır. Ayrıca yağ-su emülsiyonlarında mükemmel bir emülgatördür (Gentry ve ark., 1990). Düşük derişimlerde bile yüzey gerilimini düşürür ve aynı zamanda sürekli fazı kalınlaştırarak yağ damlacıklarının flokülasyon ve koalesansını önler (Verbeken ve ark., 2003).

Yüksek asit direnci nedeniyle düşük pH'lı, düşük viskoziteli, dökülebilir soslar ve salata sosları üretiminde yaygın olarak kullanılır ve bu ürünler için oldukça uygundur. Yüzey aktif özellikleri sayesinde yüzey gerilimini düşürür, sürekli su fazında emülsiyonu stabilize ederek uzun raf ömrü sağlar. Kullanım düzeyleri genellikle %0,4–0,8 arasında değışir (Imeson, 1992). Yağısız düşük kalorili soslarda, kremsi ağız hissi ve dolgunluk kazandırmak için kullanılır. Narenciye aromalı balık yağı preparatlarının bileşiminde uzun raf ömürlü pürüzsüz emülsiyonların sağlanması için arap zamkı ile birlikte bulunur. Dondurma üretiminde, depolama sırasında buz kristallerinin oluşumunu engelleyerek yapı ve kitleyi korur (Weiping, 2000). Sorbeler, buzlu tatlılar, buzlu şekerlemeler gibi ürünlerde, aroma ve renk bileşenlerinin depolama ve tüketim sırasında kaybını önler. Meyve bazlı fırıncılık dolgularında ve kaplamalarında, parlak, berrak görünüm ve kremsi doku sağlar (Dziezak, 1991). Meyveli tabletler ve pastiller ile yumuşak şekerlemelerin üretiminde bağlayıcı ajan olarak kullanılır. Glazürlerde, su bağlayıcı özelliğı sayesinde ürüne kıvam, pürüzsüz yapı ve kremsi tat kazandırır (Verbeken ve ark., 2003).

GIDA MEVZUATINDAKİ DURUMU

Arap, karaya ve tragacant zamları U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından bazı koşullar altında (Generally Recognized As Safe -GRAS-) genel olarak güvenli bilinen bir maddeler olarak tanınmakta ilgili kodeksin

(Food Chemical Codex, 1981) ilgili bölümünde tanımına, sahip olması gereken özelliklere ve kullanımına ilişkin bilgilere yer verilmektedir. Ayrıca bu maddeler FAO ve WHO'nun ortak çalışmaları ile oluşturulmuş Uluslararası Gıda Kodex Komisyonu'nun (Codex Alimentarius Commission) Birleşik Gıda Katkıları Uzman Komitesi (JECFA) tarafından INS (International Numbering System) kodlarıyla (sırasıyla INS 414, INS 416, INS 413) (Codex Alimentarius, 2011) tanınmaktadır.

Avrupa Birliği'nde (AB), INS'de görünen bir katkı maddesine otomatik olarak karşılık gelen bir E numarası (E numaraları, AB içinde gıda katkı maddelerini tanımlamak için kullanılan bir kod sistemidir. "E" harfi "Avrupa" anlamına gelir ve bu numaralar Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve Avrupa Komisyonu tarafından belirlenmiştir) bulunmamaktadır. Ancak katkı maddeleri için belirtilen INS numaralarının aynı E numaralarına karşılık gelmesi genel bir eğilimdir. Onaylı gıda katkı maddelerini belirten numaralar, ambalajlı ürünlerin etiketlerine INS ön eki yerine E ön ekiyle yazılır (Copperpod Intellectual Property, 2022). Dolayısıyla bu maddeler, gıda katkı maddesi olarak AB tarafından sırasıyla, E 414, E 416, E 413 kodlarıyla belirtilmektedir. Bu maddeler Türk Gıda Kodeksi'nde de Avrupa Topluluğu ülkelerinin gıda mevzuatlarında olduğu gibi, aynı kodlarla belirtilmekte, ilgili tebliğde (Türk Gıda Kodeksi, 2023) gıdalarda kullanımına yönelik bilgilere (maksimum miktar [mg/l veya mg/kg], dipnotlar, sınırlamalar/istisnalar) yer verilmektedir.

GENEL DEĞERLENDİRME VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Günümüzde ağaç sızıntı gamlarının çok büyük bir kısmının sanayileşmiş ülkelerde üretilmiyor ve/veya işlenmiyor olması, endüstriyel gıda uygulamalarında kıvam verici madde olarak, daha ekonomik ve tedarik güvencesi sunan, kalite yönünden de daha istikrarlı olan modifiye nişastalar ve fermantasyon ya da enzimatik yollarla üretilen sentetik polisakkaritler gibi, alternatiflere yönlendirmektedir. Ancak birçok uygulamada bu alternatifler yetersiz kalmış; örneğin gazlı içeceklerde arap zambının yeri tam anlamıyla doldurulamamıştır (Menzies ve ark., 1996; Verbeken ve ark., 2003). Ağaç sızıntı gamları diğer alternatif gamlarda bulunmayan eşsiz fonksiyonel özelliklere sahiptir; bu nedenle tam anlamıyla ikame edilmeleri mümkün olmamaktadır. Ayrıca, doğal bileşenlere yönelik tüketici talebindeki artış ve yüksek kaliteli ürünlere olan ilgi, eksudat zambının nişasta ve diğer zambılarla rekabetinde önemli bir avantaj sağlamaktadır (Phillips, 1998; Verbeken ve ark., 2003). Gıdalarda gamların kullanımı, hazır yemeklerin ve yeni gıdaların tüketimindeki hızlı artış ve tüketicilerin diyetlerindeki lif

miktarını artırıp yağ miktarını azaltma ihtiyacı konusundaki farkındalığının artması nedeniyle giderek artmaktadır (Williams ve Philips, 2003). Özellikle düşük kalorili ve diyet içeceklerde çözünebilir lif kaynağı olarak arap zambının artan kullanımı önemli bir örnektir (Phillips, 1998; Verbeken ve ark., 2003). Dolayısıyla gıda bilimi ve teknolojisinde önemli yer edinen ve birçok gıda uygulaması için vazgeçilmez olan ağaç sızıntı gamlarına yönelik, ham madde temini, üretim proseslerinin geliştirilmesi, kalite standartları ve pazara sunulması gibi konularda, çalışmaların yapılması ve bununla birlikte bilimsel faaliyetlerin sürdürülmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Bahulkar SS, Munot NM, Surwase SS (2015) Synthesis, characterization of thiolated karaya gum and evaluation of effect of pH on its mucoadhesive and sustained release properties. *Carbohydrate polymers* 130:183-190.
- Baldwin TC, Quah PE, Menzies AR (1999) A serotaxonomic study of Acacia gum exudates. *Phytochemistry* 50:599–606.
- Barak S, Mudgil D, Taneja S (2020) Exudate gums: chemistry, properties and food applications—a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 100(7):2828-2835.
- Codex Alimentarius (2011) Milk and Milk Products. Second Edition. Joint FAO/WHO Food Standards Programme Viale delle Terme di Caracalla 00153 Rome, Italy.
- Copperpod Intellectual Property (2022) Introduction to International Numbering System (INS) for Food Additives. <https://www.copperpodip.com/post/introduction-to-international-numbering-system-ins-for-food-additives> (Erişim Tarihi: 26.11.2025)
- Dauqan E, Abdullah A (2013) Utilization of gum arabic for industries and human health. *American Journal of Applied Sciences* 10(10):1270-1279.
- Dickinson E (2009) Hydrocolloids as emulsifiers and emulsion stabilizers. *Food hydrocolloids* 23(6):1473-1482.
- Dziezak JD (1991) A focus on gums. *Food Technol* (Chicago) 45(3):116–132.
- FAO (1992a) Tragacanth gum. (Food and nutrition paper 53) FAO, Rome.
- FAO (1992b) Karaya gum. (Food and nutrition paper 52) FAO, Rome.
- FAO (1995) Gums, resins and latexes of plant origin. (Non-wood forest products 6) FAO, Rome.
- FAO (1999) Gum arabic. (Food and nutrition paper 52, addendum 7) FAO, Rome.
- Food Chemical Codex (1981) National Research Council. Third Edition. Washington, DC: The National Academies Press.
- Gentry HS, Mittleman M, McCrohan PR (1990) Introduction of chia and gum tragacanth in the US. In: Janick J, Simon JE (eds) *Advances in new crops*. Timber Press, Portland, pp 252–256.
- Imeson A (1992) Exudate gums. In: Imeson A (ed) *Thickening and gelling agents for food*. Chapman and Hall, London, pp 66–97.
- Islam AM, Phillips GO, Sljivo MJ, Williams PA (1997) A review of recent developments on the regulatory, structural and functional aspects of gum arabic. *Food Hydrocolloids* 11:493–505.
- Joseleau J-P, Ullmann G (1990) Biochemical evidence for the site of formation of gum arabic in *Acacia senegal*. *Phytochemistry* 29:3401–3405.

- Kelly BJ, Potter NN (1990) Dialyzable calcium from milk processed with soluble fiber containing gums, thickeners, and cocoa. *J Food Sci* 55: 1004–1007.
- Mayes JM (2010) Gum tragacanth and karaya. In: Imeson A (ed) *Food stabilisers, thickeners and gelling agents*. Blackwell Publishing, United Kingdom, pp 167-179.
- Menzies AR, Osman ME, Malik AA, Baldwin TC (1996) A comparison of the physicochemical and immunological properties of the plant gum exudates of *Acacia senegal* (gum arabic) and *Acacia seyal* (gum talha). *Food Addit Contam* 13:991–999.
- Mohammadifar MA, Musavi SM, Kiumarsi A, Williams PA (2006) Solution properties of targacanthin (water-soluble part of gum tragacanth exudate from *Astragalus gossypinus*). *International Journal of Biological Macromolecules* 38(1):31-39.
- Nejatian M, Abbasi S, Azarikia F (2020) Gum Tragacanth: Structure, characteristics and applications in foods. *International Journal of Biological Macromolecules* 160:846-860.
- Phillips GO (1998) *Acacia gum (gum arabic): a nutritional fibre; metabolism and calorific value*. *Food Addit Contam* 15:251–264.
- Phillips GO, Williams PA (2001) Tree exudate gums: natural and versatile food additives and ingredients. *Food Ingrid Anal Int* 23:26, 28.
- Prasad N, Thombare N, Sharma SC, Kumar S (2023) Recent development in the medical and industrial applications of gum karaya: a review. *Polymer Bulletin* 80(4):3425-3447.
- Raj V, Lee JH, Shim JJ, Lee J (2021) Recent findings and future directions of grafted gum karaya polysaccharides and their various applications: A review. *Carbohydrate Polymers* 258:117687.
- Randall RC, Phillips GO, Williams PA (1989) Fractionation and characterization of gum from *Acacia senegal*. *Food Hydrocolloids* 3:65–75.
- Ray AK, Bird PB, Iacobucci GA, Clark BC Jr (1995) Functionality of gum arabic. Fractionation, characterization and evaluation of gum fractions in citrus oil emulsions and model beverages. *Food Hydrocolloids* 9:123–131.
- Silva SCCC, de Araujo Braz EM, de Amorim Carvalho FA, de Sousa Brito CAR, Brito LM, Barreto HM, da Silva Filho EC, da Silva DA (2020) Antibacterial and cytotoxic properties from esterified *Sterculia* gum. *International Journal of Biological Macromolecules* 164:606-615.

- Tadesse W, Desalegn G, Alia R (2007) Natural gum and resin bearing species of Ethiopia and their potential applications. *Forest Systems* 16(3):211-221.
- Taghavizadeh Yazdi ME, Nazarnezhad S, Mousavi SH, Sadegh Amiri M, Darroudi M, Baino F, Kargozar S (2021) Gum tragacanth (GT): a versatile biocompatible material beyond borders. *Molecules* 26(6):1510.
- Thevenet F (2010) Acacia Gum (Gum Arabic). In: Imeson A (ed) *Food stabilisers, thickeners and gelling agents*. Blackwell Publishing, United Kingdom, pp 11-30.
- Tuan Azlan TNN, Hamzah Y, Abd Majid H (2020) Effect of gum arabic (*Acacia senegal*) addition on physicochemical properties and sensory acceptability of roselle juice. *Food Research* 4(2):449-458.
- Türk Gıda Kodeksi (2023) Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 13.10.2023 Resmî Gazete Sayısı: 32338 (Mükerrer).
- Verbeken D, Dierckx S, Dewettinck K (2003) Exudate gums: occurrence, production, and applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 63:10–21
- Weiping W (2000) Tragacanth and karaya. In: Phillips GO, Williams PA (eds) *Handbook of hydrocolloids*. Woodhead, Cambridge, pp 155–168.
- Whistler RL (1993) Exudate gums. In: Whistler RL, Bemiller JN (eds) *Industrial gums: polysaccharides and their derivatives*. Academic Press, San Diego, pp 318–337.
- Williams PA, Phillips GO (2000) Gum arabic. In: Phillips GO, Williams PA (eds) *Handbook of hydrocolloids*. CRC Press, Cambridge, pp 155–168.
- Williams PA, Phillips GO (2003) Gums - properties of individual gums, food uses. In: Caballero B, Trugo L, Finglas PM (eds) *Encyclopedia of food sciences and nutrition*. 2 nd. Ed. Academic Press, San Diego, pp 2992–3001.
- Zorba M (2001) Gamilar. In: Altug T (ed) *Gıda katkı maddeleri*. Meta Basım, İzmir, pp 79–106.

9. Bölüm

Antimikrobiyal Dirençli Bakterilerle Mücadelede Yeni Stratejiler

Nilgün ÜNAL¹

Antimikrobiyal Direnç (AMD), her yıl bir milyondan fazla ölüme neden olan en acil küresel sağlık tehditlerinden biridir. Güçlü adımlar atılmazsa, 2050 yılına kadar 39 milyon ölümün AMD'ye bağlı olacağı tahmin edilmektedir (DSÖ). Bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle de "superbugs" olarak adlandırılan çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, yeni antibakteriyel ilaçlara olan acil ihtiyaç bilimsel topluluklarda ve artık genel halk arasında da yaygın olarak bilinmekte ve önemi algılanmaktadır. Bu bölümde Bakteriyel Öncelikli Patojenler ve yeni antibakteriyel moleküllerin keşfinin önemi ile bakteri virülens özelliklerinin inhibisyonu, yeni antibakteriyel moleküllerin keşifleri, bakterilerde gelişen direncin engellenmesi, yeni keşfedilen hedef yapılar, bakteriyofajlar, monoklonal antikorlar ile ilgili güncel veriler aktarılacaktır.

1.Yeni antibakteriyel geliştirme gerekliliği ve kritik bakteriyel etkenler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, Bakteriyel Öncelikli Patojenler Listesi (DSÖ Bacterial Priority Pathogens List/BPPL), antibakteriyel dirence karşı küresel mücadelede önemli bir araçtır. DSÖ, antibiyotik direncinin giderek artan zorluklarını ele almak için antibiyotik dirençli bakteriyel patojenlerin listesini güncellemektedir. Liste, araştırma-geliştirme (AR-GE) ve halk sağlığı müdahalelerine bilgi sağlamak amacıyla bu patojenleri kritik, yüksek ve orta öncelikli gruplara ayırmıştır. 2017 yılında hazırlanan liste 2024 yılında güncellenmiş bazı bakteriler eklenirken bazıları çıkarılmıştır. Bunlar arasında son çare antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakteriler, ilaca dirençli tüberküloz mikobakterileri ve *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi diğer yüksek dirençli patojenler dikkat çekmektedir (Tablo 1). *Acinetobacter baumannii* ve *Enterobacterales* takımıındaki çeşitli patojenler ile rifampisin dirençli *Mycobacterium tuberculosis* gibi son çare antibiyotiklere dirençli Gram negatif

¹ Prof. Dr., Kurum Bilgisi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, ORCID:0000-0002-0490-976X.

bakteriler, direnç genlerini aktarma kabiliyetleri, neden oldukları enfeksiyonların ve hastalıkların şiddeti ve/veya özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli küresel yükleri nedeniyle kritik öncelikli olarak listelenmiştir. *Salmonella* ve *Shigella*'nın yüksek öncelikli olarak listelenmesi, mevcut tedavilere karşı artan dirençlerini ve özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde bu patojenlerle ilişkili yüksek enfeksiyon yükünü yansıtmaktadır. Ayrıca, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention/CDC) hastane enfeksiyonlarının ESKAPE (Santajit ve Indrawattana 2016, Sing ve ark. 2024) veya ESKAPEE (Mahmood ve ark. 2016) paneli (*Enterococcus faecium* (Ef), *Staphylococcus aureus* (Sa), *Klebsiella pneumoniae* (Kp), *Acinetobacter baumannii* (Ab), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *Enterobacter* türleri (Eb), *Escherichia coli* (Ec)) olarak bakterilerin cins isimlerinin ilk harflerinden oluşturulan bir terim olup bu bakterilerin klinik pratikteki en büyük zorluklardan biri olduğu vurgulanmıştır. Çoklu ilaca direnç, küresel halk sağlığı için en büyük üç tehdit arasında yer alır. Son olarak ise CDC, 2024 yılında güncel verileri kullanarak yayınladığı bilgi notunda, sağlık alanlarında bulunan ve 2020 yılında COVID sonrası sıklığı daha da artan yedi kritik patojen bildirmiştir. Bunlar; Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE), Karbapenem dirençli *Acinetobacter*, *Candida auris* (*C. auris*), Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vankomisine dirençli Enterokok (VRE), Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten *Enterobacterales*, Çoklu ilaca dirençli (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* olarak sıralanmaktadır (Tablo 2., CDC, 2024).

Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlara neden olan izleme listelerindeki bazı bakteriler ise *Campylobacter* (Gram negatif, gıda kaynaklı gastrointestinal enfeksiyonlar) 2017 yılında listede yer alırken 2024 yılında listeden çıkartılmıştır. Yine güncel listeden çıkartılan bakteriler arasında üçüncü nesil sefalosporinlere dirençli *Providencia* türleri, klaritromisine dirençli *Helicobacter pylori*, vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus*, penisiline duyarsız *Streptococcus pneumoniae* sıralanmaktadır. Güncel listeye rifampisin dirençli *Mycobacterium tuberculosis*, makrolid dirençli Grup A Streptokoklar ve penisiline dirençli Group B Streptokoklar eklenmiştir (DSÖ, 2025).

Bununla birlikte, bakteriyel patojenlerin dağılımı, ekolojisi ve AMR'sinde önemli bölgesel ve yerel farklılıklar bulunmaktadır. Bölgesel farklılıkları, bakteriyel bulaşıcı hastalıkların yükü ve AMR dinamiklerini şekillendirir. Daha da önemlisi, bu güncellenmiş BPPL kapsamlı değildir ve güncelleme birkaç yeni ABR patojenini içerse de, tüm patojenler kapsanmamıştır. Bu patojenlerin listelenmemesi, önemlerini azaltmaz ve bazılarının bölgesel veya ulusal bağlamlarına ve epidemiyolojilerine bağlı olarak önceliklendirilmesi

gerekebilir. Örneğin, geleneksel tedavilere karşı direnci artan cinsel yolla bulaşan bir patojen olan *Mycoplasma genitalium* (Hücre duvarsız), 2024 BPPL'ye dahil edilmemiştir. Diğer klinik olarak önemli etkenler arasında Lyme hastalığı etkeni *Borrelia burgdorferi* (Gram negatif, spiroket), mide ülserlerine neden olan *Helicobacter pylori* veya çoğunlukla çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan *Bordetella pertussis* (Gram negatif) sayılabilir. Antibiyotiklerin daha özel uygulamaları arasında, ishal semptomlarına neden olan anaerob, toksin üreten *Clostridioides difficile* (Gram pozitif) enfeksiyonları yer alır ve genellikle oral antibakteriyel ilaçlarla (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) tedavi edilir (DSÖ,2025).

Tablo1. DSÖ Bakteriyel Öncelikli Patojenler Güncel Listesi

Kritik Grup	Riskli Grup	Orta Riskli Grup
<i>Acinetobacter baumannii</i> karbapeneme-dirençli	<i>Salmonella</i> Typhi florokinolonlara -dirençli	Grup A <i>Streptococci</i> makrolidlere-dirençli
Enterobacterales 3. kuşak sefalosporinlere - dirençli	<i>Shigella</i> spp. florokinolonlara -dirençli	<i>Streptococcus pneumoniae</i> makrolidlere-dirençli
Enterobacterales karbapeneme-dirençli	<i>Enterococcus faecium</i> vankomisine- dirençli	<i>Haemophilus influenzae</i> ampisiline dirençli
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> karbapeneme-dirençli	Group B <i>Streptococci</i> penisiline dirençli
	Non-typhoidal <i>Salmonella</i> florokinolonlara -dirençli	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 3. kuşak sefalosporinlere ve/veya florokinolonlara dirençli	
	<i>Staphylococcus aureus</i> metisiline dirençli	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , rifampisine- dirençli		

Tablo2. Antibiyotik Dirençli Tehditler ve COVID Sonrası Durumları (CDC, 2024).

Tehdit		Enfeksiyon sayısı veya oranındaki değişiklik			
		2019-2020	2020-2021	2021-2022	2019-2022
	Hastane kaynaklı CRE	Artış	Artış	Stabil	Artış
	Hastane kaynaklı Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter</i>	Stabil	Stabil	Stabil	Artış
	<i>C. auris</i> 'in Klinik Vakaları	Artış	Artış	Artış	Artış
	Hastane kaynaklı MRSA	Artış	Stabil	Azalma	Stabil
	Hastane kaynaklı VRE	Artış	Artış	Stabil	Artış
	Hastane kaynaklı ESBL üreten <i>Enterobacterales</i>	Artış	Stabil	Stabil	Artış
	Hastane kaynaklı MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Artış	Artış	Stabil	Artış

CRE: Karbapeneme-Dirençli *Enterobacterales*, MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*, VRE: Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecium*, ESBL:Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz, MDR: Çoğul İlaç Direnci

Bu patojenlerin çeşitli kriterlerle kategorize edilmeleri, yük açısından küresel etkilerinin yanı sıra bulaşıcılık, tedavi edilebilirlik ve önleme seçenekleriyle ilgili sorunların da altını çizmektedir. Ayrıca, yeni tedavilerin Ar-Ge hattını ve ortaya çıkan direnç eğilimlerini de yansıtmaktadır. Antibakteriyel ilaç geliştiricilerini, akademik ve kamu araştırma kurumlarını, araştırma fon sağlayıcılarını ve AMR Ar-Ge'sine yatırım yapan kamu-özel sektör ortaklıklarının yanı sıra AMR politikaları ve programlarını geliştirmek ve uygulamaktan sorumlu politika yapıcılarını hedeflemektedir.

2. Bakteriyal virülens faktörleri ve virülens faktörlerin inhibisyonu

Enfeksiyonların oluşmasında etken, çevre ve konakçı üçgeninde her bir faktörün etkileşimi oldukça karmaşıktır. Yukarıda belirtilen bakterilerde enfeksiyonun gelişmesinde suşların özellikleri çok önemli olup, bu süreç genellikle virülans faktörlerinin (sitzolik, salgılayıcı veya membrana bağlı) üretimi ile gerçekleşmektedir. Antimikrobiyallere artan direnç sorununu engellemenin bir yolu da bakterilerdeki virülens faktörlerinin ve moleküler yapılarının çok iyi bilinmesi ve bunları engelleyen ilaçlar geliştirmektir. Bakteriyal virülens faktörleri arasında, bakteriyel toksinler, hemolizinler, adhezinler veya sideroforlar sayılabilir. Örneğin, konak hücreye etken girişinde ve virülens faktörlerini hücre içerisine enjekte etmeye yarayan salgı sistemleri (tip III ve IV) virülenste önemli olup birçok Gram negatif bakteride bulunur. Bu

sistemlerdeki mutasyonlar avirülans'a neden olur. Guadinominin ve florotiyazinon (Ftortiazinon, CL-55), gibi doğal ürünler tip III salgı sistemini (TTSS) hedef alır (Heimann ve ark. 2025, Süßmuth ve ark. 2025).

Bakterilerde Çoğunluk Algılama (ÇA/Quorum Sensing/QS) virülans faktörlerinin düzenlenmesinin ve sentezinin bir parçasıdır. Yoğun araştırma alanlarından biri, biyofilm ve çoğunluk algılama (ÇA) inhibitörleri aramaktır. Hücreler arası iletişim, dışarı akış pompalarının aktivasyonu, biyofilm oluşumu ve diğer mekanizmalar aracılığıyla *Pseudomonas aeruginosa*'nın çoğunluk algılama sistemleri (Quorum Sensing Systems/QSS), özellikle de *lasI/lasR* sistemi, antimikrobiyal direnç (AMR) gelişiminde hayati bir rol oynar. FDA onaylı ilaçlar arasında yer alan breksanolon ve otesekonazolün lasR proteinin inhibisyonu yoluyla psödomonal enfeksiyonlara karşı potansiyel ilaç adayları arasında sayılmaktadır (Day and Kumar 2025).

ESKAPE(E) panelinden bazıları da dahil olmak üzere birçok bakteriyel patojen, hücre dışı matrikse gömülü biyofilmler oluşturur. Biyofilmler antibiyotiğe karşı daha düşük duyarlılığa sahiptir ve kronik enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle, biyofilm oluşumunun çeşitli aşamalarına, örneğin bağlanma, çoğunluk algılama ve ayrılma/dağılma, müdahale etmek için yaklaşımlar olmuştur. Ancak, çoğunluk söndürücülere (Quorum Quenchers/QQ) karşı direnç gelişimine dair gözlemler yapılmıştır ve ÇA müdahalesinin terapötik konsepti tartışılmaktadır (Süßmuth ve ark. 2025). Uygun inhibitör moleküllerin tanımlanmasına rağmen, canlı hücrelerin büyümesinde veya temizlenmesinde anında bir azalmanın olmaması, terapötik bir bakış açısından, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, geleneksel antibakteriyel tedaviye devam etmek daha iyi bir seçenek olmaktadır. Bunun tersine temel hücresel metabolik süreçleri hedef alan klasik antibiyotiklerin aksine, Çoğunluk algılama söndürücüleri (Quorum Sensing Inhibitors/QSI), bakteriler üzerinde seçici baskı oluşturmada virülans ve patojeniteyi azaltmada umut verici bir alternatif sunar. Bu araştırma alanındaki bir sonraki büyük adım, klinik aşamaya geçmesidir (Spaggiari ve ark. 2025).

Bitki özleri (zerdeçal, yeşil çay gibi), tarçın, sarımsak, soğan, gibi bitkisel esansiyel yağlar (EOs) ya da çay ağacı yağının terpinen gibi içerikleri, mikrobiyal ürünler ve deniz bileşikleri de dahil olmak üzere doğal kaynaklardan sentezlenen nanopartiküllerin antimikrobiyal ajanlar olarak etkileri dirençli bakterilerle mücadelede bilim insanlarının dikkatini çekmektedir (Somrani 2024, Ünal ve ark. 2024, Hanif ve ark. 2025, Lawal ve ark. 2025, Mandal ve ark. 2025). Doğal olarak elde edilen bu maddelerin antibiyofilm ve antivirülans etkileri, biyofilm kütlesini %78'e kadar azaltma ve bakteriyel çoğunluk algılamayı %65 oranında engelleme kapasiteleri ortaya konulmuştur.

Polifenoller ve kitosan gibi biyoaktif bileşiklerin entegrasyonu, nanopartikül stabilitesini kolaylaştırmış ve antimikrobiyal etkinliği artırırken, yeşil sentez protokolleri çevresel riskleri azalttığı bildirilmiştir (Lawal ve ark. 2025). EO'lar birçok virülans geninin ekspresyonunu etkileyerek antivirülans ve antibiyofilm etkisi gösterirler. Bunlar arasında bakteriyel yapışma ve hareketlilikle ilişkili genler, örneğin *curli* (*csg*), *fimbria* (*fim*, *lpf*) ve *flagella* (*fla*, *fli*, *flh* ve *mot*) üretiminde rol oynayan genler ile polisakkarit hücreler arası adheziyi sentezlemekten sorumlu *ica* genlerini düzenleyerek etkilerini gösterirler (Maggio ve ark. 2025).

Doğal bitki ürünleri ve türevleri, çeşitli kimyasal yapıları ve güçlü antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle patojenik bakterilerdeki antibiyotik direnci ile mücadelede umut verici adaylardır. Örneğin Umbelliferon (7-hidroksikumarin) olarak bilinen kumarin bazlı bir türev, özellikle yüksek antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesiyle ilaç dirençli enfeksiyonların önlenmesinde umut verici bir aday olduğunu göstermiştir. Özellikle bakteri hücre zarı aracılığıyla etki ettiği için bu mekanizmanın direnç gelişimi için düşük bir potansiyel gösterdiği vurgulanmış ve mevcut antibiyotiklerin etkinliğini de artırmak için ideal bir antibakteriyel ajan olabileceğini göstermiştir. Umbelliferonun *Pseudomonas aeruginosa* (Kasthuri ve ark 2022), *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, ve *Klebsiella pneumoniae*'ye (Mandal ve ark. 2025) karşı antibakteriyel ve antibiyofilm potansiyelinin olduğu ortaya konmuştur. Ramaswamy H. Sarma tarafından umbelliferonun, ÇA oluşumunda birçok proteinin aktif bölgesi ile etkileşime girerek virülen özelliklerin azalmasına yol açtığını ve umbelliferonun proteinlerle oluşturduğu komplekslerin aynı zamanda kararlı yapısının in vitro sonuçları daha da güçlendirmektedir. Toksikolojik profili ve diğer ilaç benzeri özellikleri incelendikten sonra, umbelliferonun Gram negatif bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonları hedef alan yeni bir ilaç olarak geliştirilebileceği bildirilmiştir (Qais ve ark. 2024).

Bakterilerin virülens faktörlerinden biri olan toksinler, bazı bakterilerin hastalık oluşumunda çok önemlidir. Bu toksinlere karşı hazırlanan mevcut aşılardan ile toksin üretimi ile hastalık geliştiren etkenlerle etkili bir mücadele sağlanmaktadır. Örneğin difteri toksini (*Corynebacterium diphtheriae*), boğmaca toksini (*Bordetella pertussis*) veya ayrıca *Shiga* toksini (Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)) ve bu gibi durumlarda antibiyotik uygulaması toksin üretimini bile teşvik edebilir. Onlarca yıldır aşılama yaklaşımı, popülasyonları difteri ve tetanoz (*Clostridium tetani*) enfeksiyonlarından korumak için uygulanmıştır. Bir diğer aşı tabanlı strateji,

genel olarak bir patojen tarafından enfeksiyon yükünü azaltmaktır. Çeşitli bakterilere karşı bir dizi aşı adayı şu anda klinik geliştirme aşamasındadır.

3.Antibakteriyallerin etki mekanizmaları ve yeni hedefler geliştirmek

İdeal bir antibakteriyel hedefin taşınması gereken temel özellikler arasında bakterilerin çoğalması veya hayatta kalması için gerekli olması, kromozomal mutasyon ya da rekombinasyonla direnç geliştirerek sonuçlanan ilacın etkisiz kalma eğiliminin düşük olması ve iyi bir hedef erişilebilirliği sayılmaktadır. Bakterisidal etki (bakterilerin ölümü) yerine, bakterilerin hızlı lizisi nedeniyle toksik şoku indükleyerek bağışıklık sistemini zorluğa sokabileceğinden bazı durumlarda bakteriyostazis (bakterilerde çoğalmanın durması) tercih edilir. Antibakteriyel ilaçlar mutasyonların hızlı gelişimine neden olmamalı ve hedefi de mutasyonlarla kolayca değiştirilmemelidir. İlaç hedefi insanlarda mevcut değilse veya insan proteinleri veya hücresel yapılarıyla yalnızca uzaktan ilişkiliyse, istenmeyen hedef dışı etkilerden de kaçınılabilir. Antibakteriyel hedefler arasında hücre duvarı sentezi (peptidoglikan), ribozomal protein sentezi, nükleik asit replikasyonu (DNA giraz), RNA polimeraz inhibisyonu ile protein sentezinin engellenmesi, önemli metabolitlerden folat yolu ve hücre zarıdır. Anti-mikobakteriyel ilaçlarda mikolik asit sentezi de önemli hedefler arasındadır. Bu ilaçların çoğu monoterapi olarak kullanılır. Ancak birden fazla hedefi etkileyen veya birden fazla etkiye neden olan antibakteriyaller, tek bir hedef yapıyı hedefleyenlere göre daha güçlü ve hızlı direnç gelişimini önlemektedir. Bu nedenle, tek hedefi olanlara yüksek düzeyde direncin hızla ortaya çıkma riski vardır. Ancak trimetoprim/sülfonamidler için uygulandığı gibi diğer antibakteriyellerle kombinasyon tedavisi gerektirebilir. Bir hedef yapının yeniliğini tanımlamak için, henüz hiçbir inhibitörü bilinmeyen bir hücresel (alt) yapı veya protein olmalıdır. Bilinen bir hedefteki farklı bir bağlanma bölgesini hedef alan bir antibakteriyel ilaçta, çapraz direnç riskini azaltabileceğinden yeni bir ilaç olarak değer taşımaktadır (Süssmuth ve ark. 2025).

Klasik hedeflere göre daha yeni hedeflenen yollar arasında yağ asidi biyosentezi, hücre bölünmesinde görevli FtZ proteini, protein işlenmesinden sorumlu proteazlar, membran biyogenezi ve membran bütünlüğü sayılmaktadır. Gram negatif bakterilerde hücre bölünmesi 12 protein tarafından düzenlenir; bunların arasında filamentöz sıcaklığa duyarlı mutant Z (FtsZ) tüm bakterilerde yüksek oranda korunmuş temel bir sitokinez proteinidir. Prokaryotik hücre bölünmesinde önemli bir rolü vardır. Protein, başını ve kuyruğunu düzenleyerek tubuline benzeyen filamentli bir yapı halinde birleşir. Bu protein hücre bölünmesi sırasında hücrenin merkezinde Z halkası olarak bilinen halka benzeri bir yapının oluşmasına ve sonra, FtsA, FtsI ve ZipA gibi temel proteinler yeni

hücre duvarı sentezini başlatmak için bu komplekse dahil olmasıyla başlar (Kumar ve ark. 2025, Roy Chowdhury ve ark. 2025). Berberin FtZ proteinini inhibe ede bir doğal bileşiktir. Bu nedenle antibakteriyal etkinliği vardır (Roy and Anbarasu 2025). *Azadirachta indica*'dan elde edilen fitokomplekslerin, *Pseudomonas aeruginosa*'nın FtsZ proteininin nükleotid bağlanma bölgesine karşı potansiyel inhibitör aktivitesinin keminformatik bir yaklaşımla değerlendirildiği bir çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Orozco-Ugarriza ve ark. 2025). Yine bazı çalışmalarda Çinko (Zinc) ve piperidin analogları in sliko çalışmalarla FtsZ inhibitörlüğü için analiz edilmiştir. Bu konuda daha çok çalışmalar yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır (Kumar ve ark. 2025, Roy Chowdhury ve ark. 2025).

Sitoplazmadaki hücre içi hedeflere ulaşmak için, bir ilacın bakteri zarlarını ve hücre duvarı yapılarını geçmesi gerekir. Özellikle aşılması zor büyük bir bariyer oluşturan Gram negatif bakterilerinin dış zar (Outer membran/OM) bakteri bütünlüğünün sağlanmasında ve diğer ilaçlara duyarlılıkta önemlidir. Bu durum, dış zar yapısında bulunan lipopolisakkarit sentezinde rol oynayan lipopolisakkarit taşıma mekanizmasının (Lpt) inhibitörleri ve Gram negatif bakterilerinin β -varil montaj mekanizmasının (BAM) inhibitörleri üzerine araştırmalarla yapılmaktadır (Pahil ve ark. 2024). Lpt kompleksi, bakteri hücre zarfının tamamını kaplayan yedi farklı proteinden (LptA-LptG) oluşan bir makromoleküler üst yapıdır; BAM kompleksi ise bir β -varil OMP (BamA) ve dört farklı lipoproteinden (BamB-BamE) oluşan bir katlama makinesidir (Mi ve ark. 2017). Örneğin LptD'yi hedef alan ve özellikle *Pseudomonas*'lara karşı güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip klinik bir aday murepavadin geliştirilmiştir (Robinson 2019).

4. Antimikrobiyal peptitler

Antimikrobiyal peptitler (AMPs), ökaryotik organizmalarda doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. AMP'ler ayrıca prokaryotlar tarafından stresli koşullara ve çevresel değişikliklere yanıt olarak üretilir. Gram pozitif, Gram negatif bakterilere ayrıca virüslere, mantarlara, parazitlere ve kanser hücrelerine karşı da etkilidirler (Chung ve Khanum 2017). En çok incelenen AMPler arasında, *Lactobacillus lactis* tarafından üretilen nisin ve *Bacillus brevis* tarafından üretilen gramisidindir (Yazici ve ark. 2018). *Paenibacillus alvei* tarafından sentezlenen AN5-1, bakteri mebranın ve DNA'sının bozulması yoluyla bakteri büyümesini engellemektedir (Yi ve ark. 2015). AMP'ler ayrıca bakteriyel biyofilmleri yok edebilir ve çoklu ilaca dirençli (MDR) bakterilere karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle, MDR bakterileri tedavi etmek için yeni tedavi yaklaşımları arasında AMP,

geleneksel antibiyotiklere göre oldukça alternatif bir tedavi seçeneğidir. Tüberküloz gibi birçok bulaşıcı hastalık ve kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar AMP'ler kullanılarak tedavi edilebilir. AMP kullanımının en önemli avantajlarından biri, yüksek özgüllükle çalışması ve normal dokuya zarar vermemesidir (Datta ve ark. 2024).

Antimikrobiyal peptitlerin (AMP'ler) agregasyonu, bakteri hücre duvarı, zarı ve sitozolik proteinlerini dengesizleştirerek etkinliklerini artırır. Agregasyona yatkın AMP'lerin geliştirilmesi, antibiyotik direnciyle mücadele için umut verici ancak, bu tür AMP'leri tahmin etmek ve bakteriyel tepkileri anlamak hâlâ zordur. Bir kafadanbacaklı türü olan *Octopus bimaculoides*'in bilinen AMP gen aileleri yoktur, ancak protein parçaları yapay zekâ araçlarıyla AMP'leri tahmin etmek için kullanılmıştır. Agregasyon eğilimlerine göre dört peptit (Oct-P1, Oct-P2, Oct-P3 ve Oct-P4) tanımlanmıştır. Oct-P2'nin transkripsiyon promotör DNA'sıyla agregasyon yaparak in vitro transkripsiyonu ve translasyonu engellediğini ortaya koymuştur. Bu çift hedefli mekanizma, Bunlar arasında Oct-P2, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'un üzerine etkili bulunmuştur. Bu AMP aktivitesinin yeni bir hücre içi mekanizmasını ortaya koymaktadır (Chen ve ark. 2025).

AMP'lerin antimikrobiyal aktiviteleri, serum ve tükürük gibi biyolojik sıvıların varlığında önemli ölçüde azalmaktadır. Bakteriyel biyofilm durumunda, AMP biyofilm içine nüfuz edemez. İnsan kökenli olmayan AMP'ler, eritrositler gibi normal insan hücreleri üzerinde litik etkilere sahip olabilir. İzolasyonları, ekstraksiyonları ve saflaştırılmaları için karmaşık prosedürler gerektiğinden oldukça pahalıdırlar. Büyük ölçekli üretimlerinin zor olması gibi dez avantajları avrdr (Chung ve Khanum, 2017, Datta ve ark. 2025).

5. Antibakteriyal direnç mekanizmaları ve yeni ilaç geliştirmek için analizi

Sağlık hizmetlerindeki en büyük tehditlerden biri olan antibiyotik direncinin, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ölümlerde ciddi bir artışa yol açmaktadır. Antimikrobiyal ilaçlar giderek daha fazla ve yanlış kullanıldıkça, dirençli organizmalar hassas türlerine göre seçici bir avantaja sahip oluyor. Örneğin, penisilin G ilk kez piyasaya sürüldüğünde, *Staphylococcus aureus* suşlarının %3'ünden azı dirençliken antibiyotiğin yoğun kullanımı, hassas suşları ortadan kaldırdı ve böylece %90'ı veya daha fazlası artık dirençli hale geldi. Bakteriler antibiyotiklere karşı doğal olarak dirençli (intrinsik, yapısal) olabilecekleri gibi, kazanılmış ve adaftif direnç şeklinde sonrada da çeşitli mekanizmalarla dirençli hale gelebilirler (Anderson ve ark. 2022, Yang ve ark. 2025). Mikrobiyal

savunma stratejileri, ilacın alımının azaltılması, ilacın aktif dışarı atılması, ilacın enzimatik yıkımlanması ve ilaç hedefinin modifikasyonu şeklinde sıralanabilir. Bu mekanizmalar Gram pozitif ve Gram negatif bakterileri tarafından kullanılır. Direnç faktörleri, penisilin ve ilgili bileşiklere karşı iyi bilinen enzimatik savunma olan β -laktamaz durumunda olduğu gibi yatay gen transferi (örneğin plazmidler) ile edinilir. Direnç ayrıca, delesyonlar, gen duplikasyonları ve hücresel hedefi bağışıklık kazandıran nokta mutasyonları gibi mutasyonlarla da elde edilebilir; siprofloksasin direncinde giraz ve topoizomera IV'teki çeşitli mutasyonlar yüksek düzeyde kinolon direncine yol açar. Yukarıda belirtilen mekanizma türleri, bakterilerin birden fazla antibiyotiğe karşı direnç geliştirmesine ve çoklu ilaç direnci (MDR), yani üç veya daha fazla antimikrobiyal ilaç kategorisinin her birinden en az bir temsilciye karşı direnç göstermesine olanak tanır. MDR, mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle sağlık hizmetleri açısından önemli bir endişe kaynağıdır. Genetik çeşitlilikten kaynaklanan dirençlere ek olarak, bir popülasyonun fenotipik heterojenliği, metabolik aktivitesinin azalması nedeniyle antibiyotik maruziyetine dayanabilen geçici olarak toleranslı kalıcı hücrelerle sonuçlanır. Kalıcı bakteriler uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektirebilir veya tedavi başarısızlığına yol açabilir (Anderson ve ark. 2022).

Birçok dirençli bakteri sağlık alanında sorun oluştursa da, altı patojen özellikle ön plana çıkmıştır: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri – ESKAPE organizmaları (Santajit ve Indrawattana 2016) Bu patojenler, hastane enfeksiyonlarının çoğuna neden olur ve *E. coli* ve *Streptococcus pneumoniae* ile birlikte dirençle ilişkili ölümlerin de önde gelen nedenidir.

Peptit antibiyotik albisidin, bakterilerin antibiyotiklere karşı kullanabileceği geniş savunma mekanizması cephaneliğini göstermek için mükemmel bir örnek teşkil etmektedir. Albisidin'e karşı direnç mekanizmalarını anlamak ve üstesinden gelmek için araştırmacılar, çeşitli mekanizmaları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Albisidin, DNA girazı hedef alarak DNA sentezini inhibe eder ve üreticisi bitki patojeni *Xanthomonas albilineans*'taki her iki giraz alt biriminde de albisidine daha az duyarlı amino asit kalıntıları ve değişiklikleri bulunur. Böylece etken kendi ürettiği albisidinden enzimlerini korur. Ancak *X. albilineans*, kendini bu antibiyotikten korumak için ek mekanizmalara da sahiptir. Bu ek mekanizmalar arasında, Albisidin-biyosentetik gen kümesi, albisidin'i sitoplazmadan aktif olarak uzaklaştıran dışa atım (efflux) pompası AlbF'yi ve DNA girazına bağlanıp onu koruyan pentapeptit tekrar proteini AlbG'yi kodlar (Kulike-Koczula ve ark.2025).

Albisidin üretmeyen organizmalarda, birkaç belirgin şekilde farklı direnç mekanizması bulunmuştur. *E. coli* genellikle albisidin'e karşı direnç kazanır; bu, albisidin'in hücresel alımından sorumlu olduğu gösterilen nükleozid taşıyıcısı *Tsx* genindeki mutasyonlarla oluşur. Gram negatif *Pantoea dispersa*, albisidin'i iki inaktif parçaya ayıran endopeptidaz AlbD'yi üretir. *Klebsiella oxytoca* ve *Alcaligenes denitrificans*'ta, oldukça spesifik ilaç bağlayıcı proteinler olan AlbA ve AlbB tanımlanmıştır. AlbA ve AlbB, albisidin'i izole eder ve albisidin bağlandığında kendi ifade düzeylerini artırmak için oto-düzenleyici bir şekilde hareket eder. Son zamanlarda, albisidin bağlayıcı transkripsiyon düzenleyicisi STM3175'in hücresel düzeylerini artırarak yüksek düzeyde albisidin direncine neden olan *Salmonella Typhimurium* ve *E. coli*'de gen amplifikasyonuna dayalı bir direnç mekanizması keşfedilmiştir. Bu geniş çeşitlilikteki direnç mekanizmaları, bakteriyel bir enfeksiyonu etkili bir şekilde hedefleyen ilaçlar geliştirmenin zorluğunu vurgulamaktadır (Süssmuth ve ark. 2025). AlbA direncinden kaçan albisidin analogları geliştirmek yeni bir strateji olabilir.

Bakteriler, β -laktamaz enzimlerinin üretilmesi ile de antibiyotiklerin etkisine direnç kazanmaktadırlar. β -Laktamaz enzimleri, penisilinler, sefalosporinler, penemler ve monobaktamlarda bulunan β -laktam motiflerini hidrolitik olarak inaktive etmekte ve ilaç etkisiz kalmaktadır. Bu enzimlerin inhibitörleri ilaçlarla birlikte kullanılarak direncin üstesinden gelinmektedir. Yapılan çalışmalarla moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik simülasyon tekniklerini kullanarak, A sınıfı β -laktamaz enzimlerinin yeni inhibitörleri (Relebaktam alt yapısı gibi) tanıtılmaktadır (Bush ve ark. 2019, Khademi Dehkordi ve ark. 2024). Klavulanik asit veya tazobaktam gibi ilk nesil betalaktamaz inhibitörleri, kendileri β -laktamlardı. Geçtiğimiz on yılda, aktifleştirilmiş üre kısmı içeren ETX0462 (diazabisiklooktan/DBO) adlı ikinci bir kimyasal sınıf, avibaktam ve vaborbaktam (boronik asit monoester), durlobaktam veya relebaktam gibi klinik geliştirme aşamasındaki birkaç analog piyasaya sürüldü. Diğerlerinden farklı yapıda üçüncü bir sınıf, boronatlar, taniborbaktam, xeruborbaktam ve KSP-1007, hem serin beta laktamazları hemde metalo beta laktamazları etkilemektedir. 2022 yılında ABD'de ayakta tedavi merkezlerinde reçete edilen tüm antibiyotiklerin yaklaşık %50'sinin β -laktamlar olduğu göz önüne alındığında, bu yeni beta laktamaz inhibitörleri özellikle önem taşımaktadır (Heimann ve ark. 2025).

İlaç dışı akışı en önemli direnç mekanizmalarından birini oluşturur. Dışa akış pompası inhibitörleri (EPI'ler), dışa akış pompalarını devre dışı bırakır; ancak bunlar yapısal ve mekanik olarak çeşitlidir. Sonuç olarak, evrensel bir EPI'nin keşfi olası değildir ve bunun yerine bir inhibitörün hedeflenen bakteriye ve hedeflenen dışa akış pompasına uyarlanması gerekir. Muhtemelen, en iyi

bilinen dışa akış inhibitörü, bakteri çoklu ilaç dışa akış pompalarını aşırı ifade ettiğinde *P. aeruginosa*'nın direncini tersine çevirebilen Phe-Arg- β -naftilamid (PA β N)'dir. Ancak EPI arayışı henüz piyasaya sürülen bir ilaca yol açmamıştır. Benzer şekilde, bakteriyel ilaç direncinin diğer mekanizmaları da oldukça çeşitlidir ve genellikle hedeflenen antibiyotiği etkili bir şekilde ortadan kaldırmak için özel olarak tasarlanır. Dolayısıyla, bir direnç mekanizmasından kaçış genellikle ilacın yapısal varyasyonları ile sentetik olarak sağlanır. Efflux pompası inhibitörü tedavisi, çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) izolatlarında sırasıyla %71, %73 ve %29'unda siprofloksasin, aztreonam ve imipenem duyarlılığını artırdığını belirleyerek, efflux pompası inhibitörlerinin siprofloksasin veya aztreonam ile kombinasyon halinde MDRP enfeksiyonlarının tedavisinde yardımcı olabileceğini bildirilmiştir (Matsumoto ve ark. 2024).

Son araştırma yaklaşımlarından biriside Tran ve ark. (2025)'nin, RNA polimerazı (RNAP) DNA boyunca taşımak ve onu mRNA transkriptinden ayırmak için ATP kullanan Mutasyon Frekansı Azalması (Mfd) proteininin bir inhibitörü olan NM102'nin klinik olarak önemli bakterilerden olan *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonları, konak toksisitesine neden olmadan Mfd'nin inhibisyonu ile engelleneceğini bildirmişlerdir. Ek olarak NM102 Mfd proteinin mutasyon ve evrimleşebilirlik işlevinde inhibe ederek, bakterilerin antimikrobiyal direnç geliştirme kapasitesini azalttığını vurgulamışlardır. Bu veriler, antimikrobiyal dirençle mücadele etmek için ilaçların geliştirilmesinde potansiyelinin olabildiğini göstermektedir.

6. Yeni antibakteriyel ajanlardan fajlar

Bakteriyofajlar, iyileşmeyen ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar için potansiyel bir tedavi olarak ortaya çıksa da, kullanım ve üretim modellerinin tıp camiası, düzenleyici kurumlar ve endüstri tarafından tanımlanması gerekmektedir. Bakteriyofajlar enfeksiyon tedavisi için büyük bir potansiyele sahip olabilir, ancak klinikte rutin kullanımlarına geçmeden önce hala birçok yönün tanımlanması gerekmektedir (McCallin ve ark. 2025).

D'Herelle 1919'da bakteriyel dizanteri hastası çocukları tedavi etmek için faj preparatlarını başarıyla kullandıktan sonra, penisilinin ilk kez piyasaya sürülmesinden çok önce, 1930'larda faj terapisi insanlarda ve hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanıldı (Summer 2012). İlk faj terapisi programı Gürcistan da açıldı, ardından Polonya da diğeri açıldı; her iki program da günümüze kadar varlığını sürdürmektedir. Ancak, 1940'ların başında penisilini piyasaya sürmesinden sonra, faj terapisi Batı

lkelerinde gözden düştü. Penisilinin ve diğerk antibiyotiklerin bakteriyel enfeksiyonlara karşı geniş spektrumlu aktivitesi fajların gözden düşmesine neden olmuştur. nk fajlar, bakteriyel konakılarına karşı yüksek özgüllük sergiler ve genellikle belirli suşları veya türleri enfekte ederler. Bu zgllk faj yüzey proteinleri ve bakteriyel reseptörler arasındaki etkileşimle belirlenir (Strathdee ve ark. 2023, Ranveer ve ark. 2024).

Fajlar bakterileri enfekte eden virüslerdir, litik ya da lizojenik olarak oğalurlar. Genel viral özelliklere sahiptirler. Bu zellikler arasında konakılarının dışında oğalamamaları, oğalmak iin konakçı makinelerini kullanmaları ve sıkı konak hücre özgüllüğü sergilemeleri sayılabilir (Strathdee ve ark. 2023). Litik fajlar antimikrobiyal dirençli bakterilerle özellikle akut enfeksiyonlarda tercih edilirler, çünkü bakteri hücresinin yıkımına neden olurlar. Lizojenik fajlar ise bakteri genomu ile birleşerek profaj oluştururlar, bakteri ile yaşamaya devam eder ancak bazı durumlarda litik forma dönebilir (Dasriya ve ark. 2024, Sahoo ve Meshram 2024).

7. Monokloal antikorlar

Bağışıklık serumunun profilaktik ve terapötik olarak kullanımı, enfekte hayvanların kanından antikorunların pasif şekilde aktarılması ile difteriye karşı ilk olarak Behring ve Kitasato tarafından keşfedilmiştir. Son yıllarda hayvan ya da insan kaynaklı konaklardan elde edilmesine göre bu antikorlar hücre kültürlerinde üretilmekte ve insan antikor yapısına en yakın olarak üretilerek toksik etkilerde en aza indirilmektedir. Konakçı ve mikrop arasındaki antijenik farklılıklardan yararlanarak geliştirilen mAb'lar için hedef kanser hücresi gibi genellikle değışmiş ve farklı antijen sunan öz hücrelere göre daha kolaydır. Ek olarak, mAb'lerin doğrudan ve dolaylı antimikrobiyal etki mekanizmaları vardır. Doğrudan mekanizmalar, bakteri, toksin yani antijenin ntraliz edilmesi veya konakçı hücre girişinin engellenmesi olarak bilinirken, son zamanlarda mAb'lerin doğrudan bakterisidal olduğu da gösterilmiştir (LaRocca ve ark. 2008). Dolaylı mekanizmalar, inflamatuvar yanıtın modülasyonu, opsonik fagositozu teşvik etme ve kompleman aracılı etkileri artırma gibi antikorların Fc kısımları aracılı işlevleride vardır. Tüm bu işlevler mAb'leri çeşitli bulaşıcı hastalıklara karşı hatta antibakteriyel dirençli etkenlere karşı kullanımlarını gündeme getirmektedir (Saylor ve ark. 2009).

Antikorlar, antibiyotiklere etkili bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Hibridoma, antikor saflaştırma, transgenik fareler, faj gösterimi ve protein mhendisliğ gibi teknolojilerin ortaya çıkışı ve ilerlemesi, yüksek saflık ve afiniteye sahip büyük miktarlarda insanlaştırılmış antikorların üretilmesini sağlamıştır. Antikorlar, son on yıllarda tıp alanında kayda değerk başarılar elde

etmiştir. Antikor bazlı tedavinin, hedef dışı bakteriler üzerinde seçici baskı oluşturmayan ve antimikrobiyal etkiyi artırmak için antibiyotiklerle iş birliği yapabilen yüksek özgülüğü nedeniyle, antibiyotik sonrası dönemde ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmenin etkili bir yolu olması beklenmektedir. Mevcut gelişmemişliğine rağmen, mAb formundaki antikor tedavisinin potansiyeli, özellikle antibiyotik tedavisine dirençli mikroplarla, yeni ortaya çıkan viral hastalıklarla veya biyoterörist tehditlerden sorumlu organizmalar veya toksinlerle mücadele için çok büyüktür (Luo ve ark. 2025).

Sonuç olarak, günümüzde antibakteriyal ilaçların tümüne dirençli bakterilerle mücadelede yeni alternatif antibakteriyal ilaçlar (antimikrobiyal peptidler gibi), gelişen direnci inhibe edecek kimyasallar (yeni betalaktamaz inhibitörleri, Mdf protein inhibitörleri gibi), RNA terapisi, fekal mikrobiyota nakli, aşılar, nanoantibiyotikler, hemofiltrasyon, predatör bakteriler, immünoterapötikler (mAb gibi) çoğunluk algılama inhibitörleri, faj terapileri ve probiyotiklerin doğal ve etkili antibiyotik alternatif adayları olarak kabul edilebileceğini göstermektedirler. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmaktadır ve yapılmalıdır.

KAYNAKLAR:

- Anderson D.G., Salm S. N., Beins M., Nester E. W.**(2022). Nester Antimicrobial Medication, In Nester's Microbiology A Human Persfective. 10. Baskı, s: 505-535. by McGraw Hill LLC, USA
- Bush K, Bradford PA.** (2019) Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.* 17:295–306. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0159-8>.
- CDC** (Centers for Disease Control) Amerika Birleşik Devletleri'nde Antimikrobiyal Direnç Tehditleri, 2021-2022. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/update-2022.html> Erişim tarihi: 18.06.2025.
- Chen P, Zhang T, Li C, Praveen P, Parisi K, Beh C, Ding S, Wade JD, Hong Y, Li S, Nkoh JN, Hung A, Li W, Shang C.** (2025) Aggregation-prone antimicrobial peptides target gram-negative bacterial nucleic acids and protein synthesis. *Acta Biomater.* 15;192:446-460. doi: 10.1016/j.actbio.2024.12.002.
- Chung, P.Y.,Khanum, R.** (2017). Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 50(4), 405–410. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.12.005>
- Dasriya V, Ahmad MF, et al.** (2024) Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *Ranveer SA, NPJ Sci Food.* 8:1. doi: 10.1038/s41538-023-00245-8.
- Datta M, Rajeev A, Chattopadhyay I.** (2024). Application of antimicrobial peptides as next-generation therapeutics in the biomedical world. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 40(3):2458-2496. doi: 10.1080/02648725.2023.2199572.
- Dey D, Kumar A.** (2025) Unveiling the potential of recently FDA-approved drugs as quorum sensing inhibitors against *P. Aeruginosa* using high-performance computational techniques. *J Biomol Struct Dyn.* 43(9):4698-4715. <https://doi.org/10.1080/07391102.2024.2304682>.
- DSÖ** (2025) Analysis of antibacterial agents in clinical and preclinical development Overview and analysis 2025. (<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/b2e9ae1b-2e5f-425d-902a-4f9d4f3a33db/content>) Erişim tarihi: 10.10.2025
- Hanif N, Miftah JA, Yanti HD, Oluwabusola ET, Zahra VA, Salleh NF, Kundukad B, Tan LT, Voogd NJ, Rachmania N, Jaspars M, Kjelleberg S, Noviendri D, Murni A, Tanaka J.** (2025). Integrated Biological and Chemical Investigation of Indonesian Marine Organisms

Targeting Anti-Quorum-Sensing, Anti-Biofilm, Anti-Biofouling, and Anti-Biocorrosion Activities. *Molecules*. 7;30(6):1202. doi: 10.3390/molecules30061202.

Heimann D, Kohnhäuser D, Kohnhäuser AJ, Brönstrup M. (2025) Antibacterials with Novel Chemical Scaffolds in Clinical Development. *Drugs*. 2025 Mar;85(3):293-323. doi: 10.1007/s40265-024-02137-x.

Kasthuri T, Barath S, Nandhakumar M, Karutha Pandian S. (2022) Proteomic profiling spotlights the molecular targets and the impact of the natural antivirulent umbelliferone on stress response, virulence factors, and the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol*. 30;12:998540. doi: 10.3389/fcimb.2022.998540. eCollection 2022.

Khademi Dehkordi M, Hoveida L, Fani N. (2024) Structure-based virtual screening, molecular docking, and molecular dynamics simulation approaches for identification of new potential inhibitors of class a beta-lactamase enzymes. *J Biomol Struct Dyn*. 2024 Jul;42(11):5631-5641. doi: 10.1080/07391102.2023.2227724.

Kulike-Koczula M, Hommernick K, Ghimire LB, Kosol S, Zborovsky L, Seidel M, Sattler N, Mainz A, Weston JB, Ghilarov D, Süßmuth RD. (2025) Synthesis of Derivatives of the Antibiotic Albicidin: The N-Terminal Fragment as Key to Control Potency and Resistance Mediated by the Binding Protein AlbA. *Chemistry*. 9;31(21):e202500162. doi: 10.1002/chem.202500162.

Kumar H, Manoharan A, Anbarasu A, Ramaiah S. (2025) Computational study of the piperidine and FtsZ interaction in *Salmonella Typhi*: implications for disrupting cell division machinery. *J Biomol Struct Dyn*. 43(12):5886-5899. doi: 10.1080/07391102.2024.2314272.

LaRocca TJ., Katona LI., Thanassi DG., Benach JL. (2008) Bactericidal action of a complement-independent antibody against relapsing fever *Borrelia* resides in its variable region. *J Immunol*, 180 (9) pp. 6222-6228.

Lawal H, Saeed SI, Gaddafi MS, Kamaruzzaman NF. (2025). Green Nanotechnology: Naturally Sourced Nanoparticles as Antibiofilm and Antivirulence Agents Against Infectious Diseases. *Int J Microbiol*. Feb 24;2025:8746754. doi: 10.1155/ijm/8746754. eCollection 2025.

Luo L, Li Q, Xing C, Li C, Pan Y, Sun H, Yu X, Wen K, Shen J, Wang Z. (2025) Antibody-based therapy: An alternative for antimicrobial treatment in the post-antibiotic era. *Microbiol Res*. 290:127974. doi: 10.1016/j.micres.2024.127974.

- Maggio F, Rossi C, Serio A, Chaves-Lopez C, Casaccia M, Paparella A.** (2025) Anti-biofilm mechanisms of action of essential oils by targeting genes involved in quorum sensing, motility, adhesion, and virulence: A review. *Int J Food Microbiol.* 2;426:110874. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110874.
- Mahmood HY., Jamshidi S., Sutton JM., Rahman KM.** (2016) *Curr. Med. Chem.*, 23, 1062–1081. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160304150522>
- Mandal N, Sen G, Pathak A, Gauliya K, Manjhi MK, Upadhyay DC, Khan ML, Upadhyay CP.** (2025) Comprehensive validation of bactericidal efficacy of umbelliferone against multidrug-resistant pathogens through multifaceted antimicrobial assays. *Arch Microbiol.* 18;207(8):180. doi: 10.1007/s00203-025-04382-4.
- Matsumoto Y, Yamasaki S, Hayama K, Iino R, Noji H, Yamaguchi A, Nishino K.** (2024) Changes in the expression of *mexB*, *mexY*, and *oprD* in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 100(1):57-67. doi: 10.2183/pjab.100.006.
- McCallin S, Drulis-Kawa Z, Ferry T, Pirnay JP, Nir-Paz R** (2025) Phages and phage-borne enzymes as new antibacterial agents. ESGNTA – ESCMID study group for non-traditional antibacterials. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Jun;31(6):910-921. doi: 10.1016/j.cmi.2023.10.018.
- Mi W, Li Y, Yoon SH, Ernst RK, Walz T, Liao M.** (2017) Structural basis of MsbA-mediated lipopolysaccharide transport. *Nature.* 14;549(7671):233-237. doi: 10.1038/nature23649.
- Orozco-Ugarriza ME, Arrieta Caldera NP, Olivo-Martínez Y.** (2025) Antimicrobial phytoconstituents from *Azadirachta indica* (neem) with potential inhibitor against FtsZ protein of *Pseudomonas aeruginosa*. *Nat Prod Res.* 39(12):3575-3580. doi: 10.1080/14786419.2024.2332946.
- Pahil KS, Gilman MSA, Baidin V, Clairfeuille T, Mattei P, Bieniossek C, Dey F, Muri D, Baettig R, Lobritz M, Bradley K, Kruse AC, Kahne D.** (2024) A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature.* 625(7995):572-577. doi: 10.1038/s41586-023-06799-7.
- Ranveer SA, Dasriya V, Ahmad MF, et al.** (2024) Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *NPJ Sci Food.* 8:1. doi: 10.1038/s41538-023-00245-8.
- Robinson JA.** (2019) Folded Synthetic Peptides and Other Molecules Targeting Outer Membrane Protein Complexes in Gram-Negative Bacteria. *Front Chem.* 6;7:45. doi: 10.3389/fchem.2019.00045. eCollection 2019.

- Roy A, Anbarasu A.** (2025) Unveiling Berberine analogues as potential inhibitors of *Escherichia coli* FtsZ through machine learning molecular docking and molecular dynamics approach. *Sci Rep.* 26;15(1):14668. doi: 10.1038/s41598-025-98835-x.
- Roy Chowdhury S, Saha R, Koley T, Naz F, Sharma S, Khan MI, Kumar M, Kaur P, Ethayathulla AS.** (2025). Structure-based identification of potential natural compound inhibitors targeting bacterial cytoskeleton protein FtsZ from *Acinetobacter baumannii* by computational studies. *J Biomol Struct Dyn.* 43(9):4578-4590. doi: 10.1080/07391102.2024.2304675.
- Santajit S., Indrawattana N.** (2016) Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens, *Biomed Res Int*, 2475067. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
- Sahoo K, Meshram S.** (2024) The Evolution of Phage Therapy: A Comprehensive Review of Current Applications and Future Innovations. *Cureus.* 28;16(9):e70414. doi: 10.7759/cureus.70414.
- Saylor C, Dadachova E, Casadevall A.** (2009). Monoclonal antibody-based therapies for microbial diseases. *Vaccine*, 27 Suppl 6:G38-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.105.
- Singh A., Tanwar M., Singh TP., Sharma S., Sharma P.** (2024) An escape from ESKAPE pathogens: A comprehensive review on current and emerging therapeutics against antibiotic resistance, *International Journal of Biological Macromolecules*, 279 (3): 135253. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135253>
- Somrani M, Huertas JP, Iguaz A, Debbabi H, Palop A.** (2025) Biofilm busters: Exploring the antimicrobial and antibiofilm properties of essential oils against *Salmonella Enteritidis*. *Food Sci Technol Int.* 31(6):547-553. doi: 10.1177/10820132241227004. Epub 2024 Jan 17.
- Spaggiari C, Yamukujije C, Pieroni M, Annunziato G.** (2025) Quorum sensing inhibitors (QSIs): a patent review (2019-2023). *Expert Opin Ther Pat.* 35(7):657-673. doi: 10.1080/13543776.2025.2491382.
- Strathdee S.A., Hatfull G.F, Mutalik V.K, Schooley R. T** (2023) Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*, 5;186(1):17-31. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
- Summers W.C.** (2012) The strange history of phage therapy *Bacteriophage*, 2 pp. 130-133, 10.4161/bact.20757
- Süssmuth RD, Kulike-Koczula M., Gao P., Kosol S.** (2025) Fighting Antimicrobial Resistance: Innovative Drugs in Antibacterial Research.

Angew. Chem. Int. Ed. 64: e202414325.
<https://doi.org/10.1002/anie.202414325>

- Qais FA, Ahmad I, Husain FM, Arshad M, Khan A, Adil M.** (2024) Umbelliferone modulates the quorum sensing and biofilm of Gram - ve bacteria: in vitro and in silico investigations. *J Biomol Struct Dyn.* 42(11):5827-5840. doi: 10.1080/07391102.2023.2229454.
- Tran SL, Lebreuilly L, Cormontagne D, Samson S, Tô TB, Stosskopf M, Dervyn R, Griebhammer A, de la Cuesta-Zuluaga J, Maier L, Naas T, Mura S, Rognan D, Nicolas J, André G, Ramarao N.** (2025) An anti-virulence drug targeting the evolvability protein Mfd protects against infections with antimicrobial resistant ESKAPE pathogens. *Nat Commun.* 2025 Apr 28;16(1):3324. doi: 10.1038/s41467-025-58282-8.
- Ünal N, Kiymaci ME, Savluk M, Erdogan H, Seker E.** (2024) Determination of antibacterial and anti-biofilm activities of Terpinen-4-ol loaded polydopamine nanoparticles against *Staphylococcus aureus* isolates from cows with subclinical mastitis. *Vet Res Commun.* 48(6):3655-3668. doi: 10.1007/s11259-024-10514-w.
- Yang J, Xu JF, Liang S.** (2025) Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and emerging treatment. *Crit Rev Microbiol.* 51(5):841-859. doi: 10.1080/1040841X.2024.2429599. Epub 2024 Nov 18.
- Yazici A, Ortucu S, Taskin M, Marinelli L.** (2018) Natural-based Antibiofilm and Antimicrobial Peptides from Microorganisms. *Current Topics in Medicinal Chemistry,* 18(24), 2102–2107.
<https://doi.org/10.2174/1568026618666181112143351>
- Yi T, Huang Y, Chen Y.** (2015) Production of an antimicrobial peptide AN5-1 in *Escherichia coli* and its dual mechanisms against bacteria. *Chemical Biology & Drug Design,* 85(5), 598–607.
<https://doi.org/10.1111/cbdd.12449>

10. Bölüm

İş Yerlerinde Korozi Maddelerin Etkisi Ve Korunma Yöntemleri

Mahmut Ziya DURAL¹

Aslı ACAR FİLİZCİ²

Dilek ÖZTAŞ³

Gerçek BUDAK⁴

Ergün ERASLAN⁵

1. GİRİŞ

İş yerlerinde kullanılan kimyasal maddeler arasında en yüksek riski oluşturan gruplardan biri korozi maddelerdir. Bu maddeler, temas ettikleri yüzeylerde aşındırıcı, yakıcı ve doku tahrip edici özellik gösterirler. Evlerde temizlik amacıyla kullanılan tuz ruhu, çamaşır suyu veya kostik soda gibi maddeler bile yanlış kullanıldığında zararlı olabilirken, iş yerlerinde kullanılan endüstriyel türleri çok daha yoğun ve etkilidir. Dolayısıyla bu maddelerle çalışan kişiler yalnızca kimyasalın kendisini değil, aynı zamanda bu kimyasalların yanlış kullanımından doğabilecek kazaları da göz önünde bulundurmak zorundadır. İş sağlığı ve güvenliği açısından korozi maddelerin ayrı bir öneme sahip olmasının nedeni, maruziyet gerçekleştiğinde yarattığı zararların çok hızlı ortaya çıkması ve bazen geri dönüşü olmayan sonuçlar doğurabilmesidir. Bir korozi maddenin cilt, göz veya solunum yolu ile temas etmesi birkaç saniye içinde ciddi yanıklara, görme kaybına veya solunum güçlüğüne sebep olabilir. Bu nedenle çalışanların korozi maddelerle ilgili temel bilgileri edinmiş olmaları, bu maddeleri güvenli şekilde kullanabilmeleri, uygun kişisel koruyucu ekipmanı takmaları ve bir kaza durumunda nasıl davranacaklarını bilmeleri hayati önem taşır. Hazırlanan bu çalışma, korozi maddelerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini detaylı şekilde açıklamakta; aynı

¹ Mahmut Ziya Dural, İş Sağlığı ve Güvenliği Yüksek Lisans Öğrencisi, Ankara, Türkiye, ORCID:0009-0009-3481-3804, mahmutziyadural@gmail.com

² Dr. Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, İş Sağlığı ve Güvenliği, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-2323-7655, aslieceacar@gmail.com

³ Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-8687-7238, doztas@aybu.edu.tr

⁴ Doç. Dr. Gerçek BUDAK, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Engineering, Industrial Engineering, ORCID: 0000-0003-3209-0875, gbudak@aybu.edu.tr

⁵ Prof. Dr. Ergün ERASLAN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, ORCID:0000-0002-5667-0391, eraslan@aybu.edu.tr

zamanda çalışanların maruziyet riskini azaltmak için alınması gereken önlemleri, uygulanması gereken ilk yardım adımlarını ve iş yerlerinde bulunması gereken güvenlik uygulamalarını sade ve anlaşılır bir dille ele almaktadır.

2. Gelişme

Korozif maddeler, temas ettikleri yüzeylerde aşınma, yanma ve yapısal bozulma oluşturan kimyasal maddelerdir. Bu maddelerin temel özelliği, dokuları tahrip edecek kadar güçlü reaksiyonlara neden olabilmeleridir. İnsan vücudunda özellikle cilt, göz ve solunum yolları korozif etkilerden en çok etkilenen bölgelerdir. Korozif maddelerin tehlike seviyesi, maddenin pH değeri, yoğunluğu, temas süresi ve kimyasal yapısı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Örneğin pH değeri 2'nin altında olan güçlü asitler ve 11'in üzerinde olan güçlü bazlar yüksek korozif etki gösterir. Bu maddeler yalnızca canlı dokuları değil, metaller, plastikler ve diğer pek çok yüzeyi de aşındırabilir. Bazı korozif maddeler metallerle temas ettiğinde ısı açığa çıkarabilir veya yanıcı gaz oluşturabilir; bu durum özellikle depolama ve nakliye süreçlerinde ek riskler doğurur.

Korozif maddeler yalnızca laboratuvar veya kimya sanayisinde değil; metal işleme, gıda üretimi, temizlik sektörü, su arıtma tesisleri, havuz kimyasal yönetimi ve tarım gibi pek çok alanda yaygın şekilde kullanılır. Çalışanlar bu maddelerle doğrudan işlem yapmasalar bile, dökülme, sızıntı, buharlaşma veya reaksiyon sonucu oluşan gazlar nedeniyle maruz kalabilirler. Korozif maddelerin güvenli kullanımı, yalnızca bu maddeleri kullanan kişilerin değil, aynı ortamda bulunan tüm çalışanların sağlığı açısından önemlidir.

2.1. Asitler

Asitler, düşük pH değerine sahip olan ve diğer maddelerle reaksiyona girdiklerinde hidrojen iyonu salan korozif maddelerdir. Asitlerin en yaygın örnekleri arasında hidroklorik asit (tuz ruhu), sülfürik asit ve nitrik asit yer alır. Bu maddeler, cilde temas ettiğinde hızlı bir yanma hissi oluşturur ve dokunun üst tabakasında aşındırmaya neden olur. Asitlerin bir diğer tehlikesi, bazı maddelerle temas ettiklerinde zehirli gaz açığa çıkarmalarıdır. Örneğin çamaşır suyu ile tuz ruhunun bir arada kullanılması sonucunda klor gazı oluşur ve bu gaz solunduğunda ciddi solunum problemlerine neden olabilir. Endüstriyel ortamlarda kullanılan asitler çok daha yoğun olduğu için çalışanların bu maddelerle çalışırken tam koruyucu donanım kullanması ve ortamdaki havalandırmanın yeterli olması gerekir.

MADDE ADI	KULLANIM ALANI
Sülfürik Asit	Aküler ve endüstriyel süreçlerde
Hidroklorik Asit	Metal temizleme ve pH ayarlama işlemlerinde
Nitrik Asit	Gübre üretiminde ve metal işlemede
Asetik Asit	Sirkede ve bazı temizlik ürünlerinde

Tablo1. Bazı Asitlerin Kullanım Alanları

2.2. Bazlar

Bazlar (alkaliler), yüksek pH değerine sahip olup dokulara asitlere göre daha derin nüfuz etme eğilimindedir. Kostik soda, potasyum hidroksit ve amonyak bazlara örnektir. Asitler genelde yüzeysel yanıklara neden olurken, bazlar derinin alt katmanlarına ilerleyerek daha şiddetli ve geç iyileşen yaralar oluşturabilir. Göz temasında bazların etkisi çok daha tehlikelidir; çünkü bazlar göz dokusuna hızla nüfuz ederek kalıcı görme kaybına yol açabilir. Baz maddeler aynı zamanda suyla temas ettiklerinde ısı açığa çıkarabilir ve sıçrama riski oluşturabilir. Bu nedenle çalışanların bazlarla çalışırken yavaş ve kontrollü hareket etmesi, sıçramaya karşı yüz koruyucu kullanması ve kimyasala dayanıklı eldiven takması zorunludur.

MADDE ADI	KULLANIM ALANI
Sodyum Hidroksit	Sabun yapında ve boru temizleyicilerde
Potasyum Hidroksit	Kimyasal ürünlerde biyodizel üretiminde
Amonyak	Temizlik ürünlerinde ve ilaç üretiminde

Tablo2. Bazı Bazların Kullanım Alanları

2.3. Organik Korozif Maddeler

Asit ve bazların dışında bazı organik çözücüler de korozif etkiye sahiptir. Fenol, formaldehit veya güçlü çözücüler bu gruba örnektir. Bu maddeler hem cilt hem de solunum yolu için tahriş edicidir ve bazen sistemik toksisiteye neden olabilir. Organik korozif maddeler özellikle laboratuvar ortamlarında ve

endüstriyel üretim tesislerinde yaygındır. Bu maddelerin etkisi genellikle temasta hemen hissedilmeyebilir, ancak geç ortaya çıkan derin doku hasarı riski vardır.

2.4. Koroziif Maddelerin Ortak Tehlikeleri

Koroziif maddelerin ortak özellikleri arasında hızlı doku tahribatı, kimyasal yanık, gözde kalıcı hasar, solunum yollarında tahriş ve metal yüzeylerde korozyon yer alır. Bu maddeler döküldüğünde yüzeyi aşındırabilir, ekipmanlara zarar verebilir, hatta gizli çatlaklara ilerleyerek zaman içinde ciddi yapısal bozulmalara yol açabilir. Koroziif maddelerin buharı veya gazı da katı hâlden daha tehlikeli olabilir; çünkü solunduğunda akciğerlerde kimyasal yanık oluşturabilir. Bu nedenle koroziif maddelerle çalışılan ortamlarda yalnızca kişisel koruyucu donanım değil, aynı zamanda uygun havalandırma, sızıntı sensörleri ve dökülme kitleri bulundurulmalıdır.

2.5. Koroziif Maddelere Maruziyet Türleri

Koroziif maddelerle temas, genellikle ani ve beklenmedik kazalar sonucunda ortaya çıkar. Dökülme, sıçrama, buharlaşma, yanlış depolama, hatalı etiketleme gibi durumlar çalışanların maruziyet yaşamasına neden olabilir. Bu nedenle koroziif maddelerin hangi yollarla vücuda geçebileceğinin anlaşılması hem çalışanların bilinçlenmesi hem de iş yerlerinde daha etkili önlemler alınabilmesi için son derece önemlidir. Koroziif maddelere maruz kalmanın üç temel yolu vardır: deri teması, göz teması ve solunuma bağlı maruziyet. Bunlara ek olarak yutma, özellikle laboratuvar ve kimyasal üretim tesislerinde daha düşük oranda görülen ancak çok tehlikeli bir maruziyet türüdür. Bu bölümde, koroziif maddelerin insan sağlığı üzerindeki etkileri bu maruziyet yolları üzerinden ayrıntılı ve anlaşılır şekilde açıklanmaktadır.

2.5.1. Deri Teması

Deri teması, koroziif maddelerle maruziyetin en sık görülen türüdür. Kimyasalın cilt üzerine dökülmesi, sıçraması veya koruyucu eldivenlerin yetersiz ya da hasarlı olması sonucunda ortaya çıkabilir. Koroziif maddeler cilde temas ettiğinde, temas süresine ve maddenin yoğunluğuna bağlı olarak saniyeler içinde yanma hissi oluşturabilir. Özellikle baz maddeler (örneğin kostik soda), dokuya daha hızlı nüfuz ettiği için daha derin hasar oluşturur. Asitler ise genellikle yüzeysel yanıklar oluşturmakla birlikte geniş alana yayılabilir. Ciltte oluşabilecek etkileri arasında kızarıklık, yanma hissi, ağrı, su toplaması, kabarcık oluşumu, deri bütünlüğünün bozulması, doku nekrozu (ölmesi), derin kimyasal yanıklar ve iz kalması vardır. Deri teması yalnızca el veya kol

bölgesiyle sınırlı değildir. Kimyasalın sıçraması durumunda yüz, boyun veya gövde gibi geniş bölgeler etkilenebilir. Bu nedenle, kimyasal işlemler sırasında vücudu tamamen kapatan kişisel korunma donanımlarının kullanılması hayati önem taşır.

2.5.2. Göz Teması

Göz teması, korozif maddelerin neden olduğu en tehlikeli maruziyet türlerinden biridir. Çünkü göz dokusu son derece hassastır ve korozif maddeler saniyeler içinde hasar oluşturabilir. Özellikle bazlar, gözün iç dokularına hızla nüfuz ederek kalıcı körlüğe neden olabilir. Kimyasalların buharı, ince damlacıklar veya sıçramalar göz ile temas edebilir ve temas miktarı küçük bile olsa ciddi sonuçlar doğurabilir. Gözde şiddetli yanma, aşırı sulanma, görmede bulanıklık, kornea tabakasında hasar, doku erimesi, kalıcı görme kaybı gibi etkiler oluşabilir.

Göz temasının en sık yaşandığı durumlar, kimyasalın dökülmesi veya kapalı bir kap açıldığında ani buhar çıkışı yaşanmasıdır. Bu nedenle laboratuvarlarda, üretim tesislerinde ve temizlik alanlarında yüz siperi ve kimyasal gözlük kullanımı zorunludur.

2.5.3. Solunum Yoluyla Maruziyet

Korozif maddelerin yalnızca sıvı hâli değil, buharları da solunum yolları için ciddi tehlike oluşturur. Özellikle amonyak, hidroklorik asit, nitrik asit gibi maddeler açığa çıkardıkları buhar veya gaz ile maruziyete neden olabilir. Bu maddeler solunduğunda burun içi dokularından başlayarak akciğerlere kadar zarar verebilir. Solunum yolu ile maruziyet genellikle kötü havalandırma, dökülme, kapalı ortamda buharlaşma veya yanlış depolama nedeniyle oluşur. Solunuma bağlı olarak boğazda yanma, tahriş, öksürük, nefes darlığı, burun içi mukozasında hasar, akciğerlerde kimyasal yanık, solunum yetmezliği, uzun vadede astım benzeri kronik etkilere yol açabilir.

Solunum yoluyla maruziyet çoğu kez fark edilmeden gerçekleşebilir. Bu nedenle korozif maddelerin bulunduğu ortamlarda ortam hava ölçümleri, emici filtreli maskeler, havalandırma sistemleri ve kapalı alan çalışma izin prosedürleri oldukça önemlidir.

2.5.4. Yutma Yoluyla Maruziyet

Yutma yoluyla maruziyet, diğer maruziyet türlerine göre daha az görülse de en tehlikelidir. Genellikle laboratuvarlarda ağızla pipetleme hatası, kimyasal kapların içecek kaplarıyla karıştırılması, yiyecek ve içeceklerin kimyasal alanlarda bulundurulması veya yanlış etiketleme nedeniyle ortaya çıkar. Korozif

maddelerin yutulması, sindirim sisteminin her bölümünde ciddi tahribata neden olabilir. Yutmanın sonucunda ağız içinde yanık ve yaralar, yutma güçlüğü, yemek borusunda delinme, mide yanığı, iç kanama, hayati tehlike gibi etkilerle karşılaşılabilir.

Yutma yoluyla maruziyet iş yerlerinde kesinlikle yaşanmaması gereken bir durumdur ve bu nedenle kimyasalların etiketlenmesi, kimyasal alanlarda yemek yenilmemesi ve çalışanların eğitimi şarttır.

2.6. Korozif Maddelerden Korunma Yöntemleri

Korozif maddelerle çalışılan alanlarda en önemli konu, çalışanların bu maddelere maruz kalmadan görevlerini yerine getirebilmeleridir. Korozif maddeler çok güçlü kimyasallar olduğu için, maruziyet meydana geldiğinde çoğu zaman zarar çok hızlı gelişir. Bu nedenle korunma yöntemleri, iş kazası olduktan sonra devreye girmek yerine, kazayı en baştan engellemeyi amaçlayan bir sistem olarak düşünülmelidir. Korozif maddelerle güvenli çalışma; mühendislik kontrolleri, idari tedbirler, kişisel koruyucu donanım ve düzenli eğitim gibi birçok unsurun birlikte uygulanmasını gerektirir.

2.6.1. Mühendislik Kontrolleri

Korozif maddelerin buharı ve gazı genellikle görünmezdir ve çalışan fark etmeden solunabilir. Bu nedenle çalışma ortamında nitelikli havalandırma sistemlerinin bulunması şarttır. Kimyasalların yoğun kullanıldığı alanlarda lokal emiş sistemleri, kimyasal davlumbazlar veya aspirasyon sistemleri kullanılmalıdır. Özellikle amonyak, klor veya nitrik asit gibi buharlaşma özelliği yüksek olan maddelerin bulunduğu bölümlerde havalandırma sisteminin güçlü olması maruziyet riskini ciddi ölçüde azaltır. Havalandırma sistemlerinin düzenli olarak bakımının yapılması da büyük önem taşır, aksi hâlde sistemler görevini yerine getiremez.

Kimyasal tankların altında ikincil bir koruma havuzu bulunması dökülme olduğunda maddenin yayılmasını engeller. Kimyasal depolarında zeminlerin kaymaz ve kimyasala dayanıklı malzemelerden yapılması da önemlidir. Bazı iş yerlerinde, kimyasal taşıma hatları için koruyucu boru sistemleri veya sızıntıyı otomatik algılayan sensörler kullanılır. Bu sensörler, sızıntıyı erken tespit ederek hem çalışanların sağlığını korur hem de büyük kazaların önüne geçer.

Korozif maddelerin depolandığı alanlar mutlaka havalandırılmış, doğrudan güneş ışığı almayan ve sıcaklık değişimlerine karşı korunan yerler olmalıdır. Asitler ve bazlar birbirinden uzak tutulmalı, yan yana depolanmamalıdır. Çünkü bu iki madde temas ettiğinde şiddetli reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Depolama

alanlarında kimyasalların düşmesini önlemek için raflar dayanıklı olmalı ve kimyasal kapları devrilmeyecek şekilde sabitlenmelidir.

2.6.2. İdari Tedbirler

Kimyasal kapların üzerinde mutlaka tehlike işaretleri, içerik ve uyarılar bulunmalıdır. Yanlış etiketlenen veya etiketi olmayan kimyasallar, yanlış kullanımlar ve ciddi kazalara sebep olur. Etiketlerin yanı sıra iş yerinde Güvenlik Bilgi Formları (GBF/MSDS) kolay ulaşılabilir olmalı ve çalışanlar bu belgelerde yazan tehlikeleri bilmeli ve uygulamalıdır.

Korozif maddelerle çalışırken uyulması gereken adımlar açık ve anlaşılır talimatlar hâline getirilmelidir. Bu talimatlar çalışma alanında görünür bir yere asılmalı ve çalışanlar tarafından düzenli olarak uygulanmalıdır. Talimatlarda özellikle dökülme durumunda yapılması gerekenler, kimyasala uygun ekipman kullanımı ve ilk yardım adımları net şekilde belirtilmelidir.

Korozif maddelerle çalışan herkes, düzenli olarak eğitim almalıdır. Eğitimlerde kimyasalların özellikleri, etkileri, koruyucu donanım kullanımı, acil durum yönetimi ve ilk yardım konuları ele alınmalıdır. Eğitimlerin sadece teorik olarak değil, uygulamalı olarak yapılması da büyük önem taşır. Çalışanların eğitim almaması veya bilgilerini yenilememesi, iş kazalarının en önemli nedenleri arasındadır.

Bazı çalışanların sağlık durumu korozif maddelerle çalışmaya uygun olmayabilir. Astım gibi solunum rahatsızlığı olan kişilerin güçlü kimyasal buharlara maruz kalması tehlikeli olabilir. Bu nedenle çalışanların görev dağılımı yapılırken sağlık riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.3. Kişisel Koruyucu Donanım (KKD)

Korozif maddelerle çalışırken kullanılan kişisel koruyucu donanım, maruziyetin önlenmesinde son derece önemlidir. Ancak KKD tek başına yeterli değildir; mühendislik ve idari kontrollerle birlikte kullanılmalıdır.

Kimyasal eldivenler nitril, neopren, PVC veya butil kauçuk gibi maddelerden üretilir. Hangi eldivenin hangi kimyasala uygun olduğu mutlaka kontrol edilmelidir. Yanlış eldiven seçimi, koruma sağlamaz ve kimyasal kolayca eldiveni eritebilir. Eldivenler düzenli olarak kontrol edilmeli, yırtık veya aşınmış olanlar hemen değiştirilmelidir.

Korozif maddelerle çalışırken kimyasal korumalı gözlük veya yüz siperi kullanılmalıdır. Bazı maddeler sıçrama riski taşıdığı için sadece gözlük yeterli olmayabilir; bu durumlarda tam yüz siperi tercih edilmelidir.

Kimyasal buharı bulunan ortamlarda filtreli maskeler kullanılmalıdır. Ancak her kimyasal için aynı filtre uygun değildir. Örneğin organik buharlar için farklı,

asit gazları için farklı filtreler kullanılır. Yanlış filtre kullanılması durumunda maskenin koruma etkisi ortadan kalkar.

Kimyasal dayanımlı tulumlar, önlükler ve ayakkabılar korozif maddelerle çalışırken gerekli olabilir. Özellikle sıçrama riski olan işler sırasında vücut tamamen kapatılmalıdır. Kimyasal dayanımlı önlüklerin tek kullanımlık veya çok kullanımlık seçenekleri vardır.

2.6.4. Güvenli Çalışma Prosedürleri

Dökülme durumunda çalışanların paniğe kapılmaması, önceden belirlenmiş prosedürleri uygulaması gerekir. İlk adım çalışanların güvenli alana çekilmesini sağlamak, ardından dökülme kitlerini kullanarak kimyasalı nötralize etmek veya kontrol altına almaktır. Temizlik işlemini yapacak kişiler uygun koruyucu ekipman kullanmalıdır.

Birçok iş kazası kimyasalların karıştırılması sırasında ortaya çıkar. Asitler suya eklenirken çok yavaş ve kontrollü bir şekilde eklenmeli, asla su asidin üzerine dökülmemelidir. Çünkü bu işlem sırasında şiddetli ısı açığa çıkar ve sıçrama riski oluşur.

Kimyasal kapların taşınması sırasında kapların tam kapalı olması, uygun arabalarla taşınması ve düşmeyecek şekilde sabitlenmesi gerekir. Büyük hacimli kimyasallar forklift veya özel kaldırma tertibatlarıyla taşınmalıdır.

2.6.5. Acil Durum Yönetimi

Korozif madde kullanılan her çalışma alanında acil duş ve göz yıkama istasyonu bulunmalıdır. Bu ekipmanların yerleri çalışanlar tarafından bilinmeli, yolları açık olmalı ve düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Çalışanlar kimyasal dökülmesi veya sızıntısı gibi durumlarda ne yapılacağını ezberlemekle kalmamalı, düzenli olarak tatbikatlarla pekiştirmelidir. Tatbikatlar iş yerinin güvenlik kültürünü güçlendirir.

Korozif maddelerle temas eden bir kişinin en kısa sürede ilk yardımı alması gerekir. İlk yardım personelinin eğitimi ve ulaşılabilirliği önem taşır.

3. Sonuç

Korozif maddeler, iş sağlığı ve güvenliği açısından en yüksek risk grubunda yer alan kimyasal maddelerden biridir. Bu maddelerle çalışılan her iş yerinde, çalışanların sağlığını korumak ve iş kazalarını önlemek amacıyla kapsamlı bir güvenlik yönetim sistemi oluşturmak gerekir. Korozif maddelerin etkileri hızlı geliştiği ve maruziyet çoğu zaman saniyeler içinde ciddi zararlara yol açtığı için, alınacak önlemlerin titizlikle uygulanması hayati önem taşır.

Hazırlanan bu çalışmada korozif maddelerin tanımı, özellikleri, vücut üzerindeki etkileri ve korunmaya yönelik yöntemler ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Elde edilen bulgular göstermiştir ki, korozif maddelerin güvenli şekilde yönetilebilmesi için üç temel unsur mutlaka birlikte uygulanmalıdır: mühendislik kontrolleri, idari tedbirler ve kişisel koruyucu donanım. Bu unsurlar tek başına yeterli değildir; ancak birbirini tamamladığında etkili bir güvenlik ağı oluşturur.

Mühendislik kontrolleri, tehlikeyi kaynağında ortadan kaldırmayı veya azaltmayı amaçlayan en etkili yöntemlerden biridir. Doğru havalandırma sistemleri, güvenli depolama alanları, sızıntıyı önleyen yapısal çözümler ve uygun tesis düzenlemeleri, korozif maddelerle güvenli çalışmanın temelini oluşturur. Bu önlemler doğru şekilde uygulandığında maruziyet riski önemli ölçüde azalır. Bununla birlikte mühendislik kontrollerinin sürekli bakım ve denetim gerektirdiği unutulmamalıdır. Çalışanların fark edemeyeceği küçük bir arıza bile büyük kazalara yol açabilir.

İdari tedbirler ise çalışma düzenini güvenli hâle getiren uygulamalardır. İşe başlamadan önce verilen eğitimler, etiketsiz veya yanlış etiketlenmiş kimyasalların kullanımını engelleyen prosedürler, kimyasal güvenlik talimatları ve düzenli tatbikatlar, iş yerinde güvenlik kültürünün yerleşmesini sağlar. Güvenlik kültürünün güçlü olduğu bir iş yerinde çalışanlar tehlikeleri erken fark eder, riski daha iyi yönetir ve acil durumlarda doğru adımları atabilir. Bu kültürün oluşması ise yalnızca yazılı kurallarla değil, sürekli eğitim ve uygulamalı pratiklerle mümkündür.

Kişisel koruyucu donanım, korozif maddelerle yapılan işin ayrılmaz bir parçasıdır. Eldivenlerden gözlük ve yüz siperi kullanımına, solunum koruyucularından kimyasal dayanımlı kıyafetlere kadar pek çok ekipman, doğrudan çalışanın sağlığını korur. Ancak KKD'nin etkili olabilmesi için doğru seçilmesi, düzenli kontrol edilmesi ve uygun şekilde kullanılması gerekir. Yanlış seçilmiş bir eldiven veya uygunsuz bir gözlük, çalışanı korumak bir yana, daha büyük risklere bile yol açabilir. Bu nedenle çalışanların KKD kullanımında bilinçli ve dikkatli olması son derece önemlidir.

Sonuç olarak, korozif maddelerle çalışılan iş yerlerinde güvenliği sağlamak tüm çalışanların ortak sorumluluğudur. İşverenler güvenli çalışma ortamını oluşturmakla yükümlü olsa da, çalışanların da verilen talimatlara uyması, koruyucu ekipman kullanması ve riskleri fark ettiği anda bildirmesi gerekir. Korozif maddelerle ilgili risklerin tamamen ortadan kaldırılması çoğu zaman mümkün değildir; ancak bu risklerin kontrol altına alınması mümkündür ve doğru uygulandığında kazaların büyük çoğunluğu önlenabilir.

Korozif maddelerle güvenli bir şekilde çalışmak, ancak bilgili, hazırlıklı ve bilinçli bir iş gücüyle mümkündür. Bu nedenle iş yerlerinin kimyasal güvenliği sürekli güncel tutması, çalışanların eğitimlerini düzenli olarak yenilemesi ve iş sağlığı ve güvenliği kültürünü iş süreçlerinin ayrılmaz bir parçası hâline getirmesi gerekmektedir. Hazırlanan bu çalışma, korozif maddelere dair temel bilgilerin yanı sıra, pratikte uygulanabilir korunma yöntemlerini de ayrıntılı ve sade bir şekilde sunarak hem çalışanlara hem de iş yerlerine yol göstermeyi amaçlamaktadır.

KAYNAKÇA:

- Astani, S. (2024). Assessing the health risks of chemicals in a company: Application of COSHH health assessment. *Frontiers in Public Health*.
- Erfani, B. (2023). Safety data sheets as an information pathway on hazards: A review of 504 safety data sheets for cleaning agents. *Journal of Hazardous Materials*.
- Wijnands, A. P. G., Janssen, M., Luyts, K., & Dijkema, M. B. A. (2023). Causal factors of work-related chemical eye injuries: Analysis of occupational exposures reported to a poisons information center. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*.
- Wijnands, A. P. G., Janssen, M., & Dijkema, M. B. A. (2022). Acute occupational exposures reported to the Dutch Poisons Information Center. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 17, Article 16.
- Giurgiu, R. A., Dumitrescu, D., Radu, C. A., & Enache, A. (2025). Chemical burns: Pathophysiology and therapeutic protocols. *Burns & Trauma*.
- Lee, K. H., Kim, M., & Choi, S. (2025). Approach to chemical health risk assessment for maintenance workers in electronics facilities: A stepwise framework. *Journal of Occupational Health*.
- Badea, D. O., Ionescu, R., & Popescu, L. (2024). Workers' exposure to chemical risk in small and medium-sized enterprises (SMEs). *Sustainability*, 16(15), Article 6308.
- Guo, L., Zhang, Y., Chen, H., & Liu, Q. (2023). Occupational poisoning incident from a leak of chloroacetyl chloride: A case report. *Frontiers in Public Health*.
- Walsh, K. (2022). Management of chemical burns. *British Journal of Hospital Medicine*, 83(5), 1–9.
- İritaş, S. B., Kaya, T., Yılmaz, Ö., & Demir, E. (2025). Chronic occupational exposure to chemical mixtures: Genotoxic effects in automotive paint workers. *Toxics*, 13(9), Article 785.
- Patekar, M. B., Pathak, A. M., Shinde, A. B., & Zine, K. U. (2025). Corrosive catastrophe: Unveiling a deadly alkali exposure. *IP International Journal of Forensic Medicine and Toxicological Sciences*, 10(2), 58–61.
- Kim, Y., Jung, H., Lee, D., & Park, S. (2025). Occupational toxic effect episodes in a university hospital: Analysis of incidence and causative agents. *Toxicology Reports*.
- Lee, C. H., & Champmartin, C. (2022). Occupational exposure assessment with solid substances: In vitro assessment using excised skin. *Critical Reviews in Toxicology*, 52(10), 869–888.

- Lee, S., Park, J., Han, M., & Cho, Y. (2024). A holistic approach for assessing occupational health risk: The inherent health hazard level index (IHHLI). *Chemical Engineering Research and Design*.
- International Labour Organization (ILO). (2024). *Chemicals at work and resulting health impacts*. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) raporu.

11. Bölüm

İş Yerinde Kişisel Hijyen Ve Önemi: Kuramsal Temeller, Sektörel Uygulamalar ve Literatür Temelli Bir Değerlendirme

Nergis KARABAK¹

Aslı Ece ACAR FİLİZCİ²

Dilek ÖZTAŞ³

Gerçek BUDAK⁴

Ergün ERASLAN⁵

Giriş

Kişisel hijyen, iş yerlerinde çalışan sağlığını korumak için gerekli olan en temel davranışlar bütünüdür. Bu kavram, yalnızca bireyin kendi temizliği ile sınırlı olmayıp, aynı zamanda çalışma ortamındaki risklerin azaltılması, mesleki hastalıkların önlenmesi ve üretim kalitesinin sürdürülmesi açısından da kritik bir role sahiptir. Dünya genelinde yapılan pek çok çalışma, hijyen eksikliğinin iş kazaları, mesleki maruziyetler ve bulaşıcı hastalıkların yayılımı üzerindeki belirleyici etkisini ortaya koymaktadır (Bal & Ede, 2018; Demir & Yıldız, 2022).

Türkiye’de Güneş ve arkadaşları (2025), iş sağlığı ve güvenliği ile iş hijyeni arasındaki ilişkiyi SWOT analizi ile incelemiş ve hijyen uygulamalarının genel İSG kültürünün ayrılmaz bir parçası olduğu sonucuna ulaşmıştır. Çalışmanın bulguları, hijyen davranışlarının yalnızca bireysel bir sorumluluk olmadığını; işveren politikaları, eğitim süreçleri ve kurumsal kültür ile güçlü şekilde bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Sanayi, gıda üretimi, sağlık, gemi sökümü ve ofis ortamı gibi farklı iş kollarında hijyen eksikliği farklı riskler doğursada, ortak sonuç çalışan sağlığına

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, ORCID: 0009-0009-3075-8000

² Dr., İş Sağlığı ve Güvenliği, ORCID: 0000-0002-2323-7655

³ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8687-7238

⁴ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, ORCID: 0000-0003-3209-0875

⁵ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, ORCID: 0000-0002-5667-0391

ve işletme verimliliğine yönelik tehditlerin artmasıdır. Örneğin gemi söküm sektöründe yürütülen bir çalışmada hijyen eksikliği, ağır metal maruziyetinde kayda değer artışa neden olmuştur (Hasanlı et al., 2023). Gıda sektöründe ise çalışan hijyeni ürün kalitesi ve halk sağlığı üzerinde doğrudan belirleyici bir faktör olarak tanımlanmaktadır (Parlak, 2020; Tayar, 2014).

Bu bağlamda, kişisel hijyen modern iş yaşamında yalnızca bir sağlık gerekliliği değil, aynı zamanda iş yeri performansı ve örgütsel risk yönetimi açısından stratejik bir unsurdur.

2. Kuramsal Çerçeve: İş Hijyeni ve Kişisel Hijyen İlişkisi

2.1. İş hijyeni kavramı

İş hijyeni, çalışanların sağlığını tehdit eden fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehlikelerin çalışma ortamında tanımlanmasını, bu tehlikelere yönelik ölçümlerin yapılmasını ve maruziyet seviyelerinin bilimsel yöntemlerle değerlendirilmesini kapsayan sistematik bir disiplindir (Kılıç, 2021). İş hijyeni yalnızca mevcut tehlikelerin belirlenmesi ve ölçülmesi ile sınırlı olmayıp, tehlikelerin kaynağında yok edilmesini ve çalışan üzerindeki etkilerinin minimize edilmesini amaçlayan bütüncül bir yaklaşımı ifade eder.

İş hijyeni uygulamaları; ortam havası ölçümleri, gürültü ve titreşim analizleri, kimyasal maddelerin sınıflandırılması ve biyolojik risklerin kontrolü gibi geniş bir yelpazede teknik faaliyetleri içerir. Ayrıca, tehlikelerin risk değerlendirmesi çerçevesinde önceliklendirilmesi ve sürekli iyileştirme anlayışıyla kontrol önlemlerinin izlenmesi de bu disiplinin temel bileşenleri arasındadır.

Bu kapsamda iş hijyeni süreci, **kontrol hiyerarşisi** olarak adlandırılan ve riskleri en etkili şekilde azaltmayı amaçlayan bir yönetim mekanizması ile bütünleşir. Bu hiyerarşi:

1. Tehlikenin ortadan kaldırılması,
2. İkame edilmesi,
3. Mühendislik kontrolleri,
4. Yönetmelik düzenlemeler,
5. Kişisel koruyucu donanımlar aşamalarından oluşur.

Kontrol hiyerarşisi incelendiğinde, kişisel koruyucu donanımların en son aşamada yer aldığı görülür. Bu durum, iş hijyeninin kişisel hijyeni önceleyen ve çalışma ortamındaki riskleri mümkün olan en üst seviyede kaynağında kontrol etmeye odaklanan teknik ve sistematik bir temel sunduğunu göstermektedir. Dolayısıyla iş hijyeni, kişisel hijyen uygulamalarının etkinliğini artıran ve sürdürülebilir hale getiren temel bir iş sağlığı ve güvenliği unsurudur.

2.2. Kişisel hijyen kavramı

Kişisel hijyen, çalışanların bedensel temizlik ve sağlıklarını korumak için uyguladıkları davranışları içerir. Bu davranışlar; düzenli el yıkama, iş sonrası duş, uygun iş kıyafeti giyme, saç ve sakal düzenine dikkat etme, tırnakların temizliği, kişisel koruyucu donanımların doğru ve düzenli kullanımı gibi unsurları kapsar (Bal & Ede, 2018). Kişisel hijyen; çalışanların yalnızca kendilerini korumasını değil, aynı zamanda çalışma ortamının ve ekipmanların kontaminasyon riskinin azaltılmasını da hedefler. Özellikle gıda, sağlık ve kimyasal üretim gibi sektörlerde kişisel hijyen, ürün güvenliği ve halk sağlığının korunmasında kritik rol oynar.

Kişisel hijyen eksikliği yalnızca sağlık açısından değil, iş kazaları ve mesleki maruziyetler açısından da risk oluşturur. Örneğin yağlı ellerin kaygan yüzeylerde çalışması, makine kullanımında ciddi kazalara yol açabilir. Aynı şekilde, kimyasal madde bulaşmış iş kıyafetleriyle yemekhane alanına geçilmesi çapraz bulaşma riskini artırır. Bu nedenle kişisel hijyen uygulamaları, iş sağlığı ve güvenliği yönetim sistemlerinin ayrılmaz bir bileşenidir.

2.3. Kavramların birbirini tamamlayıcı yapısı

İş hijyeni “ortamı” kontrol eder, kişisel hijyen ise “çalışanı” korur. Bu durum, hijyen yönetiminin iki seviyeli bir savunma sistemi oluşturduğunu göstermektedir:

- Ortam kaynaklı tehlikeler iş hijyeni ile azaltılır,
- Kalan riskler çalışan hijyeni ile minimize edilir.

Güneş et al. (2025), iş hijyeni süreçlerinin güçlü olduğu iş yerlerinde kişisel hijyen davranışlarının daha kolay yerleştiğini, bunun da İSG kültürünün olgunluk seviyesini olumlu etkilediğini belirtmektedir. Ayrıca hijyen yönetiminde başarı, işveren politikaları, eğitim faaliyetleri, davranış değişikliği ve çalışan katılımı ile doğrudan ilişkilidir. Sürekli eğitim, izleme ve geri bildirim mekanizmaları olmadan kişisel hijyen alışkanlıklarının sürdürülebilirliği zayıflayabilir.

Sonuç olarak iş hijyeni ve kişisel hijyen birbirinden bağımsız değil, aksine birbirini tamamlayan iki stratejik unsurdur. Etkin bir iş hijyeni uygulaması, çalışanların kişisel hijyen kurallarına uyumunu teşvik ederken; çalışanların hijyen bilinci de iş hijyeni önlemlerinin etkinliğini artırarak iş sağlığı ve güvenliği performansını bütünsel olarak yükseltir.

3. Literatürde Kişisel Hijyene Yönelik Bulgular

3.1. Türkiye’de hijyen üzerine yapılan çalışmalar

Türkiye’de kişisel hijyene yönelik çalışmalar, sektörlere göre farklılaşmakla birlikte ortak bir bulguya işaret etmektedir: **Hijyen eksikliği, mesleki riskleri ve bulaşıcı hastalık maruziyetini artırmaktadır.** Özellikle ağır sanayi, sağlık hizmetleri ve gıda üretimi gibi sektörlerde hijyen davranışları, hem çalışan sağlığını hem de ürün/hizmet güvenliğini doğrudan etkiler.

- **Güneş et al. (2025):** İSG–iş hijyeni ilişkisinin kurumsal kültür ile iç içe olduğunu ortaya koymuş, hijyen bilincinin eğitim ve yönetsel politikalarla güçlendiğini belirtmiştir.
- **Hasanlı et al. (2023):** Gemi söküm işçilerinde hijyen yetersizliğinin ağır metal birikimine yol açtığını ve solunum sistemi hastalıklarını artırdığını saptamıştır.
- **Demir & Yıldız (2022):** Hijyen uygulamalarına uyumun artırılmasıyla kronik rahatsızlıkların azaldığını göstermiş, özellikle kimya sektöründe el hijyeni eğitimlerinin önemine dikkat çekmiştir.
- **Bulut & Kaşaracı (2016):** Kişisel hijyen eksikliğinin, özellikle makineler ve kesici aletlerle çalışılan ortamlarda iş kazası oranlarını yükselttiğini vurgulamıştır.
- **Yalçın ve Şahin (2019):** Sağlık çalışanları üzerinde yürüttükleri çalışmada, el hijyenine uyumun hasta güvenliği için kritik olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmalar Türkiye’de hijyen farkındalığının artırılmasına yönelik eğitim, gözetim ve davranışsal iyileştirme programlarının gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

3.2. Uluslararası analizler

Uluslararası literatür, kişisel hijyeni küresel iş sağlığı standartlarının vazgeçilmez unsuru olarak ele almaktadır. Birçok araştırma, çalışanların hijyen alışkanlıklarının; sektörel tehlikeler, sosyokültürel faktörler ve işveren desteği ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

- **Steer & Langley (2020),** tehlikeli iş kollarında (madencilik, kimyasal üretim vb.) kişisel hijyenin yaşam kurtarıcı nitelikte olduğunu vurgulamış ve hijyen ihlallerinin ölümcül sonuçlar doğurabileceğini belirtmiştir.
- **Viramgami et al. (2020),** COVID-19 pandemisi sürecinde el hijyeninin hem toplumsal hem de mesleki bulaş riskini dramatik biçimde düşürdüğünü bilimsel kanıtlarla ortaya koymuştur.

Bu bulgular, kişisel hijyen uygulamalarının güçlendirilmesinin; bulaşıcı hastalıkların kontrolü, kazaların önlenmesi ve iş gücü verimliliğinin korunması için küresel bir zorunluluk olduğunu göstermektedir.

4. Kişisel Hijyenin Sağlık Üzerindeki Etkileri

4.1. Bulaşıcı hastalıkların yayılımına etkisi

İş yerleri, temas bazlı bulaşıcı hastalıkların hızla yayıldığı ortamlardır. Özellikle COVID-19 sürecinde el hijyeninin, solunum hijyeninin ve yüzey temizliğinin bulaşıcılığı %30–50 oranında azalttığı bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir (Viramgami et al., 2020).

4.2. Kimyasal maddelere maruziyet

Kimyasal maddeler cilt yoluyla emilebilir ve yeterli hijyağır saen sağlanamadığında sistemik sağlık sorunlarına yol açabilir. Bulut & Kaşaracı (2016), ağır sanayide çalışan işçilerin yüzeysel el temizliği yapmaması hâlinde solvent ve yağ maruziyetinin arttırdığı bildirmektedir.

4.3. Gıda kaynaklı riskler

Gıda sektöründe çalışan hijyeni, en kritik kontrol noktalarından biridir. Parlak (2020), personel hijyeninin yetersiz olmasının gıda kaynaklı salgınların temel nedenlerinden biri olduğunu bildirmiştir.

4.1. Bulaşıcı hastalıkların yayılımına etkisi

İş yerleri, aynı ortamın uzun süre paylaşılması nedeniyle temas bazlı bulaşıcı hastalıkların hızla yayılabildiği alanlardır. Özellikle kapalı ortamda çalışanlarda solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal hastalıklar ve deri enfeksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksektir. COVID-19 pandemisi sürecinde, doğru uygulanan el hijyeni, solunum hijyeni ve yüzey temizlik protokollerinin bulaşıcılığı %30–50 oranında azalttığı bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir (Viramgami et al., 2020). Bu nedenle, düzenli el yıkama, maske kullanımı ve tek kullanımlık mendil tercihleri bulaşın engellenmesinde temel uygulamalardır.

4.2. Kimyasal maddelere maruziyet

Kimyasal maddeler yalnızca solunum yoluyla değil, cilt yoluyla da vücuda nüfuz edebilir. Yetersiz kişisel hijyen; solventler, yağlar, ağır metaller ve toksik kimyasalların deri bariyerini aşmasına neden olarak dermatit, alerjik reaksiyonlar, zehirlenmeler ve uzun vadede kanserojen etkilere yol açabilir. Bulut & Kaşaracı (2016), ağır sanayide çalışan işçilerin yüzeysel el temizliği yapmaması hâlinde kimyasal maruziyetin ciddi biçimde arttığını vurgulamaktadır. Ayrıca kirli iş kıyafetlerinin iş dışı alanlara taşınması, hem çalışan hem de yakın çevresi açısından çapraz bulaşma riski oluşturmaktadır.

4.3. Gıda kaynaklı riskler

Gıda sektöründe çalışan hijyeni, HACCP ve benzeri gıda güvenliği yönetim sistemlerinde kritik kontrol noktalarının başında gelmektedir. Yetersiz el ve giysi temizliği, mikroorganizmaların gıdaya bulaşmasına sebep olarak toplum sağlığını tehdit eder. Parlak (2020), personel hijyeninin zayıf olduğu işletmelerde gıda kaynaklı salgınlara daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Ayrıca, mücevher ve takı kullanımının, uzun tırnakların veya eldivenlerin uygunsuz kullanımının kontaminasyonu artırdığı belirtilmektedir.

4.4. Psikososyal ve verimlilik yönü

Hijyen uygulamaları yalnızca fiziksel sağlığı değil, çalışanların psikososyal iyilik hâlini ve iş verimliliğini de etkiler. Temiz bir görünüm ve sağlıklı çalışma alışkanlıkları; özsaygıyı artırır, işe bağlılığı destekler ve devamsızlık oranlarını azaltır (Steer & Langley, 2020). Buna karşılık kötü hijyen koşulları; stres, utanç, motivasyon kaybı ve iş performansında düşüş gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir.

5. Sektörel Uygulamalar

5.2. Sanayi ve metal işleme sektörü

Sanayi ortamlarında yağ, kir ve kimyasal buharlar işçilerin maruziyet seviyelerini artırır. Bulut ve Kaşarcı (2016), kişisel hijyenin zayıf olduğu işletmelerde kaza oranlarının yükseldiğini ifade etmektedir.

5.3. Gemi söküm sektörü

Hasanlı et al. (2023), ağır metal maruziyetinin kişisel hijyen eksikliği ile doğrudan ilişkili olduğunu belirlemiştir. Bu sektörde duş alma, temiz iş kıyafeti kullanma ve yüz temizliği hayati önem taşır.

5.4. Ofis ortamları

Demir & Yıldız (2022), ofislerde temel hijyen eksikliklerinin dahi virüs ve bakteri yayılımına neden olabileceğini göstermiştir.

5.1. Gıda endüstrisi

Gıda üretiminde hijyen eksikliği yalnızca işletmeyi değil toplum sağlığını doğrudan tehdit eder. Tayar (2014) ve Koçak (2015), gıda sektöründe hijyenin üretim güvenliğini belirleyen en kritik değişken olduğunu vurgulamıştır. Mikroorganizma bulaşları, gıda zehirlenmeleri ve salgın hastalıklar çoğu zaman çalışan hijyenindeki aksaklıklardan kaynaklanmaktadır.

Gıda endüstrisinde çalışan hijyeninin etkili olması için:

- Eldiven ve bone kullanımı,
- Sık el yıkama prosedürleri ve uygun dezenfektan seçimi,
- Çapraz bulaşmayı önleyici kuralların uygulanması (temiz-kirli alan ayrımı),
- Düzenli sağlık taramaları ve bulaşıcı hastalık takibi,
- Eğitim ve davranışsal farkındalığın sürekli izlenmesi zorunludur.

5.2. Sanayi ve metal işleme sektörü

Sanayi ortamları; yağ, kir, kimyasal buharlar, metal parçacıkları ve gürültü gibi çeşitli risk faktörlerini bir arada barındırır. Kişisel hijyen eksikliği, cilt hastalıkları ve kimyasal emilim riskini artırırken; yağlı eller veya kirli ekipmanla çalışma iş kazalarını tetikler.

Bulut ve Kaşarcı (2016), kişisel hijyeni düşük seviyede olan metal işleme tesislerinde kaza oranlarının ve maruziyet kaynaklı meslek hastalıklarının daha yüksek olduğunu saptamıştır. Bu sektörde:

- İş bitiminde duş ve yüz temizliği,
- Kirli iş kıyafetlerinin steril ortamlara taşınmaması,
- Solvent temasından sonra uygun temizlik prosedürlerinin uygulanması hayati önem taşır.

5.3. Gemi söküm sektörü

Gemi söküm sektörü, asbest, kurşun, kadmiyum ve yağlı atıklar gibi çoklu tehlikelerin bulunduğu yüksek riskli iş kollarından biridir. *Hasanlı et al. (2023)*, işçilerin kişisel hijyen eksikliğinin ağır metal birikimine ve ciddi solunum sistemi hastalıklarına yol açtığını tespit etmiştir.

Bu sektörde güvenli çalışma için:

- Her vardiya sonunda duş alma,
- Kirli PPE'nin iş dışına çıkarılmaması,
- Tırnak ve saç temizliğine önem verilmesi,
- Solunum koruyucularının doğru kullanımı zorunludur.

5.4. Ofis ortamları

Düşük riskli olarak değerlendirilen ofislerde dahi hijyen eksiklikleri, viral ve bakteriyel enfeksiyonların hızla yayılmasına neden olabilir. Demir & Yıldız (2022), ortak yüzeylerin (klavye, masa, kapı kolu vb.) enfeksiyon zincirinde kritik rol oynadığını göstermiştir.

Bu nedenle ofislerde:

- Düzenli el dezenfeksiyonu,

- Ortak yüzeylerin rutin temizliği,
- Havalandırma ve iç hava kalitesinin iyileştirilmesi,
- Kişisel eşyaların ortak kullanımının kısıtlanması önem taşır.

5.5. Sağlık sektörü

Sağlık çalışanları hem kendi sağlıkları hem de hasta güvenliği açısından kişisel hijyenin en kritik olduğu gruplardan biridir.

- El hijyeni kurallarına uyumun, sağlık hizmeti kaynaklı enfeksiyonları %50'ye kadar azalttığı bildirilmektedir (WHO, 2022).
- Takı ve uzun tırnak kullanımının patojen bulaşını artırdığı kanıtlanmıştır.
- Uygun PPE kullanımı bulaşıcı hastalık riskini belirgin şekilde azaltır.

Bu nedenle sağlık hizmetlerinde hijyen, yalnızca bireysel değil profesyonel etik bir yükümlülük olarak tanımlanmaktadır.

6. İş Hijyeni Ölçümleri ve Yönetmelik

Türkiye’de iş hijyeni ölçümleri, çalışan maruziyetlerinin bilimsel yöntemlerle değerlendirilmesi ve iş sağlığı risklerinin kontrol altına alınması açısından zorunlu bir süreçtir. İş hijyeni ölçümleri; fiziksel (gürültü, titreşim, aydınlatma, ısı), kimyasal (uçucu organik bileşikler, ağır metaller, tozlar) ve biyolojik (bakteri, virüs, küf sporları) tehlikelere yönelik parametreleri kapsar.

Bu ölçümlerin amacı:

- Çalışanların maruz kaldığı riskleri nicel olarak belirlemek,
- Limit değerler ile karşılaştırarak risk seviyesini değerlendirmek,
- Kontrol hiyerarşisine uygun şekilde iyileştirme tedbirlerini planlamak,
- Maruziyetin uzun vadeli sağlık etkilerini izlemek ve önlemek, olarak özetlenebilir.

Türkiye’de iş hijyeni ölçümleri, aşağıdaki mevzuatlar kapsamında yürütülmektedir:

- 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu,
- Çalışanların Sağlık ve Güvenlik Risklerinden Korunmalarına Dair Yönetmelik,
- Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Yönetmeliği,
- Kanserojen ve Mutajen Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Yönetmeliği,
- Gürültü ve Titreşim Yönetmelikleri,
- Tozla Mücadele Yönetmeliği.

Bu yönetmelikler, işverenin risk değerlendirmesi yapmasını, periyodik ölçüm ve izleme faaliyetlerini yürütmesini zorunlu kılar. Ölçüm sonuçları limit değerlerin üzerinde olduğunda iyileştirme faaliyetleri derhâl başlatılmalıdır.

Kılıç (2021), çevresel maruziyet ölçümleriyle kişisel hijyen davranışlarının birlikte analiz edilmesinin daha etkin bir risk yönetimine yol açtığını vurgulamıştır. Çalışanların el temizliği, koruyucu donanım kullanımı ve kıyafet hijyeni, ölçüm sonuçlarının iyileştirilmesinde kritik tamamlayıcı unsurlardır.

Sonuç olarak, iş hijyeni ölçümleri yalnızca teknik bir süreç değil; çalışan odaklı hijyen politikalarıyla desteklendiğinde anlamlı ve sürdürülebilir bir sağlık koruma sistemi hâline gelmektedir.

7. COVID-19 Pandemisinin Hijyen Kültürüne Etkisi

Pandemi, global iş yerlerinde hijyen kültürünü dönüştürmüş ve birçok uygulamayı kalıcı hâle getirmiştir. Viramgami et al. (2020), pandemi döneminde kişisel hijyen farkındalığının mesleki bulaşmayı dramatik biçimde azalttığını göstermektedir.

COVID-19 pandemisi, iş yerlerinde hijyen farkındalığını kalıcı olarak artırmıştır. WHO (2022), pandemi sonrası dönemde işletmelerin hijyen yatırımlarını ortalama %45 oranında artırdığını bildirmektedir.

Pandemi sonrası yeni hijyen yaklaşımları:

- Ofislerde düzenli yüzey dezenfeksiyonu,
- Ortak ekipman kullanımının sınırlandırılması,
- Solunum hijyeni uygulamaları,
- Dijital hijyen (klavye, telefon temizliği) gibi yeni uygulamalardır.

Bu süreç, hijyenin artık yalnızca sağlık sektörü için değil, tüm sektörler için kurumsal bir zorunluluk haline geldiğini göstermiştir.

Pandemi sonrası dönemde birçok işletmede hijyen uygulamalarının kalıcılaştığı; temizlik ve dezenfeksiyon sıklığının artırılması, hijyen eğitimlerinin düzenli hâle getirilmesi, el antiseptiği istasyonlarının yaygınlaştırılması ve solunum hijyeni protokollerinin güçlendirilmesi gibi uygulamaların sürdürüldüğü çeşitli uluslararası raporlarda belirtilmektedir (WHO, 2022; ILO, 2021).

8. Davranışsal Boyut ve Kurumsal Kültür

Hijyen davranışlarının sürdürülebilir olması, yalnızca çalışanın bilgi düzeyi ile değil, kurum kültürü, yönetim yaklaşımı ve örgütsel motivasyon ile ilişkilidir. Güneş et al. (2025), hijyenin kurumsal kültürün olgunluk düzeyinin bir göstergesi olduğunu belirtmektedir.

Çalışanların hijyen davranışlarını etkileyen unsurlar:

- Yönetim desteği,
- Eğitim kalitesi,
- Çalışma yoğunluğu,
- Görsel hatırlatıcılar,
- Gözetim ve geri bildirim mekanizmaları.

9. Ekonomik ve Örgütsel Etkiler

Hijyen uygulamaları işletme ekonomisi açısından somut çıktılar üretir:

- Devamsızlık oranı azalır,
- Üretim süreçlerindeki kayıplar düşer,
- Gıda ve ilaç sektöründe ürün güvenliği artar,
- İşyeri itibarı güçlenir,
- İş kazaları azalır (Parlak, 2020; Güneş et al., 2025).

Hijyen, bu bağlamda işletmenin rekabet gücünü doğrudan etkileyen bir değişkendir.

10. Sonuç ve Öneriler

Bu yazıda, kişisel hijyenin iş sağlığı ve güvenliği açısından kritik önemi kapsamlı bir şekilde ele alınmış; sektörel uygulamalar, pandemi ile birlikte değişen hijyen alışkanlıkları, iş hijyeni ölçüm süreçleri ve kurumsal kültürün rolü birlikte değerlendirilmiştir. İncelenen literatür, kişisel hijyenin yalnızca bireysel bir davranışlar bütünü olarak değil, iş yerlerinde sürdürülebilirlik, verimlilik ve çalışan sağlığını doğrudan etkileyen stratejik bir konu olarak görülmesi gerektiğini göstermektedir. Hijyen eksikliği, hem meslek hastalıklarının artmasına hem de üretim süreçlerinin aksamasına yol açarak işletme performansını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle iş yerlerinde etkili hijyen politikalarının geliştirilmesi, çalışanların düzenli olarak eğitilmesi ve maruziyet seviyelerinin iş hijyeni ölçümleriyle kontrol altında tutulması gerekmektedir.

Uzun vadeli başarı için hijyen uygulamalarının davranışsal yönünün desteklenmesi; çalışan katılımını, yönetsel desteği ve kurumsal kültürün hijyen odaklı yapılandırılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu iki boyutun birlikte yönetilmesi, hem mevcut sağlık risklerini azaltmakta hem de çalışanların refahını ve motivasyonunu artırarak iş gücü kayıplarının önüne geçmektedir. Sonuç olarak, iş hijyeni ve kişisel hijyenin bütünleşik bir yaklaşımla ele alınması, daha güvenli, sağlıklı ve yüksek performanslı çalışma ortamlarının oluşturulmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynakça

1. Bal, C., & Ede, Y. (2018). The Importance of Occupational Hygiene in Occupational Safety and Health Practices. *Turkish Journal of Life Sciences*, 3(2), 282–286.
2. Bulut, Ö., & Kaşarcı Hakan, A. (2016). İş Sağlığı ve Güvenliği Penceresinden Hijyen ve İş Hijyeni. *8th International Conference Safety and Health, Turkey*.
3. Demir, A., & Yıldız, S. (2022). İşyerlerinde hijyen uygulamaları ve çalışan sağlığına etkileri: Bir inceleme. *Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, 6(2), 45–59.
4. Erdoğan, E., & Genç, K. G. (2023). İş Sağlığı ve Güvenliği Profesyonellerinin Temel Sorunları. *Bilgi Sosyal Bilimler Dergisi*, 25(1), 57–93.
5. Güneş, E., Gökcan, A., Arslan, H., ... Özbey, F. (2025). İş Sağlığı ve Güvenliği ile İş Hijyeni İlişkisinin SWOT Analizi Üzerine Örnek Bir Araştırma. *Sosyal Güvence*, 27, 1577–1594.
6. Hasanlı, Y. S., Ergüden Kendirlinan, Ş., & Türk, M. (2023). Bir Gemi Söküm İşçisi Örneği ile İş Hijyeninin Önemi ve Nedensellik İlişkisi Kurmanın Zorlukları. *STED*, 32(3), 238–242.
7. İş Hijyeni Ölçüm, Test ve Analizleri Hakkında Yönetmelik. (2023). T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Resmî Mevzuat.
8. Koçak, N. (2015). *Yiyecek ve İçecek İşletmelerinde Gıda ve Personel Hijyeni* (3. Baskı). Detay Yayıncılık.
9. Kılıç, E. (2021). Endüstriyel işyerlerinde hijyen yönetimi ve iş hijyeni ölçümleri. *Çalışma ve Toplum Dergisi*, 69, 231–250.
10. Yamak, H. (2025). İş Sağlığı ve Güvenliği Kurulları, Çalışma Ortamı Gözetimi, İş Hijyeni, İşyeri Temizliği ve Düzeni. OMÜ Havza MYO Ders Sunumu. Erişim Tarihi: 04.10.2025.
11. Parlak, T. (2020). Gıda Ürünleri Üretiminde Hijyen Kavramına Farklı Bir Bakış. *OHS Academy*, 3(2), 73–101.
12. Steer, C., & Langley, C. (2020). The hazardous work environment: The occupational hygiene challenge. In *Principles of Occupational Health and Hygiene* (pp. 1–26). Routledge.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Hijyen Eğitimi Mevzuatı.
14. Tayar, M. (2014). *Gıda Endüstrisinde Hijyen ve Sanitasyon*. Dora Yayıncılık.

15. Viramgami, A., Pagdhune, A., Sarkar, K., & Balachandar, R. (2020). Occupational health and safety practices at workplace during COVID-19 pandemic. *Journal of Comprehensive Health*, 8(2), 77–82.
16. Balkır, Z. G. & Balkır Gülen, B. (2022). İş Sağlığı ve Güvenliğinde İş Hijyenini Korumak. *Atlas 9th International Social Sciences Congress*, 433–441.
17. ILO (2021). *Occupational Safety and Health Policy Guidelines*. Geneva: International Labour Organization.
18. WHO (2022). *Workplace Infection Prevention and Control Guidance*. Geneva: World Health Organization.

12. Bölüm

Tetanoz Hastalığı Ve İş Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi

Sevilay CANSIZ¹

Aslı Ece ACAR FİLİZCİ²

Dilek ÖZTAŞ³

Gerçek BUDAK⁴

Ergün ERASLAN⁵

Özet

Tetanoz, *Clostridium tetani* adlı bakterinin sebep olduğu akut ve potansiyel olarak ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır. Toprak, toz ve hayvan dışkısında yaygın olarak bulunan bu bakteri, genellikle açık yaralar veya delinmeler yoluyla vücuda girer. Bakterinin ürettiği tetanospazmin adlı nörotoksin sinir sistemine etki ederek kas spazmlarına, sertliğe ve solunum güçlüğüne yol açar. Bu makalede tetanoz hastalığının etkeni, patogenezi, epidemiyolojisi, aşılama oranları ve iş sağlığı açısından önemi değerlendirilmiştir. Ayrıca Türkiye ve dünyadan elde edilen güncel veriler ışığında erişkin bağışıklama programlarının güçlendirilmesine yönelik öneriler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tetanoz, *Clostridium tetani*, Aşı, İş Sağlığı, Bağışıklama

1. Giriş

Tetanoz, insanlık tarihinin bilinen en eski ve en ölümcül bakteriyel enfeksiyonlarından biridir. Hastalığın etkeni olan *Clostridium tetani*, çevrede yaygın olarak bulunan, gram pozitif ve spor oluşturan bir bakteridir. Bu mikroorganizma, anaerobik koşullarda toksin üreterek sinir sisteminde geri

¹ Sevilay CANSIZ, İş Sağlığı ve Güvenliği Yüksek Lisans Öğrencisi, Ankara, Türkiye ORCID:0009-0005-0332-0821, sevilay@zerisg.com.tr

² Dr. Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, İş Sağlığı ve Güvenliği, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-2323-7655, aslieceacar@gmail.com

³ Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-8687-7238, doztas@aybu.edu.tr

⁴ Doç. Dr. Gerçek BUDAK, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Engineering, Industrial Engineering, ORCID: 0000-0003-3209-0875, gbudak@aybu.edu.tr

⁵ Prof. Dr. Ergün ERASLAN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, ORCID:0000-0002-5667-0391, eraslan@aybu.edu.tr

dönüşü olmayan hasarlara neden olur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, yetersiz bağışıklama programları ve aşı farkındalığının düşük olması nedeniyle tetanoz hâlen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Doğan et al., 2023; Seyman, Öztürk, Kaya & Yıldız, 2022).

Tetanozun bulaşması genellikle kontamine toprak, paslı metal, hayvan dışkısı veya yaralanma sonucu oluşan açık deri lezyonları aracılığıyla gerçekleşir. Sporların çevresel dirençlerinin yüksek olması, bakterinin uzun süre canlı kalmasına olanak tanır. Bu nedenle, özellikle tarımsal faaliyetlerin yoğun olduğu bölgelerde ve gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon riski oldukça yüksektir (Vitale, Giuffrida, Rizzo & Bianchi, 2024).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, küresel aşılamadaki ilerlemelere rağmen her yıl binlerce tetanoz vakası bildirilmektedir. Bu durum, aşılama oranlarındaki bölgesel farklılıkların, hatırlatma dozlarının eksikliğinin ve erişkin bağışıklığının sürdürülememesinin hâlâ önemli bir sorun olduğunu göstermektedir (Rahman et al., 2023). Türkiye özelinde bakıldığında ise, Genişletilmiş Bağışıklama Programı ile çocukluk çağı aşılamalarında başarı sağlanmış olsa da, erişkin nüfusun büyük bir kısmında antikor düzeylerinin koruyucu seviyenin altında olduğu bildirilmektedir (Sayar, Doğan & Kara, 2022).

Tetanozun tamamen aşıyla önlenabilir bir hastalık olmasına karşın, sürdürülebilir bağışıklığın sağlanamaması ve özellikle riskli meslek gruplarında farkındalık eksikliği, bu hastalığın hâlen küresel ölçekte önemini koruduğunu ortaya koymaktadır.

2. Tetanozun Etkeni ve Patogenezi

Tetanozun etkeni, doğada yaygın bulunan *Clostridium tetani* adlı zorunlu anaerob, gram pozitif ve spor oluşturan bir bakteridir. Mikroskop altında davul tokmağı şeklinde görülen bu bakteri, terminal konumdaki dayanıklı sporları sayesinde çevresel koşullara uzun süre direnç gösterebilir (Doğan et al., 2023; Yu, Lin, Zhao & Wei, 2024). Sporlar, toprakta ve hayvan dışkısında onlarca yıl canlı kalabilir ve genellikle derin kesikler, delinme yaraları veya steril olmayan doğum koşulları aracılığıyla vücuda girer.

Oksijensiz ortamlarda bakterinin vejetatif formu aktive olur ve hastalığın klinik tablosundan sorumlu tetanospazmin adlı nörotoksin üretilir (Kolsuz, Güllü, Karahan Koçer & Ergönül, 2025). Bilinen en güçlü biyolojik toksinlerden biri olan tetanospazmin, periferik sinir uçlarından merkezi sinir sistemine taşınarak GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin salınımını engeller (Seyman, Öztürk, Kaya & Yıldız, 2022). Bunun sonucu

olarak motor nöronlarda sürekli uyarım meydana gelir ve istemsiz kas kasılmaları oluşur.

Kas spazmları genellikle çene ve boyun kaslarında başlar (“trismus”) ve ilerleyen dönemde tüm vücuda yayılabilir. Şiddetli olgularda omurga arkaya doğru eğilir (“opisthotonus”), otonom sistem tutulumu ise taşikardi, terleme ve hipertansiyonla kendini gösterebilir (Yu et al., 2024).

Patogeneizde bakterinin kendisinden çok salgıladığı toksin belirleyicidir. Toksin miktarı ve bireyin bağışıklık düzeyi hastalığın şiddetini etkiler. Daha önce aşılınmış bireylerde oluşan antikorlar toksini nötralize ederek hastalığı önleyebilir (Rahman et al., 2023). Dolayısıyla düzenli aşılama, tetanozun biyokimyasal düzeyde gelişimini engelleyen temel koruyucu mekanizmadır.

Tetanozun patogenezi bakterinin doğrudan doku hasarından ziyade, nörotoksinin sinir sistemi üzerindeki geri dönüşsüz etkilerine dayanır. Sporların çevresel direnci ve toksinin yüksek biyolojik gücü nedeniyle hastalık, modern aşılama stratejilerine rağmen küresel düzeyde önemini korumaktadır (Kolsuz & Ergönül, 2025).

3. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

Tetanozun kuluçka süresi genellikle 4 ila 14 gün arasında değişmekle birlikte, enfeksiyonun giriş yeri ve spor yüküne göre 3 ila 21 güne kadar uzayabilir. Kısa kuluçka süresi genellikle daha ağır seyirle ilişkilidir (Kolsuz, Güllü, Karahan Koçer & Ergönül, 2025). Hastalığın klinik bulguları, bakterinin kendisinden çok salgıladığı nörotoksin olan tetanospazminin sinir sistemi üzerindeki etkilerinden kaynaklanır.

En karakteristik belirti, çene kaslarının kasılması sonucu oluşan trismus ya da “çene kilitlenmesi”dir. Bunu yüz kaslarının kasılmasıyla ortaya çıkan risus sardonicus ifadesi ve sırt kaslarının sertleşmesi izler. Şiddetli olgularda kas spazmları tüm vücuda yayılır ve omurganın arkaya eğilmesiyle karakterize opisthotonus gelişebilir (Yu, Lin, Zhao & Wei, 2024). Otonom sinir sistemi tutulumu, taşikardi, hipertansiyon, terleme ve ateş gibi sistemik bulgulara yol açar; solunum kaslarının etkilenmesi ise mortalitenin en önemli nedenidir (Rahman et al., 2023).

Tetanoz, klinik olarak jeneralize, lokalize, sefalik ve neonatal olmak üzere dört formda görülür. En sık rastlanan jeneralize form, yaygın kas sertliğiyle seyreder; neonatal tetanoz ise steril olmayan doğum koşullarında ortaya çıkar ve yüksek ölüm oranına sahiptir (Seyman, Öztürk, Kaya & Yıldız, 2022).

Tanı, büyük ölçüde klinik değerlendirmeye dayanır. *C. tetani*’nin laboratuvar izolasyonu zordur ve negatif sonuç hastalığı dışlamaz. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü, tanıda klinik bulguların esas alınmasını önermektedir. Hastanın

yaralanma öyküsü, aşı durumu ve karakteristik kas spazmları temel kriterlerdir. Laboratuvar destekli yöntemler, özellikle PCR testi veya yara kültürüyle toksin genlerinin saptanması için kullanılabilir (Kolsuz & Ergönül, 2025).

Tetanoz tanısında en önemli unsur erken farkındalıktır. Gecikmiş tanı, toksinin sinir sisteminde geri dönüşsüz hasara yol açma riskini artırır. Bu nedenle hızlı klinik değerlendirme ve uygun yoğun bakım yönetimi mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir.

4. Epidemiyoloji ve Risk Grupları

Tetanozun görülme sıklığı, toplumların bağışıklama düzeyiyle yakından ilişkilidir. Aşılama oranlarının düşük olduğu bölgelerde hastalık daha yaygın ve ölüm oranları yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tetanoz, özellikle düşük gelirli ülkelerde hâlen önemli bir mortalite nedenidir (Rahman et al., 2023). Her yıl dünya genelinde yaklaşık 60.000 vaka bildirilmektedir; bu vakaların büyük bölümü Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya'da görülmekte, ölüm oranları gelişmiş ülkelerde %10'un altındayken gelişmekte olan bölgelerde %50'ye ulaşmaktadır.

Küresel insidans, 1970'lerden itibaren yürütülen aşılama programlarıyla azalmıştır; ancak yaşlı bireylerde ve düşük gelirli toplumlarda bağışıklığın sürdürülmesinde hâlen güçlük yaşanmaktadır (Vitale, Giuffrida, Rizzo & Bianchi, 2024; Ono, Tanaka & Fujimoto, 2025). Türkiye'de tetanoz aşılması 1937'de başlamış, 1985'te Genişletilmiş Bağışıklama Programı ile ulusal standart hâline gelmiştir (Sayar, Doğan & Kara, 2022). Çocukluk çağı aşılmasıyla hastalık neredeyse ortadan kalkmış olsa da erişkin bağışıklamasında süreklilik sağlanamamıştır (Kolsuz & Ergönül, 2025).

Araştırmalar, 50 yaş üzeri bireylerde tetanoz antikor düzeylerinin koruyucu sınırın altında olduğunu ve erişkinlerin yalnızca üçte birinde yeterli bağışıklık bulunduğunu göstermektedir (Doğan et al., 2023; Rahman et al., 2023). En yüksek risk grupları; tarım, inşaat, veterinerlik ve sağlık sektörlerinde çalışan bireylerdir. Bu gruplarda açık yara, delinme ve kontamine materyalle temas sık görülür (Vitale et al., 2024; Tosun et al., 2021). Ayrıca sağlık çalışanlarının aşılama oranları genel olarak yüksek olsa da, genç personel ve hemşirelerde oran düşüktür (Seyman et al., 2021).

Tetanozun epidemiyolojik dağılımı sosyoekonomik yapı, sağlık sistemi ve aşılama politikalarının sürdürülebilirliğiyle doğrudan bağlantılıdır. Türkiye, çocukluk dönemi aşılmasında başarı sağlamış olsa da, erişkin bağışıklığının sürekliliği ve kayıt sistemlerinin bütünlüğü açısından gelişmeye ihtiyaç duymaktadır.

5. Tetanoz Aşısı ve Bağışıklama Programları

Tetanoz aşısı; çocukluk çağında uygulanan primer seri ve erişkin yaşamı boyunca 10 yılda bir tekrarlanan rapel dozlarla bağışıklık sağlar. Türkiye’de ulusal program kapsamında, primer seriyi takiben 18–23 ay, 6 yaş ve 13 yaşta rapel dozlar uygulanır; buna ek olarak gebelikte (yenidoğan tetanozunun önlenmesi amacıyla) ve askerlikte ek doz stratejileri mevcuttur (Seyman ve ark., 2021; Sayar, Doğan & Kara, 2022). Erişkinlerde en az bir kez Tdap (boğmaca bileşenli) uygulaması ve ardından Td ile 10 yılda bir hatırlatma, hem bireysel korumayı hem de toplum bağışıklığını güçlendirir (Seyman ve ark., 2021).

Yara profilaksisi algoritmalarında, yaranın türü (temiz-künt vs. kontamine-derin) ve son rapel zamanı birlikte değerlendirilir; aşısızlarda veya ≥ 10 yıl önce aşıllılarda rapel önerilir, yüksek riskli yaralarda tetanoz immün globulini (TIG) endikasyonu gündeme gelir (Kolsuz & Ergönül, 2025). Türkiye’de Aşı Takip Sistemi (VTS) 2016’dan beri soğuk zincir ve stok yönetimiyle birlikte aşı kayıtlarının elektronik izlenmesini sağlar; ancak işyeri/eczane uygulamalarının bütünüyle entegrasyonu henüz tamamlanmadığı için gereksiz tekrarlayan aşı sorunu devam edebilmektedir (Tosun ve ark., 2021).

Küresel ölçekte çocukluk çağı kapsayıcılığı artmış olsa da erişkin hatırlatma dozlarındaki aksamalar, ileri yaş ve riskli mesleklerde antikor titrelerinin koruyucu düzeyin altına düşmesine yol açmaktadır (Vitale ve ark., 2024; Rahman ve ark., 2023). Bu nedenle, düzenli rapel, kayıt bütünlüğü ve yaralanma temelli profilaksi üçlüsü, tetanoz kontrolünde temel payandalardır.

6. İş Sağlığı Açısından Tetanoz Riski

Tetanoz, doğrudan bulaşma özelliği olmayan ancak çevresel maruziyet yoluyla gelişen bir hastalık olması nedeniyle, özellikle tarım, inşaat, sanayi, veterinerlik ve sağlık hizmetleri gibi iş kollarında çalışan bireyler için önemli bir mesleki risk oluşturur. Bu sektörlerde çalışan kişiler, toprak, paslı metal, hayvansal atık ve organik materyalle sürekli temas hâlinindedir. Bu temas, özellikle delici-kesici yaralanmalar, yabancı cisim batmaları, hayvan ısırıkları veya enfekte yaralar aracılığıyla *Clostridium tetani* sporlarının vücuda girişine zemin hazırlar (Vitale, Giuffrida, Rizzo & Bianchi, 2024).

Tarımsal alanda çalışan işçiler, kirli çevre koşulları, kişisel koruyucu donanım eksikliği ve düşük bağışıklık farkındalığı nedeniyle en riskli gruplar arasında yer alır. Vitale ve ark. (2024) tarafından yapılan 10 yıllık retrospektif bir çalışmada, tarım işçilerinin yalnızca %40’ının koruyucu antikor düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Benzer biçimde, Türkiye’de yürütülen saha araştırmaları, çiftçilerin düzenli sağlık muayenelerine katılmadığını, aşı kayıtlarının çoğunlukla eksik olduğunu ve birçok işçinin son tetanoz aşısını ne

zaman yaptırdığını bilmediğini göstermektedir (Yeşiltepe & Karadağ, 2022). Bu durum, kırsal kesimde sağlık hizmetlerine erişim zorluğunun ve iş sağlığı uygulamalarının sınırlı olmasının bir yansımasıdır.

Sanayi sektöründe çalışan işçilerde tetanoz riski, üretim alanlarında yaşanan kesici-delici yaralanmalar ve kimyasal yanıklarla doğrudan ilişkilidir. Tosun ve ark. (2021) tarafından yapılan araştırmada, Türkiye’de birçok sanayi işletmesinde aşı kayıt sistemlerinin yetersizliği nedeniyle çalışanların aynı doz aşırıya birden fazla kez yaptırdıkları, buna karşılık bazı çalışanların hiç aşılanmadığı tespit edilmiştir. Bu dengesizlik, hem aşı israfına hem de yetersiz bağışıklık gelişimine neden olmaktadır. Yazarlar, bu sorunun çözümü için Aşı Takip Sistemi (VTS)’nin eczaneler ve işyerleriyle entegre edilmesi gerektiğini önermektedir.

Sağlık sektörü çalışanları da tetanoz açısından özel bir risk grubudur. Özellikle acil servis, cerrahi, diş hekimliği ve laboratuvar gibi birimlerde çalışanlar, kan, doku veya biyolojik materyal ile doğrudan temas hâlinde. Seyman ve ark. (2021) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, Türk sağlık çalışanlarının %78,5’inin son 10 yılda tetanoz aşısı olduğu bildirilmiştir. Ancak hemşireler, temizlik personeli ve 30 yaş altı çalışanlar arasında bu oran anlamlı biçimde daha düşüktür. Ayrıca aynı araştırma, sağlık çalışanlarının aşılama konusunda olumlu tutuma sahip olmalarına rağmen, bu tutumun davranışa yeterince yansımadığını göstermiştir. Bu bulgu, bilgi ve farkındalık düzeyinin yüksek olmasının, koruyucu davranış geliştirmek için tek başına yeterli olmadığını ortaya koymaktadır.

İş sağlığı ve güvenliği perspektifinden bakıldığında, tetanozun kontrolü yalnızca aşılama ile değil, aynı zamanda risk değerlendirmesi, eğitim ve yaralanma sonrası profilaksi protokolleri ile mümkündür (Kayabek & Çevik, 2022). İşyerlerinde, özellikle metal ve inşaat sektörlerinde, tetanoz profilaksisine ilişkin protokoller çoğu zaman yazılı değildir veya güncellenmemiştir. Oysa risk temelli yaklaşım, her çalışan için aşı geçmişi takibinin yapılmasını, yeni işe girenlerde Tdap veya Td rapel dozlarının kontrolünü ve 10 yıllık periyotlarla hatırlatma yapılmasını gerektirir (Kolsuz & Ergönül, 2025).

İşyeri hekimleri ve iş güvenliği uzmanları, çalışanların aşı durumunu düzenli olarak gözden geçirmeli, riskli birimlerde çalışan personelin kayıtlarını dijital olarak izlemelidir. Bunun yanı sıra, yaralanma sonrası yönetim algoritmaları (örneğin: yara tipi, son aşı zamanı, immünizasyon durumu ve immün globulin endikasyonu) standart hâle getirilmelidir. Bu uygulamaların düzenli denetimi, yalnızca tetanoz değil, diğer biyolojik ajan kaynaklı hastalıkların da önlenmesinde etkilidir (Şenol & Sunman, 2022).

Tetanozun mesleki bir hastalık olarak değerlendirilmemesi, birçok ülkede vaka bildirim sistemlerini zayıflatmaktadır. Oysa hastalığın meslekle ilişkilendirilmesi, hem kayıt bütünlüğünü sağlar hem de tazminat ve önleme programlarının geliştirilmesine olanak tanır. Bu açıdan, tetanozun “meslekle ilişkili bulaşıcı hastalık” sınıfına alınması, özellikle gelişmekte olan ülkelerde iş sağlığı politikalarının güçlendirilmesine katkı sağlayabilir (Rahman et al., 2023).

Tetanozun iş sağlığı açısından önlenmesi, yalnızca bireysel bağışıklama değil, kurumsal düzeyde sürekli eğitim, sistematik kayıt ve denetim mekanizmaları gerektirir. İşyerlerinde aşı takip sistemlerinin dijitalleştirilmesi, yaralanma bildirim kültürünün güçlendirilmesi ve her risk grubuna uygun koruyucu protokollerin geliştirilmesi, hastalığın mesleki yükünü önemli ölçüde azaltacaktır.

7. Aşılama Tutumları ve Güncel Sorunlar

Tetanozun önlenmesinde en etkili araçlardan biri olan aşılama, yalnızca sağlık politikalarının değil, bireylerin tutum ve davranışlarının da bir yansımasıdır. Araştırmalar, sağlık çalışanlarının ve toplumun genelinde aşıya yönelik tutumların genellikle olumlu olduğunu, ancak bu olumlu yaklaşımın her zaman uygulamaya yansımadığını göstermektedir (Yu, Lin, Zhao & Wei, 2024). Özellikle iş yükü, zaman kısıtlılığı ve aşı kaydı takibindeki zorluklar, sağlık çalışanlarının düzenli rapel dozlarını aksatmalarına yol açmaktadır.

Aşılama davranışını etkileyen faktörler arasında bilgi eksikliği, risk algısının düşük olması, yanlış inanışlar ve toplumsal önyargılar yer almaktadır. Düşük gelirli veya kırsal bölgelerde yaşayan bireylerde sağlık merkezlerine ulaşım güçlüğü, ekonomik engeller ve aşıya dair yanlış bilgilendirme, bağışıklama oranlarını düşürmektedir (Chen, Zhang & Li, 2025). Çin’de yapılan bir çalışmada, tetanoz aşısına yönelik “gereksiz” veya “riskli” algısının özellikle yaşlı bireylerde yaygın olduğu, bu algının toplumda aşı tereddüdünü artırdığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, bazı ülkelerde dini veya kültürel inanışlar, aşı kabulünü olumsuz etkileyen ek faktörler arasında yer almaktadır.

Türkiye’de yapılan araştırmalar, sağlık personelinin aşıya yönelik bilgi düzeyinin yüksek olmasına rağmen, uygulama oranlarının istenen düzeyde olmadığını ortaya koymuştur. Seyman ve ark. (2021) çalışmasında, sağlık çalışanlarının %95’inin aşılamaı gerekli bulduğu, ancak yalnızca %78’inin son 10 yıl içinde tetanoz aşısı yaptırdığı belirlenmiştir. Bu fark, bilgi-davranış uçurumunun tipik bir örneğini oluşturmaktadır.

Tetanoz aşısına ilişkin tutumlar genel olarak olumlu olsa da, toplumsal düzeyde sürdürülebilir bağışıklık için yalnızca bilgi değil, davranışsal

farkındalık ve sistematik takip mekanizmaları da gereklidir. Aşı tereddüdünü azaltmaya yönelik hedefe özel iletişim stratejileri, toplumsal güveni artırarak bağışıklama programlarının etkinliğini güçlendirecektir.

8. Tartışma

Küresel düzeyde tetanoz insidansı, aşılama programlarının yaygınlaşmasıyla önemli ölçüde azalmıştır; ancak bu azalma hastalığın tamamen ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir. Erişkin nüfusta bağışıklığın sürdürülememesi, tetanozun sessiz bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını korumasına yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verileri, düşük ve orta gelirli ülkelerde hatırlatma dozlarının yetersizliği nedeniyle her yıl binlerce yeni vaka görüldüğünü göstermektedir (Rahman et al., 2023). Bu durum, yalnızca aşılama altyapısının değil, farkındalık ve kayıt sistemlerinin de güçlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Türkiye’de çocukluk çağı bağışıklama oranları yüksek olmakla birlikte, erişkin aşılamasında benzer bir başarıdan söz etmek zordur. Sayar, Doğan ve Kara (2022) tarafından yapılan çalışmada, erişkinlerin önemli bir kısmında koruyucu antikör düzeyinin yetersiz olduğu, özellikle 50 yaş üstü bireylerde bağışıklığın belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, tetanozun “unutulmuş bir enfeksiyon” değil, erişkin aşılamasındaki boşluklar nedeniyle yeniden gündeme gelebilecek bir tehdit olduğunu göstermektedir.

İş sağlığı açısından tetanozun önlenmesi yalnızca bireysel aşılamayla değil, kayıt sistemleri, eğitim ve denetim mekanizmalarıyla mümkündür (Kolsuz & Ergönül, 2025). İş kazalarının sık yaşandığı sektörlerde aşı kayıtlarının izlenmemesi, hem bireysel hem kurumsal risk yaratmaktadır. Aşı Takip Sistemi (VTS) bu süreci dijital olarak desteklese de sistemin yalnızca sağlık kurumlarıyla sınırlı olması, işyeri uygulamalarında denetim eksikliğine neden olmaktadır (Tosun et al., 2021).

Gereksiz tekrarlanan aşılamalar, hem ekonomik kayıplara hem de toplumda aşı güveninin zedelenmesine yol açabilir. Bu nedenle, işyeri kayıtlarının merkezi sistemle bütünleştirilmesi, mesleki bağışıklama politikalarının güncellenmesi ve davranış temelli eğitimlerle farkındalığın artırılması gereklidir (Seyman et al., 2021). Tetanozla mücadelede sürdürülebilir başarı; düzenli kayıt, denetim, eğitim ve dijital entegrasyon politikalarının eşgüdümüyle mümkündür.

9. Sonuç ve Öneriler

Tetanoz, günümüzde hâlen önlenabilir enfeksiyon hastalıkları arasında yer almakta olup, erişkin bağışıklığının sürekliliği sağlanmadıkça halk sağlığı

açısından tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Çocukluk dönemi aşılamları sayesinde neonatal tetanoz büyük oranda ortadan kalkmış olsa da, yetişkinlerde hatırlatma dozlarının düzensiz uygulanması sonucu bağışıklığın zayıfladığı ve özellikle riskli meslek gruplarında yeniden vaka artışlarının gözlenebileceği bildirilmektedir (Kolsuz & Ergönül, 2025). Türkiye’de bağışıklama altyapısı güçlü olmasına rağmen, erişkin aşılması konusunda kayıt sistemleri, denetim mekanizmaları ve davranışsal farkındalık açısından önemli eksiklikler bulunmaktadır. Bu nedenle tetanozun önlenmesi yalnızca bireysel bilinçlenme ile değil, kurumsal koordinasyon ve disiplinler arası iş birliğiyle mümkündür. Erişkin bağışıklığı politikasının güçlendirilmesi, 10 yılda bir rapel doz uygulamasının sistematik hâle getirilmesi, işyeri ve sanayi çalışanlarının aşı kayıtlarının Aşı Takip Sistemi (VTS) ile entegre edilmesi ve böylece mükerrer ya da eksik aşılamların önüne geçilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca sağlık çalışanlarının düzenli eğitimlerle güncel bilgiye erişimi, toplumun genelinde farkındalık yaratılmasına katkı sağlayacaktır. Özellikle kırsal bölgelerde mobil eğitim kampanyalarının yürütülmesi, aşı tereddüdünün azaltılması açısından etkili bir strateji olabilir. Sağlık çalışanlarının rol model olarak düzenli aşılanmaları, hem mesleki etik açıdan hem de toplumda güvenin artırılması bakımından kritik öneme sahiptir. Sonuç olarak, tetanozun tamamen ortadan kaldırılabilmesi; düzenli aşı uygulamaları, kayıt bütünlüğü, eğitim faaliyetleri ve kurumlar arası etkin iş birliğiyle mümkündür.

Kaynakça

- Chen, X., Zhang, L., & Li, H. (2025). Current status and influencing factors of vaccine hesitancy in China: Perceptions and concerns regarding the tetanus vaccine. *China CDC Weekly*, 7(13), 335–341.
- Doğan, A., Karaca, A., Ahmed, Y., & Hassan, M. (2023). Mogadişu, Somali’de sağlık çalışanlarında tetanoz aşılmasının değerlendirilmesi. *Journal of Vaccination Studies*, 12(3), 45–52.
- Kayabek, İ., & Çevik, C. (2022). Sağlık çalışanlarında iş yeri risk faktörleri ve korumaya ilişkin bir derleme. *Ordu University Faculty of Health Sciences Journal of Nursing*, 5(2), 45–57.
- Kolsuz, S., Güllü, D., Karahan Koçer, D., & Ergönül, Ö. (2025). Erişkin tetanoz hastalarında risk faktörleri ve aşının önleyici rolü. *International Journal of Infectious Diseases*, 144, 55–62.
- Kolsuz, S., & Ergönül, Ö. (2025). Tetanus immunization gaps among adults in occupational settings: A public health concern. *International Journal of Public Health*, 70(2), 115–123.
- Ono, S., Tanaka, K., & Fujimoto, Y. (2025). Tetanus toxoid vaccination rates among trauma patients in Japan. *Vaccine*, 43(2), 257–263.
- Rahman, M., Chowdhury, R., Alam, S., & Hossain, M. (2023). Occupational exposure and tetanus immunity among industrial workers: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 23(1), 1142.
- Sayar, M. S., Doğan, A., & Kara, H. (2022). Sağlık çalışanlarında tetanoz aşılması: Türkiye’de kesitsel bir çalışma. *Journal of Infection in Developing Countries*, 16(11), 1705–1713.
- Seyman, D., Öztürk, M., Kaya, F., & Yıldız, H. (2022). Türkiye’de sağlık personelinin tetanoz bağışıklığına ilişkin tutumu ve aşılama oranı. *Turkish Journal of Infection*, 36(2), 101–107.
- Şenol, V., & Sunman, G. (2022). Üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde iş kazaları ve mesleki risk faktörleri farkındalığının değerlendirilmesi. *Journal of Occupational Health and Safety Studies*, 4(2), 78–89.
- Tosun, S., Erkan, H., Özkan Özdemir, H., Arı, A., & Apak, M. (2021). Sanayi işyerlerinde çalışan işçilerin kontrolsüz ve gereksiz tetanoz aşılama sorunu çözülebilir mi? *Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials*, 10(45).
- Vitale, E., Giuffrida, S., Rizzo, G., & Bianchi, M. (2024). Tarım işçilerinde tetanoz aşılması: 10 yıllık seroprevalansın retrospektif analizi. *Vaccines*, 12(12), 1363.

- Yeşiltepe, A., & Karadağ, G. (2022). Ziraat odasına bağlı çiftçilerin karşılaştıkları tehlike ve risklerin sağlık algısına etkisi. *Journal of Agricultural Health Studies*, 8(1), 23–32.
- Yu, J., Lin, H., Zhao, Q., & Wei, L. (2024). Trends and hospitalization outcomes of tetanus cases: A multicenter retrospective observational study. *Risk Management and Healthcare Policy*, 17, 1283–1295.

13. Bölüm

İşyerinde Sağlık Gözetimi

Şahin Sanlı¹

Aslı Ece ACAR FİLİZCİ²

Dilek ÖZTAŞ³

Ergün ERASLAN⁴

1. Giriş

İş yerinde sağlık gözetimi çalışanların ruhsal sosyal ve bedensel yönden tam bir iyilik halinde çalışmalarını sağlamak ve meslek hastalıklarını önlemek amacıyla yürütülen sistematik bir süreçtir. Bu süreç yalnızca hastalıkların tanısı veya tedavisi ile sınırlı olmayıp önleyici tıp ilkeleri çerçevesinde çalışanı merkeze alan bir koruma ve geliştirme yaklaşımını benimser.

Sağlık gözetimi iş yerlerindeki risk faktörlerinin çalışan sağlığı üzerindeki olası etkilerinin sürekli olarak izlenmesi, değerlendirilmesi ve kontrol edilmesi faaliyetlerini kapsar. Böylece işyerinde var olan veya ortaya çıkabilecek sağlık tehlikelerini erken dönemde saptanabilir gerekli önlemler alınarak kalıcı sağlık sorunlarının oluşması engellenebilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSO) ve Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) tarafından yapılan tanımlarda da vurgulandığı üzere “sağlık” yalnızca hastalık veya sakatlığın bulunmaması değil, ruhsal, fiziksel ve sosyal açıdan tam bir iyilik halidir. Bu yaklaşım iş sağlığı alanında yürütülen her türlü gözetim faaliyetinin temel dayanağını oluşturur.

İşyerinde sağlık gözetimi, çalışma ortamı gözetimi ile bütüncül bir yapıya sahiptir. Çalışma ortamı gözetimi; işin yürütümünde ortaya çıkan biyolojik, fiziksel, ergonomik, kimyasal ve psikososyal risklerin belirlenmesi, ölçülmesi ve kontrol edilmesini kapsarken; sağlık gözetimi doğrudan çalışanın bu risklere verdiği biyolojik ve fizyolojik yanıtların değerlendirmesini içerir. İki süreç

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, İş Sağlığı ve Güvenliği, ORCID:0009-0007-2880-8000

sahin_sanli@hotmail.com

² Dr. Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, Occupational Health and Safety, Ankara, Turkey, ORCID:0000-0002-2323-7655, aslieceacar@gmail.com

³ Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey, ORCID:0000-0002-8687-7238, doztas@aybu.edu.tr

⁴ Prof. Dr. Ergün ERASLAN, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Institute of Science, Department of Occupational Health and Safety, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-5667-0391, eraslan@aybu.edu.tr

birlikte yürütülmediğinde iş sağlığı hizmetleri yalnızca kâğıt üzerinde kalmakta, uygulamada etkin bir koruma sağlamamaktadır.

Türkiye’de iş yerlerinde sağlık gözetimi 6331 sayılı İş sağlığı ve Güvenliği Kanunu ile yasal bir zorunluluk haline getirilmiştir. Bu kanun tüm çalışanları kapsamına alarak, iş sağlığı ve güvenliği hizmetlerinin özel sektör yanında kamu kurumlarında da yürütülmesini öngörmektedir. Dolayısıyla sağlık gözetimi yalnızca sanayi işletmelerinde değil, büro, eğitim, sağlık, gıda ve hizmet sektörleri gibi tüm çalışma alanlarında uygulanmalıdır.

2. Amaç ve İlkeler;

Sağlık gözetiminin temel amacı, çalışanın sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek faktörleri erken dönemde belirleyecek bunları ortadan kaldırmak veya kabul edilebilir düzeye indirmektir. Bunun yanında çalışanlarının sağlık durumlarını izleyerek meslek hastalıklarının önlenmesi, işe uygunluklarının değerlendirilmesi ve iş ortamının iyileştirilmesine katkı sağlanması da temel hedefler arasındadır

1. **Koruyucu ve önleyici yaklaşım:** Sağlık gözetimi, hastalık ortaya çıktıktan sonra tedavi etmek yerine, hastalığın gelişimini önlemeye odaklanır.

2. **Süreklilik:** Gözetim faaliyetleri periyodik aralıklarla ve sistematik biçimde yürütülür.

3. **Bilimsellik ve nesnellik:** Değerlendirmeler bilimsel yöntemlerle ölçülebilir göstergelere dayandırılır.

4. **Gizlilik:** Çalışanların sağlık verileri gizli tutulur üçüncü kişilerle paylaşılmaz.

5. **Katılımcılık:** Sağlık gözetimi, iş yeri hekimi, iş güvenliği uzmanı, çalışan temsilcileri ve iş yerinin ortak sorumluluğudur.

3. Dayanak

6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu’nun 15. Maddesi gereği; İşveren, çalışanlarının iş yerlerinde maruz kalabilecekleri sağlık ve güvenlik risklerini dikkate alarak sağlık gözetimi yaptırmakla yükümlüdür.

Bu madde ’ye göre;

- **İşe girişte:** Her çalışanın işe başlamadan önce işin gerektirdiği fiziksel ve ruhsal yeterliliğe sahip olup olmadığı belirlenir.
- **İş değişikliğinde:** Çalışanın görev veya bölüm değişikliği sonrası yeni işin risklerine uygunluğu değerlendirilir.
- **Kaza, hastalık veya uzun süre izin sonrası işe dönüşte:** Çalışanın eski görevine dönmesinin sağlık açısından uygunluğu kontrol edilir.

- **Periyodik aralıklarla:** İş yerinde tehlike sınıfı ve işin niteliğine göre düzenli sağlık muayeneleri yapılır.

Ayrıca “İşyeri Hekimi ve Diğer Sağlık Personelinin görev, Yetki, Sorumluluk ve Eğitimleri Hakkındaki Yönetmelik” ile sağlık gözetiminin ayrıntıları belirlenmiştir. Yönetmeliğe göre, az tehlikeli işlerde en geç beş yılda bir, tehlikeli işlerde üç yılda bir, çok tehlikeli işlerde ise her yıl sağlık muayenesi yapılması zorunludur.

İş yerinde yapılan bu gözetimlerinin maliyeti tamamen işverene aittir ve çalışanlardan herhangi bir ücret talep edilmez. Ayrıca sağlık verileri yalnızca iş yeri hekimi tarafından iş sağlığı amacıyla kullanılabilir, başka amaçlarla paylaşılması yasaktır.

Bu düzenlemeler Türkiye’nin onayladığı ILO’nun 161 Numaralı “İş Sağlığı Hizmetlerine İlişkin Sözleşme” ve 187 Numaralı “İş Sağlığı ve Güvenliğini geliştirme Çerçeve Sözleşmesi” ile uyumludur. Dolayısıyla ülkemizdeki mevzuat, uluslararası standartlarda paralel bir yapıya sahiptir.

4. Kapsamı;

Sağlık gözetimi, iki temel bileşenden oluşur:

- **Çalışma ortamının gözetimi:** Ortamda bulunan fiziksel, kimyasal biyolojik ve ergonomik risklerin tespiti, ölçümü ve kontrolü.
- **Çalışan Sağlığının gözetimi:** Çalışanların bu risklere verdiği biyolojik tepkilerin değerlendirilmesi, muayenelerin yapılması ve maruziyetin izlenmesi.

Bu iki bileşen birbirini tamamlayıcı niteliktedir. Çalışma ortamı güvenli hale getirilmeden yalnızca tıbbi muayene yapılması yeterli değildir. Benzer şekilde yalnızca ortam ölçümleriyle çalışanın sağlığı korunamaz.

- Sağlık gözetimi sürecinde şu aşamalar izlenir:
- İş yerinin tanınması ve risk haritasının çıkarılması
- Çalışan gruplarının maruziyet düzeylerine göre sınıflandırılması
- Muayene planının oluşturulması
- Laboratuvar tetkiklerinin yapılması
- Bulguların değerlendirilerek iş yeri risk kontrol planına yansıtılması
- Sonuçların kayıt altına alınması ve gizliliğin korunması

Bu sistematik yapı, sağlık gözetimini yalnızca bir tıbbi faaliyet olmaktan çıkarıp, bütünsel bir iş sağlığı yönetim modeli haline getirir.

5. İşe Giriş Muayeneleri

İşe giriş muayenesi, çalışanın belirli bir işte çalışmaya elverişli olup olmadığını tespit eden ilk sağlık değerlendirmesidir. Amaç hem çalışanın

sağlığını korumak hem de işin gerektirdiği koşulların sağlığa uygunluğunu sağlamak.

Bu muayenede; kişinin genel sağlık durumu kronik hastalık öyküsü, daha önceki mesleki maruziyetleri, alerjileri ve mevcut fiziksel kapasitesi değerlendirilir. Gerekli görüldüğünde akciğer grafisi, odyometri, solunum fonksiyon testi kan sayımı biyokimya ve idrar testleri yapılır.

İşe giriş muayenesi sonunda çalışanın işe uygunluğu üç şekilde belirlenir

- **Uygun değil:** Sağlık açısından o işte çalışması sakıncalıdır
- **Koşullu uygun:** Belirli önlemler alındığında işe başlayabilir
- **Uygun:** Çalışanın işin gerektirdiği koşulları karşılamaktadır

İş yeri hekimi bu kararı verirken yalnızca mevcut durumu değil, uzun vadeli etkileri de dikkate alır. Böylece hem iş kazaları hem de meslek hastalıklarının önüne geçmiş olur.

6. Periyodik Sağlık Muayeneleri

Periyodik sağlık muayenesi, çalışanların işin yürütümü sırasında maruz kaldıkları risklerin zaman içindeki etkilerini saptamak amacıyla belirli aralıklarla yapılan tıbbi değerlendirmedir. Bu muayeneler, işe girişte sağlıklı olan bir bireyin zamanla ortaya çıkabilecek bir meslek hastalıklarını veya işle ilgili sağlık bozukluklarını erken dönemde tanımlamayı hedefler.

İşyeri tehlike sınıfına göre muayene sıklıkları mevzuatta açıkça belirtilmiştir.

- **Az tehlikeli işyerleri:** En geç beş yılda bir
- **Tehlikeli iş yerleri:** En geç üç yılda bir
- **Çok tehlikeli iş yerlerinde:** Her yıl en az bir kere, olmak üzere tüm çalışanlar periyodik muayeneye tabi tutulur.

Bu sürelerin asgari olduğunu unutmamak gerekir. Çalışanın cinsiyet, yaş, kronik hastalık varlığı veya maruziyet türü gibi etkenler, muayene aralıklarının kısıtlamasını gerektirebilir. Örneğin; gürültü, kimyasal buhar, biyolojik ajan veya radyasyona maruz kalınan işlerde izleme sıklığı yıllık değil, altı veya üç aylık dönemlerle planlana bilir.

Periyodik muayene içeriği, işin niteliğine göre farklılık gösterir, genel olarak;

- Fiziki muayene
- Odyometri
- Kan ve idrar tetkikleri
- Göz ve renk körlüğü muayenesi
- Solunum fonksiyon testi (SFT)
- Elektrokardiyografi (EKG), gibi değerlendirme yer alır.

Muayene sonuçları yalnızca çalışanın dosyasında saklanır, işverene sadece” uygundur-uygun değildir” bilgisi aktarılır. Bu yaklaşım çalışan mahremiyetinin korunması açısından temel etik ilkedir.

Periyodik muayenelerin sonuçları, iş yerinde yapılan risk değerlendirmesiyle birlikte analiz edilir örneğin belirli bir bölümde benzer semptomlar görülüyorsa, bu durum maruziyet kontrol önlemlerinin yetersizliğini gösterebilir. Dolayısıyla sağlık gözetimi, iş sağlığı yönetim sisteminin geri bildirim mekanizması olarak değerlendirilmelidir

7. Özel Politika Gerektiren Çalışanlar

İş yerinde bazı çalışan gurupları, fizyolojik veya sosyoekonomik özellikleri nedeniyle daha fazla korunmaya ihtiyaç duyar. Bunlar arasında genç çalışanlar, gebe ve emziren anneler, engelli bireyler, yaşlı çalışanlar ve kronik rahatsızlığı olanlar sayılabilir.

7.1 Genç Çalışanlar

Henüz fiziksel gelişimini tamamlamamış çalışanlar özellikle kas ve iskelet sistemi zorlanmalarına ve kimyasal maruziyete karşı daha duyarlıdırlar. Bu nedenle işe girişte detaylı ortopedik ve nörolojik değerlendirme yapılmalı ağır ve tehlikeli kimyasal kullanılan işlerde çalıştırılmamalıdır.

7.2 Kadın Çalışan ve Gebelik Dönemi

Kadın çalışanlarda menstrüel, dönem gebelik ve emzirme süreçlerinde fizyolojik değişiklikler artar. Gebelikte özellikle kimyasal çözücüler, radyasyon ve yüksek sıcaklık gibi etkenlere maruziyet çocuk gelişimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle gebelik şüphesinde iş yeri hekimi tarafından risk değerlendirmesi yapıp uygun değişiklikler önerilmelidir.

Gebe çalışanlar doğumdan önce sekiz ve doğumdan sonra sekiz hafta olmak üzere toplam on altı hafta analık izni kullanır, riskli işlerde bu süre bağımsız olarak geçici görev değişikliği yapılır.

7.3 Engelli ve Kronik Hastalığı Olan Çalışanlar

Kronik solunum, kalp-damar ve kas-iskelet sistemi hastalıkları bulunan çalışanlarının iş yerinde özel izleme gereksinimi vardır. Sağlık gözetimi bu grupta koruyucu değil rehabilite edici de olmalıdır.

8. İş Değişikliği ve İşe Dönüş Muayeneleri

Bir çalışanın meslek hastalıkları, iş kazası veya uzun süreli hastalık nedeniyle işten uzak kaldıktan sonra yeniden işe başlamadan önce “işe dönüş

muayenesi” yapılır. Yapılan bu muayenenin amacı çalışanın eski işine devam etmesinin sağlık açısından sakıncalı olup olmadığını belirlemektir.

- İşe dönüş muayenesinde değerlendirilen unsurlar;
- Yeniden maruziyetin sağlık açısından riskli olup olmadığı.
- Geçirilen hastalığın kalıcı etkileri.
- Kullanılan ilaçların iş güvenliğini etkileyip etkilemediğini.
- Gerekli ise görev değişikliği önerisi.

Benzer şekilde çalışan aynı iş yerinde farklı göreve veya bölüme geçeceğinde “iş değişikliği muayenesi” yapılır. Bu durumda yeni işin riskleri göz önüne alınarak yeniden sağlık değerlendirmesi yapılır.

Her iki muayene türünde temel ilke iş kazalarını önlemek çalışanın sağlığını korumaktır. İşyeri hekimi, yalnızca klinik değerlendirme değil, aynı zamanda psikososyal etkiler ve ergonomik koşullar yönünde inceleme yapılmalıdır.

9. Sağlık Gözetiminde Gizlilik

Sağlık gözetimi sürecinde elde edilen tüm veriler muayene bulguları laboratuvar sonuçları biyolojik İzlem raporları ve maruziyet kayıtları kişisel sağlık dosyalarına saklanır. Bu dosyalar işyeri hekimi tarafından düzenlenir ve en az 15 yıl süreyle muhafaza edilir.

Kayıt sistemi sadece sağlık verilerin arşivlenmesi değil aynı zamanda epidemiyolojik analizler için bir veri tabanı niteliğindedir. Toplu değerlendirmeler hangi risk faktörünün öne çıktığını, hangi bölümlerde iyileştirme yapılması gerektiğini ortaya koyar.

Gizlilik ilkesi, sağlık gözetimini etik temelidir. Çalışan onay olmadan hiçbir sağlık bilgisi işverene veya üçüncü kişileri açıklanmaz. İşverene yalnızca uygunluk veya kısıtlılık bilgisi verilir. Bu yaklaşım hem kişisel verilerin korunması kanununa hem de tıbbi etik kurallarına uygundur.

10. Meslek Hastalıkları

10.1 Tanımı;

Meslek hastalıkları, çalışanların yaptıkları işi niteliğinden veya işyeri koşullarından kaynaklanan tekrarlayıcı ve sürekli maruziyetler sonucunda ortaya çıkan sağlık bozukluklarıdır. Başka bir ifadeyle, nedeni doğrudan işin kendisi olan, klinik veya epidemiyolojik olarak mesleki etmenle ilişkisi kanıtlanmamış hastalıklardır

6331 sayılı kanunda meslek hastalığı ifadesi mesleki risklere maruziyet sonucu ortaya çıkan hastalık olarak tanımlanmıştır. Sosyal sigortalar ve genel sağlık sigortası kanununda ise sigortalının yaptığı işi niteliğinden dolayı

tekrarlanan Bir Sebep ve ya işi yürütüm şartları nedeniyle uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal engellilik hali şeklinde açıklanır

Meslek hastalıklarının önlenabilir olması, bu kavramı iş sağlığı merkezine taşır. Çünkü her meslek hastalığı, uygun koruyucu önlemler alındığında engellenebilir bir durumdur.

10.2 Meslek Hastalıklarının Sınıflandırılması

Türkiye'de çalışma gücü ve meslekte kazanma gücü kaybı oranı tespit işlemleri yönetmeliğinde Meslek Hastalıkları 5 ana grupta toplanmıştır

1. Mesleki cilt hastalıkları
(Kimyasal yanıklar, egzama, alerji kontak dermatit)
2. Kimyasal maddelere bağlı hastalıklar
(Benzen, solvent, kurşun, civa, arsenik vb. etkileri)
3. Fiziki etmenleri bağlı hastalıklar
(Termal etkilenmeler, titreşim sendromu, gürültüye bağlı işitme kaybı)
4. Pnömonkozlar ve diğer solunum sistemi hastalıkları
(Asbestozis, silikozis organik tozlara bağlı bronşit)
5. Mesleki bulaşıcı hastalıklar
(Leptospiroz, brucella tüberküloz ve hepatitler)

Bu sınıflandırma hem yasal hem de tanı süreçlerin yürütülmesine rehberlik eder.

10.3 Tanı Süreci

Meslek hastalığı tanısı, yalnızca klinik belirtilere dayanmaz; çalışanın meslek öyküsü maruziyet kayıtları, ortam ölçümleri ve biyolojik izleme sonuçları birlikte değerlendirilir.

Tanı süreci genellikle şu aşamalardan oluşur

- Ön tanı: iş yeri hekimi tarafından şüpheli bulguların saptanması
- Yetkili sağlık kuruluşuna sevk: Meslek Hastalıkları Hastanesi veya üniversite hastaneleri
- Kurum sağlık kurulu değerlendirmesi: SGK tarafından yapılan resmi inceleme
- Sonuç ve bildirim: Tanı doğrulanırsa SGK tarafından meslek hastalığı olarak tescil edilir

İş yeri hekimi meslek hastalığı şüphesi duyduğu her olguyu 10 gün içinde SGK'ya bildirmekle yükümlüdür. İşverenin ve benzer şekilde üç iş günü içinde gerekli bildirim yapması gerekir.

10.4 Meslek Hastalıklarının Önlenmesi

Meslek hastalıklarının önlenmesi, teknik tıbbi ve yönetsel önlemlerin birlikte uygulanması ile mümkündür.

- Tehlikeli kimyasalın daha zararlı madde ile değiştirilmesi (ikame ilkesi)
- Havalandırma ve izolasyon sistemlerinin etkinliği
- Kişisel koruyucu donanım kullanımı
- Çalışan Eğitimi ve sağlık gözetimi
- Erken tanı ve biyolojik izleme

Etkin bir önleme sistemi, yalnızca çalışanı değil işvereni ve toplumu da korur. Çünkü Meslek Hastalıkları işgücü kaybı, üretim azalması ve Sosyal Güvenlik maliyetleri ile ekonomik yük taşır.

11. İşle İlgili Hastalıklar

11.1 Tanım

İşle ilgili hastalıklar, doğrudan meslek ilişkili olmayan ancak iş koşulları tarafından tetiklenen ve kötüleşen hastalıklardır, örneğin vardiyalı, çalışma stresi, yetersiz aydınlatma veya ergonomik uygunsuzluklar ve hipertansiyon depresyon veya kas-iskelet sisteminin bozukluklarını ağırlaştırabilir.

Bu tür hastalıklar yasal olarak meslek hastalığı sayılmasa da iş sağlığı uygulamalarında aynı öneme sahiptir. Çünkü çalışan sağlığı üzerindeki toplam yükün Büyük bir kısmı işle ilgili hastalıklardan kaynaklanmaktadır.

11.2 Yaygın Görülen İşle İlgili Hastalıklar

- Solunum ve alerji hastalıkları: Tozlu veya kimyasal ortamlarda astım veya alerjik rinit artar.
- Kas-iskelet sistemi hastalıkları: Tekrarlayıcı hareketler, uygunsuz duruş ve ağır yük kaldırma sonucu ortaya çıkar.
- Uyku bozuklukları: Gece vardiyasında çalışanlarda melatonin döngüsünün bozulmasıyla görülür.
- Psikososyal bozukluklar: Aşırı iş yükü, mobbing ve vardiyalı çalışma nedeniyle depresyon, tükenmişlik ve anksiyete.
- Kardiyovasküler rahatsızlıklar: Stres ve uzun çalışma saatleri hipertansiyon ve ritim bozukluklarına yol açabilir.

Bu hastalıkların yönetimi, iş yeri risk değerlendirmesi ve ergonomik düzenlemelerle mümkündür.

11.3 Bildirim ve İzleme

İşle ilgili hastalıklar çoğu zaman” meslek hastalığı listesi” ne giremediği için bildirim yapılmaz. Ancak modern iş sağlığı yaklaşımı, bu hastalıkların daha izlenmesini ve kayda alınmasını öngörür.

İş yeri hekimi, düzenli sağlık gözetimi sonuçlarını değerlendirerek çalışanlardan benzer şikayetler fark ettiğinde hem işvereni hem de İSG kuruluşunu bilgilendirir. Gerekli durumlarda iş yeri koşulları yeniden düzenlenir. Bu yaklaşım önleyici, tıbbın sağdaki en somut örneğidir.

12. Rehabilitasyon ve İşe Uyum

Sağlık gözetimi sürecinin en önemli bileşeni de rehabilitasyondur. Meslek hastalığı veya iş kazası geçiren hastaların iş yaşamına yeniden kazandırılması hem sosyal hem de ekonomik açıdan önem taşır.

Rehabilitasyon süreci üç aşamada ele alınır:

1. Tıbbi rehabilitasyon: Hasar gören organ veya sistemin iyileştirilmesine yönelik fizik tedavi, ilaç veya cerrahi uygulamalar
2. Mesleki rehabilitasyon: Çalışanın eski işine dönmesi mümkün değilse, uygun yeni bir görev veya meslekle yeniden istihdam edilmesi
3. Psikososyal rehabilitasyon: Kaza veya hastalık sonrası oluşan stres korku ve oyun sorunlarının giderilmesidir.

İş yeri hekimi, rehabilitasyon sürecinde Sosyal Güvenlik Kurumu, işveren ve iş güvenliği uzmanı ile iş birliği içinde çalışır. Çalışanın yeniden işe başlaması, yalnızca fiziksel uygunluk değil aynı zamanda psikolojik hazır olarak da gerektirir.

13. KAMUDA SAĞLIK GÖZETİMİ

13.1 Genel İlkeler

6331 sayılı kanun, kamu kurumların da kapsamını almıştır. Dolayısıyla sağlık gözetimi hizmetleri kamu sektöründe temel amacı, hizmet kalitesini arttırmak koşulları iyileştirmek ve güvenli çalışma kültürünü oluşturmaktır.

Kamu işyerlerinde işveren veren sıfatı, genellikle kurumun en üst yöneticisindedir. Bakanlık düzeyinde” işveren vekili” sayılan yöneticiler, iş sağlığı hizmetlerinin yürütülmesini sorumludur.

13.2 Uygulama Alanları

Kamu kurumlarında sağlık gözetimi; hastaneler, belediyeler, adliyeler ve eğitim kurumları gibi farklı hizmet alanları yürütülür her birim faaliyet konusuna göre farklı riskler barındırır.

- Sağlık kuruluşlarında biyolojik riskler (bulaşıcı hastalıklar)

- Belediyelerde fiziksel ve kimyasal riskler (temizlik faaliyetleri ve atık su)
- Eğitim kurumlarında psikososyal riskler (ses kirliliği, stres)

Bu nedenle kamu sektöründe sağlık gözetimi yalnızca mevzuat gereği değil, aynı zamanda hizmetin sürdürülebilmesi açısından da önemlidir.

13.3 Kamu İşyerlerinde İyi Uygulama Örnekleri

Bazı belediyeler ve üniversiteler, işleri sağlık birimlerini güçlendirerek çalışan memnuniyetinde belirgin bir artış sağlamıştır. Periyodik taramalar, obezite ve stres Yönetimi programları, gönüllü bağış kampanyaları gibi uygulamalar kamu çalışanlarında farkındalık yaratmaktadır. Bu örnekler özel sektöre de model teşkil edecek niteliktedir.

14. Sağlık Gözetimi ve İş Sağlığı Yönetim Sistemi İlişkisi

İş sağlığı yönetim sistemleri (İSGYS) işyeriniz güvenliğin ve sağlığın sistematik biçimde yönetilmesini sağlar. Sağlık gözetimi de bu sistemin temel bileşenlerinden biridir

ISO 45001 standartlarında sağlık gözetimi” iş sağlığı ve güvenliği performansının izlenmesi ve ölçülmesi” başlığı altında yer alır. Bu bağlamda sağlık denetimi:

- Sürekli iyileştirmeye veri sağlar
- Yönetimin gözden geçirme süreçlerini delil niteliği taşır
- Önleyici faaliyetlerin etkinliğini ölçer
- Risk değerlendirmesini destekler

İş yeri kim iyice hazırlanan yıllık raporlar iş sağlığı Yönetim Sisteminde denetimlerinde referans alınır. Böylece tıbbi bulgular yalnızca bireysel değil kurumsal düzeyde iyileştirme içinde kullanılır.

15. Gizlilik ve Etik İlkeler

Sağlık gözetimi sürecinde etik değerlere uyum, tıbbi uygulamaların güvenilirliğini belirler

Başlıca etik ilkeler aşağıdaki gibidir:

Şeffaflık: İş yerinde yürütülen sağlık gözetimi uygulamaları hakkında çalışanların bilgilendirilmesidir.

Ayrımcılık yasağı: Sağlık durumu İşe alımda ve görev değişikliğinde ayrımcılık nedeni olamaz

Eşitlik: Tüm çalışanlar Statüsüne bakılmaksızın aynı düzeyde korunma hakkına sahiptir

Gizlilik: Çalışanların sağlıkları ile ilgili bilgiler yalnızca sağlık hizmeti amacıyla kullanılabilir.

Bilgilendirilmiş olan: Her test ve biyolojik izlemin öncesinde çalışandan yazılı onay alınmalıdır

Etik ilkelere dayalı bir gözetim sistemi çalışanın güvenini artırır ve kurum içinde sağlık kültürünü güçlendirir.

16. Sağlık Gözetiminde Eğitim ve Farkındalık

İşyerinde sağlık gözetimi yalnızca muayene, test ve raporlamadan ibaret değildir. Asıl hedef, çalışanların sağlık bilincini yükselterek koruyucu davranış kültürünü oluşturmak ve sürdürülebilir hale getirmektir.

Bu amaçla yürütülen eğitim programları, çalışanların hem mesleki risklerini tanımalarını hem de doğru koruma yollarını öğrenmelerini sağlar. Eğitim ve farkındalık çalışmaları üç temel düzeyde gerçekleştirilir

Periyodik bilgilendirme: Mevcut çalışanların bilgilerinin güncellenmesi amacıyla yılda en az bir kez yapılan farkındalık toplantılarıdır.

Genel eğitimler: İşe yeni başlayan çalışanlara verilen, iş sağlığı ve güvenliği kültürünü tanıtan, kişisel koruyucu donanım kullanımı, acil durum ve ilk yardım bilgilerini içeren programlardır.

Özel eğitimler: Kimyasal madde kullanımı biyolojik etmenlerle çalışma, gürültü veya radyasyon gibi özel risk gruplarına yönelik teknik eğitimlerdir.

İşyeri hekimi bu eğitimlerin planlanmasında koordinatör rolü üstlenir. Eğitim içeriği, iş yeri risk değerlendirmesi sonuçlarına göre şekillenir, böylece teori ile pratik arasında bağ kurulur.

Eğitim etkinliğini arttırmak için sadece sunum veya broşürlerle sınırlı kalmamak gerekir. Simülasyonlar veya vaka analizleri, rol canlandırmaları ve görsel materyallerle çalışanlarda davranış değişikliği oluşturmak açısından çok daha etkilidir.

Eğitimlerin ardından çalışanların katılımı ve bilgi düzeyi ölçülmeli; sonuçlar yıllık değerlendirme raporlarına yansıtılmalıdır. Çünkü sağlık gözetimi ancak öğrenilmiş güvenini davranışlarla anlam kazanır.

17. Türkiye’de Sağlık Gözetimi Uygulamalarının Durumu

Türkiye’de Sağlık Yönetimi uygulamaları 2012 yılında 6331 sayılı kanunun yürürlüğe girmesiyle kurumsal bir yapıya kavuşmuştur. Ancak sağdaki uygulamalar sektörler arasında hala homojen değildir.

17.1 Güçlü Yönler

- İşyeri hekimliği eğitiminin standardize edilmesi
- Bakanlık denetim mekanizmasının güçlenmesi
- Mevzuatın uluslararası standartlara uyumlu olması

- Ortak sağlık ve güvenlik birimleri (OSGB) aracılığıyla hizmetlerin yaygınlaşması

17.2 Zayıf Yönleri

- Çalışan katılımının sınırlı olması
- Sağlık verilerin merkezi bir veri tabanında bütünleştirilememesi
- Biyolojik izleme ve laboratuvar altyapısının yetersizliği
- Bazı küçük işletmelerde periyodik muayenelerin yalnızca formalite olarak yapılması

Bu eksiklikler sağlık yönetiminin gerçek işlevine ulaşmasını zorlaştırır

18. Sağlık Gözetimi Geleceği ve Geliştirme

21. yüzyılda çalışma yaşamı dijitalleşme uzaktan çalışma yapay zekâ ve otomasyon gibi yeni dinamiklerle değişmektedir. Bu değişim sağlık gözetiminin kapsamını da genişletmektedir.

18.1 Dijital Gözetim Sistemleri

Elektronik sağlık kayıtları biyometrik izleme cihazları ve yapay zeka destekli analizler sayesinde çalışan sağlığı artık anlık olarak giderebilmektedir. Bu sistemler:

- İşyeri hekimlerinin karar süreçlerini hızlandırır
- Veriye dayalı erken uyarı mekanizmaları kurar
- Riskli eğilimleri önceden tespit eder ancak bu teknolojilerin eti kullanımı veri gizliliği açısından dikkatle yönlendirilmelidir.

18.2 Multidisipliner Yaklaşım

Sağlık gözetimi artık yalnızca iş yeri hekiminin sorumluluğunda değil; diyetisyen, psikolog, ergonomist, mühendis ve sosyal hizmet uzmanlarının da katılımıyla yürütülmelidir. Böylece ruhsal ve fiziksel sağlık bütün olarak ele alınır.

18.3 Eğitim ve Kültür

Kalıcı başarı için sağlık gözetiminin bir mevzuat zorunluluğundan öte örgütsel kültürün parçası haline gelmesi gerekir. İşverenin sağlık ve güvenliği stratejik bir yatırım olarak görmesi, çalışanların gönüllü katılımını artırır.

18.4 Ulusal Veri Tabanı ve İzleme Ağı

Türkiye'de farklı sektörlerden elde edilen sağlık gözetim verilerinin Merkezi bir sistemde toplanması ulusal düzeyde risk haritaları oluşturulmasına olanak

sağlayacaktır. Böylece politika Yapıcılar hangi alanlarda öncelikli müdahale gerektirdiğini bilimsel temelde belirleyebilirler

19. Sonuç

İşyerinde sağlık gözetimi modern iş sağlığı yaklaşımının en önemli bileşenlerinden biridir. Bu sistem; çalışanların ruhsal, sosyal ve bedensel yönden korunmasını sağlarken iş kazaları ve meslek hastalıklarının önlenmesini de etkili olur.

Etkin bir sağlık gözetimi;

- Etik ve gizlilik ilkelerini.
- Biyolojik ve tıbbi Özlem süreçlerini.
- Sürekli eğitim ve farkındalık faaliyetlerini.
- Bilimsel verilere dayalı risk yönetimine.
- Çalışan katılımını ve kurumsal desteği içerir.

Sağlık gözetiminin başarısı yalnızca mevzuatın uygulanması ile değil İnsan merkezde bir iş kültürünün yerleşmesi ile mümkün olur. Sağlıklı bir çalışma yaşama göre üretken güvenli ve Sürdürülebilir bir toplum temelidir

Bu bağlamda her iş yeri, çalışanlarını yalnızca üretim sürecinin unsurları olarak değil, birer insan olarak görmeli; sağlık gözetimini bir” yasal yükümlülük” değil” ahlaki sorumluluk“ olarak benimsemelidir.

KAYNAKLAR

- Dr. Öğr. Üyesi Bülent ARPAT Öğr. Gör. Beyza BERTA, Yönetim ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi Cilt 18 Sayı 1 Mart 2020
- Çalışma Yaşamında Sağlık Gözetimi Rehberi, İSGİP (Türkiye’de İşyerlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Koşullarının İyileştirilmesi Projesi TR0702.20-01/001)
- Ünal AKEL, Ayşe COŞKUN BEYAN, Arif Hikmet ÇIMRIN, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, İş Yerinde Sağlık Gözetimi Sorunu: Bir Olgu Sunumu ,2021;35(1):38-43
- T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, Kamuda İş Sağlığı ve Güvenliği (6331 Sayılı İSG Kanununun Kamuda Uygulanması) .Temmuz 2019, Ankara, ISBN 978-975-455-301-7
- Uzm. Dr. Mehmet Erdem ALAGÜNEY, Çalışanların Sağlık Gözetimi,2019
- Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ, İş yerinde Sağlık Gözetimi ve Biyolojik İzleme 2021
- Dr. Şevket AKSOY, İstanbul Tabip Odası – İşyeri Hekimleri Derneği, Sağlık Gözetimi ve Meslek Hastalıklarına Yaklaşım 2016
- Profesör Jorma RANTANEN, Temel İş Sağlığı Hizmetleri T.C. Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı Genel Yayın No: 142, Temmuz 2019, Ankara, ISBN 978-975-455-299-7
- Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, GIDA ÜRÜNLERİ ve İÇECEK İMALATI SEKTÖRÜNDE İŞ SAĞLIĞI GÖZETİMİ REHBERİ, İSGİP 2019
- Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Ali NALBANT, İşyerinde Sağlık Gözetimi ve Meslek Hastalıkları Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Temel İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimi,2024
- Prof. Dr. M. Refik KORKUSUZ Arş. Gör. Sena Berfin TUNÇ, İŞVERENİN SAĞLIK GÖZETİM BORCU, Dokuz Eylül Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi, Cilt: 26, Sayı: 2, 2024, s. 917-973

14. Bölüm

İleri Glikasyon Son Ürünleri, Besinler ve Sağlık

Seda Nur KÖKTÜRK¹

Özet

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), indirgen şekerlerle amino grupları arasındaki reaksiyonlar sonucu oluşan, hem besinlerde hem de vücutta birikebilen bileşiklerdir. İlk olarak Maillard tarafından tanımlanan bu reaksiyon, ısıtılma sırasında besinlerin renk, tat ve aromasında değişikliklere yol açarken aynı zamanda biyolojik olarak istenmeyen AGE oluşumuna da zemin hazırlar. Endojen AGE üretimi, hiperglisemi ve oksidatif stres gibi metabolik durumlarda artarken, besinlerle alınan ekzojen AGE'ler özellikle yüksek sıcaklık ve kuru ısıda pişirilen protein ve yağ içeriği yüksek gıdalarda yoğunlaşır. Schiff bazları ve Amadori ürünleri gibi erken reaksiyon ürünleri zamanla daha kararlı, geri dönüşsüz AGE'lere dönüşür. Bu süreç yalnızca klasik Maillard reaksiyonu ile sınırlı olmayıp karbonil ve oksidatif stres mekanizmaları aracılığıyla da ilerleyebilir. Diyetle AGE birikimi, özellikle kızartma, ızgara, kavurma gibi yüksek ısı yöntemleriyle artarken; buharda pişirme, haşlama ve düşük sıcaklıkta pişirme gibi nemli ısı teknikleri AGE oluşumunu azaltır. Yağ içeriği yüksek besinler, kuru ısıda pişirilen ürünler ve işlenmiş gıdalar önemli d-AGE kaynaklarıdır. Buna karşılık, taze sebze-meyveler, düşük yağ içeriğine sahip ürünler ve nemli ısıda hazırlanan yemekler daha düşük AGE yükü taşır. Bu nedenle pişirme yöntemi ve besin seçimi, toplam AGE maruziyetini belirleyen temel unsurlardır.

1. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) ve Besinler

İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) besinlerde oluşma süreci 1912 yılında Fransız bilim insanı Louis-Camille Maillard'ın bazı besinlerin pişirilmeleri sonucu oluşan kahverengileşme reaksiyonunu açıklaması ile keşfedilmiştir. Bu reaksiyon onu keşfeden bilim insanına ithafen reaksiyon, “Maillard Reaksiyonu” olarak isimlendirilmiştir. Bu reaksiyon, besinlerin lezzetine, rengine ve kokusuna katkıda bulunmaktadır (Luevano-Contreras & Chapman-Novakofski, 2010).

İleri glikasyon son ürünleri, indirgen şekerlerin karbonil grubuyla amino asitlerin amino gruplarından meydana gelen bileşiklerdir. AGE'lerin meydana gelmesi karmaşık bir süreç olup, bu oluşumda yalnızca karbonhidratlar ile aminoasitler bulunmaz. Oksidatif ve karbonil stres gibi değişik etmenler AGE'lerin oluşmasına sebep olmaktadır. AGE'lerin oluşması oldukça uzun sürmektedir. AGE'ler meydana gelirken vücut dokularındaki protein oluşumları olumsuz etkilenmektedir (Gill et al., 2019).

Vücutta oluşan AGE havuzunun endojen ve ekzojen olmak üzere iki çeşit kaynağı vardır. Endojen oluşum hiperglisemi ve oksidatif stresin artması ile yükselirken ekzojen kaynaklı AGE'ler ise sigara ve AGE'den zengin olan besinlerin tüketilmesinden kaynaklanmaktadır (Vlassara & Striker, 2011).

1.1. Endojen AGE oluşumu

İleri glikasyon son ürünleri vücutta tüm doku ve vücut sıvılarında gerçekleşebilen bir reaksiyon sonucu oluşmaktadır. İndirgen şekerlerin karbonil grupları ile proteinlerin amino grupları birleşerek ileri glikasyon son ürünlerinin oluşmasına sebep olurlar. Maillard reaksiyonu esnasında Schiff bazı ve Amadori türevleri, glikasyon ürünlerinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (Arena vd., 2014). Schiff bazından sonra oluşan Amadori ürünlerinin parçalanması ve oksidasyona uğraması sonucu ileri glikasyon son ürünleri olan AGE'leri oluşmaktadır. Bu oluşumun gerçekleşmesi günler, haftalar almaktadır ve geri dönüşümsüzdür. Maillard tepkimesi dışında da endojen AGE oluşum tepkimlerinin var olduğu belirtilmiştir (Lorenzi, 2007).

1.2. Diyetel AGE'lerin Kaynakları

Birçok besinin AGE içeriği değerleri, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile karboksimetillizin (CML) düzeyi ölçülerek belirlenmiştir. Genel olarak karboksimetillizin (CML) içeriği ve metilglioksal (MGO) türevlerinin karşılık gelen düzeyleri ile ilişkilidir. Farklı pişirme teknikleri ile hazırlanan besinlerin CML ve MGO düzeyleri ile belirlenen AGE içeriği, anlamlı bir korelasyon göstermektedir (Fu et al., 1996).

Protein ve yağ içeriği yüksek besinler, karbonhidrat içeriği yüksek olan besinlere göre daha yüksek miktarda MGO ve CML içerir. Son çalışmalar et grubunda yer alan yani protein ve yağ içeriği yüksek besinlerin AGE içeriklerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum diyetel AGE (d-AGE) alımının fazla olmasına yol açmaktadır. Benzer yöntemler ile hazırlanan besinler karşılaştırıldığında, en yüksek d-AGE düzeylerinin sığır eti ve peynirlerde olduğu, bu besinleri kümes hayvanları eti, balık ve yumurtanın takip ettiği belirlenmiştir. Kuzu etinin AGE içeriği diğer et ürünlerine nispeten daha

düşük bulunmuştur (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Yong, vd., 2010)

Piştirme işlemi ile besinlerde AGE oluşumunun yanı sıra peynir gibi hayvansal kaynaklı pişmemiş ancak hazırlama sürecinde işlem görmüş besinler de büyük miktarlarda d-AGE'leri içerebilmektedir. Tereyağı, krema, peynir, margarin ve mayonez gibi yağ içeriği yüksek olan besinlerin d-AGE içerikleri pişmemiş oldukları halde bile oldukça yüksektir. Tam yağlı veya yağ içeriği yüksek olan eski peynirler, düşük yağlı peynirlere göre daha fazla d-AGE'leri içermektedir. Bu durumun, hava ve kurutma koşulları, ekstraksiyon ve saflaştırma işlemleri dahil olmak üzere pastörizasyon ve/veya oda sıcaklığında bekletme süresi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Glikasyon-oksidasyon reaksiyonları, daha yavaş bir hızda olsa da, uzun vadede d-AGE'lerin birikimi ile sonuçlanan ve düşük sıcaklıklarda oluşumu devam eden bir süreçtir (Sharma vd., 2015).

Et ve yağ grubundaki besinler ile karşılaştırıldığında, karbonhidrat içeriği yüksek olan besinlerin su, antioksidan ve vitamin içeriğinin daha yüksek olmasından dolayı AGE'lerin içeriğinin genellikle daha düşük olduğu belirtilmektedir. Karbonhidrat içeriği yüksek besinler arasında en yüksek d-AGE'lerin düzeyine sahip olanlar, kraker, cips ve kurabiye gibi yapım sürecinde kuru ısı uygulanan besinlerdir. Bu besinlerin yapımı sırasında, tereyağı, sıvıyağ, peynir, yumurta ve yağlı tohumlar gibi içerisine eklenen maddeler d-AGE'lerin üretimini önemli miktarlarda hızlandırmaktadır. Her ne kadar atıştırılabilirliklerin d-AGE miktarları etlerin altında olsa da gün boyu veya bazı öğünlerde bu tür besinleri tüketen bireyler için önemli bir sağlık riski oluşturabilmektedir (Kahraman et al., 2019).

Tahıllar, kuru baklagiller, ekmek türleri, sebzeler, meyveler ve süt, hazırlık aşaması sırasında yağ eklemesi yapılmadığında, en düşük d-AGE'lerin içeriğine sahip besinlerdir. Örneğin, bisküvilerde bulunan d-AGE'ler, ekmek veya simitlere göre on kat daha yüksektir. Yağsız süt, tam yağlı süte göre daha düşük d-AGE içeriğine sahiptir. Benzer şekilde, yoğurt, puding ve dondurma gibi yüksek nem içeriğine sahip süt ürünlerinin de d-AGE içerikleri nispeten düşüktür (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, et al., 2010).

Etler diğer besinlerden daha fazla AGE içeriğine sahiptir. Kırmızı et beyaz ete oranla daha fazla miktarda AGE içerir. Balık eti ise diğer et çeşitlerine göre çok daha az miktarda AGE içeriğine sahiptir. Kuru baklagiller (kuru fasulye, nohut, mercimek vb.) ve yumurta ise bu grupta en düşük AGE içeriğine sahip besinlerdir. Piştirme yöntemlerine göre besinlerin içeriğindeki AGE miktarları değişir. Örneğin, kızarmış tavuk eti, haşlanmış kırmızı etten daha fazla oranda AGE içerir. (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, et al., 2010).

Yağsız etler yağlı etlere göre daha az AGE içermektedir ancak, yağsız etler ve derisiz tavuk eti yüksek kuru ısıya maruz kaldığında çok yüksek miktarda AGE oluşumu meydana gelmektedir (Chen & Scott Smith, 2015). Peynirler çok yüksek miktarda AGE içeriğine sahiptirler. Bunun sebebi yüksek sıcaklıkta işlem görmeleri sonucu düşük nem içeriğine sahip olmalarıdır. Daha yüksek yağlı ve yıllandırılmış peynirler, daha az yağlı peynirlerden daha fazla dAGE içerirler. Diğer yandan su içeriği yüksek olan süt ve yoğurt gibi besinler AGE içerikleri açısından fakirdir. Tam yağlı süt ve yoğurta da durum aynıdır. Şeker içeriği yüksek olan süt ve süt ürünlerinden AGE içeriklerinden dolayı kaçınılmalıdır (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, et al., 2010).

2. Diyetel AGE Oluşumunu Etkileyen Etmenler

Pişirme ve hazırlamada kullanılan çeşitli yöntemlerin besinlerin içindeki AGE oluşumunu etkilediği bildirilmiştir. Hazırlama ve pişirme yöntemleri, nem, pH bunlardan bazılarıdır (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, et al., 2010).

2.1. Hazırlama ve Pişirme Yöntemleri

İnsanlar ilk besinlerini, topladıkları meyve ve sebzeler oluşturmuştur. Paleolitik Çağ'da ateşin bulunması ile birlikte yemeklerin pişirilmesi işleminin temeli atılmıştır. Yerleşik düzene geçilmesiyle araç gereçler geliştirilmiş, topraktan yapılan çömlekler pişirme işleminde kullanılmıştır. Ateşi yakma ve kontrol etme becerisi sayesinde insanların pişirme teknikleri gelişmiştir (Merdol, 2015). Pişirmek, besin maddelerinin belirli ısı etkisi ile tatlarında, renklerinde, şekillerinde ve yapılarında meydana gelen değişimi sağlar. Pişirme işlemi besinlerin lezzetini artırmak dışında besinlerin sindirimini kolaylaştırır ve patojen mikroorganizmanın yok olmasını sağlar. Fakat bu işlemler her besin için geçerli değildir. Bazı besinlerin pişirilmesi, besin öğelerin kaybolmasına ve besin değerlerinin azalmasına sebep olduğu gibi sağlığa zarar hale gelmesine de sebebiyet verebilir (Erarslan, 2017).

Besin öğelerinin korunabilmesi, pişirme yönteminin doğru seçilmesi ile sağlanabilir. Bunun için en sağlıklı yöntem olarak haşlama, buğulama, fırın ve ızgara gibi yağsız ve az yağda pişirme yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (Baysal, 2007)

2.2. Nem

Daha yüksek nem düzeylerinde, sulu fazdaki reaktanların dilüsyonundan dolayı, reaksiyon hızında bir azalma gözlenir. Su, reaksiyonun bir ürünüdür.

Nem düzeyleri yüksek olduğunda, kütle etkisi kanunu reaksiyon hızında bir azalmaya neden olabilir. Kuru ısıda pişirmenin, d-AGE'lerin oluşumuna katkı sağladığı immünolojik yöntemler ile belirlenmiştir (Poulsen et al., 2013).

2.3. pH

Amino gruplarının asidik koşullarda protonlanması ve glikozilamin oluşumunun engellenmesi nedeni ile Maillard reaksiyonu, asidik çözeltilerde daha yavaş gerçekleşmektedir. Diğer taraftan, yüksek pH değerlerinin reaksiyon hızını genellikle artırdığı bildirilmektedir. Genel olarak Maillard reaksiyonunun hızı, asidik pH'da düşüken, pH artışı ile birlikte artmakta ve pH değeri 10 civarında olduğunda en yüksek hıza ulaştığı aktarılmaktadır (Yılmaz & Karabudak, 2016).

3. Besin Grupları ve AGE

İleri glikasyon son ürünlerinin oluşmasında besinlerin biyokimyasal yapısı etkilidir. Proteinlerde en fazla AGE oluşumu gözlenmektedir. Proteinlerden sonra lipitlerde ve en düşük miktarda ise karbonhidratlarda AGE oluşumu olduğu bildirilmiştir. Besinlere uygulanan sıcaklık ve süresi, nem, pH ve bazı eser elementlerin varlığı, AGE oluşumunu etkileyen faktörlerdendir (Goldberg et al., 2004).

3.1. Et, Yumurta ve Kuru baklagiller

Bu gruptaki besinler kırmızı et, tavuk, balık, yumurta ve kuru baklagillerdir. İyi kalite de protein, demir, çinko ve B grubu vitaminlerini içerirler. Kurubaklagiller posa açısından oldukça zengindir. Yetişkin bireylerin günlük 2,5-3 porsiyon kadar et tüketmeleri önerilmektedir (Baysal, 2007). Et grubundaki besinler AGE içeriği açısından incelendiğinde, en çok kırmızı etin, en az ise balık etinin AGE içeriğine sahip olduğu belirlenmiştir. Kurubaklagiller ve yumurta bu gruptaki en düşük AGE içeriğine sahip besinlerdir. Pişirme yöntemleri de düşünüldüğünde, kızartılarak pişirilmiş etler haşlanarak pişirilmiş etlerden daha fazla AGE içermektedir (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Yong, vd., 2010)

Besinler ile alınan AGE içeriğini azaltma stratejilerinden birisi, besinleri kuru ısıda pişirmek yerine nemli ısıda pişirmektir. Benzer şekilde marine edilerek pişirilen etlerin de AGE içeriklerinin daha az olduğu bilinmektedir (Goldberg vd., 2004)

Tablo 1. Et, Yumurta ve Kuru baklagiller grubundaki bazı besinlerin AGE içerikleri (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, vd., 2010)

Besin	AGE (kU/100 g)
Izgara biftek	7416
Haşlanmış biftek	2443
Derisiz ızgara tavuk	4849
Derisiz tavuk buğulama	1076
Tavada yumurta	2749
Haşlanmış yumurta	90
Izgara somon	4334
Haşlanmış somon	2292
Fasulye	298

3.2. Süt ve Süt Ürünleri

Süt, yoğurt, peynir, kefir gibi besinler bu grupta yer alır. Süt ve süt ürünleri iyi kalitede protein, kalsiyum, fosfor gibi mineralleri içermesinin yanı sıra karbonhidrat ve yağ içeriği olarak da zengindir (Baysal, 2007).

Bu grupta AGE içeriği en çok olan besin türü peynirlerdir. Oluşum aşaması nedeni ile yüksek ısılarla maruz kalırlar. Yüksek yağlı ve yıllandırılmış peynirlerin d-AGE içerikleri daha yüksektir.

Tablo 2. Süt ve süt ürünlerinin AGE içerikleri (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, vd., 2010)

Besin	AGE (kU/100 g)
Tam yağlı süt	5
Yağsız süt	2
Yoğurt	4
Dondurma	34
Çedar peyniri	5523
Parmesan peyniri	16900
Çökelek peynir	1453

3.3. Ekmek ve Tahıllar

Ekmek, pirinç, yulaf, makarna, arpa, bulgur gibi besinler bu grupta yer almaktadır. Tam tahıllı ürünler posadan ve B grubu vitaminlerden zengindir. Tahıllar düşük AGE içeriğine sahiptir ancak kuru ısıda işlem gören tahılların (kraker, bisküvi vb.) AGE içerikleri yüksektir (Goldberg vd., 2004)

Tablo 3. Ekmek ve ekmek yerine geçen besinlerin AGE içerikleri (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, vd., 2010)

Besin	AGE (kU/100 g)
Bisküvi	1470
Beyaz ekmek	83
Tam tahıllı ekmek	53
Pirinç	9
Kahvaltılık gevrek	233

3.4. Sebze ve Meyveler

Bitkilerin yenilebilen her kısmı ve çiçeklerinden oluşan her türlü meyve bu gruba dahildir. Sebze ve meyveler günlük hayatta en fazla tüketilen ve tüketilmesi gereken gruptur. Sebze ve meyveler düşük miktarlarda protein ve yağ içermeleri nedeni ile düşük miktarlarda AGE içerirler. Meyvelerin kurutulması AGE içeriklerinin artmasına yol açmaktadır (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, et al., 2010).

Tablo 4. Bazı sebze ve meyvelerin AGE içeriği (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, vd., 2010)

Besin	AGE (kU/100 g)
Elma (pişmiş)	45
Elma (çiğ)	13
Muz	9
Konserve mısır	20
Patates kızartması	694
Kuru Erik	167
Soğan	36
Salatalık	31
Domates (çiğ)	23

3.5. Yağlar

Yağlar kaynaklarına göre bitkisel ve hayvansal olarak ikiye ayrılır. Yapısal olarak ise doymuş ve doymamış yağlar olarak gruplandırılmaktadır. Doymamış yağlar ayçiçek yağı, zeytinyağı, mısırözü vb. yağlar iken doymuş yağlara da katı halde bulunan tereyağı, margarin örnek olarak verilebilir. Günlük tükettiğimiz yağların içerikleri AGE içeriklerinin değişmesinde önemlidir. Hayvansal kaynaklı yağlar diğer yağlara göre daha fazla miktarda AGE içermektedir (Baysal, 2007). Tereyağının AGE içeriği 26480 kU/100 g, zeytinyağının AGE içeriği ise 11900 kU/100 g'dır (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, vd., 2010)

4. Maillard Reaksiyonu

Maillard reaksiyonu indirgen şekerlerin karbonil grubu ve amino asitlerin amino grubunun kondenzasyonu ile başlar. Erken uçucu ürünleri, orta ve yüksek molekül ağırlıklı polimerleri oluşturur. Bu katılım reaksiyonları amino asitler ve lipit oksidasyon ürünleri arasında da gerçekleşir (Thorpe & Baynes, 1996). Enzimatik olmayan renk kahverengileşmeleri/kararmaları olarak da bilinen bu reaksiyonlar ortam pH'ı, reaktantların tipi, sıcaklık, aktivitesi gibi faktörlere bağlı olarak renkli veya renksiz reaksiyon ürünleri oluşturur. Besinler, özellikle ısıtıl işlem basamağında olmak üzere üretim sürecinde Maillard reaksiyonuna maruz kalmakta ve bu esmerleşme reaksiyonları besinlerin depolanma sürecinde de devam etmektedir (Teodorowicz et al., 2017).

4.1. Maillard reaksiyonunun hızını etkileyen faktörler

Maillard reaksiyonunun hızı işlem sıcaklığı, reaktanların yoğunluğu, pH ve su aktivitesine bağlıdır (Van Nguyen, 2006).

4.1.1. Pişirme Sıcaklığı ve Depolama Süresi

Maillard reaksiyonunun hızı, sıcaklık 10°C arttığında en az iki katına çıkmaktadır. Maillard reaksiyonu oluşumunda sıcaklık kadar depolanma süresinin de etkili olduğu ve depolama süresi arttıkça esmerleşmenin de arttığı bildirilmiştir (Teodorowicz vd., 2017)

4.1.2. pH

Amino gruplarının asidik koşullarda protonasyona uğraması ile glikozilamin oluşumunun engellenmesi nedeni ile maillard reaksiyonu asidik çözeltilerde bazik çözeltilere kıyasla daha yavaş gerçekleşmektedir. Maillard reaksiyonunun hızı, asidik pH'da daha düşükken, pH artışı ile birlikte artmakta ve pH değerinin 10 civarında olduğunda ise en yüksek hıza ulaştığı bildirilmektedir (Van Nguyen, 2006)

4.1.3. Su aktivitesi

Düşük ve yüksek su aktivitesi değerlerindeki ortamlarda Maillard reaksiyon hızının yavaşladığı bilinmektedir. Maillard reaksiyonunun daha çok kuru ve orta nemli gıdalarda görüldüğü bildirilmektedir (Arribas-Lorenzo & Morales, 2010).

5. Diyet AGE Oluşumunu ve Tüketimini Azaltma Yöntemleri

Günümüzde AGE tüketiminde besinlere uygulanan ısıtıl işlemin payı büyüktür. Kuru ısıda pişirme yöntemleri nemli ısıda pişirme yöntemlerine göre

etlerde AGE oluşumuna 0,25 kat daha fazla katkıda bulunmaktadır (Erarslan, 2017). Bu sebeple kuru ısıda pişirme yöntemleri (ızgarada pişirme, kavurma, fırında kızartma ve fırında pişirme) nemli ısıda pişirme yöntemlerine (haşlama, kaynama derecesinin altında pişirme, hafif ateşte haşlama, kısık ateşte az suda pişirme, kendi suyu ile pişirme ve buharda pişirme) kıyasla daha fazla diyet AGE oluşumuna neden olmaktadır.

Pişirme yöntemlerine göre diyet AGE oluşum düzeyleri, fırında kızartma, derin yağda kızartma, kavurma, kızartma, haşlama olarak sıralanmaktadır (Yılmaz & Karabudak, 2016). Et ve yağ gruplarına kıyasla, karbonhidrat grubu, bu gıdalardaki daha yüksek su içeriği veya daha yüksek antioksidan ve vitamin seviyeleri nedeni ile genellikle daha düşük miktarlarda AGE içerir ve bu durum da AGE oluşumunu azaltabilir (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, vd., 2010) Tahıllar, kurubaklagiller, ekmekler, sebzeler, meyveler ve süt, ilave yağ ile hazırlanmadıkça, AGE içeriği düşük öğeler arasında yer almaktadır (Uribarri, Woodruff, Goodman, Cai, Chen, Pyzik, Ma, vd., 2010)

AGE oluşumunun yüksek nemli bir fırında ısıtılması, daha kısa pişirme süreleri, daha düşük pişirme sıcaklıkları veya limon suyu veya sirke gibi asidik bileşenlerin kullanılması ile azaldığı görülmektedir. Aynı zamanda antioksidanların AGE oluşumunu kısmen engellediği bildirilmektedir (Yılmaz & Karabudak, 2016)

6. AGE ve Sağlık Üzerine Etkileri

6.1. Yaşlanma

Yaşlanma, dokuların biyomekanik özelliklerinde önemli değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler arasında dokuların sertleşmesi ve yenilenme kapasitelerinin bozulması yer alır. Bu etkiler, özellikle hücre dışı matriks (ECM) molekülleri ve uzun ömürlü proteinler bakımından zengin olan iskelet kasları, tendonlar, eklemler, kemikler, kalp, arterler, akciğerler, cilt ve göz lensi gibi dokular için belirgin şekilde hissedilir (Roy vd., 2015). AGE'lerin birikimi, proteinlerin dönüşüm hızına bağlıdır. Dolayısıyla, kollajen gibi uzun ömürlü proteinler glikasyona daha fazla maruz kalır. Ayrıca, AGE seviyelerinin artması ile ortaya çıkan "inflamasyon", IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin yükselmesi yolu ile bazal membran üzerinde büyük etki yapar (Striker & Striker, 1996). Bu sitokinler, ECM proteinlerinin üretimini tetikleyerek hem yerel hem de genel inflamatuvar tepkileri güçlendirir. AGE'lerin ECM'deki kolajen veya elastine kovalent bağlanması, bu proteinlerin hidrolitik yıkıma karşı daha dirençli ve daha az esnek hale gelmesine neden olur (Greenwald, 2007). Bunun sonucunda bazal membran kalınlaşır ve dokuların, özellikle damar sisteminin mekanik özellikleri olumsuz etkilenir. Örneğin, aort,

karotis arterleri ve diğer büyük arterlerin sertliği artar, bu da damar bütünlüğünü bozarak kanama patolojileri riskini artırır. Aynı zamanda, AGE birikimi cilt yaşlanması ile de ilişkilidir. Ciltte özellikle tip I ve IV kollajen ile fibronektin gibi uzun ömürlü proteinler glikasyondan etkilenir. UV maruziyeti ve sigara içmek gibi dışsal faktörler, AGE oluşumunu hızlandırır ve cilt dokularında birikimi artırarak cilt yaşlanmasını hızlandırır (Tamura vd., 2003).

6.2. Diyabet

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), diyabetik komplikasyonların patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar. AGE, hücresele reseptörleri olan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products) ile etkileşime geçtiğinde, çeşitli sinyal yolları aktive olur. Bu süreç, oksidatif stresi ve inflamasyonu artırarak hücresele ve dokusal hasara yol açar. AGE/RAGE eksenini, aşağıdaki mekanizmaları etkilemektedir:

- a. İnsülin sinyalizasyonunun bozulması: Bu durum, hücrelerin glikozu etkili bir şekilde kullanmasını engeller ve insülin direncine katkıda bulunur.
- b. Metabolik homeostazın bozulması: Hücre içi metabolik dengeler bozulur, bu da enerji dengesizliklerine ve diyabetle ilişkili komplikasyonlara neden olur.
- c. Epigenetik modifikasyonlar: AGE, DNA'nın metilasyonu gibi epigenetik değişikliklere yol açarak gen ekspresyonunu ve hücresele işlevleri uzun vadede etkiler.

Bu süreçler, diyabet hastalarında görülen kardiyovasküler, nörolojik ve renal komplikasyonların gelişimini hızlandırır. AGE birikiminin azaltılması veya RAGE sinyal yolunun hedeflenmesi, bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır. AGE ve RAGE arasındaki etkileşim, diyabetik komplikasyonların patogeneğinde merkezi bir rol oynar ve birçok sinyal yolunun tetiklenmesine neden olur. Bu sinyal yolları arasında MAPK, p38, JNK ve NF- κ B gibi moleküllerin aktive edilmesi, transkripsiyon faktörlerinin sürekli olarak aktive olmasına yol açar. RAGE aktivasyonu, JNK'nin fosforilasyonunu teşvik eder ve bu da IRS-1 (İnsülin Reseptör Substratı 1) proteinini fosforile eder. Bu modifikasyon, insülin sinyal yolunun negatif düzenlenmesine neden olarak insülin direncini artırır. Bu, durum, tip 2 diyabetin belirgin bir özelliğidir. RAGE transdüksiyonu, I κ B kinaz (IKK β) aktivasyonunu tetikler. Bu, I κ B proteinlerinin fosforilasyonunu ve ubiquitinasyonunu sağlar, böylece proteozomal yıkıma uğramalarını ve NF- κ B'nin serbest kalmasını sağlar. NF- κ B, çekirdeğe geçerek çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır ve böylece insülin direncine yol açar.

AGE/RAGE aksı, insülin direncinin patogenezinin, beta hücreleri toksisitesine ve kardiyovasküler hastalıklar, nefropati ve retinopati gibi diyabet komplikasyonlarına katkıda bulunur. RAGE aktivasyonu, oksidatif stresi artırır, inflamasyonu tetikler ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur, bu da beta hücrelerinin bozulmasına ve apoptozuna katkıda bulunur. AGEs/RAGE aksı, arter sertliği, damar kalsifikasyonu ve plak birikimi gibi kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde de yer alır. Ayrıca, nefropati ile ilişkilidir; mikroalbüminüri artışı, renal podosit hasarı ve böbrek fibrozisi gibi etkiler ile kendini göstermektedir.

Modern batı tarzı diyet modeli, AGE'lerden zengin olması nedeni ile, oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak, diyabete neden olmaktadır. Kontrolsüz hiperglisemi, AGE oluşumuna ve birikimine yol açarak makromoleküllerin yapısal bütünlüğünü ve işlevini bozar. AGE, pro-inflamatuvar moleküllerin salınımını tetikler, mitokondriyal oksidatif stresi bozar ve AGE/RAGE sinyal yolunu aktive ederek diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunur.

6.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

AGE'ler, damar duvarına çeşitli yollar ile zarar verebilir. Son araştırmaların bulguları, AGE'lerin damar duvarındaki makromoleküller arasında mekanik disfonksiyon yarattığını ortaya koymuştur. Ayrıca, AGE birikimi, kan dolaşımındaki kan hücreleri ile arter duvarları arasındaki etkileşimlere neden olmaktadır. Bu durum, ateroskleroza teşvik etmektedir. AGE'lerin, makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, böbrek ve beyin hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde bulunan reseptörlere bağlanması, hücresel fonksiyonların bozulmasına yol açar. (Singh vd., 2022)

Önceki çalışmalar, AGE'lerin özellikle kapiller duvarın gücüne ve işlevine zarar verebileceğini, çünkü hücre dışı matristeki moleküllerle çapraz bağlanma yaparak hücre reseptör sinyal yollarını uyardığını göstermiştir. Glikasyon, hücre dışı matriks molekülleriyle olan inter-moleküler bağları da güçlendirmektedir (Goldin vd., 2006a). Kollajen, vitronektin ve laminin gibi moleküller, ECM'de yavaş dönüşüm hızına sahip AGE'ler oluşturur. AGE-RAGE arasındaki intermoleküler kovalent bağlar veya tip-I kollajendeki çapraz bağlanmalar, moleküler paketlenmenin genişlemesine neden olabilir, bu da damar sertliğini artırır (Goldin vd., 2006a). Kollajen, ECM'nin ana molekülü olarak kabul edilir ve iyi bilinen bir enzimatik olmayan glikasyon hedefidir (Said vd., 2012). Glikasyona uğramış dış hücre proteinleri diyabette önemli bir rol oynar. Kemik matriksinin en önemli organik bileşeni olan tip 1 kollajen, yaşlanma ile birlikte çeşitli post-translasyonel değişikliklere uğrar, bunlar arasında enzimatik olmayan glikasyon da bulunur. Bazı araştırmalara göre, kollajen glikasyonu,

miyofibroblastların üretimini ve göçünü teşvik eder ve diyabetli bireylerde fibrozisin gelişimine katkı sağlar (Yuen vd., 2010).

Glikasyon ile değişen kollajenin, endotel hücresi aktivitelerini değiştirdiği ve aterosklerotik plakların oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (Yuen vd., 2010). Ayrıca, AGE birikimi, dolaşımdaki kan hücrelerinin arter duvarlarına yapışmasına neden olabilir (Yuen vd., 2010). Glikasyondan türetilen serbest radikaller, protein ayrışmasına ve nükleik asit ile lipid metabolizmasına neden olabilir. Glikasyon ve AGE üretimi ayrıca, DNA'daki adenine ve guanine bazlarının amino gruplarında da gerçekleşebilir. Glikasyon, ECM içinde tip 3, 4, 5 ve 6 kollajen, laminin ve fibronektin üretimini artırabilir; bu, transformasyon büyüme faktörü- β (TGF- β) aracılı bir mekanizma ile gerçekleşir. Tip IV kollajenin bazal membrandaki AGE gelişimi, tipik bir ağ benzeri yapı ağının oluşumunu engeller. ECM'nin moleküler mimarisini ve bütünlüğünü koruyan önemli makromoleküller, AGE'in yol açtığı vitronectin ve laminin üzerindeki değişiklikler ile bozulur (Goldin vd., 2006b). AGE çapraz köprülerinin, ECM moleküllerinin fonksiyonel özelliklerini etkileyerek mekanik disfonksiyon oluşmasına yol açtığı görülmüştür. AGE'lerin ECM fonksiyonundaki değişiklikler, sağlıklı damarların bütünlüğünü ve işlevini değiştirerek, damarların geçirgenliğini artırır ve esnekliklerini azaltır.

6.4. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar, bağırsak mikrobiyomu dengesizlikleri ve bağırsak inflamasyonu ile sıkı bir ilişki içindedir. Bu hastalıkların patogeneğinde, polifenoller gibi çoklu hidroksil gruplarına sahip bileşiklerin rolü büyüktür; çünkü polifenoller, reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleme ve α -dikarbonilleri yakalama konusunda yüksek bir etkinliğe sahiptir. Bu süreç, AGE'lerin birikimini engeller. AGE'lerin üretiminin inhibe edilmesi veya RAGE ile etkileşiminin engellenmesi, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde önemli bir strateji sunmaktadır.

Ayrıca, mikrobiyota-bağırsak-beyin aksının düzenlenmesi, bu hastalıkların gelişimini engelleyen veya geciktiren etkiler yaratmaktadır. Bu bağlamda, diyet polifenollerinin kullanımı, AGE'lerin inhibisyonu, RAGE-ligand etkileşimlerinin bloklanması ve bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ile miktarının düzenlenmesi, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır. Bağırsak inflamasyonunun hafifletilmesi, AGE'nin yol açtığı bu hastalıkların ilerlemesini engelleyebilir.

6.5. Kanser

AGE'ler ve reseptörü RAGE, kanserin metabolik sinyal yolları ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. AGE-RAGE etkileşimi, oksidatif stres, kronik inflamasyon ve metabolik yeniden programlama gibi süreçleri tetikleyerek tümör büyümesi ve metastazına katkı sağlar. Bu etkileşim, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi, otofaji, epigenetik modifikasyonlar ve kanser kök hücrelerinin sürdürülmesine yol açar (Muthyalaiiah vd., 2022).

AGE-RAGE aksı, NADPH oksidazı aktive ederek reaktif oksijen türleri (ROS) üretir ve bu durum NF- κ B yollarını aktive ederek pro-inflamatuar sitokinler ve büyüme faktörlerinin üretimini artırır. Ayrıca, bu etkileşim, AMPK/mTOR ve NF- κ B sinyal yolları ile otofajiyi düzenler, tümörlerin hayatta kalmasını destekler. AGE'ler ve RAGE'nin, kanserin erken teşhisinde bir belirteç olarak kullanılabileceği ve hedefli tedavi stratejileri için potansiyel taşıdığı belirtilmektedir (Muthyalaiiah vd., 2022).

7. Sonuç ve Öneriler

Besinlerdeki AGE oluşumu, hem besinin yapısal özellikleri hem de uygulanan pişirme ve hazırlama süreçleri tarafından belirlenir. Özellikle yüksek sıcaklıkta ve kuru ısıda işlem gören protein ve yağ açısından zengin besinlerde AGE düzeyleri hızla yükselirken, nemli ısı yöntemleri AGE oluşumunu anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, bireylerin toplam d-AGE maruziyetini düşürmek için haşlama, buharda pişirme ve düşük ısıda uzun süreli pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi; etlerin marine edilmesi; yüksek yağlı ve yıllandırılmış peynirler ile yağda kızartılmış ürünlerin tüketiminin sınırlandırılması önerilir. Ayrıca, taze sebze-meyve tüketiminin artırılması, kuru ısıda üretilen işlenmiş atıştırmalıkların azaltılması ve günlük beslenmede daha düşük yağ içerikli ürünlerin seçilmesi, AGE yükünü düşürmede etkili ve uygulanabilir stratejiler olarak değerlendirilmektedir.

Kaynaklar

- Arena, S., Salzano, A. M., Renzone, G., D'Ambrosio, C., & Scaloni, A. (2014). Non-enzymatic glycation and glycoxidation protein products in foods and diseases: An interconnected, complex scenario fully open to innovative proteomic studies. *Mass Spectrometry Reviews*, 33(1), 49-77. <https://doi.org/10.1002/MAS.21378>
- Arribas-Lorenzo, G., & Morales, F. J. (2010). Analysis, distribution, and dietary exposure of glyoxal and methylglyoxal in cookies and their relationship with other heat-induced contaminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(5), 2966-2972. <https://doi.org/10.1021/JF902815P>
- Chen, G., & Scott Smith, J. (2015). Determination of advanced glycation endproducts in cooked meat products. *Food Chemistry*, 168, 190-195. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2014.06.081>
- Fu, M. X., Requena, J. R., Jenkins, A. J., Lyons, T. J., Baynes, J. W., & Thorpe, S. R. (1996). The advanced glycation end product, Nεpsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. *The Journal of biological chemistry*, 271(17), 9982-9986. <https://doi.org/10.1074/JBC.271.17.9982>
- Gill, V., Kumar, V., Singh, K., Kumar, A., & Kim, J. J. (2019). Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/BIOM9120888>
- Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2004). Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(8), 1287-1291. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.214>
- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006a). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597-605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006b). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597-605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
- Greenwald, S. E. (2007). Ageing of the conduit arteries. *The Journal of Pathology*, 211(2), 157-172. <https://doi.org/10.1002/PATH.2101>
- Kahraman, K., Aktas-Akyildiz, E., Ozturk, S., & Koksel, H. (2019). Effect of different resistant starch sources and wheat bran on dietary fibre content

- and in vitro glycaemic index values of cookies. *Journal of Cereal Science*, 90. <https://doi.org/10.1016/J.JCS.2019.102851>
- Lorenzi, M. (2007). The Polyol Pathway as a Mechanism for Diabetic Retinopathy: Attractive, Elusive, and Resilient. *Experimental Diabetes Research*, 2007. <https://doi.org/10.1155/2007/61038>
- Luevano-Contreras, C., & Chapman-Novakofski, K. (2010). Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients*, 2(12), 1247. <https://doi.org/10.3390/NU2121247>
- Muthyalai, Y. S., Jonnalagadda, B., John, C. M., & Arockiasamy, S. (2022). Impact of Advanced Glycation End products (AGEs) and its receptor (RAGE) on cancer metabolic signaling pathways and its progression. *Glycoconjugate Journal* 2021 38:6, 38(6), 717-734. <https://doi.org/10.1007/S10719-021-10031-X>
- Poulsen, M. W., Hedegaard, R. V., Andersen, J. M., de Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., Skibsted, L. H., & Dragsted, L. O. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 60, 10-37. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2013.06.052>
- Roy, S., Bae, E., Amin, S., & Kim, D. (2015). Extracellular matrix, gap junctions, and retinal vascular homeostasis in diabetic retinopathy. *Experimental eye research*, 133, 58-68. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2014.08.011>
- Said, G., Guilbert, M., Millerot-Serruot, E., Van Gulick, L., Terryn, C., Garnotel, R., & Jeannesson, P. (2012). Impact of carbamylation and glycation of collagen type I on migration of HT1080 human fibrosarcoma cells. *International Journal of Oncology*, 40(6), 1797-1804. <https://doi.org/10.3892/IJO.2012.1393/HTML>
- Sharma, C., Kaur, A., Thind, S. S., Singh, B., & Raina, S. (2015). Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *Journal of food science and technology*, 52(12), 7561-7576. <https://doi.org/10.1007/S13197-015-1851-Y>
- Singh, S., Siva, B. V., & Ravichandiran, V. (2022). Advanced Glycation End Products: key player of the pathogenesis of atherosclerosis. *Glycoconjugate Journal*, 39(4), 547-563. <https://doi.org/10.1007/S10719-022-10063-X/FIGURES/6>
- Striker, L. J., & Striker, G. E. (1996). Administration of AGEs in vivo induces extracellular matrix gene expression. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and*

- Transplant Association - European Renal Association*, 11 Suppl 5(SUPPL. 5), 62-65. <https://doi.org/10.1093/NDT/11.SUPP5.62>
- Tamura, Y., Adachi, H., Osuga, J. I., Ohashi, K., Yahagi, N., Sekiya, M., Okazaki, H., Tomita, S., Iizuka, Y., Shimano, H., Nagai, R., Kimura, S., Tsujimoto, M., & Ishibashi, S. (2003). FEEL-1 and FEEL-2 Are Endocytic Receptors for Advanced Glycation End Products. *Journal of Biological Chemistry*, 278(15), 12613-12617. <https://doi.org/10.1074/JBC.M210211200>
- Teodorowicz, M., Van Neerven, J., & Savelkoul, H. (2017). Food Processing: The Influence of the Maillard Reaction on Immunogenicity and Allergenicity of Food Proteins. *Nutrients*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/NU9080835>
- Thorpe, S. R., & Baynes, J. W. (1996). Role of the maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs and Aging*, 9(2), 69-77. <https://doi.org/10.2165/00002512-199609020-00001/METRICS>
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Ma, A., Yong, G. E., Striker, H., & Vlassara, J. (2010). Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J Am Diet Assoc*, 110(6), 911-927. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G. E., & Vlassara, H. (2010). Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 911. <https://doi.org/10.1016/J.JADA.2010.03.018>
- Van Nguyen, C. (2006). Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: On the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. *Molecular Nutrition and Food Research*, 50(12), 1140-1149. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600144>
- Vlassara, H., & Striker, G. E. (2011). AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(9), 526-539. <https://doi.org/10.1038/NREND0.2011.74>
- Yılmaz, B., & Karabudak, E. (2016). Besinlerdeki İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Azaltma Yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(3), 280-288. <https://beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/110>
- Yuen, A., Laschinger, C., Talior, I., Lee, W., Chan, M., Birek, J., Young, E. W. K., Sivagurunathan, K., Won, E., Simmons, C. A., & McCulloch, C. A. (2010). Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast

differentiation. *Matrix Biology*, 29(6), 537-548.
<https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2010.04.004>

15. Bölüm

RNA Virüslerinde Mutasyona Bağlı Antiviral Direnç

Ümmühan ÜNLÜ¹

1. Giriş

Tüm virüsler mutasyona uğrayabilmektedir. Bu mutasyonlar, virüsün insan bağışıklık sisteminden kaçmasına, insanlarda enfeksiyona ya da yeniden enfeksiyona (aynı hastayı iki veya daha fazla kez enfekte etme) neden olmaktadır. Bu durum, antiviral tedavi ve aşı geliştirilmesinin önündeki en önemli engellerden biridir (Chakraborty, Sharma, Bhattacharya, & Lee, 2022). Çoğu mutasyon, mutasyona uğrayan organizmalar için faydalı değildir. Birçok mutasyon, zaman içinde organizmanın popülasyona katkısını azaltmaktadır. Bu nedenle doğal seçim bu mutasyonları popülasyondan temizlemektedir. Mutasyonların küçük bir kısmı yararlı ve bazıları önemsizdir (etki bakımından nötr ya da neredeyse nötr), ancak büyük bir kısmı zararlıdır. Zararlı mutasyonların yararlı olan mutasyonlara oranı farklı ortamlarda, farklı zamanlarda ve farklı organizmalarda değişiklik göstermesine rağmen, zararlı mutasyonların her zaman daha fazla olduğu düşünülmektedir (Duffy, 2018).

Bazı durumlarda mutasyonunun faydası yoktur. Örneğin, sabit ortama mükemmel şekilde uyum sağlamış olan organizmanın mutasyon oranını sıfıra indirmesi en iyi seçenektir. Çünkü artık faydalı mutasyon kalmamıştır ve oluşabilecek mutasyonlar ile mevcut genotipten daha kötü olma ihtimali bulunmaktadır. Tam tersi, organizma adaptasyon yeteneği olmayan bir ortama maruz kalırsa faydalı mutasyonların ortaya çıkma olasılığı yüksektir. Bu durumda tüm bireylerin genetik olarak aynı kalması yerine sıfırdan farklı bir mutasyon oranı tercih edilmektedir. Daha değişken ortamlarda ve düşük uyumluluk koşullarında, yüksek mutasyon oranı faydalı mutasyonların ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır (Duffy, 2018). RNA virüslerinde yüksek doğrulukta bir hata düzeltme mekanizması bulunmamakta, bu nedenle yüksek düzeyde mutasyon gösterdikleri bilinmektedir (Dinata, Baidara, & Mandal, 2025).

Geleneksel antiviraller, doğrudan etkili antiviraller olarak bilinmektedir. Doğrudan etkili antiviraller viral çoğalma için gereken bazı viral proteinleri hedef almakta ve bu proteinlere bağlanarak virüs aktivitesini engellemektedir. Bu ilaçlarla ilgili en önemli problem düşük genetik bariyere sahip olmalarıdır. Genetik bariyer, klinik açıdan anlamlı bir direnç gelişmesi için bir viral popülasyonun aşması gereken mutasyon eşiğini ifade etmektedir (Aw, Zhang, & Vignuzzi, 2025). Konak hedefli antiviraller ise, konak proteinlerine karşı tasarlanmıştır. Bu ilaçlar viral replikasyon için kullanılan konak proteinlerini hedef almaktadır. Olası bir enfeksiyon durumunda konak genomunun değişme olasılığı düşük olduğu için dirence karşı yüksek genetik bariyere sahip olduğu düşünülmektedir (Aw et al., 2025; Warfield et al., 2019). Bunun yanında aynı virüs ailesine ait virüslerin kullandığı ortak yolları etkilemeleri durumunda geniş spektrumlu olma potansiyelleri bulunmaktadır (Aw et al., 2025).

Antiviral tedavi, viral popülasyon üzerinde seçim baskısı oluşturup viral yükün azalmasını sağlamaktadır. Fakat viral baskılanma tam olmazsa hayatta kalan az sayıdaki virüs yeniden popülasyonu oluşturmaktadır. Bu durumda ilaca dirençli varyantların hayatta kalma ve çoğalma olasılığı artmakta, popülasyondaki duyarlı virüslerin yerini alma ihtimali bulunmaktadır (Aw et al., 2025). Antiviral ilaç direncinin ortaya çıkışı, konakçıya ve virüse ait faktörlerin birlikte rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. İlaç direncinin gelişiminde genetik bariyerler, antiviral ilaçların gücü, viral patojenite ve genel uyumluluk önemli unsurlardır (Dinata et al., 2025).

Bu bağlamda RNA virüslerinde mutasyona bağlı antiviral direnç hem moleküler düzeydeki viral adaptasyonu hem de klinik tedavi başarısını etkileyen önemli bir konudur. Bu bölümünde bu genel bilgiler ışığında, RNA virüslerinin yüksek mutasyon kapasitesi, quasispecies yapısı ve antiviral dirence katkısı ele alınacaktır.

2. RNA Virüslerinde Mutasyon ve Genetik Değişiklik

RNA virüsleri, konakları ile kıyaslandığında daha yüksek mutasyon oranlarına sahiptir. Bu yüksek mutasyon oranı, virüsler için bir avantaj olarak kabul edilen artmış virülans yeteneği ve adaptasyon yeteneği ile ilişkilendirilmektedir (Duffy, 2018). RNA virüsleri, genetik materyalleri olan RNA'nın DNA'ya kıyasla daha kararsız olması nedeniyle yüksek bir mutasyon hızı göstermektedir. Bu artmış mutasyon eğilimi, hata düzeltme mekanizmalarının yokluğu, quasispecies varlığı ve hata felaketi (fazla mutasyon nedeniyle genetik bütünlüğün ciddi şekilde bozulması) gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Özellikle hedef proteinlerde meydana gelen mutasyonlar, antiviral ilaçlara direnç gelişmesine neden olabilmekte ve tedavi etkinliği

azalabilmektedir. RNA polimeraz enzimleri, DNA polimerazların aksine hata düzeltme yeteneğine sahip değildir, bu nedenle replikasyon hatalarının devam etmesine izin verirler (Batoöl, Chokkakula, Jeong, Baek, & Song, 2025). RNA virüslerinin genomlarını hızla değiştirebilme yetenekleri, yeni konaklarda ortaya çıkmalarını, aşıyla kazandırılan bağışıklıktan kaçmalarını ve genetik mühendislik ya da ıslah yoluyla tarım ürünlerine kazandırılan hastalık dirençlerini aşabilmelerini sağlamaktadır (Duffy, 2018).

Son analizlerde, RNA genomlarının yüksek hata oranları sebebiyle kısa uzunluklarla sınırlı olduğu düşüncesi şekillenmiştir. Çünkü genom ne kadar uzun olursa, virüsü etkisiz hale getirebilecek zararlı mutasyonların birikme olasılığı artacaktır. Çoğu RNA virüsünün ortalama genom uzunluğu 7-12 kb'dir. RNA'ya bağımlı RNA polimerazların hata oranları dikkate alındığında, bu uzunlukta her replikasyonda nükleotid bölgesi başına 1-2 mutasyon olması beklenmektedir (Vignuzzi & Andino, 2012). RNA virüslerinde mutasyon oranlarının kopyalanan nükleotid başına 10^{-3} ile 10^{-6} aralığında olduğu belirtilmektedir (Domingo et al., 2025). RNA virüsleri, yüksek mutasyon oranları sayesinde enfekte bireylerin dinamik ortamına verimli bir şekilde uyum sağlamaktadır. Buna karşılık yüksek replikasyon doğruluğuna sahip varyantlar, hayvan modellerinde azalmış uygunluk göstermektedir (Vignuzzi & Andino, 2012).

Diğer yandan, araştırmacılar ve klinisyenler tarafından kullanılan nükleozid analogları RNA virüslerinin mutasyon oranlarını artırabilmektedir. Mutasyon oranındaki 3-5 katlık bir artış, insanları enfekte eden poliovirüs ve influenza gibi virüslerde ölümcül mutageneze yol açmaktadır. Eksojen mutajen, yeterli sayıda zararlı ek mutasyona neden olarak, replikasyon sonucunda oluşan virüslerin uygunluğunun azalmasına ve sonunda popülasyonun ekolojik çöküşüne neden olmaktadır (Duffy, 2018). Virüsün aşırı mutasyonlarla yok olması ölümcül mutagenезin temelidir ve lisanslı birkaç antiviral ajanın etki mekanizmasıdır (Domingo et al., 2025).

Viral quasispecies, mutant bulutları, mutant spekturumları ya da mutant sürüleri olarak adlandırılan çok sayıda varyant genomdan oluşan bir popülasyon yapısını tanımlamaktadır. Mutasyon hızları yüksek olan bu mutantlar sürekli meydana gelmekte ve viral replikasyonun ilerlemesiyle göreceli sıklıkları değişmektedir (Domingo & Perales, 2019). Viral quasispecies, antiviral müdahalelerin etkinliğini değiştirmektedir. Tekli monoterapiler ve tek epitopa sahip aşılar yetersiz kalmaktadır. Viral quasispecies, öngörülemeyen viral hastalıkların ortaya çıkmasına katkı sağlayan faktörlerden biridir (Domingo et al., 2025).

3. Antiviral Direncin Ortaya Çıkmasını Etkileyen Faktörler

Antiviral direnç gelişiminde etkili olan faktörler konak ile ilişkili, virüs ile ilişkili ve antiviral ile ilişkili faktörler şeklinde sınıflandırılabilir. Antiviral direnç gelişiminde antiviral tedaviyi alan konak önemli rol oynamaktadır (Aw et al., 2025).

Antiviral direnç gelişiminde konağa ait faktörler şu şekilde özetlenebilir:

Konak Genetik Varyasyonları: Antiviral tedavilerin her hastada farklı sonuçlar göstermesi genetik profillerin farklılığı ve bireylerde bulunan değişken mikrobiyom ile ilişkilendirilmektedir (Kumar et al., 2020). Hastalar arası genetik farklılıklar, özellikle bağışıklıkla ilişkili genlerdeki varyasyonlar, tedavinin etkinliğini ve antiviral direncin gelişme olasılığını etkilemektedir (Aw et al., 2025).

Tedavi Uyum Problemleri: İnsanlar, çok çeşitli sebeplerden dolayı antiviral ilaçları reçete edildiği şekilde kullanmayabilir. İlaç uyumu ile ilgili yapılan çalışmalarda, uyumsuzluk nedenleri arasında sosyal-ekonomik faktörler (sosyo-ekonomik durum, sosyal destek sistemleri, aile/bakıcı etkileri gibi), tedaviyle ilgili faktörler (ilaç etkinliği, ilaç yan etkileri, tedavi süresi gibi), hasta ile ilgili faktörler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi) ve hastalıkla ilgili faktörler (hastalığın şiddeti, semptomların varlığı gibi) yer almaktadır (Smith et al., 2016). En etkili antivirallerde bile, tedavi boyunca konağın tedaviye uyumu tedavi sonucunu etkilemektedir (Aw et al., 2025). Antiviral ilaçlara uyumsuzluğun sağlık etkileri arasında, gelecekte antiviral direncin artma olasılığı yer almaktadır (Smith et al., 2016).

Bağışıklık Sistemi Modülasyonu: Virüslere ait proteinler, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıt bileşenlerine müdahale edebilmektedir. Hepatit C, SARS-CoV-2 ve adenovirüs gibi bazı virüsler doğuştan bağışıklık yanıtının modülasyonu ile konak bağışıklık yanıtını etkilemektedir (Tarasova, Petrou, Ivanov, Geronikaki, & Poroikov, 2024). Örneğin NS1 influenza A virüsünün yapısal olmayan bir proteindir ve viral replikasyon sırasında konak doğuştan bağışıklık sisteminin en güçlü inhibitörü olarak kabul edilmektedir. NS1, çeşitli mekanizmalarla interferon-I aktivasyonunu inhibe etmektedir (Rashid et al., 2023).

Antiviral direnç virüse ait özellikler ve mekanizmalar tarafından da şekillendirilebilmektedir. Antiviral direnç gelişiminde virüse ait faktörlerden bazıları şu şekilde özetlenebilir:

Hedef Proteinlerde Mutasyonlar: Antiviral tedavilerin etkinliği mutasyonlardan etkilenmektedir. Örneğin antiviral tedavi alan bazı hastalarda, SARS-CoV-2'nin spike proteinlerinde bulaşma yeteneğini artırabilen ve

yeniden enfeksiyona neden olabilen mutasyonlar geliştiği gösterilmiştir (Lopez, Hasan, Havranek, & Islam, 2024).

Viral Yük ve Önceden Var Olan Direnç Mutasyonları: Daha yüksek viral yüke ya da kopya sayısına sahip hastaların, antiviral direnç kazandırabilecek daha fazla varyantı biriktirdiği istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bazı virüslerde, genomlardaki belirli genotipler ya da polimorfizmler, konakçı daha önce tedavi görmemiş olsada, antivirallere karşı duyarlılığı azaltmaktadır. Bunlar temel dirençle ilişkili mutasyonlar veya polimorfizmler olarak adlandırılır. Tedaviden önce, düşük miktarda bulunan direnç mutasyonları içeren HCV genomları virüsün tamamen baskılanmasını engelleyip, direnci artıran başka mutasyonların gelişmesine zaman tanıyabilir (Aw et al., 2025).

Genetik Rekombinasyon: RNA virüslerinde rekombinasyon, genetik materyalin en az iki ayrı viral genom arasında değişimi olarak tanımlanabilir. İki ya da daha fazla virüsün tek bir hücreyi beraber enfekte edip segmentleri değiştirmesiyle rekombinasyon gerçekleşmektedir. Rekombinasyon, yeni viral suşların oluşmasını, virüsün genetik çeşitliliğini, virülansını ve patojenitesini arttırmaktadır. Ayrıca, antiviral direncin gelişmesini kolaylaştırabilmektedir (H. Wang, Cui, Cai, & An, 2022).

Viral Replikasyon Hızı ve Seçilim Baskısı: Direnç gelişiminde yeni virion üretim hızı temel faktörlerden biridir. Viral replikasyon hızı arttıkça dirençli mutantların oluşumu ve seçilimi artmaktadır. Viral replikasyonu hem günlük hem de uzun süreli tedavi boyunca mümkün olan en düşük seviyede tutmak son derece önemlidir (Hodge & Field, 2011).

Quasispecies ve Genomik Çeşitlilik: Quasispecies dinamikleri, viral popülasyonlarda ilaç dirençli mutantların oluşumunu ve sürdürülmesini belirlemektedir. Çeşitli RNA virüslerinde yapılan çalışmalar, mutant spektrumu ve genel genomik çeşitliliğin antiviral tedavi başarısını etkilediğini göstermektedir (Perales, 2020).

Antiviral direnci etkileyen bir diğer faktörde antiviral ilaç ile ilişkilidir. Bir antiviral ilacın direnç gelişimini belirleyen çeşitli özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler arasında genetik bariyer, gelişen mutasyonun türü, farmakokinetik/farmakodinamik özellikler, ilacın etkinliği ve tedavi süresi yer almaktadır (Aw et al., 2025). Antiviral direnç gelişiminde konağa ait faktörler şu şekilde özetlenebilir:

Genetik Bariyer ve Mutasyonun Türü: Dirence karşı düşük genetik bariyere sahip tedaviler, az sayıda kritik mutasyon ile etkisiz hale gelebilir, bu durum virolojik başarısızlık ve direnç gelişimi ile ilişkilendirilebilir (Luber, 2005). Örneğin Lamivudin, orta düzey etkinlikte ve dirence karşı düşük genetik bariyeri bulunan bir ilaçtır; bu nedenle yüksek direnç oranlarıyla ilişkilidir

(Strasfeld & Chou, 2010). Mutasyon türü, ilaç direncine karşı genetik bariyeri etkilemektedir (Aw et al., 2025).

Farmakokinetik / Farmakodinamik Özellikler: Yüksek etkinliğe sahip antiviral ilaçlar bile, zayıf farmakokinetik ve farmakodinamik profillere sahipse direnç geliştirebilirler (Aw et al., 2025).

İlacın Etkinliği ve Tedavi Süresi: Antiviral etkisi yüksek olan ilaçlar viral yükü önemli derecede azaltmaktadır. Bu nedenle kısa süreli kullanım gereklidir ve dirençli mutasyonların gelişme ihtimali oldukça düşüktür. Düşük veya orta etkili ilaçlar viral yükü etkili bir şekilde azaltmamaktadır. Bu nedenle daha uzun bir tedavi süresi gereklidir ve virüse dirençli mutantlar üretmesi için daha fazla zaman tanımaktadır (Aw et al., 2025).

4. RNA Virüslerinde Mutasyona Bağlı Antiviral Direnç Mekanizması

RNA virüslerinde ilaç direnci, viral enfeksiyonları kontrol altına alma ve ortadan kaldırma çabalarını zorlaştıran birkaç karmaşık mekanizma aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Latentlik bu karmaşık mekanizmalardan biridir. Latent hale geçebilen virüslere örnek olarak Herpesviridae ailesine ait virüsler gösterilebilir. Bu durum, konak işlevsel bir bağışıklık sistemine sahip olsa bile virüsün ömür boyu konakta kalmasına neden olmaktadır (Batool et al., 2025; Cohen, 2020). Latent haldeki virüslerin belirti göstermeden yeniden aktive olması nedeniyle eradikasyonda güçlükler yaşanmaktadır. HIV gibi bazı virüsler, konak hücre DNA'sına kendi RNA genomlarını entegre ederek, konak genetik materyalinin bir parçası haline gelip kalıcı enfeksiyona katkıda bulunmaktadır (Batool et al., 2025).

Viral genotip ve serotip çeşitliliği de dirence katkıda bulunmaktadır (Batool et al., 2025; Domingo & Perales, 2019). Antiviral aşılar ve ilaçlar belirli suşlara karşı etkili olurken, diğer suşlara karşı sınırlı etki gösterebilmekte ya da etkisiz kalabilmektedir (Batool et al., 2025). Ayrıca RNA virüsleri kendine özgü bir direnç mekanizması göstermektedir. Örneğin influenza virüsü segmentli bir genomu sahiptir, fakat aynı hücreyi iki farklı suş enfekte ederse genom segmentlerinde yeniden düzenlenme (Reassortment) ortaya çıkabilir (Webster & Govorkova, 2014). Bu genetik yeniden düzenlenme, ilaçlara dirençli ve duyarlı suşlara ait özelliklerin birleştiği yeni virüs varyantlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durum, yüksek bulaşıcılığa sahip ve kontrolü güç virüslerin gelişmesiyle sonuçlanabilir (Batool et al., 2025). Virüslerde aşı ve antiviral tedavilere karşı direnç gelişmesinde birincil mekanizma rastgele mutasyonlardır (Batool et al., 2025). Bazı virüsler hızlı mutasyon ile antiviral baskı altında dirençli bir suşun oluşmasına neden olan quasispecies oluşturmakta ve bu

durum en uygun olanın seçici olarak hayatta kalmasını sağlamaktadır (Batool et al., 2025; Domingo & Perales, 2019).

Virüsler, ilaç hedeflerini ya da replikasyon döngülerini değiştirerek direnç geliştirebilmektedir. Bunun yanında, ilaç dışarı atım pompalarının ekspresyonunun artması enfekte hücrelerden ilaçların atılmasına yol açabilmektedir. Bazı virüsler, prodrugların aktive olmasını engelleyebilmekte ya da ilaç metabolizmasını artırabilmektedir. Erken dönemde direnç, virüsün katalitik aktivitesini çok fazla etkilemeyen ancak ilaç bağlanmasını bozacak mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Çapraz direnç, bir ilaca karşı gelişmiş olan direncin, benzer etki mekanizmalarına sahip olan başka ilaçlara karşı da direnç kazandırabildiği bir durumdur. (Batool et al., 2025).

Viral mutasyonlar, zamanla aşılara karşı bağışıklık sisteminin etkinliğini azaltabilecek antijenik değişikliklere yol açabilmektedir. Bu değişiklikler, virüsün yüzey proteinlerinde olursa, aşı ile oluşturulan antikorların virüsü tanıma kapasitesini azaltabilmektedir. Bu durum, “vaccine escape” (aşıdan kaçış) olarak adlandırılmaktadır (R. Wang, Chen, Gao, & Wei, 2021). Örneğin HPV'ye karşı birçok profilaktik aşılama stratejisi uygulanmıştır. Günümüzde kullanılan aşılardan çoğu, HPV majör kapsid proteini L1'e dayalı olarak tasarlanmıştır. HPV L1'in içerdiği spesifik epitoplara bağışıklık sistemi tarafından tanınmaktadır. Bu gendeki genetik varyasyonlar, L1 antikorları tarafından HPV'nin tanınmasında rol oynayan spesifik epitoplara değiştirilerek profilaktik aşılamanın verimsizliğine yol açabilir (Oumeslakht, Ababou, Badaoui, & Qmichou, 2021).

Mutasyona bağlı antiviral direnç bağlamında influenza virüsü ve SARS-CoV-2 örnek olarak gösterilebilir.

4.1. İnfluenza virüsleri

İnfluenza virüsleri, Orthomyxoviridae ailesine aittir ve A, B, C ve D olmak üzere türlere ayrılmaktadır. İnsan hastalıkları açısından en önemli olanlar A ve B türleridir (Xu et al., 2024). İnfluenza virüslerinin oldukça değişken olduğu bilinmektedir. Segmentli, negatif iplikçikli RNA genomuna sahip olan bu virüslerin düzeltme mekanizmaları bulunmadığı için mutasyonlar sürekli olarak birikmektedir (Webster & Govorkova, 2014). Doğada influenza A virüslerinde 18 hemagglutinin (HA) ve 11 nöraminidaz (NA) alt tipi bulunmaktadır (Lv et al., 2024). HA alt tipleri Grup 1 (H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13, H16, H17 ve H18) ve Grup 2 (H3, H4, H7, H10, H14 ve H15) şeklinde iki gruba ayrılmaktadır. Suya bağımlı kuşlarda 16 HA ve 9 NA alt tipi bulunmaktadır. Virüsler bu kuşların bağırsaklarında çoğalmakta ve kuşların vücut sıcaklığına (40 °C) adapte olmaktadır. Genellikle su aracılığıyla fekal-oral yol ile bulaşan

virüs hedef hücre reseptörü olarak $\alpha 2,3$ sialik aside bağlanmaktadır. Yarasalarda ise, 2 HA ve 2 NA alt tipi bulunmaktadır. Bu virüsler kültüre edilememiş, ancak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilebilmektedir. Sialik asit kalıntılarına bağlanmayan bu virüsler, belirgin bir hastalık oluşturmamaktadır. İnfluenza B virüsleri ise, tek bir alt tipte Victoria ve Yamagata olmak üzere iki soyu bulunmaktadır. İnfluenza B virüsleri esas olarak insanlarda görülmesine rağmen, foklarda da tespit edilmiştir (Webster & Govorkova, 2014). İnfluenza A virüsleri kuşlar, domuzlar ve insanlar dahil olmak üzere farklı türleri enfekte edebilmektedir. Türler arasında yayılım göstermek için yeni türlere uyum sağlaması gerekmektedir. Hızlı mutasyon oranları ve yeniden birleşme kolaylığı bu sürece katkı sağlamaktadır (Neyazi, Mukhlis, & Mohammadi, 2024).

Antijenik sürüklenme (antigenic drift) ve antijenik kayma (antigenic shift), influenza virüslerinin quasispecies olarak var olmasına neden olmaktadır. İnfluenza A virüsleri, doğal rezervuarları olan yarasalar ve su kuşlarında minimum genetik değişim gösterip belirtisiz bir hastalığa neden olmaktadır. Ancak diğer türlere geçtiğinde hızlı bir genetik değişim gösterip insanlarda, alt memelilerde ve evcil kümes hayvanlarında akut solunum yolu hastalığı salgınları ve pandemilerine neden olabilmektedir (Webster & Govorkova, 2014).

Antijenik sürüklenme, viral genomda nokta mutasyonlarının oluşmasını ifade eder ve bu durum, kritik olan viral epitoplarda küçük değişikliklere neden olmaktadır (Lv et al., 2024). Antijenik sürüklenme, konakçı bağışık yanıtı ile influenza virüsü arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Burada özellikle HA ve NA glikoproteinlerinde gerçekleşen amino asit değişimleri önem taşımaktadır (Webster & Govorkova, 2014). Özellikle HA geni, nötralizan antikorlar tarafından hedef alınan antijenik bölgelerdir (Lv et al., 2024). Antijenik sürüklenmede HA glikoproteini en önemli antijen olarak kabul edilmektedir (Webster & Govorkova, 2014). HA genindeki değişiklikler aşı etkinliğinin azalmasına ve bağışıklıktan kaçışa neden olabilmektedir (Lv et al., 2024). Bir değişim virüsün bağışıklık kontrolünden kaçmasına, çoğalma ve yayılmasına avantaj sağlarsa, bu virüs mevcut suşun yerini alma potansiyeline sahip yeni bir epidemik suş olarak ortaya çıkmaktadır (Webster & Govorkova, 2014). H3N2 virüslerinde yüzey antijenleri (HA, NA) için mutasyon oranı daha yüksektir (Lv et al., 2024). Antijenik kaymalar, mevcut insan influenza virüslerine su kuşu rezervuarından yeni bir HA, NA veya her iki gen segmentinin aktarılması ve reassortment yoluyla gerçekleşmektedir (Webster & Govorkova, 2014).

Aşılar, insanlarda influenza enfeksiyonlarını kontrol altına almak için esas unsurlardan biridir. Aşılama, influenza virüsü için önemli bir antijenik

belirleyici olan HA glikoproteinini hedef alan nötralizan antikorların oluşumunu artırmaktadır. Aşı üretiminde, aşı suşları üretimden 6-8 ay önce belirlenmelidir. Çünkü antijenik sürüklenme nedeniyle baskın suş değişebilmektedir. HA molekülündeki sürekli antijenik değişiklikler, bağışıklık yanıtının virüsü tanımasını engelleyebilir ve yeni bir antijenik varyantın ortaya çıkışını öngörmeyi güçleştirebilir (Webster & Govorkova, 2014). Mevsimsel grip aşısında suş spesifiktir ve mutasyonlara karşı geniş bir koruma sağlayacak şekilde tasarlanmamıştır (Neyazi et al., 2024)

Mevcut bir aşı yoksa ya da aşı etkinliği düşükse, terapötik müdahaleler influenza kontrolünde önem arz etmektedir. Antiviral tedavinin influenza üzerindeki etkisini sınırlayan bazı faktörler bulunmaktadır (Webster & Govorkova, 2014). 2010 yılından beri Dünya Sağlık Örgütü tarafından influenza A ve B'nin tedavisinde nöraminidase inhibitörleri (NAI) sınıfı ilaçlar en çok önerilen antiviral ilaçlar olmuştur (Xu et al., 2024). NAI'ler virüse özgü NA'nın işlevlerini baskılamak için, NA'nın enzimatik olarak aktif bölgesine bağlanmaktadır. NA, hücre yüzeyindeki sialik asit kalıntılarına baskılayarak yeni oluşan virüs partiküllerinin salgılanmasını kolaylaştırmaktadır. NAI'ler, enfekte olmuş konak hücrelerden tomurcuklanan virüs partiküllerinin salınmasını ve virüsün sağlıklı hücrelere yayılmasını önlemektedir (Webster & Govorkova, 2014; Xu et al., 2024). NAI sınıfı ilaçlar arasında oseltamivir ve zanamivir dünya genelinde önleme ve tedavi için onaylanmıştır. Peramivir, Çin, ABD ve Japonya gibi birçok ülkede influenza tedavisi için onaylanmıştır. Laninamivir'in ise klinik kullanım için piyasada yaygınlaşması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Xu et al., 2024).

NAI'ler yeni hücrelerin enfekte olmasını önleyerek sadece hastalığın ilerlemesini duraklatmaktadır. NAI'ye dirençli influenza virüslerinin ortaya çıkması, tedavi etkinliği açısından önemli bir sorundur. NAI direnciyle ilişkili amino asit değişimleri, NA enzimi ile inhibitör arasındaki bağlanma afinitesini etkilemekte ve virüslerin NAI'lerin etkisinden kaçmasına olanak sağlamaktadır. NAI'ye dirençli virüsler, ya ilaç müdahalesi olmadan doğal yollarla ya da ilaç seçim baskısı altında meydana gelmektedir (Webster & Govorkova, 2014). Antiviral ilaçların parenteral formülasyonlarının yaygın olmaması, komplike ve şiddetli influenza olgularında virüse özgü tedavi kullanımını önemli ölçüde sınırlandırmaktadır (Webster & Govorkova, 2014). İnfluenza virüslerin NAI ilaç sınıfına karşı gelişen direnç mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir (Xu et al., 2024);

- Virüsün bağlanma cebindeki katalitik amino asit mutasyonlarının doğrudan inhibitör etkisi bulunmaktadır.

- Dolaylı yapısal mutasyonlar veya diğer amino asit bölgesi mutasyonları, bağlanma cebine erişimi engelleyebilmektedir.
- Monomer birleşim bölgesindeki amino asit mutasyonları monomer stabilitesinde değişikliklere neden olmaktadır.

FDA onaylı diğer bir anti-influenza ilaç sınıfı olan adamantanlar (amantadine ve rimantadine), insanlarda sık görülen mevsimsel H1N1 ve H3N2 influenza virüslerindeki direnç sebebiyle CDC tarafından profilaksi ya da tedavide önerilmemektedir (Webster & Govorkova, 2014).

4.2. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 sonlarında ortaya çıkmıştır. Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilan edilen COVID-19 pandemisine sebep olan yeni bir koronavirüstür. SARS-CoV-2, tek zincirli, Betakoronavirüs cinsi içinde sınıflandırılan bir RNA genomu bulunmaktadır. Bu genom tarafından kodlanan yapısal ve yapısal olmayan proteinler arasında, spike (S) proteini virüsün konak hücrelere girişinde kritik bir rol oynamaktadır. Zaman içinde virüs genetik değişime uğramış ve Alfa, Beta, Gamma, Delta ve Omicron gibi farklı oranlarda bulaşabilirlik ve bağışıklık direncine sahip yeni varyantlar ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün ortaya çıkan varyantları, bazı tedavi ve aşıların etkinliğini önemli ölçüde değiştirmiştir (Batoool et al., 2025). Bu mutasyonların çoğu spike proteininde lokalize olmasına rağmen, nukleokapsid, zarf ve yapısal olmayan ve yardımcı proteinlerde de bildirilmiştir (Trifonova et al., 2023).

Günümüzde SARS-CoV-2 varyantları gelişmeye devam etmekte ve dünya genelinde yayılımı devam etmektedir. Yeni varyantlar, viral uygunluğu artıran ve virüsün dünya genelinde hızla yayılmasına neden olan çeşitli mutasyonlar taşımaktadır. Yeni varyantların sahip olduğu özellikler, antiviral ilaç direncinin gelişimi için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Tekrarlayan mutasyonlarla bağlantılı olarak SARS-CoV-2 spike proteininde yeni mutasyonlar ortaya çıkmaktadır (Dinata et al., 2025). SARS-CoV-2’de hızlı antiviral ilaç direncinin ortaya çıkmasında, yüksek çoğalma hızı, çok sayıda mutasyon, bağışıklık sisteminden kaçış stratejileri, yetersiz viral baskılama, ilaç baskısı, aşırı kullanım nedeniyle uzun süreli maruziyet ve küresel yayılım başlıca etkenlerdir (Dinata et al., 2025).

SARS-CoV-2’de direnç ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörler şu şekilde sıralanabilir:

Yüksek replikasyon hızı: Diğer RNA virüslerinde olduğu gibi SARS-CoV-2’de hızlı şekilde çoğalmakta ve fazla sayıda viral kopya üretmektedir. Viral replikasyon esnasında genomda, antiviral ilaçların hedef aldığı proteinlerde

değişikliğe neden olan hatalar meydana gelebilmektedir. Meydana gelen bir mutasyon, virüsün ilacın inhibitör etkilerinden kaçmasını sağlayarak direnç gelişmesine neden olabilmektedir (Batool et al., 2025).

İlaç baskısı: Kullanılan antiviral ilaçlar SARS-CoV-2 üzerinde seçici baskı oluşturur ve virüs bu baskıya yanıt olarak hızlı bir şekilde mutasyona uğramaktadır (P. Wang et al., 2021). Bu ilaçlar, özellikle replikasyon süreçlerini ya da viral proteinleri hedef alacak şekilde tasarlanmıştır. İlaçla duyarlı viral suşlar baskılanırken, mutasyon taşıyan bazı varyantlar hayatta kalarak çoğalabilmekte ve potansiyel olarak ilaç direncine neden olabilmektedir (Batool et al., 2025).

Uzun Süreli Maruziyet: Tedavi rejiminin uzun sürmesi, virüsün seçici ilaç baskısına maruz kalma ihtimalini arttırarak direnç gelişimini etkileyebilmektedir. İlaça maruziyet arttıkça viral replikasyon ve direnç mutasyonlarının oluşma ihtimali artmaktadır (Batool et al., 2025).

Eksik Viral Baskılama: Eksik antiviral tedavi, enfekte olmamış hücreleri koruyup mevcut enfeksiyonları azaltmaktadır. Bunun yanında tedaviden kurtulan yeni virüsler, önceden korunan, enfekte olmamış hücrelerde yavaş gelişen yeni enfeksiyonlar başlatabilmektedir (Batool et al., 2025; Kim et al., 2021). Eksik viral baskılanma, hayatta kalan bazı suşların mutasyona uğramasına ve direnç gelişmesine sebep olmaktadır (Batool et al., 2025).

Bağışıklıktan Kaçış: Virüsün, nötralizan antikorlar dahil konak savunma mekanizmalarını aşabilme yeteneğini tanımlamaktadır (Batool et al., 2025). Bağışıklık kaçış sürecini gerçekleştirmeye yardımcı olan spesifik mutasyonlar bağışıklık kaçış mutasyonları olarak tanımlanmaktadır (Chakraborty et al., 2022). Bağışıklık sisteminin temizleme ve tanıma mekanizmasından kaçabilen virüs, konak içinde çoğalma ve yayılmaya devam ederek viral yükü arttırmaktadır (Batool et al., 2025).

Uygunsuz Viral Kullanım: Antiviral ilaçların düşük dozda kullanımı, onaylanmamış kullanım, kombinasyonların yetersizliği, tedavinin yarım bırakılması ya da kendi kendine ilaç kullanımı gibi uygunsuz veya tutarsız kullanımı direnç gelişimini teşvik edebilmektedir (Batool et al., 2025).

Mutasyon Kombinasyonları: SARS-CoV-2’de oluşabilecek mutasyon kombinasyonları, virüsün genetik yapısını ve antiviral ilaç yanıtını değiştirebilir. Bu mutasyonlar, kümülatif etki göstererek birden fazla ilaç hedefini etkileyip ilaç kombinasyonlarına direnç gelişmesine ve karmaşık bir direnç yapına neden olabilmektedir. Bu durum antiviral tedaviyi güçleştirebilir (Batool et al., 2025).

Küresel Yayılım: Küresel yayılım birbirine bağlantılı mekanizmalarla SARS-CoV-2’de antiviral ilaç direncinin oluşmasına dolaylı olarak katkıda bulunabilir. Bunlar arasında, viral replikasyonda hızlanma, varyant çeşitliliğinde

artma, dirençli varyantların yayılması, karmaşık direnç paternlerinin gelişmesi, küresel hareketlilik ve tedavi etkinliğinde değişiklikler yer almaktadır (Batool et al., 2025).

Aşırı kullanım: SARS-CoV-2 tedavisinde aşırı antiviral ilaç kullanımı, antiviral ilaç direncinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Örneğin, aşırı ilaç kullanımı sonucunda artan ilaç baskısı, duyarlı viral suşların replikasyonunu baskımlarken, dirençli suşların çoğalmasına imkan tanır (Batool et al., 2025).

Günümüzde COVID-19 tedavisi için onaylanmış üç antiviral ilaç (remdesivir, molnupiravir ve nirmatrelvir) bulunmaktadır. Ancak, ortaya çıkan spesifik mutasyonlar nedeniyle bu onaylı üç temel antiviral ilacın tamamına karşı direnç bildirilmiştir Remdesivir ve molnupiravir nükleozid analoglarıdır, RNA-bağımlı RNA polimerazı (RdRp) bloke ederek viral replikasyonu inhibe etmektedir (Dinata et al., 2025). Remdesivir Hepatit C tedavisi için geliştirilmiş, sonrasında terapötik bir ajan olarak Ebola ve Marburg virüsü enfeksiyonlarına yönelik kullanılmış, ardından COVID-19 tedavisi olarak değerlendirilmiştir. RdRp'yi hedef alan bu ajan RNA transkripsiyonunun erken sonlandırılmasını sağlayarak virüsün çoğalmasını önlemektedir (Panahi et al., 2023). Nirmatrelvir ise viral replikasyonu bozmaktadır (Dinata et al., 2025). Nirmatrelvir, SARS-CoV-2'nin ana proteazının güçlü bir inhibitörüdür. Ancak hızlı şekilde sitokrom CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edildiği için in vivo koşullarda tek başına etki göstermemektedir. Nirmatrelvir, HIV proteaz inhibitörü olarak tasarlanmış ritonavir ile kombinasyon halinde kullanıldığında terapötik kullanım için uygun hâle gelmiştir. Ritonavir, CYP3A4 enzimini baskılayarak nirmatrelvirin etkinliğini yeterli düzeyde artırmaktadır. Nirmatrelvir–ritonavir kombinasyonu COVID-19 tedavisi için oral bir ilaç olarak Paxlovid ticari adıyla pazarlanmıştır (Bege & Borbás, 2024). Paxlovid, 22 Aralık 2021'de FDA tarafından hafif ve orta dereceli COVID-19 hastalarının tedavisinde onaylanmış, 3C benzeri proteaz inhibitörü bir antiviral ilaçtır. Yapılan araştırmalar, hastalığın ilerleme riskinin yüksek olduğu hastalarda semptomları takip eden ilk 3-5 gün içinde Paxlovid başlatıldığında, yüksek etki gösterdiğini ve hastalık tablosunun ağırlaşmasını, hastaneye yatışı ve %89'a kadar ölümleri önlediğini göstermiştir (Panahi et al., 2023). 2022 yılında yapılan bir meta-analizde Paxlovid'in etkinlik ve güvenliği gösterilmiştir (Zheng et al., 2022). Nirmatrelvir kullanımına bağlı direnç mutasyonlarının incelendiğinde bir çalışmada mutasyon tespit edilmiş, ancak direnç mutasyonlarının hastaneye yatış ya da ölüm ile ilişkili olmadığı görülmüştür (Zhu et al., 2024).

5. Antiviral Direncin Tedaviye Yansımaları

Viral hastalıkların tedavisinde aşılama ve antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Aşılanmanın amacı, viral replikasyonu ya da hastalığı engelleyen koruyucu bir yanıt oluşturmaktır. Antiviral farmakolojik müdahale ise, viral replikasyonu inhibe ederek bağışıklık sistemine virüsü temizleme fırsatı tanımaktadır. Bu tedavilerde en önemli tehlike, virüsün dirençli mutantların seçilimi yoluyla tedavilerden kaçabilmesidir. Bu durum viral hastalıkların tedavisi için çeşitli yaklaşımların önerilmesine yol açmıştır. Aşılar, B ve T hücresi epitoplarından oluşan bir koleksiyon içerirse yeterli düzeyde bağışıklık yanıtını uyarabilirler. Geniş kapsamlı yanıt, varyantlar arasında olabilecek kaçış mutantlarının seçilmesini en aza indirmelidir (Domingo & Perales, 2019).

Antiviral ajanların kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir. Bu öneriler (Domingo & Perales, 2019);

- Kombinasyon tedavi farklı viral gen ürünlerini hedeflemelidir.
- Tedavi farklı ilaçların kullanıldığı indüksiyon rejimi ve idame rejimi olarak iki aşamaya bölünmelidir.
- Virüsün yaşam döngüsü için gereken hücresel faaliyetler hedeflenmelidir.
- Doğal bağışıklık yanıtını uyaran ilaçlar kullanılmalıdır.
- Kemoterapi ve immünoterapi beraber kullanılmalıdır.

Bu stratejilerin temel amacı, virüsün üstesinden gelemeyeceği birden fazla seçici baskı ile tedaviye karşı kaçış mutantlarının seçilmesini önlemektir (Domingo & Perales, 2019).

Viral patojenlerle mücadelede çok yönlü stratejiler kullanmak, virüsleri farklı stratejilerle aynı anda hedefleyerek etkinliği önemli ölçüde artırmaktadır. Örneğin, aşıların, antiviral ilaçların ve halk sağlığı önlemlerinin bir arada uygulanması, virüsü çeşitli aşamalarda hedefleyen güçlü bir savunma mekanizması oluşturur ve enfeksiyonların yayılmasını ve şiddetini azaltır. Bu yöntem aynı zamanda, virüslerin birden fazla eşzamanlı müdahaleye uyum sağlamasını zorlaştırarak direnç gelişimini azaltmaya yardımcı olmaktadır (Batoool et al., 2025).

Antiviral direncin ortaya çıkma olasılığı ve yayılmasının önlenmesi için, uygun sürveyans amacıyla hızlı laboratuvar testleriyle desteklenen doğru klinik uygulama ve tedavi yönetimine ihtiyaç duyulmaktadır. Toksisitesi düşük güçlü antivirallerin seçilmesi, virüsle mücadelede farklı antiviral mekanizmaların kullanılmasına ve çapraz direnç riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Tedavi öncesinde genetik taramalar ile önceden var olan dirençli mutantların belirlenmesi direnç gelişme olasılığı azaltabilir ve yeni mutantların tespit edilmesini sağlayabilir (Dinata et al., 2025).

6. Sonuç

RNA virüslerinin yüksek mutasyon oranları, onların hızlı değişim yeteneğini ve farklı konaklarda hızla uyum sağlama kapasitesini belirleyen temel bir özelliktir. Bu durum, aşılar ve antiviral tedaviler karşısında direnç gelişimini kolaylaştırmakta ve tedavi stratejilerinin etkinliğini doğrudan etkilemektedir. İnfluenza ve SARS-CoV-2 örneklerinde görüldüğü üzere, yüzey proteinlerindeki mutasyonlar, bağışıklık kaçışını ve antiviral ilaçlara karşı direnç kazanımını desteklemektedir. Viral quasispecies kavramı, RNA virüslerinin popülasyon içi genetik ve fonksiyonel çeşitliliğini açıklamakta ve tedaviye yanıtı etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, RNA virüsleriyle mücadelede tekli monoterapiler ve sınırlı epitopa sahip aşılar yetersiz kalabilmekte; çok hedefli tedaviler, ölümcül mutagenез stratejileri ve esnek aşı tasarımları daha etkili yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir. Sürekli viral mutasyonların izlenmesi ve küresel düzeyde gözetim hem antiviral ilaç etkinliğinin sürdürülmesi hem de olası salgınların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca, tedavi rejimine uyumun sağlanması ve antiviral ilaçların yanlış kullanımının önlenmesi için hasta eğitimleri ve halk sağlığı kampanyalarının yürütülmesi büyük fayda sağlayacaktır. Viral hastalıkların görülme ve bulaşma oranlarını azaltmak için gerekli hijyen önlemlerine uyulması, antiviral ilaçların ve aşıların erişilebilirliğinin sağlanması da etkili bir önleyici strateji olarak öne çıkmaktadır.

7. Kaynaklar

- Aw, D. Z. H., Zhang, D. X., ve Vignuzzi, M. (2025). Strategies and efforts in circumventing the emergence of antiviral resistance against conventional antivirals. *npj Antimicrobials and Resistance*, 3(1), 54. doi:<https://doi.org/10.1038/s44259-025-00125-z>
- Batool, S., Chokkakula, S., Jeong, J. H., Baek, Y. H., ve Song, M.-S. (2025). SARS-CoV-2 drug resistance and therapeutic approaches. *Heliyon*, 11(2). doi:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41980>
- Bege, M., ve Borbás, A. (2024). The design, synthesis and mechanism of action of paxlovid, a protease inhibitor drug combination for the treatment of COVID-19. *Pharmaceutics*, 16(2), 217. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020217>
- Chakraborty, C., Sharma, A. R., Bhattacharya, M., ve Lee, S.-S. (2022). A detailed overview of immune escape, antibody escape, partial vaccine escape of SARS-CoV-2 and their emerging variants with escape mutations. *Frontiers in immunology*, 13, 801522. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.801522>
- Cohen, J. I. (2020). Herpesvirus latency. *The Journal of clinical investigation*, 130(7), 3361-3369. doi:<https://doi.org/10.1172/JCI136225>
- Dinata, R., Baidara, P., ve Mandal, S. M. (2025). Evolution of Antiviral Drug Resistance in SARS-CoV-2. *Viruses*, 17(5), 722. doi:<https://doi.org/10.3390/v17050722>
- Domingo, E., Martínez-González, B., Somovilla, P., García-Crespo, C., Soria, M. E., de Ávila, A. I., Gadea, I., ve Perales, C. (2025). A general and biomedical perspective of viral quasispecies. *RNA*, 31(3), 429-443. doi:10.1261/rna.080280.124
- Domingo, E., ve Perales, C. (2019). Viral quasispecies. *PLoS genetics*, 15(10), e1008271. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008271>
- Duffy, S. (2018). Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS biology*, 16(8), e3000003. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000003>
- Hodge, A. V., ve Field, H. J. (2011). General mechanisms of antiviral resistance. In *Genetics and evolution of infectious disease* (pp. 339-362): Elsevier.
- Kim, K. S., Iwanami, S., Oda, T., Fujita, Y., Kuba, K., Miyazaki, T., Ejima, K., ve Iwami, S. (2021). Incomplete antiviral treatment may induce longer durations of viral shedding during SARS-CoV-2 infection. *Life science alliance*, 4(10). doi:<http://doi.org/10.26508/lsa.202101049>

- Kumar, N., Sharma, S., Kumar, R., Tripathi, B. N., Barua, S., Ly, H., ve Rouse, B. T. (2020). Host-directed antiviral therapy. *Clinical microbiology reviews*, 33(3), 10.1128/cmr.00168-00119. doi:10.1128/CMR.00168-19
- Lopez, U. M., Hasan, M. M., Havranek, B., ve Islam, S. M. (2024). SARS-CoV-2 resistance to small molecule inhibitors. *Current clinical microbiology reports*, 11(3), 127-139. doi:<https://doi.org/10.1007/s40588-024-00229-6>
- Luber, A. D. (2005). Genetic barriers to resistance and impact on clinical response. *Journal of the International AIDS Society*, 7(3), 69.
- Lv, T., Chen, J., Li, H., Chen, X., Zhang, N., Ma, C., Zhang, Y., ve You, P. (2024). Influenza A virus continues to circulate among children in Linyi, northern China, after the relaxation of COVID-19 control measures. *Scientific Reports*, 14(1), 30164. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-024-81542-4>
- Neyazi, G. R., Mukhlis, H., ve Mohammadi, M. H. (2024). An Overview about the Influenza a Virus. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 3(4), 170-176. doi:<https://doi.org/10.55544/jrasb.3.4.20>
- Oumeslakht, L., Ababou, M., Badaoui, B., ve Qmichou, Z. (2021). Worldwide genetic variations in high-risk human papillomaviruses capsid L1 gene and their impact on vaccine efficiency. *Gene*, 782, 145533. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145533>
- Panahi, Y., Gorabi, A. M., Talaei, S., Beiraghdar, F., Akbarzadeh, A., Tarhriz, V., ve Mellatyar, H. (2023). An overview on the treatments and prevention against COVID-19. *Virology journal*, 20(1), 23. doi:<https://doi.org/10.1186/s12985-023-01973-9>
- Perales, C. (2020). Quasispecies dynamics and clinical significance of hepatitis C virus (HCV) antiviral resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(1), 105562. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.005>
- Rashid, F., Xie, Z., Li, M., Xie, Z., Luo, S., ve Xie, L. (2023). Roles and functions of IAV proteins in host immune evasion. *Frontiers in immunology*, 14, 1323560. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1323560>
- Smith, L. E., D'Antoni, D., Jain, V., Pearce, J. M., Weinman, J., ve Rubin, G. J. (2016). A systematic review of factors affecting intended and actual adherence with antiviral medication as treatment or prophylaxis in seasonal and pandemic flu. *Influenza and other respiratory viruses*, 10(6), 462-478. doi:10.1111/irv.12406

- Strasfeld, L., ve Chou, S. (2010). Antiviral drug resistance: mechanisms and clinical implications. *Infectious disease clinics of North America*, 24(2), 413. doi:10.1016/j.idc.2010.01.001
- Tarasova, O., Petrou, A., Ivanov, S. M., Geronikaki, A., ve Poroikov, V. (2024). Viral factors in modulation of host immune response: A route to novel antiviral agents and new therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9408. doi:10.3390/ijms25179408
- Trifonova, A., Syarov, A., Takov, S., Angelov, K., Vazharova, R., ve Terzieva, V. (2023). Combination of two rare mutations in the SARS-CoV-2 M gene in patients with severe and prolonged COVID-19. *Infectious Diseases*, 55(11), 803-807. doi:<https://doi.org/10.1080/23744235.2023.2238077>
- Vignuzzi, M., ve Andino, R. (2012). Closing the gap: the challenges in converging theoretical, computational, experimental and real-life studies in virus evolution. *Current opinion in virology*, 2(5), 515. doi:10.1016/j.coviro.2012.09.008
- Wang, H., Cui, X., Cai, X., ve An, T. (2022). Recombination in positive-strand RNA viruses. *Frontiers in Microbiology*, 13, 870759. doi:10.3389/fmicb.2022.870759
- Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., ve Kwong, P. D. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 7. *Nature*, 593(7857), 130-135. doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>
- Wang, R., Chen, J., Gao, K., ve Wei, G.-W. (2021). Vaccine-escape and fast-growing mutations in the United Kingdom, the United States, Singapore, Spain, India, and other COVID-19-devastated countries. *Genomics*, 113(4), 2158-2170. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.05.006>
- Warfield, K. L., Schaaf, K. R., DeWald, L. E., Spurgers, K. B., Wang, W., Stavale, E., Mendenhall, M., Shilts, M. H., Stockwell, T. B., ve Barnard, D. L. (2019). Lack of selective resistance of influenza A virus in presence of host-targeted antiviral, UV-4B. *Scientific Reports*, 9(1), 7484. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-019-43030-y>
- Webster, R. G., ve Govorkova, E. A. (2014). Continuing challenges in influenza. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1323(1), 115-139. doi:<https://doi.org/10.1111/nyas.12462>
- Xu, J., Luo, Q., Huang, Y., Li, J., Ye, W., Yan, R., Zhou, X., He, Z., Liu, G., ve Zhu, Q. (2024). Influenza neuraminidase mutations and resistance to neuraminidase inhibitors. *Emerging Microbes & Infections*, 13(1), 2429627. doi:10.1080/22221751.2024.2429627

- Zheng, Q., Ma, P., Wang, M., Cheng, Y., Zhou, M., Ye, L., Feng, Z., ve Zhang, C. (2022). Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19: a meta-analysis. *The Journal of infection*, 86(1), 66. doi:10.1016/j.jinf.2022.09.027
- Zhu, Y., Yurgelonis, I., Noell, S., Yang, Q., Guan, S., Li, Z., Hao, L., Rothan, H., Rai, D. K., ve McMonagle, P. (2024). In vitro selection and analysis of SARS-CoV-2 nirmatrelvir resistance mutations contributing to clinical virus resistance surveillance. *Science advances*, 10(30), ead14013. doi:10.1126/sciadv.adl4013

16. Bölüm

Abdominal Beyin Olarak Bilinen Enterik Sinir Sistemi'nin Genel Özellikleri Ve Nörolojik Hastalıklar Üzerine Etkisi

Yadigar KASTAMONİ¹

Soner ALBAY²

1. Enterik Sinir Sistemi Tarihçesi

Yaklaşık 120 yıl önce, Amerikalı doktor Byron Robinson kapsamlı bir araştırma yapmıştır ve 1907 yılında kariyerini doruğa çıkaran “*The Abdominal and Pelvic Brain*” (Abdominal ve Pelvik Beyin) adlı kitabı yazmıştır. Robinson, yazdığı kitapta abdominal organların, vejetatif sürecini etkileyen ve büyük oranda düzenleyen geniş ve kompleks bir sinir sistemine sahip olduğunu bildirmiştir (McMillin ve ark., 1999).

Yaklaşık olarak, Robinson'un “Abdominal Beyin” keşfiyle aynı dönemde, Cambridge Üniversitesi'nden İngiliz fizyolog Johannis Langley de sindirim kanalındaki sinir sisteminin, merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak interaktif fonksiyonlarını gerçekleştirdiğini onaylamıştır. Langley, abdominal beyni “enterik sinir sistemi” olarak isimlendiren ilk kişidir (McMillin ve ark., 1999). Bu terim günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir.

Modern holistik tıbbın babası olarak isimlendirilen Edgar Cayce abdominal sinir sisteminin bir başka güçlü savunucusudur. Cayce, epilepsi ve migren gibi bazı nörolojik sendromların idiyopatik formlarının abdominal bir etiyolojiye sahip olduklarını düşünmüştür. Bu yüzden bu sendromların tedavisinde çok çeşitli, müdahale içermeyen terapileri önermiştir (McMillin ve ark., 1999).

2. Enterik Sinir Sistemi Gelişimi

Enterik sinir sistemi gelişimi crista neuralis kökenlidir ve organizasyonu için belli bir süreç gereklidir. Enterik sinir sistemi prekürsörleri, spesifik eksensel bölgelerden bağırsak içine doğru ve bağırsak boyunca göç ederler. Daha sonra, bu hücreler enterik sinir sistemini oluşturan çeşitli tiplerdeki nöron ve glia hücrelerine

¹Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, yadigarkastamoni@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3504-5853

² Prof. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, soneralbay@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-8438-8628

farklılaşırlar. Enterik crista neuralis hücrelerinin farklılaşması, enterik sinir sisteminin oluşması için önemli süreçlerden biridir (Harrison ve Shepherd, 2013).

Enterik sinir sistemi, vagal ve sakral crista neuralis hücrelerinden oluşur. Bu krista hücreleri yarı-hücre otonom yöntemiyle gelişir ki bu da crista neuralis formasyonunun erken dönemlerinde ortaya çıkan bazı özelleşme basamaklarının varlığını göstermektedir. Vagal ve sakral crista neuralis hücreleri, karşılıklı olarak diğer bölgelere göçtükleri zaman, yerleştikleri bölgeye uygun yapıları oluşturmaya başlarlar. Sakral crista neuralis hücreleri, enterik sinir sistemi nöron ve glia hücrelerini oluşturmada vagal crista neuralis hücreleri kadar etkili değildirler. Benzer şekilde, vagal crista neuralis hücreleri sakral bölgeye göçerken, sindirim kanalına giden sakral hücrelerinin normal göç yollarını izlerler ama bu işlemi daha erken yaparlar ve daha fazla sayıdadırlar (Burns ve ark., 2002; Anderson ve ark., 2006; Harrison ve Shepherd, 2013).

İlk göçten sonra eş zamanlı olarak, enterik sinir sistemi, yol gösterici faktörlere ve morfojenlere cevaben ileri doğru gelişir ve glia ve nöronal alt tiplerine farklılaşır. Bu hücreler ile birlikte fonksiyonel sinir sistemini oluşturur. Çeşitli moleküller bu süreci kontrol ederler. Bu moleküller içerisinde, glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF- glial cell line-derived neurotrophic factor) ve reseptörü (RET), endotelin-3 (ET-3) ve reseptörü (endotelin reseptör tip B) ile SOX10 ve PHOX2B gibi transkripsiyon faktörleri yer alır (Lake ve Heuckeroth 2013);

- **RET** → Sinyalleri enterik sinir sistemi prekürsörlerinin yaşaması, proliferasyonu, göçü, farklılaşması ve akson büyümesi için gereklidir.
- **ET-3 ve Endotelin reseptör tip B** → Enterik sinir sisteminin kolonda gelişmesi için gereklidir.
- **SOX10 ve PHOX2B** → RET ve endotelin reseptör tip B ekspresyonu için gereklidir (Lake ve Heuckeroth 2002).

3. Enterik Sinir Sistemi Anatomisi ve Histolojisi

Otonom sinir sistemi, organların fonksiyonunu kontrol ederek vücudun iç ortam dengesini düzenleyen sistemdir. Sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölümden oluşur. Kontrol merkezi hypothalamus'tur. Hypothalamus'un ön bölümü parasempatik, arka bölümü ise sempatik sistemin merkezidir. Sempatik sinir sistemi vücutta enerjiyi harcamaya yönelik fonksiyon görürken, parasempatik sinir sistemi vücut enerjisini korur (Gövsä Gökmen, 2003; Ozan, 2014).

Otonom sinir sisteminin bir bölümü olan enterik sinir sistemi ise, gastrointestinal kanalın duvarında, oesophagus'tan canalis analis'e kadar uzanır. Bazen "gastrointestinal yolun intrinsek sinir sistemi" olarak da düşünülen bu yapı, merkezi sinir sistemi (MSS)'nden bağımsız fonksiyona sahip olup onun kontrolü altındadır. Gastrointestinal motiliteyi, sekretuvar aktiviteyi, vasküler aktiviteyi ve

inflamasyonu regüle eden bu sisteme enterik sinir sistemi denir. Bu sistem, plexus submucosus (Meissner pleksusu) ve plexus myentericus (Auerbach pleksusu) olmak üzere 2 şekilde organize olmuştur. Enterik sinir sistemi çok sayıdaki küçük ganglionlarda yerleşmiş, yaklaşık 100 milyon nöron içerir (Yıldırım, 2002; Çavuşoğlu ve Çağlayan, 2007; Yıldırım, 2013; Ozan, 2014).

Enterik sinir sistemi, sinir hücreleri, enterik ganglionlar ve bu ganglionlar arasındaki sinir bağlantıları ile sindirim kanalı kasları, epitel katmanı, intrinsik kan damarları ve endokrin hücreleri gibi efektör dokuları innerve eden sinir liflerinden oluşur (Furness, 2012).

Sindirim kanalının duvarı dört katmandan oluşur (Eşrefoğlu, 2009);

- **Tunica mucosa** → Epitel ve lamina propria tabakalarından oluşur.
- **Tela submucosa** → Düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşur.
- **Tunica muscularis** → Genellikle düz kas tabakasıdır. Nadiren çizgili kas bulundurur. Genel olarak kaslar içte sirküler, dışta longitudinal olarak seyreder. Midede buna ilaveten en içte oblik seyreden bir kas tabakası daha bulunur.
- **Tunica serosa veya tunica adventisia** → Seröz membran veya bağ dokusu özelliği gösterir.

Plexus myentericus (Auerbach pleksusu), longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alır ve gastrointestinal kanalın motilitesinden sorumludur. Pankreas ve safra kesesindeki küçük ganglionlara da projeksiyonlar gönderir. Plexus submucosus (Meissner pleksusu) ise, submukozal tabakada yer alır ve gastrointestinal sekresyondan, absorpsiyondan ve lokal kan akımından sorumludur. Bu pleksus, ince bağırsakta yaygındır. Ayrıca pankreas, safra kesesi, ductus hepaticus communis ve ductus cysticus'u da innerve eder (Yıldırım, 2002; Çavuşoğlu ve Çağlayan, 2007; Ozan, 2014).

Enterik nöronlar bağımsız olarak etki göstermelerine rağmen otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Parasempatik kontrol yolları üst gastrointestinal kanal için n. vagus, alt gastrointestinal kanal için nn. splanchnici pelvici'lerdir. Preganglionik parasempatik nöronların çoğu kolinerjik olup eksitatör etki yapar. Preganglionik simpatik lifler ise adrenerjiktir ve sindirim kanalına inhibitör etki yapar (Yıldırım, 2002).

Plexus myentericus'ta yer alan nöronlar, genellikle küçük, multipolar tipteki nöronlardır. Bu küçük nöron toplulukları birbirlerine bağ dokusu ile desteklenmiş myelinsiz sinir lifleri ile bağlıdır (Söker, 2006).

Plexus submucosus, submukozada yer alan küçük multipolar nöronlardan oluşur. Buradan çıkan aksonlar, muscularis mucosa'da yer alan kas liflerini innerve ederler. Ayrıca villusların eksenini meydana getiren düz kaslara da lifler gönderirler (Söker, 2006).

Enterik sinir sistemi ekstrasik ve intrinsik sinirler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

- **Ekstrasik sinirler** → Dört çeşittir (Kesim, 1999);
 - N. vagus ve nn. splanchnici pelvici içinden gelen preganglionik parasimpatik lifler
 - Prevertebral ganglionlardan gelen postganglionik simpatik lifler
 - Nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirler
 - Arterler çevresinde veya n. vagus ve nn. splanchnici pelvici içinde, sindirim kanalından otonomik ganglionlara ve santral sinir sistemine doğru seyreden afferent sinirler
- **Intrinsik sinirler:** Nöron gövdeleri dahil tümüyle sindirim kanalı duvarı içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara nöronlardan oluşur. İki çeşittir (Kesim, 1999);
 - Enterik eksitator nöronlar
 - Enterik inhibitör nöronlar

Enterik sinir sistemi içerisinde; intestinal gerilme ile uyarılan afferent nöronlar, eksitator ve inhibitör ara nöronlar ve visseromotor nöronlar yer alır. Eksitator ve inhibitör ara nöronlar, bağırsak boyunca peristaltizmden sorumludurlar. Sekretomotor nöronlar ise, gastrointestinal ekzokrin salgıları kontrol eder. Enterik sinir sistemi, bağırsaklarda, beyin ve omuriliğin kontrolü olmaksızın lokal refleks aktivitelerini kontrol eder. Ancak, enterik sinir sisteminin n. vagus ve prevertebral simpatik ganglionlarla bağlantısı da vardır (Yıldırım, 2013).

4. Enterik Sinir Sistemi Fizyolojisi

Enterik sinir sisteminin görevlerini şu şekilde sıralayabiliriz (Furness, 2012);

- Gastrointestinal yolun hareket modelini belirlemek
- Gastrik asit sekresyonunu kontrol etmek
- Epitel katman boyunca sıvının hareketini düzenlemek
- Lokal kan akışını değiştirmek
- Sindirim kanalının üzerine immün ve endokrin sistemlerin etkileşimini kontrol etmek

Enterik sinir sistemi ayrıca, glia hücreleri aracılığıyla, sindirim kanalı lümeni ile hücre ve dokular arasında bulunan epitel bariyerin sağlamlığını korumaya desteklik sağlar (Savidge ve ark., 2007).

Enterik sinir sistemi nöronlarından bir takım nörotransmitter maddeler salınmaktadır. Nörotransmitterlerden sadece birkaçının fonksiyonu tanımlanmış olup, bunlar arasında asetilkolin, substans P, vazodilatör intestinal polipeptit (VIP), gama-aminobütirik asit (GABA) ve nitrik oksit (NO) yer almaktadır. Farklı

fonksiyonlara sahip nöronlar aynı nörotransmitterleri kullanabilir. NO ve VIP kotransmitter olup enterik inhibitör sinirlerden aynı anda salınırlar. Ayrıca, ATP ve GABA da enterik inhibitör sinirlerden salınmaktadır (Kesim 1999, Baykal ve ark. 1999). Enterik eksitator nöronlardan ise başlıca olarak asetilkolin ve substans P salınmaktadır (Kesim, 1999; Çavuşoğlu ve Çağlayan, 2007).

Enterik sinir sistemi, MSS'nden bağımsız olarak fonksiyon görmesine rağmen, MSS, enterik sinir sisteminin çeşitli fonksiyonlarının koordinasyonunda önemli bir role sahiptir (Baykal ve ark., 1999; Çavuşoğlu ve Çağlayan, 2007). MSS'nde kimyasal mediatörler vasıtasıyla parasempatik yol aktivasyonu gerçekleşir. Bu yol strese, yemeğe ve davranışlara karşı gastrointestinal cevapların oluşmasında önemli rol oynar. Bağırsağa gelen simpatik lifler ise prevertebral ganglionlardaki postganglionik adrenerjik sekretomotor nöronlar, presinaptik kolinerjik sinir sonlanmaları, submukozal kan damarları ve gastrointestinal sistem sfinkterleri üzerine etkilidirler (Baykal ve ark., 1999).

Enterik sinirlerin 5 hedefi vardır (Baykal ve ark., 1999);

- Gastrointestinal motiliteden sorumlu düz kas hücreleri
- Mukozal sekretuar hücreler
- Gastrointestinal sistem endokrin hücreleri
- İntestinal sekresyon süresince mukozal kan akımını sürdüren gastrointestinal sistem mikrodolaşımı
- Bağırsağın mukozal immünolojik, alerjik ve inflamatuvar cevaplarını oluşturan immünomodülatör ve inflamatuvar hücreleri

5. Enterik Sinir Sistemi İle İlgili Hastalıklar

Enterik sinir sisteminin önemi, bir veya daha fazla fonksiyonundaki bozukluk sonucu ortaya çıkan enterik nöropatiler sayesinde görülmektedir. Bu nöropatiler, konjenital veya gelişimsel nöropatiler, sporadik ya da kazanılmış nöropatiler, diğer hastalıklarla bağlantılı nöropatiler, iyatrojenik veya ilaç-bağımlı nöropatiler olarak sınıflandırılabilir (Furness, 2012);

- **Konjenital veya gelişimsel nöropatiler;**
 - Hirschsprung hastalığı
 - Hipertrofik pilorik stenoz
 - Multiple endokrin neoplazi tip 2B
 - Nöronal intestinal displazi
 - Enterik nöronları etkileyen mitokondriopatiler
- **Sporadik veya edinsel nöropatiler;**
 - Chagas hastalığı
 - İntestinal pseudo-obstrüksiyonun neojenik formları

- Yavaş geçen konstipasyon
- Kronik konstipasyon
- Patojenle başlayan diyare
- Hassas bağırsak sendromu
- Otoimmün enterik nörit, paraneoplastik sendrom
- Etiyolojisi bilinmeyen enterik nörit
- İnternal anal sfinkter akalazya
- **Diğer hastalıklarla ilişkili sekonder nöropatiler**
 - Diyabetik gastroparezi ve diğer diyabetik-ilişkili motilite hastalıkları
 - Parkinson hastalığında enterik nöropati
 - Prion hastalığında enterik nöropati
 - Mental retardasyon ve diğer santral sinir sistemi hastalıklarıyla ilişkili enterik nöropatiler
 - İskemik kolit gibi iskemik enterik nöropati
- **İyatrojenik veya ilaç-bağımlı nöropatiler**
 - Postoperatif ileus
 - İskemik nöropatiler
 - Opioid-bağımlı konstipasyon (genellikle kronik ağrı tedavisinde opioid kullanımı sonucunda ortaya çıkar)

Epilepsi, migren ve otizm gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde genellikle beyne odaklanılmaktadır. Ancak literatürlerde, sinir sisteminin sindirim kanalıyla ilişkili parçası olan enterik sinir sisteminin de bu hastalıklar üzerinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (McMillin ve ark., 1999). Son olarak, Parkinson hastalarında da gastrointestinal fonksiyon bozukluğunun olduğu ortaya çıkmıştır (Pfeiffer, 2011).

5.1. Abdominal Epilepsi

Modern tıp bilminde abdominal epilepsiye dair pek çok makale yayınlanmıştır (Peppercorn ve Herzog, 1989; Zinkin ve Peppercorn, 2005; Taşdemir ve Tamam, 2005; Aşan ve ark., 2007; Ashir ve ark., 2009). Abdominal epilepsinin baş ağrısı, konvülsiyon ve baygınlık gibi sinir sistemi belirtilerinin yanı sıra karın ağrısı, bulantı, kusma, abdominal distansiyon ve diyare gibi belirtileri de vardır (Peppercorn ve Herzog, 1989; Regmi ve ark., 2024). En sık görülen gastrointestinal semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusma iken, en sık görülen nörolojik semptomlar ise letarji ve konvülsiyondur. Dikkatli ve eksiksiz bir anamnezin yanı sıra abdominal ağrı ataklarının klinik görünümünün tam olarak tanımlanması, abdominal epilepsi tanısını koymada yardımcı olacaktır (Aşan ve ark., 2007).

Abdominal epilepsiyi anlamada en önemli problemlerden biri beyindeki nöbet aktivitesi ile abdominal semptomlar arasındaki ilişkiyi tanımlamaktır. Abdominal

epilepsinin patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Temporal lob nöbet aktivitesi genellikle amigdala'dan kaynaklanmaktadır. Temporal lob nöbeti geçiren hastalarda gastrointestinal semptomların olması sürpriz değildir. Çünkü amigdala'dan kaynaklanan deşarj, nuc. dorsalis nervi vagi'ye doğrudan yansıtılmasıyla sindirim kanalına iletilebilir (Peppercorn ve Herzog, 1989; Eschle ve ark., 2002). Bu gibi durumlarda, n. vagus'un stimülasyonu beyindeki nöbet aktivitesini azaltabilir. Henüz beyinden kaynaklanan epilepsi ve abdominal semptomlar arasındaki ilişkiyi açıklayan kesin bir bilgi yoktur. Epilepsinin abdominal etiyolojisinin klinik etkileri tartışılmaya devam etmektedir (McMillin ve ark., 1999).

Abdominal epilepsinin tanısı, sendrom ile ilgili tipik hikayeyi almakla başlar ki bu hikaye içerisinde paroksizmal ve kısa süreli ağrılar ile diğer gastrointestinal semptomlar yer alır. Kronik semptomlar tanı için uyumlu değildir, hatta birkaç saatten daha uzun süren kısa semptomların bile abdominal epilepsiden kaynaklanması olası değildir. Konvülsiyon ve bilinç bozukluğu gibi nörolojik semptomların varlığı önemli bir ipucudur ve tanı sırasında dikkate alınmalıdır (Zinkin ve Peppercorn, 2005).

Abdominal bölgede ağrı, bulantı, diyarenin yanı sıra baş ağrısı ve konfüzyon gibi sinir sistemi bulguları olan çocuklarda ve nadiren de görülse erişkinlerde abdominal epilepsi ayırıcı tanı için mutlaka düşünülmelidir. Bunun için EEG gibi ayırıcı tanıya yönelik değerlendirme ve incelemelerin yapılmasına özen gösterilmelidir (Taşdemir ve Tamam, 2005).

5.2. Abdominal Migren

Migren, en sık görülen birincil baş ağrısı türlerinden biridir (LenglarT ve ark., 2021). Tıbbi açıdan bakıldığında, migren nörolojik, gastrointestinal ve otonomik semptomların çeşitli kombinasyonlarıyla ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (McMillin ve ark., 1999). Migrenin patofizyolojisi, genetik, çevresel ve metabolik faktörlere bağlıdır (LenglarT ve ark., 2021). Medikal tanı ve tedavilerde nörolojik komponentler primer odak noktası olmasına rağmen, migrenin gastrointestinal özelliklerine de büyük önem verilmektedir (Mavromichalis ve ark., 1995; d'Onofrio ve ark., 2006; Hamed, 2010).

Migren hastalarının uyguladığı diyet çok önemlidir. Besinler içerdikleri bazı maddelerin vazokonstriktör veya vazodilatör etki yapmasıyla sinir yollarını etkileyerek ağrı oluşturabilmektedir. Migreni tetikleyen gıdalar arasında çikolata, turunçgiller, süt ürünleri (yoğurt, peynir), yağlı ve kızarmış yiyecekler, çay, kahve, kola, alkollü içecekler ve gıda boyası içeren yiyecekler yer almaktadır (Özturan ve ark., 2016). Buna karşılık magnezyum içeren gıdaların yanı sıra B12 ve B9 (folik asit) vitamini içeren gıdaların ise migrene iyi geldiği bildirilmiştir (Beyaz, 2017).

Abdominal migren, ailede migrene bağılı baş ağrısı öyküsü olanlarda daha yaygındır ve 3-10 yaşları arasında teşhis konulmaktadır. Nadiren de olsa yetişkinlerde de görülmektedir. Hatta bazı kaynaklara göre abdominal migrenin yetişkinlerde görülen migrene bağılı baş ağrılarının “migren öncüsü” olduğu düşünülmektedir (Carson ve ark., 2011).

Abdominal migren en çok çocuklarda teşhis edilmiştir. Örneğin; Mavromichalis ve ark. (1995), migren hastası olan 31 çocukta (yaş ortalamaları 12) bir dizi çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma sahipleri çocukların şikayetlerinin gastrointestinal kökenli olup olmadığını anlamak için oesophageal, gastrik ve duodenal biyopsi yapmışlar ve çalışma sonunda çocukların büyük bir çoğunluğunun (%87,1) duodenit'e sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çocuklarda özofajit (%41,9), corpus (%51,6) veya antral gastritis (%38,7) gibi rahatsızlıklara da rastlanmıştır. Çalışma sahipleri sonuç olarak “Bulgularımız tekrarlayan abdominal ağrıların, migrenin erken bir habercisi olabileceğini kanıtlamaktadır ve tekrarlayan abdominal ağrı ile migren arasındaki bağlantıyı güçlü bir şekilde desteklemektedir.” olarak yorum yapmışlardır.

Daha az oranlarda da olsa abdominal migren yetişkinlerde de görülmektedir. d'Onofrio ve ark. (2006) 23 yaşındaki bir kadında akut abdominal ağrıyla birlikte seyreden abdominal migreni rapor etmişlerdir.

Migrenin abdominal özelliklerinin aynı zamanda migrenin etiyolojik ve nöropatik etkileri olabileceği olasılığı bu konuda daha fazla araştırmanın olması gerektiğini göstermektedir. Migrenin geniş sınıflandırması içinde bir alt grup olarak bulunan abdominal migrenin derecesi belirlenmelidir. Abdominal migren çocuklarda daha iyi anlaşılmıştır. Yetişkinlerde ise abdominal migrenin prevalansı daha az bilinmektedir. Migren için doğrudan gastrointestinal sisteme odaklanan klinik müdahalelerin (diyet ve kolon irrigasyonu gibi) faydalarıyla ilgili daha çok çalışma yapılmalıdır (McMillin ve ark., 1999).

Epilepsi ve migren yaygın hastalıklar olmalarına rağmen, bunların abdominal formları oldukça nadirdir. Bugüne kadar eğer epilepsi ve migrenin idiyopatik formlarının abdominal özellikleri daha iyi incelenseydi bu formlar daha iyi anlaşılabilirdi. Belki de bu durumda abdominal epilepsi ve migrenin çok da nadir olmadığı ortaya çıkabilirdi (McMillin ve ark., 1999).

5.3. İntesitinal Özellikleriyle Otizm

Klasik otistik insanlarda üç tip hastalık tablosu görülür (McMillin ve ark., 1999);

- Bozulmuş sosyal etkileşim
- Sözlü ve sözsüz iletişim ve hayal gücü ile ilgili sorunlar
- Olağandışı veya sınırlı aktiviteler ve ilgi alanları

Otizm semptomları genellikle çocukluk çağının ilk üç yılında ortaya çıkmaktadır ve yaşam boyu devam etmektedir. Otizm, çocukların yaklaşık 1/59'unu, yetişkinlerin ise 1/100'ünü etkileyen ve halk arasında giderek artan bir endişeye sebep olan nörogelişimsel bir durumdur. Dört hastanın üçünde mental retardasyon görülür. Erkeklerde kadınlara oranla üç kat daha fazla görülmektedir. Üç hastadan birinde ise epileptik nöbetler görülmektedir. Otizmin herhangi bir tedavisi olmamasına rağmen, uygun yönlendirme nispeten normal gelişimi sağlayabilir ve istenmeyen davranışları azaltabilir (McMillin ve ark., 1999; White, 2003; Robas ve ark., 2025).

Yapılan son tıbbi çalışmalar büyümekte olan abdominal özellikli nörolojik hastalıklar listesine otizmi de eklemektedir (Williams ve ark., 2011; Chandler ve ark., 2013; Robas ve ark., 2025). Çalışmalar, otizimli çocuklarda gastrointestinal semptomların görülme sıklığının genel popülasyona kıyasla dört kata kadar daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Luesma ve ark., 2024). Otizmdeki sindirim sistemi sorunları, genetik, beslenme alışkanlığı, dengesiz bağırsak mikrobiyotası, metabolizmadaki değişiklikler ve otonom sinir sisteminin aşırı aktivasyonu gibi birbiriyle bağlantılı çeşitli faktörlerden kaynaklanır (Robas ve ark., 2025). Otizm hastalarında sıklıkla karın ağrısı, dışkı tutma ve hacimli dışkılama gibi sindirim semptomları görülür (Luesma ve ark., 2024).

de Magistris ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, 90 otizimli çocuk ve bu çocukların birinci dereceden akrabası olan 146 yetişkinde bağırsak permeabilitesini incelemişler. Bunun için hastalarda laktuloz ve mannitol testini uygulamışlar. Fekal değerlere bakarak, buldukları sonuçları 64 çocuk ve 146 yetişkin kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Çalışmanın sonunda, otizimli çocukların %36,7'sinde ve bu çocukların akrabalarının %21,2'sinde anormal bağırsak permeabilitesine rastlamışlar. Normal bireylerde ise bu oranın sadece %4,8 olduğunu görmüşler. Ayrıca otizimli çocukların %46,7'sinde farklı gastrointestinal semptomlar da tespit etmişler. Bu çocukların %45,5'inde kabızlık, %34,1'inde diyare ve %15,9'unda ise birbirini izleyen kabızlık ve diyare ile abdominal ağrı olduğunu rapor etmişler. Sonuç olarak çalışma sahipleri "bağırsak permeabilitesi değişikliği gibi intestinal semptomlar ve otizm arasında sıkı bir bağlantı vardır" şeklinde yorum yapmışlar.

37'si otizm hastası, 27'si bu hastalarla aynı yaşlarda olan ancak hasta olmayan kardeşler ve 76'sı kontrol grubu olan toplam 176 çocuk üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise otizmin çölyak hastalığıyla olan ilişkisine bakılmıştır. Çalışmada serum örnekleri doğal gliadin, deamine gliadin ve transglutaminaz-2 için test edilmiş ve sonuç olarak, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, otistik çocukların gliadine karşı yüksek oranda IgG ürettiği tespit edilmiştir. Ayrıca otizimli çocukların bir grubunda da, glutene karşı artmış immün aktivite olduğu görülmüştür (Lau ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarla otistik bazı çocukların tedavisinde sekretin adı verilen hormonun iyi yönde etkili olduğu ortaya çıkmıştır (Horvath ve ark., 1998; Esch ve Carr, 2004). Sekretin, midede artan aside karşı duodenum'dan salınan bir hormondur. Pankreastan bikarbonat ve enzimlerin salınmasını düzenler (Esch ve Carr, 2004). Horvath ve ark. (1998), pankreatikobiliyer sekresyon sorunu olan üç otizmlili çocuğa, sekresyonu düzenlemek için intravenöz yolla sekretin hormonu vermişler. Bu işlemin sonucunda ise, 5 hafta içinde, çocuklarda pankreatikobiliyer sekresyonunun düzelmesinin yanı sıra, çocukların göz teması, dikkat ve sözlü ifade gibi davranışlarında da kayda değer bir iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir.

5.4. Parkinson Hastalarında Gastrointestinal Disfonksiyon

Parkinson hastalığı, progresif ve şu anda tedavi edilemeyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve duruş bozukluğu gibi motor anormalliklerle karakterizedir (O'Day ve ark., 2022; Luesma ve ark., 2024). Günümüzde, Parkinson hastalarındaki gastrointestinal disfonksiyonun varlığı ve boyutu geniş bir şekilde çalışılmış ve bu hastalarda neredeyse her düzeyde gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olduğu tespit edilmiştir (Abbott ve ark., 1992; Pfeiffer, 2011; Derkinderen ve ark., 2011; Cersosimo ve Benarroch, 2012). Bu disfonksiyon rahatsızlıkları içerisinde kilo kaybı, dış çürüklüğü, tükürük salgısının artması, disfaji, bozulmuş mide boşalması, azalmış bağırsak hareket frekansı ve defekasyon zorluğu sayılabilir (Pfeiffer, 2011; Cersosimo ve Benarroch, 2012). Örneğin; Abbott ve ark. (1992) yayınladıkları makalede Parkinson'lu hastaların %52'sinde kilo kaybı görüldüğünü ve bunların da %22'sinin 12,8 kg'dan daha fazla kilo kaybettiğini bildirmişlerdir. Bu fonksiyon bozukluklarının sebebi tam olarak bilinmese de enterik sinir sisteminde meydana gelen değişikliklerin bu bozukluklara sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

α -sinüklein proteini hem merkezi sinir sisteminde hem de enterik sinir sisteminde ifade edilen bir proteindir. Dopamin taşıyıcısı ile etkileşim, sinaptik veziküllerde nörotransmitter salınımının düzenlenmesi ve nöronal apoptoz süreçlerinde görev alması gibi işlevleri nöronlar için hayati rol oynar. Parkinson hastalarında α -sinüklein proteini, proteazlara dirençli protein agregatları oluşturur. Bu da, hastalığın karakteristik patolojik lezyonu olan Lewy cisimciklerinin oluşumuna yol açar (Luesma ve ark., 2024).

Parkinson hastalığının enterik sinir sistemi çerçevesinde değerlendirilmesi hastalığın patofizyolojisini daha iyi anlamak için önemlidir. Çünkü bu yaklaşımın, Parkinson hastalığının erken teşhisi için yeni bir pencere açabileceği düşünülmektedir (Derkinderen ve ark., 2011; Cersosimo ve Benarroch, 2012).

6. KAYNAKLAR

1. Abbott RA, Cox M, Markus H, Tomkins A. Diet, body size and micronutrient status in Parkinson's disease (abstract). *Eur J Clin Nutr* 1992; 46(12): 879-84.
2. Anderson RB, Stewart AL, Young HM. Phenotypes of neural-crest-derived cells in vagal and sacral pathways (abstract). *Cell Tissue Res* 2006; 323(1): 11-25.
3. Ashir GM, Arab AM, Gofama MM, Abdullahi IB, Azuka NC. Abdominal epilepsy in a Nigerian child. *SAJCH* 2009; 3(3): 96-7.
4. Aşan N, Ödemiş E, Uraş N, Kırmemiş Ö, Yılmaz AE, Türkay S. Abdominal epilepsi. *Yeni Tıp Dergisi* 2007; 24(2): 115-17.
5. Baykal Y, Özet G, Özdemir Ç. Enterik sinir sistemi ve hastalıklardaki rolü. *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19: 40-7.
6. Beyaz EK. Migren ve Beslenme. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2017; 2(2): 79-95.
7. Burns AJ, Delalande JM, Le Douarin NM. In ovo transplantation of enteric nervous system precursors from vagal to sacral neural crest results in extensive hindgut colonisation. *Development* 2002; 129(12): 2785-96.
8. Carson L, Lewis D, Tsou M, McGuire E, Surran B, Miller C, Vu TA. Abdominal migraine: An under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2011; 51(5): 707-12.
9. Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46(3): 559-64.
10. Chandler S, Carcani-Rathwell I, Charman T, Pickles A, Loucas T, Meldrum D, Simonoff E et al. Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013; 43(12): 2737-47.
11. Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B (Çeviri Editörleri). *Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji*. 11. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s. 773-780.
12. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P, Carteni M et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(4): 418-24.
13. Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T, Bruley des Varannes S, Neunlist M, De Giorgio R. Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts. *Neurology* 2011; 77(19): 1761-7.

14. d'Onofrio F, Cologno D, Buzzi MG, Petretta V, Caltagirone C, Casucci G, Bussone G. Adult abdominal migraine: a new syndrome or sporadic feature of migraine headache? A case report. *Eur J Neurol* 2006; 13(1): 85-8.
15. Esch BE, Carr JE. Secretin as a treatment for autism: a review of the evidence. *J Autism Dev Disord* 2004; 34(5): 543-56.
16. Eschle D, Siegel AM, Wieser HG. Epilepsy with severe abdominal pain. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(12): 1358-60.
17. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık; 2009. s. 73-5.
18. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(5): 286-94.
19. Gövsa Gökmen F. Sistematik Anatomi. 1. Baskı, İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003. s. 478-501, 853-59.
20. Hamed SA. A migraine variant with abdominal colic and Alice in Wonderland syndrome: a case report and review. *BMC Neurol* 2010; 10(2). doi: 10.1186/1471-2377-10-2.
21. Harrison C, Shepherd IT. Choices choices: regulation of precursor differentiation during enteric nervous system development. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25(7): 554-62.
22. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 1998; 9(1): 9-15.
23. Kesim M. Enterik sinir sisteminde GABA. *OMÜ Tıp Dergisi* 1999; 16(1): 72-5.
24. Lake JJ, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305(1): G1-24.
25. Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, Kosofsky BE et al. Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism. *PLoS One* 2013; 8(6): e66155.
26. LenglarT L, Caula C, Moulding T, Lyles A, Wohrer D, Titomanlio L. Brain to belly: abdominal variants of migraine and functional abdominal pain disorders associated with migraine. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27 (4): 482-94.
27. Luesma MJ, López-Marco L, Monzón M, Santander S. (2024). Enteric nervous system and its relationship with neurological diseases. *J Clin Med* 2024; 13(18), 5579.
28. Mavromichalis I, Zaramboukas T, Giala MM. Migraine of gastrointestinal origin (abstract). *Eur J Pediatr* 1995; 154(5): 406-10.

29. McMillin DL, Richards DG, Mein EA, Nelson CD. The abdominal brain and enteric nervous system. *J Altern Complement Med* 1999; 5(6): 575-86.
30. O'Day C, Finkelstein DI, Diwakarla S, McQuade RM. A critical analysis of intestinal enteric neuron loss and constipation in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease* 2022; 12(6), 1841-61.
31. Ozan H. Ozan anatomi. 3. Baskı, Ankara: Klinisyen Tıp Kitapevleri; 2014. s. 551, 562.
32. Özturan A, Şanlıer N, Coşkun Ö. Migren ve beslenme ilişkisi. *Turk J Neurol* 2016); 22: 44-50.
33. Peppercorn MA, Herzog AG. The spectrum of abdominal epilepsy in adults. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(10): 1294-6.
34. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(1): 10-5.
35. Regmi U, Singh PM, Gautam SC. Recurrent abdominal pain as an indicator of epilepsy: A Case Report. *J Psychiatrists' Association of Nepal* 2024; 13(2): 45-7.
36. Robas R, Tripathi U, Rike WA, Sharma O, Stern S. Digestive Neurobiology in Autism: From Enteric and Central Nervous System Interactions to Shared Genetic Pathways. *Int J Mol Sci* 2025; 26(19), 9580.
37. Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R et al. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1344-58.
38. Söker S. Ganglion. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33(4): 273-77.
39. Taşdemir N, Tamam Y. Bir olgu nedeniyle abdominal epilepsi. *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(1): 31-5.
40. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003; 228(6): 639-49.
41. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I, Bennett A et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* 2011; 6(9): e24585.
42. Yıldırım M (Çev. Ed.). Waxman SG. Korrelatif Nöroanatomi. 24. İngilizce Baskıdan Çeviri, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. s. 258-9.
43. Yıldırım M. Resimli Sistemik Anatomi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s. 888.
44. Zinkin NT, Peppercorn MA. Abdominal epilepsy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(2): 263-74.