SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR VE BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

Editörler
Prof. Dr. Tarık ÖZMEN
Dr. Öğr. Üyesi Nurcan CONTARLI



DUVAR

SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR VE BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

Editörler
Prof. Dr. Tarık ÖZMEN
Dr. Öğr. Üyesi Nurcan CONTARLI



Sağlık Bilimlerinde Yenilikçi Yaklaşımlar ve Bilimsel Çalışmalar
Editörler
Prof. Dr. Tarık ÖZMEN, Dr. Öğr. Üyesi Nurcan CONTARLI

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan BALPETEK
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar DESIGN
Basım Tarihi: Ekim 2026
Yayıncı Sertifika No: 49837
E-ISBN: 978-625-5471-53-6

© Duvar Yayınları
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir
Tel: 0 232 484 88 68

www.duvaryayinlari.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
Göç, Sağlık ve Erişim: Türkiye Örneği
Gülnaz ALTAŞ, Ayşe TOSUN

2. Bölüm 14
İklim Değişikliği, Biyoçeşitlilik Kaybı ve Yeniçıkan Zoonozlar:
Antroposenik Tehditlere Tek Sağlık Yaklaşımı
Rüştü TAŞTAN, Burcu KÜÇÜK BİÇER

3. Bölüm 44
Kanserin Moleküler Mekanizması:
Fosforilasyon ve Metilasyon
Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER, Nadiye BONCUKÇU,
Mehmet Cengiz ÜSTÜNER

4. Bölüm 64
Hemşirelik Eğitiminde Biçimlendirici Değerlendirme:
Temel Yaklaşımlar ve Önemi
Emine Pınar KETİ, Gönül GÜMÜŞ

5. Bölüm 81
Kanatlılarda In Ovo Biyoaktif Moleküller ve Etkileri
Gonca SÖNMEZ, Muhammed Hüdai ÇULHA

6. Bölüm 96
Organ Toksisitesinde Hücresel Stres ve Ölüm Yolakları: Moleküler
Mekanizmalar, Piroptoz/Ferroptoz Çapraz Etkileşimleri ve Fitokimyasal
Koruma Stratejileri
Halil YAVUZ, Neffel Kürşat AKBULUT

7. Bölüm 115
Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavide Yardımcı Yaklaşımlar: Güncel
Uygulamalar ve Klinik Kanıtlar
İsmail TEKBAŞ

8. Bölüm 137
Periodontal Hastalıklarda Oksidatif Stres: Patogenez, Biyobelirteçler ve Güncel Tedavi Yaklaşımları
İsmail TEKBAŞ

9. Bölüm 158
Moleküler Biyofiziksel Stimülasyon Tedavisi (Mbst): Biyofiziksel Temelleri, Olası Etki Mekanizmaları ve Klinik Kanıtların Değerlendirilmesi
Aziz Malik DUMAN, Nurten BAHTİYAR, Birsen AYDEMİR, Ali Rıza KIZILER

10. Bölüm 173
Obezite Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar
Şeval ŞAHİN, Ayşegül ÖZTÜRK, ZİAD JOHA

11. Bölüm 191
Bir Kontrolden Daha Fazlası: Fizyoterapide Sham Uygulamaların Bilimsel ve Etik Boyutları
Şule ŞİMŞEK, Ayşe Nur OYMAK SOYSAL

1. Bölüm

Göç, Sağlık ve Erişim: Türkiye Örneği

Gülnaz ALTAŞ[1], Ayşe TOSUN[2]

Giriş

Göç ve sağlık arasındaki karmaşık ilişki, 21. yüzyılın en kritik halk sağlığı gündemlerinden birini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlığı yalnızca hastalık veya sakatlık hali değil, bedensel, ruhsal ve sosyal tam bir iyilik hali olarak tanımlarken, bu tanım zorunlu göçün yarattığı çok katmanlı kırılganlıkları anlamak için temel bir çerçeve sunmaktadır (Thomas, 2016; WHO, 2026). Küresel ölçekte 2020 itibarıyla dünya nüfusunun %3,6'sını oluşturan uluslararası göçmenler, hem kendi sağlıkları hem de ev sahibi ülkelerin sağlık sistemleri için özel politika ve yaklaşımlar gerektirmektedir (Uwishema ve ark, 2025; Demir, 2022; Işık & Çilhoroz, 2021). Türkiye, coğrafi konumu, kültürel yapısı ve misafirperverliği nedeniyle tarihsel olarak Asya, Avrupa ve Ortadoğu arasında bir göç geçiş ülkesi ve hedef ülkesi olmuş, bu dinamik jeopolitik rolü sağlık politikalarını da derinden şekillendirmiştir (Farook & İlhan, 2020, Kirişci, 2007).

Türkiye'nin göçmenlik politikasındaki tarihsel eksen, son on yılda radikal bir dönüşüm geçirmiştir. 1960'lı yıllarda Avrupa'ya işgücü ihraç eden bir ülke konumundayken, 2011'de başlayan Arap Baharı ve Suriye iç savaşı sonrası dünyanın en çok sığınmacıya ev sahipliği yapan ülkelerinden biri haline gelmiştir. Göç İdaresi Başkanlığı'nın Ekim 2026 verilerine göre, Türkiye'de geçici koruma kapsamında bulunan Suriyelilerin sayısı 2.2 milyonu aşmıştır (Ünsal & Sertkaya, 2024; Tunaligil ve ark, 2019, Göç İdaresi Başkanlığı (GİB), 2026). 2011'den itibaren Suriyeli mültecilerin sayısındaki artış, Türkiye'de sağlık hizmetleri için gereken finansal ve insan kaynağı ihtiyacını artırmış; buna bağlı olarak göçmen sağlığı hizmetlerinin örgütlenmesi ulusal düzeyde dönüştürücü bir etki yapmıştır. (Assi ve ark., 2019; Yıldırım ve ark., 2019).

Bu bölümde, Türkiye'de göç olgusunun sağlık politikaları üzerindeki etkileri, geçici koruma kapsamındaki Suriyelilerin sağlık hizmetlerine erişim hakları ve uygulamada karşılaştıkları engeller çerçevesinde ele alınmaktadır. Ayrıca mevcut

[1] Uzman Hemşire, SBÜ Haydarpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, ORCİD: 0000-0003-3678-628X
[2] Doktor Öğretim Üyesi, SBÜ Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelikte Yönetim ABD, ORCİD: 0000-0001-9018-9262

sağlık politikalarının uygulamadaki güçlü ve sınırlı yönleri, sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği ve göçmenlerin sağlık gereksinimleri bağlamında değerlendirilmektedir.

1. Türkiye'de Göç Olgusu ve Yasal Çerçeve

Göçmenlerin ve sığınmacıların sağlık haklarının temelini, sahip oldukları yasal statü oluşturur. Bu nedenle Türkiye'deki hukuki çerçevenin anlaşılması, uygulanan sağlık politikalarının hangi koşullarda ve hangi dönemlerde kimlere ne ölçüde erişim sağladığını değerlendirmek için kritik bir ilk adımdır. Yasal statü; kişilerin hangi hizmetlere, hangi koşullar altında ve statülerine bağlı zaman aralıklarında erişebileceğini belirleyen anahtar mekanizmadır (Aras ve ark., 2021; Chen, 2021).

Göç literatüründe kullanılan temel kavramlar, uluslararası tanımlar çerçevesinde şu şekilde açıklanabilir:

Mülteci: Irkı, dini, tabiiyeti, belirli bir sosyal gruba mensubiyeti ve siyasi görüşleri yüzünden haklı bir zulüm korkusu nedeniyle vatandaşı olduğu ülkenin dışında bulunan ve söz konusu korku yüzünden, ilgili ülkenin korumasından yararlanmak istemeyen kişi,

Sığınmacı: Zulüm veya ciddi zarardan korunmak amacıyla, kendi ülkesi dışında bir ülkede güvenlik arayışında olan ve ilgili ulusal ya da uluslararası belgeler çerçevesinde mültecilik statüsüne ilişkin yaptığı başvurunun sonucunu bekleyen kişi,

Göçmen: maddi ve sosyal koşullarını iyileştirmek ve kendileri ve ailelerine ilişkin beklentilerini geliştirmek amacıyla başka bir ülkeye veya bölgeye hareket eden kişiler ve aile fertleri (Uluslararası Göç Örgütü (IOM), 2013).

Türkiye, 1951 Cenevre Sözleşmesi'ne koyduğu coğrafi çekince nedeniyle Avrupa dışındaki olaylardan kaynaklanan zulüm korkusu yaşayan kişilere tam mülteci statüsü yerine 'şartlı/conditional refugee' statüsü tanımaktadır; bu nedenle Avrupa dışından gelen başvurucular farklı yasal kategorilerle değerlendirilir (Güler, 2020).

Bu bağlamda, 2011 sonrası Suriye'den gelen kitlesel nüfus için "Geçici Koruma" (GK) statüsü geliştirilmiştir. Bu statü kapsamındaki kişilere sağlık, eğitim, sosyal yardım ve çalışma iznine başvuru gibi temel hakları sağlar ancak Geçici Koruma, uluslararası statü bakımından farklılıklar ve sonlandırılabilirlik ihtimali nedeniyle hukuki kırılganlık/ belirsizlik yaratır. Bu belirsizlik, psikolojik stres ve kaygı gibi ruh sağlığı sonuçlarını derinleştiren bir halk sağlığı belirleyicisi olarak değerlendirilmektedir (Zenginkuzucu, 2021; Kalkan ve ark., 2025).

Sağlık, eğitim ve sosyal hizmetler gibi temel haklardan yararlanabilmenin en temel ön koşulu, Göç İdaresi Başkanlığı'na kayıt yaptırmaktır. Kayıtlı olmayan bireyler, acil durumlar dışında bu hizmetlerden yasal olarak faydalanamamaktadır. Dolayısıyla, yasal çerçevenin kâğıt üzerinde sağladığı hakların pratikte nasıl işlediğini ve hangi engellerle karşılaştığını incelemek, konunun insani boyutunu anlamak için zorunludur (Ruhnke ve ark, 2026, Chong, 2018).

2. Göçmenlerin Sağlık Hizmetlerine Erişimi: Tanınan Haklar ve Mevcut Politikalar

Sağlık hakkı, Birleşmiş Milletler İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi'nde de belirtildiği gibi, ırk, din, siyasi görüş veya yasal statüden bağımsız olarak her bireyin sahip olduğu evrensel bir haktır. Türkiye'nin göçmenlere yönelik sağlık politikaları, bu evrensel ilke çerçevesinde şekillendirilmiş ve özellikle Geçici Koruma altındaki Suriyeliler için kapsamlı mekanizmalar geliştirilmiştir (Abbas ve ark, 2018).

Geçici koruma rejimi kapsamında, geçici koruma altındaki Suriyelilerin Türkiye'deki sağlık hizmetlerine—acil bakım ile birlikte—birinci, ikinci ve üçüncü basamak kamu hizmetlerinden yararlanabildiği; ancak kayıt/prosedür, sistemde yol bulma ve dil engelleri gibi faktörlerin erişimi zorlaştırabildiği belirtilmektedir (Bilecen & Yurtseven, 2018).

Bu yasal hakkın fiiliyata geçirilmesi için özel politika ve projeler de hayata geçirilmiştir. Bu alandaki en önemli girişimler şunlardır:

Göçmen Sağlığı Merkezleri (GSM): Özellikle sığınmacıların yoğun yaşadığı bölgelerde, dil ve kültür bariyerini aşmak amacıyla kurulan bu merkezler, birinci basamak sağlık hizmetlerini sığınmacıların kendi dillerinde konuşan sağlık personeli aracılığıyla sunmak üzere stratejik bir politika aracı olarak tasarlanmıştır. Bu merkezler, ana akım sağlık kuruluşları üzerindeki baskıyı hafifletmeyi de hedeflemektedir.

SIHHAT Projesi: Uluslararası fonlarla (özellikle Avrupa Birliği) desteklenen bu proje, göçmen sağlığı hizmetlerinin altyapısını modernize etmeyi, GSM'lerin sayısını artırmayı ve mevcut sağlık sisteminin kapasitesini güçlendirmeyi amaçlamaktadır (Güner ve ark., 2022).

Koruyucu halk sağlığı alanında da önemli adımlar atılmıştır. Suriye'deki savaş nedeniyle sağlık sisteminin çökmesi ve aşı takvimlerinin aksaması sonucu ortaya çıkan riskleri azaltmak amacıyla, Türkiye'de 0-59 ay arasındaki sığınmacı çocuklara yönelik özel aşı kampanyaları düzenlenmiştir. Bu kampanyalarla çocuk felci, kızamık gibi bulaşıcı hastalıkların önlenmesi hedeflenmiştir (Tayfur ve ark, 2019).

Psikososyal destek hizmetleri ise Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı (AÇSHB) koordinasyonunda sunulmaktadır. Ancak bu hizmetlere erişimde, özellikle terapi gibi dile dayalı müdahalelerde, tercüman eksikliği gibi pratik engellerle sıkça karşılaşılmaktadır. Tanınan bu geniş haklara rağmen, göçmenlerin hizmetlere fiili erişiminde karşılaştığı zorluklar, politikanın başarısını belirleyen ana faktör olmaya devam etmektedir (Kılıç ve ark., 2024, Erdoğan & Soyhanoğlu, 2024).

3. Sağlık Hizmetlerine Erişimde Karşılaşılan Temel Engeller

Yasal hakların kâğıt üzerinde var olması, bu haklara fiili erişimi garanti etmemektedir. Saha çalışmaları ve akademik araştırmalar, göçmenlerin sağlık sisteminde karşılaştığı çok katmanlı engelleri açıkça ortaya koymakta ve politika ile pratik arasındaki derin uçuruma işaret etmektedir (Kaya ve ark, 2018).

3.1. Dil ve İletişim Engelleri

Dil bariyeri, sağlık hizmetlerine erişimin önündeki en temel ve en yaygın engeldir. Hekim ile hasta arasındaki iletişimsizlik, doğru teşhis ve tedavinin önündeki en büyük risktir. Sakarya'da yapılan kapsamlı bir araştırma, bu sorunun boyutlarını çarpıcı verilerle ortaya koymaktadır:

Sığınmacıların %77,8'i hekimle tanı ve tedavi konusunda anlaşamadığını,

%71,4'ü hastanelerdeki yönlendirme tabelalarını ve bilgilendirme yazılarını anlayamadığını,

%51,4'ü ise eczanede ilacın kullanımı hakkında bilgi alırken sorun yaşadığını belirtmiştir.

Profesyonel tercüman ihtiyacı kritik düzeyde olmasına rağmen, mevcut tercüman sayısı yetersizdir ve tercüme desteği ne yazık ki tüm hastanelerde, özellikle ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında sistematik olarak bulunmamaktadır (Altındiş ve ark., 2023).

3.2. Sistemsel ve Bürokratik Engeller

Göçmenler, Türkiye'nin karmaşık sağlık sisteminin işleyişini anlama ve randevu alma süreçlerinde ciddi zorluklar yaşamaktadır. Yapılan bir araştırmaya göre, katılımcıların:

%65,6'sı sağlık sisteminin işleyişini öğrenmekte sorun yaşadığını,

%81,2'si Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) üzerinden randevu almakta güçlük çektiğini ifade etmiştir (Altındiş ve ark.,2023).

Buna ek olarak, sığınmacıların yüksek mobilitesi, yani sık sık şehir değiştirmesi, özellikle hamile takibi, bebek aşıları ve kronik hastalıkların tedavisi gibi süreklilik gerektiren sağlık hizmetlerinde ciddi aksamalara yol açmaktadır.

Kayıtlı olunan ilin dışında, acil durumlar haricinde sağlık hizmetlerinden faydalanılamaması da bu sorunu derinleştirmektedir (World Health Organization [WHO], 2022**).**

3.3. Sosyoekonomik Engeller

Sığınmacıların sağlık durumunu ve sağlık hizmetlerinden yararlanma olanaklarını belirleyen temel faktörlerden biri, içinde bulundukları sosyoekonomik koşullardır. Yoksulluk, güvencesiz istihdam ve yetersiz barınma koşulları, sağlık risklerini artırmanın yanı sıra hastalıkların tanılanması, tedavinin sürdürülmesi ve iyileşme sürecinde de engeller oluşturabilmektedir. Türkiye'de yaşayan Suriyeli sığınmacıların sağlık gereksinimlerini inceleyen Doğan ve arkadaşları (2024), bu nüfusun sağlığının sosyal belirleyicilerden etkilendiğini vurgulamıştır. Benzer şekilde, Türkiye'de göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişimini inceleyen araştırmalar, ekonomik kaynakların ve hizmetlerin karşılanabilirliğinin erişim sürecinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (Ruhnke ve ark., 2026; Torun ve ark., 2018).

Sosyoekonomik kırılganlık, sağlık hizmetlerinin hukuken ücretsiz sunulduğu durumlarda bile hizmetlerden fiilen yararlanmayı güçleştirebilmektedir. İlaç giderleri, ulaşım masrafları ve sağlık kuruluşuna başvurmak için işten ayrılmanın doğurabileceği gelir kaybı, özellikle düşük gelirli ve kayıt dışı çalışan kişiler açısından ek yükler oluşturabilir. İstanbul'da yaşayan Suriyeli kadınlarla yapılan araştırmada, yüksek yaşam ve kira maliyetleri, sağlık sistemi hakkındaki bilgi eksikliği ve dil engeli sağlık hizmetlerine erişimde karşılaşılan başlıca sorunlar arasında bildirilmiştir (Torun ve ark., 2018).

3.4. Sosyokültürel Engeller ve Ayrımcılık

Sağlık hizmetlerine erişim, yalnızca hizmetin mevcut olması ve maliyetinin karşılanabilmesiyle sınırlı değildir; dil, sağlık sistemi hakkındaki bilgi düzeyi, kültürel farklılıklar ve sağlık çalışanlarıyla kurulan iletişimin niteliği de bu süreci etkileyebilmektedir. Türkiye'de yaşayan göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişimini inceleyen araştırmalar, dil engellerinin yanı sıra Suriyeli sığınmacıların sağlık hizmeti sunumu sırasında ayrımcılık algısı ve olumsuz tutumlarla karşılaşabildiğini göstermektedir (Barış ve ark., 2025; Ruhnke ve ark., 2026). Bu deneyimler sağlık çalışanlarına duyulan güveni zayıflatabilir ve bireylerin sağlık kuruluşlarına başvurma isteğini olumsuz etkileyebilir.

Özellikle göçmen kadınlar, üreme sağlığı, aile planlaması ve gebelik izlemi gibi mahremiyetin önem taşıdığı hizmetlerde dil, toplumsal cinsiyet rolleri ve karar alma süreçleriyle ilişkili güçlükler yaşayabilmektedir. Mardin'de yaşayan Suriyeli göçmen kadınlarla yürütülen araştırmada, aile planlaması

gereksinimlerinin karşılanmamasının önemli bir sorun olduğu ve bu durumun kadınların eğitim düzeyi, eşlerinin istihdam durumu ve doğum kontrol yöntemlerinin kullanımına ilişkin karar süreçleri gibi etmenlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cifci ve ark., 2024). Bu bulgular, göçmen kadınların üreme sağlığı hizmetlerine erişiminin yalnızca sağlık sisteminin işleyişiyle değil, aynı zamanda ekonomik ve toplumsal koşullarla da ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Sosyokültürel engeller, ruh sağlığı hizmetlerine erişimde de önem taşımaktadır. Ruhsal belirtilerin tanınmaması, damgalanma kaygısı, dil engeli ve mevcut hizmetler hakkında yeterli bilgiye sahip olunmaması, ruhsal desteğe ihtiyaç duyan bireylerin yardım arama davranışını güçleştirebilir. Bu nedenle sığınmacıların sağlık hizmetlerinden etkili biçimde yararlanabilmesi için dil ve kültür farklılıklarını dikkate alan, ayrımcılığa karşı duyarlı ve güven ilişkisini güçlendiren hizmet modellerine ihtiyaç vardır (Kılıç ve ark., 2024; Torun ve ark., 2018).

4. Göçün Ruh Sağlığı Üzerindeki Etkileri ve Hizmet Açığı

Zorunlu göç, ruh sağlığını yalnızca göç öncesi travmalarla değil; göç sonrası yaşam zorlukları ve yeni yaşam koşullarıyla birlikte etkileyebilmektedir (Cantekin & Gençöz, 2017).

Ruhsal sağlık gereksiniminin varlığı, bireyin profesyonel destek alacağı anlamına gelmemektedir. Ankara'da yaşayan 420 Suriyeli sığınmacıyla gerçekleştirilen karma yöntemli bir araştırmada, katılımcıların %14,8'i Türkiye'ye geldiklerinden beri ruh sağlığı hizmetine ihtiyaç duyduklarını belirtmiş; tüm örneklemin yalnızca %1,4'ü herhangi bir ruh sağlığı hizmetiyle temas kurmuştur. Araştırmada öne çıkan erişim engelleri arasında dil sorunları, mevcut hizmetler hakkında bilgi eksikliği, ruhsal sorunlara ilişkin farkındalığın sınırlı olması ve gündelik yaşam güçlükleri yer almıştır (Kılıç ve ark., 2024).

Bu bulgular, ruh sağlığı gereksinimi ile hizmet kullanımı arasında önemli bir boşluk bulunabileceğini göstermektedir. Söz konusu boşluk aşağıdaki etmenlerle ilişkilidir:

- Bilgi eksikliği ve farkındalık: Ruhsal sorunların belirtilerinin tanınmaması, tedavi seçenekleri ve hizmet noktaları hakkında yeterli bilgiye sahip olunmaması profesyonel yardım aramayı geciktirebilir.

- Dil engeli: Psikoterapi ve psikiyatrik değerlendirme gibi iletişimin temel olduğu hizmetlerde dil farklılıkları, belirtilerin doğru aktarılmasını ve tedavi sürecinin sürdürülmesini zorlaştırabilir. Nitelikli tercümanlık hizmetlerinin yetersizliği bu güçlüğü artırabilir.

- Yaşam koşulları: Barınma, istihdam, gelir ve temel ihtiyaçların karşılanmasıyla ilgili sorunlar, ruh sağlığı hizmetlerine başvurmanın ertelenmesine neden olabilir.

- Kültürel ve sosyal engeller: Ruhsal hastalıklara ilişkin damgalanma kaygısı ve yardım aramaya yönelik olumsuz toplumsal tutumlar, bireylerin destek aramasını güçleştirebilir. Bu etmenler, her sığınmacı için aynı biçimde ortaya çıkmadığından bireysel ve kültürel farklılıklar dikkate alınmalıdır.

Ruh sağlığı hizmetlerine erişimdeki bu boşluğun azaltılması, yalnızca klinik hizmetlerin artırılmasını değil; bilgilendirme, dil desteği, toplum temelli hizmetler ve kültürel açıdan duyarlı bakım yaklaşımlarının birlikte geliştirilmesini gerektirmektedir. Özellikle ruh sağlığı gereksinimi bulunan kişilerin erken belirlenmesi ve uygun hizmetlere yönlendirilmesi, göçmenlerin sağlık gereksinimlerinin karşılanması açısından önem taşımaktadır (Kılıç ve ark., 2024).

5. Sağlık İş Gücü ve Sağlık Sisteminin Sürdürülebilirliği

Göçmen nüfusun sağlık gereksinimlerinin karşılanması, sağlık hizmetlerinin kapasitesi, insan kaynakları ve hizmetlerin örgütlenmesiyle birlikte değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, sağlık sisteminin karşılaştığı güçlükleri yalnızca sığınmacı nüfusun artışıyla açıklamak, sağlık hizmetlerinin finansmanı, personel dağılımı, çalışma koşulları ve mevcut yapısal sorunlar gibi diğer belirleyicileri göz ardı etme riski taşımaktadır. Bu nedenle göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişimi ile sağlık sisteminin sürdürülebilirliği arasındaki ilişki, tek yönlü bir yük yaklaşımı yerine çok boyutlu bir çerçevede ele alınmalıdır (Barış ve ark., 2025).

Türkiye'de sağlık iş gücünün nüfusa oranı, uluslararası karşılaştırmalarda dikkat çeken yapısal göstergelerden biridir. OECD'nin Health at a Glance 2025 raporuna göre, 2023 yılında Türkiye'de 1.000 kişi başına düşen aktif hekim sayısı 2,4, hemşire sayısı ise 2,9'dur; bu değerler OECD ortalamalarının altındadır (OECD, 2025). Bu göstergeler sağlık hizmetlerinin insan kaynakları bakımından değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ancak bu veriler tek başına sığınmacıların sağlık hizmetlerine yönelik talebinin personel iş yükünü ne ölçüde artırdığını veya hizmet kalitesini nasıl etkilediğini ortaya koymamaktadır. Bu tür sonuçların değerlendirilebilmesi için hizmet kullanımını, personel iş yükünü ve hizmet sonuçlarını doğrudan inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır.

Türkiye'de hekimlerin yurt dışına göç etme eğilimini inceleyen araştırmalarda ekonomik koşullar, sağlıkta şiddet, çalışma ortamı ve mesleki memnuniyetsizlik öne çıkan sorunlar arasında yer almaktadır. Yılmaz ve Aydın'ın (2023) 402 hekimle yürüttüğü araştırmada, ekonomik güçlükler, sağlık çalışanlarına yönelik

şiddet ve muayene sürelerinin yetersizliği başlıca şikâyetler arasında bildirilmiştir. Bener ve arkadaşları (2025) da hekimlerin göç eğilimleriyle ilişkili faktörler arasında düşük ücret, iş yükü, şiddet, iş güvencesi ve çalışma ortamına ilişkin sorunları belirlemiştir.

Bu bulgular, sağlık iş gücünün korunmasının sağlık sisteminin sürdürülebilirliği açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hekimlerin yurt dışına göç etmesi ile sığınmacılara sunulan sağlık hizmetlerinin niteliği arasında doğrudan bir nedensellik kurmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sağlık iş gücünün azalması, artan hizmet talebi ve kaynakların sınırlılığı bir arada değerlendirilmeli; hem yerel nüfusun hem de sığınmacıların sağlık hizmetlerine erişimini destekleyecek politikalar geliştirilmelidir.

Bu çerçevede, sağlık çalışanlarının çalışma koşullarının iyileştirilmesi, şiddetin önlenmesi, adil ücret politikalarının geliştirilmesi ve personelin mesleki gelişiminin desteklenmesi temel öncelikler arasında yer almalıdır. Aynı zamanda göçmen sağlığı hizmetlerinin planlanmasında nüfusun sağlık gereksinimleri, bölgesel hizmet kapasitesi ve insan kaynağı dağılımı dikkate alınmalıdır. Böylece sağlık sisteminin kaynakları üzerindeki baskı, belirli grupları sorunun kaynağı olarak göstermek yerine, kanıta dayalı ve kapsayıcı sağlık politikaları çerçevesinde ele alınabilir (Bener ve ark., 2025; OECD, 2025; Yılmaz & Aydın, 2023).

6. Sonuç ve Politika Önerileri

Bu çalışmada sunulan akademik bulgular, Türkiye'de geçici koruma kapsamındaki Suriyelilerin sağlık hizmetlerine erişiminin hukuki düzenlemelerin yanı sıra ekonomik, dilsel, kültürel, bürokratik ve örgütsel faktörlerden de etkilendiğini göstermektedir. Sağlık hizmetlerinden yararlanma hakkının tanınması, hizmetlere eşit ve etkili erişimin kendiliğinden sağlandığı anlamına gelmemektedir. Sağlık sistemi hakkındaki bilgi eksikliği, dil engelleri, ekonomik kırılganlıklar, ayrımcılık algısı ve ruh sağlığı hizmetlerine ulaşmadaki güçlükler, hizmetlerin kullanımını sınırlayabilmektedir (Barış ve ark., 2025; Doğan ve ark., 2024; Kılıç ve ark., 2024).

Sağlık hizmetlerine erişimde karşılaşılan bu engeller, yalnızca bireysel sağlık sonuçları açısından değil, toplum sağlığının korunması ve sağlık sisteminin sürdürülebilirliği bakımından da önem taşımaktadır. Bu nedenle sağlık politikalarının, hizmetlerin hukuki olarak sunulmasının ötesine geçerek farklı grupların hizmetlere fiilen ulaşabilmesini sağlayacak düzenlemeleri içermesi gerekmektedir. Aşağıdaki öneriler bu doğrultuda ele alınabilir:

- Sağlık iş gücünün korunması: Sağlık çalışanlarının çalışma koşulları iyileştirilmeli, sağlıkta şiddeti önleyici uygulamalar güçlendirilmeli ve mesleki memnuniyeti destekleyen politikalar geliştirilmelidir. Personel planlaması, artan sağlık gereksinimleri ve bölgesel hizmet kapasitesi dikkate alınarak yapılmalıdır (Bener ve ark., 2025; OECD, 2025).

- Dil ve iletişim engellerinin azaltılması: Sağlık kuruluşlarında profesyonel tercümanlık ve kültürel arabuluculuk hizmetleri yaygınlaştırılmalıdır. Bu hizmetlerin özellikle tanı, tedavi, ilaç kullanımı ve taburculuk eğitimi gibi hasta güvenliği açısından kritik süreçlerde erişilebilir olması sağlanmalıdır (Barış ve ark., 2025; Torun ve ark., 2018).

- Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi: Sığınmacıların sağlık sisteminin işleyişi, sağlık hizmetlerinden yararlanma koşulları, koruyucu sağlık hizmetleri ve başvuru yolları hakkındaki bilgileri kendi dillerinde, anlaşılır ve erişilebilir biçimde sunulmalıdır. Bilgilendirme çalışmaları, bireylerin gereksinimlerine ve sağlık okuryazarlığı düzeylerine uygun biçimde planlanmalıdır (Doğan ve ark., 2024; Torun ve ark., 2018).

- Ruh sağlığı hizmetlerinin güçlendirilmesi: Ruhsal sorunların erken belirlenmesini, uygun hizmetlere yönlendirmeyi ve bakımın devamlılığını destekleyen toplum temelli hizmet modelleri geliştirilmelidir. Dil ve kültür engellerini azaltan, damgalanma kaygısını dikkate alan ve gerektiğinde profesyonel tercüman desteği sunan hizmetlerin yaygınlaştırılması önemlidir (Kılıç ve ark., 2024).

- Sağlığın sosyal belirleyicilerini dikkate alan bütüncül politikalar: Sağlık hizmetlerinin planlanması; yoksulluk, barınma, istihdam ve sosyal destek gibi sağlık üzerinde etkili olan koşullardan bağımsız ele alınmamalıdır. Sağlık, sosyal hizmetler ve ilgili kamu kurumları arasındaki koordinasyon güçlendirilerek sığınmacıların sağlık gereksinimlerine daha bütüncül yanıtlar verilmelidir (Doğan ve ark., 2024; Ruhnke ve ark., 2026).

Sonuç olarak, sığınmacıların sağlık hizmetlerine erişimini geliştirmek, yalnızca sağlık kuruluşlarının sunduğu hizmetleri artırmakla sınırlı değildir. Hukuki haklar ile fiilî erişim arasındaki boşluğun azaltılması; ekonomik, kültürel ve örgütsel engellerin birlikte ele alınmasını, sağlık çalışanlarının desteklenmesini ve hizmetlerin farklı nüfus gruplarının gereksinimlerine göre planlanmasını gerektirmektedir. Kanıta dayalı, eşitlikçi ve sürdürülebilir politikalar, hem sığınmacıların sağlık gereksinimlerinin karşılanmasına hem de toplum sağlığının korunmasına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

Abbas, M., Aloudat, T., Bartolomei, J., Carballo, M., Durieux-Paillard, S., Gabus, L., ... & Pittet, D. (2018). Migrant and refugee populations: a public health and policy perspective on a continuing global crisis. *Antimicrobial resistance & infection control*, *7*(1), 113.

Altındiş, S., İnci, M. B., & Erkorkmaz, Ü. (2023). Mültecilerde Sağlık Hizmetlerine Erişim. *Value in Health Sciences*, *13*(1), 113-118. https://doi.org/10.33631/sabd.1151227

Assi, R., Özger-İlhan, S., & İlhan, M. N. (2019). Health needs and access to health care: the case of Syrian refugees in Turkey. *Public Health*, *172*, 146-152.

Barış, M., Sert, G., & Önder, O. (2025). Ethical challenges in accessing and providing healthcare for Syrian refugees in Türkiye. Bioethics, 39(1), 49–57. https://doi.org/10.1111/bioe.13233

Bener, A., Ventriglio, A., Almas, F., & Bhugra, D. (2025). Determinants of brain drain among physicians in Turkey: Findings from a national exploratory study. International Journal of Social Psychiatry, 71(1), 179–187. https://doi.org/10.1177/00207640241285834

Bilecen, B., & Yurtseven, D. (2018). Temporarily protected Syrians' access to the healthcare system in Turkey: Changing policies and remaining challenges. *Migration Letters*, *15*(1), 113–124. https://doi.org/10.59670/ml.v15i1.344

Cantekin, D., & Gençöz, T. (2017). Mental health of Syrian asylum seekers in Turkey: The role of pre-migration and post-migration risk factors. *Journal of Social and Clinical Psychology*, *36*(10), 835-859, https://doi.org/10.1521/jscp.2017.36.10.835

Cifci, S., Icke, S., & Hakimi, S. (2024). Unmet need for family planning among Syrian migrant women living in Turkey and its determinants. *Contraception and Reproductive Medicine*, *9*(1), 30.

Chen, E. C. (2021). Syrian refugee access to and quality of healthcare in Turkey: A call to streamline and simplify the process. *International Perspectives in Psychology: Research, Practice, Consultation*, *10*(1), 55, https://doi.org/10.1027/21573891/a000005

Chong, C. (2018). Temporary protection: its impact on healthcare for Syrian refugees in Turkey, *International Health*, Volume 10, Issue 4, Pages 217–218, https://doi.org/10.1093/inthealth/ihy032

Demir, B. (2022). Göçmenler ve sağlık. *İnsan Hareketliliği Uluslararası Dergisi*, *2*(2), 298-313.

Doğan, Özlem Çiçek, Karadağ, A., & Beşer, A. (2024). The Health Needs of Syrian Refugees in Context of Social Determinants of Health: The Case of Turkey. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 32(1), 36–42. https://doi.org/10.5152/FNJN.2024.23138

Erdoğan, M.O. & Soyhanoğlu, S. (2024). Türkiye'de Göçmenlere Yönelik Psikososyal Destek Hizmetleri, In book: Sosyal Hizmet Alanında Uluslararası Araştırma ve Değerlendirmeleri, Serüven Yayınevi, Bölüm: 10, 145-160.

Farook, M. İ., & İlhan, M. N. (2020). Health Policies of Turkey and Neighboring Countries for Syrian Asylum Seekers. *Gazi Medical Journal*, 31(1), 90-94. https://doi.org/10.12996/gmj.2020.26

Gokalp Aras NE, Kabadayi S, Ozeren E, Aydin E (2021). Right to health and access to health-care services for refugees in Turkey. *Journal of Services Marketing*, Vol. 35 No. 7 pp. 962–976, doi: https://doi.org/10.1108/JSM-06-2020-0256

Göç İdaresi Başkanlığı. (2026). *Geçici koruma*. https://www.goc.gov.tr/gecici-koruma5638, ERT:20.10.2026

Güler, A. (2020). Turkey's Geographical Limitation: The Legal Implications of an Eventual Lifting. *International Migration*, *58*(5), 3-17, https://doi.org/10.1111/imig.12683

Güner, A. E., Hatipoğlu, M., Kocayiğit, E., Şahin, E., Peksu, S., & Bilal, A. (2022). İstanbul'da Göçmen Sağlığı Merkezlerinde Sunulan Sağlık Hizmetlerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, *16*(2), 321-329. https://doi.org/10.21763/tjfmpc.1015852

Işık, O., & Çilhoroz, Y. (2021). Uluslararası Göçün Sağlık Statüsüne Etkisinin İncelenmesi. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, *32*(4), 1389-1402, DOI: 10.33417/tsh.896615.

Kalkan, B., I. Akmese, and L. Shannonhouse. (2025). Barriers to Mental Health for Conditional Syrian Refugees in Türkiye: Legal Discrimination, Structural Challenges, and Multicultural Counseling Strategies. *The Journal of Humanistic Counseling* 64, no. S1: S101–S106. https://doi.org/10.1002/johc.70007

Kaya, E.; Karadag Caman, O.; Kilic, C.; Uner, S. (2018). Refugees' access to and utilization of health services: challenges and solutions in Turkey, *European Journal of Public Health*, Volume 28, Issue suppl_4, cky214.273, https://doi.org/10.1093/eurpub/cky214.273

Kılıç, C., Kaya, E., Karadağ, Ö., & Üner, S. (2024). Suriye Kökenli Sığınmacıların Ruh Sağlığı Hizmetlerine Ulaşmasını Engelleyen

Etmenler: Karma Yöntemli Bir Çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi*, *35*(2), 87.

Kirişci, K. (2007). Turkey: A Country of Transition from Emigration to Immigration. *Mediterranean Politics*, 12(1), 91–97. https://doi.org/10.1080/13629390601136871

OECD. (2025). Health at a glance 2025: OECD indicators. OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/8f9e3f98-en

Ruhnke, S., Hertner, L. & Karadağ, S. (2026). Evaluating the healthcare access of Syrians in Turkey: a mixed-method analysis. *Int J Equity Health* 25, 134, https://doi.org/10.1186/s12939-026-02868-1

Tayfur, I., Günaydin, M., & Suner, S. (2019). Healthcare service access and utilization among Syrian refugees in Turkey. *Annals of global health*, *85*(1), 42-42, DOI: 10.5334/aogh.2353

Thomas, F. (2016). Migration and health: an introduction, *Handbook of migration and health*. İçinde Thomas, F. (Ed.). Edward Elgar Publishing https://doi.org/10.4337/9781784714789.00009.

Torun, P., Karaaslan, M. M., Sandıklı, B., Acar, C., Shurtleff, E., Dhrolia, S., & Herek, B. (2018). Health and health care access for Syrian refugees living in İstanbul. International Journal of Public Health, 63(5), 601–608. https://doi.org/10.1007/s00038-018-1096-4

Tunaligil, V., Tüzgen, İ. E., Özdemir, H., & Albayrak, S. (2019). Health care services in Istanbul for "Syrians of concern". *Cumhuriyet Medical Journal*, *41*(3), 576-591. https://doi.org/10.7197/cmj.vi.610401

Uluslararası Göç Örgütü (IOM). (2013). *Göç terimleri sözlüğü* (2. baskı, Uluslararası Göç Hukuku Serisi No. 31). https://publications.iom.int/system/files/pdf/iml31_turkish_2ndedition.pdf, ERT:20.10.2026.

Uwishema, O., Kwan Su Huey, A., Sengar, A. S., Patel, R. P., Kazan, Z., & Choudhary, K. (2025). Addressing the Health Needs of Refugees and Migrants in Türkiye: A Literature Review. *Health Science Reports*, *8*(2), e70442, **https://doi.org/10.1002/hsr2.70442**

Ünsal, A., & Sertkaya Doğan, Ö. (2024). Migration and Integration Policies in Türkiye. *Kent Akademisi*, *17*(2), 529-550. https://doi.org/10.35674/kent.1418275

World Health Organization *Constitution*. (2026). https://www.who.int/about/governance/constitution, Erişim Tarihi: 01.10.2026

World Health Organization. (2022). WHO global health emergency appeal: Turkey. https://www.who.int/publications/m/item/who-global-health-emergency-appeal-turkey, ERT:20.10.2026.

Yıldırım, C. A., Komsuoğlu, A., & Özekmekçi, İ. (2019). The transformation of the primary health care system for Syrian refugees in Turkey. *Asian and Pacific Migration Journal*, *28*(1), 75-96. https://doi.org/10.1177/0117196819832721.

Yılmaz, S., & Aydın, S. K. (2023). Why is Turkey losing its doctors? A cross-sectional study on the primary complaints of Turkish doctors. Heliyon, 9(9), Article e19882. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19882

Zenginkuzucu, D. M. (2021). A comparative analysis on international refugee law and temporary protection in the context of Turkey. *The Age of Human Rights*, *17*, 385-410, https://doi.org/10.17561/tahrj.v17.6297

2. Bölüm

İklim Değişikliği, Biyoçeşitlilik Kaybı ve Yeniçıkan Zoonozlar: Antroposenik Tehditlere Tek Sağlık Yaklaşımı

Rüştü TAŞTAN[1], Dr. Öğr. Üyesi Burcu KÜÇÜK BİÇER[2]

Özet

İklim değişikliği, Antroposen'in son çeyreğinde uygarlığın karşılaştığı en karmaşık ve çözümlenmesi en zor soruların başında gelmektedir. İklimsel sorunlar, küreselleşmenin baskın olduğu 21. yüzyılda öngörülenlerin ötesine geçerek, zirveye ulamıştır. Antroposen'de olagelen ikinci ciddi tehlike biyoçeşitliliğin azalması ve türlerin yok olmasıdır. Küresel ısınma, iklim değişikliği ve biyoçeşitliliğin azalması "sinerjizminden" kaynaklı üçüncü sorun, küresel ölçekli yeniçıkan zoonozlar ve bıraktıkları sosyoekonomik izlerdir. Antroposen'in son çeyreğinde, devingen ekolojik ve antropojenik faktörler, yeniçıkan zoonozları ivmelendirmekte, diğer potansiyel mikrobiyal biyotehditleri tetiklemektedir. Bu "üçlü tehdidin" itici gücü ekolojik ve antropojenik faktörler 'sinerjisinin' canlı yaşamına verdiği zararlılıkların izdüşümleri, insan sağlığından ve sürdürülebilirliğinden bağımsız düşünülemez. Günümüzdeki "üçlü tehdidin" süregelen zararlarının büyüklüğü ve birbirine bağlantılılığı, disiplinlerarası işbirliği güçlendirilmeden çözümlenemeyeceği açıktır. Dolayısıyla, Antroposen'in olası sağlık tehlikelerinin azaltılması, "üçlü tehdidin" sonlandırılması için Tek Sağlık Düşüncesinin (TSD) işlevselliği, 'ortak eylemsel uygulamaları' yaşamsal değerdedir.

Çalışmanın amacı, etkileri 21. yüzyılda giderek artan ve 'Antroposenik' sorunlar kapsamında değerlendirilen küresel ölçekli iklim değişikliği kaynaklı sorunlar, biyoçeşitlilik kaybı ve yeniçıkan zoonozlar gibi mikrobiyolojik tehditleri vurgulamak, TSD'nin yaygınlaştırılmasını ve kitlesel farkındalığının sürekliliğini sağlamaktır. Bu nedenle, TSD yaşamsallaştırılmalı, akademik dünyada ve hayatın her alanında uygulanmalıdır. Çünkü TSD, karmaşık sağlık sorunlarının disiplinlerarası işbirliği temelinde çözümlenmesi, "insan gönencinin" artırılması için en uygun araçtır. TSD'nin çözümleyici, bütüncül

[1]Dr. Öğr. Üyesi, DVM PhD, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kocaeli E-posta: rtastan@kocaeli.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6585-1437
[2]Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Ana Bilim dalı, Ankara
E-posta: drburcubicer@gmail.com ORCID: 0000-0002-5615-264X

ilkeleri, ülkelerin özelliklerine uyarlanarak uygulamaya konulmadan, 'Antroposenik' sorunların çözümlenemeyeceği açıktır. Eğer, *Tek Sağlık Eğitimi* yaygınlaştırılmaz, güncel akademik bilgi topluma doğru aktarılamaz, karmaşık sağlık sorunları ve bu yazının ana konusu olan "üçlü tehdite" karşı etkin toplumsal bilinç geliştirilemez ise, stratejik önemdeki sürdürülebilirlik sinerjisi sağlanamaz, *Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerine* ulaşılamaz.

Sonuç olarak, "üçlü tehdit" ve diğer *Antroposenik sorunlar* doğaya ve canlı yaşamına çokyönlü zarar verirken, iklim ve sağlık yönetişiminde edilgen politikaları terk etmemek; Tek Sağlık paradigmasına ilgisizlik, geleneksel tutumlarla 21. yüzyılın karmaşık sağlık sorunlarını çözmeye çalışmak, yeni tehditlere kapı aralamaktır.

Anahtar Kelimeler: İklim değişikliği, Biyoçeşitlilik kaybı, Yeniçıkan Zoonozlar, Antroposenik tehditler, Tek Sağlık Düşüncesi, Tek Sağlık Eğitimi

1. Giriş

> *"Uzun vadede, iklim değişikliğinin insan sağlığına verdiği zarar, kaçınılabilir bir acı, yaralanma, hastalık ve erken ölüm yükünden daha fazlasıdır. Bu, dünyanın iklimini ve çevresini* ***kötü yönetmemizin*** *sağlık ve uzun ömürlülüğün temellerini zayıflattığının bir işaretidir. Bu konu G20 toplantısında acilen ele alınmayı hak ediyor.* ***Mevcut ve gelecek nesillerin sağlığı, devam eden insan kaynaklı iklim değişikliğinden dolayı risk altındadır.****"*
>
> **— Anthony McMichael**[3]

Antroposen'in son yarım yüzyılında olagelen, ekolojik ve antropojenik etkiler sinerjizminin tetiklediği "İklim değişikliği, uygarlığın karşı karşıya olduğu varoluşsal tehdit" boyutuna ulaşmıştır. *Antroposen Çağında* Küresel İklim Değişikliği (KİD), uygarlığın karşılaştığı en sinsi, en yaygın, en ciddi sosyoekonomik, sosyoekolojik tehditleriyle birlikte, süregiden "yeniçıkan patojenlerin oluşması", yeniçıkan enfeksiyonların yayılması ve olagelen pandemik salgınların arkasındaki bütünleşik "dinamik itici güçtür". Bu bağlamıyla, İklim değişikliği, olagelen doğal sürçlerin dışındaki faktörlerin "bütünleşik zararlı etkileri" nedeniyle Antroposen'in son 50 yılında, beklenenin ötesinde ivme kazanmış günümüzde ise küresel krize dönüşmüş çağımızın ve yakın geleceğin en ciddi "küresel toplum sağlığı" sorunu olarak değerlendirilmektedir (Kahn, L., 2022, Taştan, R., 2022a). Tek Sağlık yaklaşımı ile düşünüldüğünde İklim değişikliği yeryüzünde, dünya nüfusunun geçim kaynaklarını, evcil ve/veya yaban hayatı hayvanların yaşam alanlarını, beslenme ortamlarını tehdit eden önemli bir küresel sorundur. Bu bağlamıyla İklim değişikliği, mevcut sağlık sorunlarını yoğunlaştırmakta ve nüfus artışı, kentleşme olguları, ormansızlaştırma, büyük yangınlar ve insanların yaban hayatı yaşam alanlarına ölçüsüz ve orantısız müdahalesiyle daha da karmaşık hale gelmekte, birbirini izleyen bu olaylar zinciri sonuçları ve olası etkileri önceden öngörülemeyen yeni zorluklar ortaya çıkarmaktadır (Taştan, R., 2022b, Adamopoulos, I., Eslahi, A. V., *vd*., 2026)

Antroposen'de olagelen ikinci ciddi tehlike hiç kuşkusuz biyoçeşitliliğin azalması ve türlerin yok olmasına bağlı gizli sağlık tehlikeleridir. Küresel ısınma, iklim değişikliği ve biyoçeşitliliğin azalması, giderayak etkileri ve yaygınlık potansiyeli artış gösteren ekolojik bozulmalar ve antropojenik stresörler "sinerjizminden" kaynaklanan üçüncü sorun küresel ölçekli Yeniçıkan Zoonozlar veya Yeniçıkan Zoonotik Hastalıklar (YZH'ler) ve onların bıraktıkları

[3] McMichael, A. J., Leeder, S. R., Armstrong, B. K., Basten, A., Doherty, P. C., Douglas, R. M., & Wodak, A. D. (2014). Open letter to the Hon Tony Abbott MP. *The Medical Journal of Australia*, *201*(5), 252.

sosyoekonomik, sosyopsikolojik travmatik izlerdir. Bu bölümün konusunu oluşturan ve Karmaşık Sağlık Sorunları (KSS'ler) kapsamında değerlendirilen "iklim değişikliği, biyoçeşitlilik kaybı ve yeniçıkan zoonozlar" gibi önemli "üçlü tehdide" *'etkileşimli bağlantısallık'* penceresinden ve bütüncül anlayışla bakıldığında; Antroposen'in son çeyreğinde, devingen ekolojik ve antropojenik faktörler, yeniçıkan zoonozları ivmelendirmekte, biyoçeşitliliği azaltmakta, mikrobiyal biyotehditleri sürekli ve "sessizce" tetiklemekte, öngörülemeyen yeni biyotehditlere fırsat vermektedir.

Bu "üçlü tehdidin" itici gücü olarak değerlendirilen ekolojik ve antropojenik faktörler 'sinerjisinin' başta insan sağlığı olmak üzere *canlı yaşamına* verdiği zararların izdüşümleri, insan sağlığından ve bütüncül sağlığın sürdürülebilirliğinden bağımsız düşünülemez (Taştan, R. ve Can, A. A., 2019, Küçük Biçer, B. ve Taştan, R., 2025). Günümüzün ve yakın geleceğin "üçlü tehdidinin" sorunsal boyutunun, süregelen zararlarının öngörülemeyecek ölçekte büyük ve çok faktörlü olduğu gerçeği kabullenilmeden, sürütülebilir çözüm olarak *disiplinlerarası* ve/veya *mesleklerarası işbirliği* güçlendirilmeden; yaklaşık 200 yıllık sağlık tarihinin deneyimlerinden beslenen ve 21. yüzyılda stratejik bütüncül sağlık paradigmasına dönüşen *Tek Sağlık Düşüncesine* önem ve öncelik verilmeden çözümlenemeyeceği açıktır.

Bu bölümde yalnızca iklim değişikliği, biyoçeşitlilik kaybı ve zoonozları ayrı ayrı açıklaması yeterli olmayacaktır. Vurgulamak veya öne çıkarmak istediğimiz bu "üçlü tehdidin" birbirini nasıl etkilediğini, ekolojik ve antropojenik faktörler ile *Tek Sağlık Düşüncesi*nin bu karmaşık ilişkiler karşısında nasıl bir çözüm çerçevesi sunduğunu göstermektir. Bütün bu nedenlerden dolayı bu bölüm aşağıdaki üç temel nokta öncelenerek hazırlanmıştır:

1.**Nedensellik:** İklim değişikliği, biyoçeşitlilik kaybı ve yeniçıkan zoonozlar arasındaki ilişkilerin doğrusal değil, çok yönlü ve bağlama bağımlı olduğunu, aralarındaki "bağlantısallığın" bütüncül düşünceyle yakından ilişkili olduğunu göstermek.

2.**Etkileşimli Bağlantısallık**: İnsan, hayvan, bitki, çevre ve ekosistem (İHBÇE)- sağlığı arasındaki karşılıklı bağımlılıkları ekolojik, epidemiyolojik ve toplumsal boyutlarıyla açıklamak ve bütüncül sağlık paradigmasına vurgu yapmak.

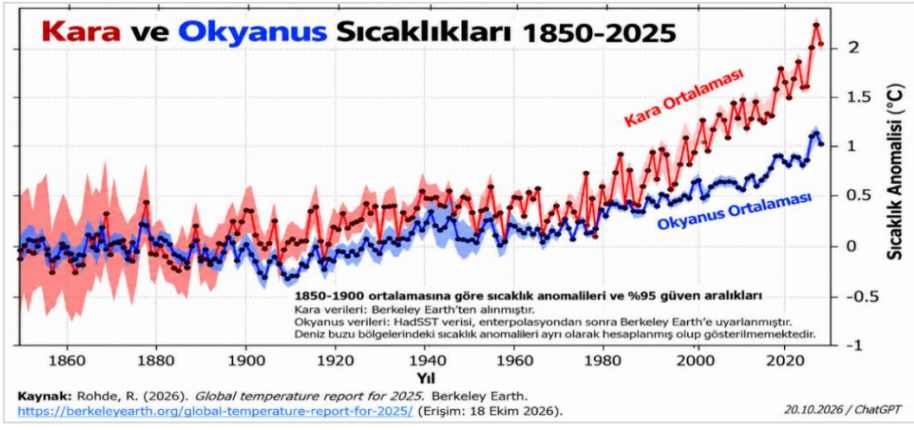
3.**Tek Sağlık Eğitimi** ve **Yönetişimi**: Bilimsel bilgiyi yalnızca tanımlayan değil; risk değerlendirmesine, önlemeye, erken uyarıya, politika geliştirmeye ve toplumsal davranış değişikliğine dönüştüren bir yaklaşım geliştirmek. Bu amaçlara ulaşabilmek için hem "üçlü tehdidin" ve hem de diğer KSS'lerin anlaşılması ve değerlendirilmesinde "edilgenliğin ve gelenekselliğin" ötesine

geçen *Tek Sağlık Eğitimi* (TSE) ve *Tek Sağlık Yönetişiminin* (TSY) gerekliliği ve çözümleyici özelliklerini vurgulamaktır.

2. İklim Değişikliği: İnsan Hayvan Bitki Çevre ve Ekosistem Sağlığına Etkileri

İklim değişikliği, sıcaklık ve hava koşullarındaki *uzun vadeli değişimleri* ifade eder. Bu değişimler, güneş aktivitesindeki değişiklikler veya büyük volkanik patlamalar gibi doğal nedenlerden kaynaklanabilir. Ancak 1800'lerden beri, *iklim değişikliğinin ana itici gücü,* özellikle kömür, petrol ve doğalgaz gibi fosil yakıtların yakılması ve diğer "insan faaliyetlerinden" kaynaklanmaktadır, Şekil-1. (URL1).

İklim değişikliği, Antroposen'de çağdaş uygarlığın karşı karşıya olduğu en karmaşık ve yönetilmesi en güç sorunlardan biridir. Yirmibirinci yüzyılda etkileri giderek ağırlaşmış; iklimle ilişkili birçok riskin, sağlık üzerine olası etkileri önceki değerlendirmelerde öngörülenden daha yüksek olduğu anlaşılmış ve çok sayıda gezegensel gösterge rekor düzeylere ulaşmıştır (IPCC, 2023; Ripple ve ark., 2024).



Şekil-1. 2025 Küresel sıcaklık raporuna göre 1885-2025 Kara ve Okyanuslardaki Sıcaklık Artışları (Rohde, R., 2026'dan uyarlanmıştır.)

Antroposen'in son çeyreğinde, çoğunlukla insan faaliyetlerinden kaynaklanan ve özellikle sürekli artış eğiliminde olan küreselleşme ve yaşamsal dinamikler nedeniyle iklim değişikliği *İHBÇE-arayüzünde* çok boyutlu etkilerle devasa zararlı sonuçlara yol açmaktadır (Şekil-2 ve -3).



Şekil-2. İnsan, hayvan, bitki, çevre ve ekosistem sağlığına "üçlü tehdit" ve Tek Sağlık arasındaki "etkileşimli bağlantısallık." (Yapay Zekâ yardımıyla yazarlar tarafından tasarlanmıştır)

Günümüzün KSS'leri arasında yer alan fakat Şekil-2 veya Şekil-3'te belirtilmemiş olan antimikrobiyal direnç (AMD) sorunu 21. yüzyılda hem yönetilmesi zor küresel krize dönüşmüş ve hem de sadece insan sağlığını değil, hayvan ve çevre sağlığını da tehdit eder boyutlara ulaşmıştır. Dolayısıyla, bu kapsamda çoğunlukla insan kaynaklı uygulamaların tetiklediği iklim değişikliği, giderek artan AMD krizi ve zoonotik enfeksiyonların durmaksızın ortaya çıkması -üçü birlikte- 21. yüzyılda derin bir gezegen sağlığı sorununu temsil etmektedir (Yue, M. 2026). Bu nedenle, *İklim değişikliği, biyoçeşitlilik kaybı ve yeniçıkan zoonotik hastalıklar*, birbirinden bağımsız çevresel ve biyolojik sorunlar değil; çok yönlü etkileşimlerle birbirini etkileyen ve kimi koşullarda birbirinin olumsuz sonuçlarını ağırlaştıran küresel tehditlerdir. Küresel ısınma, aşırı hava olayları (AHO), habitat kayıpları, türlerin azalması veya yok olması ve ekosistemlerin bozulması; patojenlerin ortaya çıkışını, konakçı değiştirme olasılıklarını, coğrafi yayılımlarını ve vektörlerle bulaşan hastalıkların (VBH) epidemiyolojisini etkileyebilmektedir. Bütün bu süreçlerin insan, hayvan ve çevre sağlığı üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri, sosyoekonomik sonuçlarıyla birlikte "etkileşimli bağlantısallık" temelinde değerlendirildiğinde, iklim değişikliği sıradan bir meteorolojik olay değildir. Diğer bir anlatımla İklim değişikliği, yalnızca atmosferik ve meteorolojik süreçlerle açıklanabilecek bir olgu değil;

ekolojik dengeleri, biyolojik çeşitliliği, enfeksiyon hastalıklarının epidemiyolojisini, toplumsal gönenci ve sosyoekonomik dengeleri etkileyen, çok boyutlu ve Antroposenik nitelikli küresel bir Tek Sağlık sorunu (Şekil-3) olarak değerlendirilmelidir (Keesing, F. ve Ostfeld, R. S., 2021, Taştan, R. 2022b, Biswas, J. K., 2023, Adamopoulos, I., *vd,* 2026).



Şekil-3. İklim değişikliği zararlarının insan, hayvan ve çevre sağlığına etkileri ve Tek Sağlık Yönetişimi ve Politika yanıtı arasındaki ilişkiler (Adamopoulos, I., *vd,* 2026'dan uyarlanmıştır).

2.1. İklim Değişikliği ve 'Tek Sağlık' Bağlantısallığı

Yaklaşık son çeyrek yüzyıllık bütüncül sağlık paradigmasının birikimi (Biswas, 2023) ve son yılların KİD dinamiklerinin değerlendirmeleri (IPCC-2023) ile Şekil-3'teki anlatım (görsel bağlantısallık) dikkate alınarak şu vurguyu yapmak gerekir. İnsan faaliyetleri (*Antropojenik stresörler*) günümüzde, hastalıkların ortaya çıkmasının başlıca nedenleri olarak kabul edilmektedir. Bunlar arasında arazi kullanım değişiklikleri, ormansızlaştırma, orman sömürüsü ve çevreci olmayan tekniklerle madencilik endüstrileri, hayvancılık ve diğer tarıma dayalı endüstriler, hızlı kentleşme, istilacı yabancı türler ve yaban yaşam alanlarının işgal edilmesi yer almaktadır. Süregiden ve karmaşıklaşan bu durumlar sağlık kuruluşlarının kontrolünün ötesinde eylemler gerektirmekte, dolayısıyla *meslekleraras*ı ve *disiplinlerötesi* ve çok sektörlü işbirliğini zorunlu kılmaktadır. Patojenlerin ve vektörlerin yayılımını şekillendiren değişen çevresel faktörlerin yanında, toplum sağlığı bakımından sosyal belirleyiciler de bulaşıcı

hastalıkların yayılma ve bulaşma riskini etkilemektedir. Ayrıca, "*İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar Etkileşim Üçgeni"* dediğimiz sorunlar birlikte ve "etkileşimli bağlantısallıkla" değerlendirildiğinde; bir popülasyonda veya türde ortaya çıkışı şekillendiren koşullar ve bu olaylardan öğrenilen dersler, genellikle olay sonrası değerlendirmelerde göz ardı edilmekte ve projelerde ve sektör planlamasında risk azaltma önlemlerine yeterince yansıtılmamaktadır. Bulaşıcı hastalıklar ve diğer sağlık tehditleri için, 'Tek Sağlık' yaklaşımı ve ilgili kavramsal çerçeveler (örneğin, Gezegen Sağlığı), riskler ve kırılganlıklar hakkında daha kapsamlı bir anlayış elde etmek ve uygun önlemleri almak için çeşitli sektörlerdeki farklı paydaşların katılımını sağlayarak etki değerlendirme süreçlerine fayda sağlayabilir (Machalaba, C. *vd*., 2026).

Diğer taraftan*, "Hayvan Hastalıklarında İklim Değişikliği ve Antimikrobiyal Direnç (AMD): Ortaya Çıkan Küresel Risklere "Tek Sağlık" Perspektifinden Bir Bakış"* çalışmasında Yue, 2026; "*İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar Etkileşim Üçlüsüne"* dikkat çekmiş, özellikle hayvan sağlığı ve hastalıkları kapsamında aşağıdaki noktaları vurgulamış, TSD'nin stratejik öneminden söz etmiştir.

• Mekanik Bozulma: Aşırı hava olayları (örneğin şiddetli yağmur ve sel) tarımsal akıntıları, hayvan atıklarını ve arıtılmamış atık suları kamuya ait su havzalarına taşır ve *antibiyotik direnç genlerini* (ARG'ler) daha geniş coğrafi alanlara yayar.

• Fizyolojik Değişimler: Daha yüksek ortam sıcaklıkları, bakteri büyüme hızlarını hızlandırır ve çevresel rezervuarlarda *yatay gen transferinin* (bakteriler arasında direnç özelliklerinin paylaşılması) sıklığını artırır.

• Patojen Adaptasyonu: Yoğun üretim ortamlarında artan ***iklim stresi*** ve termal dalgalanma, evrimsel yörüngeleri değiştirebilir ve dirençli varyantların (örneğin kanatlı hayvanların *Salmonella* suşlarında gözlemlendiği gibi) kalıcılığını veya ortaya çıkmasını teşvik edebilir.

• Artan Hastalık ve Antimikrobiyaller Talebi: Isınan iklimler ve istikrarsız ekosistemler, bulaşıcı hayvan hastalıklarının yaygınlığını artırır; bu da veteriner antimikrobiyallerine olan talebi ve bağımlılığı artırır (Yue, M., 2026).

Benzer şekilde*, "İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozların Etkileşimli Bağlantısallık"* değerlendirmesine son yıllardaki *"İklim Değişikliği ve Zoonozlar"* ilişkisini *bibliyometrik yorumlayan* araştırma (Leal Filho, W., vd, 2022) ve Şekil-4 verileri dikkatlice incelendiğinde, grafikte 2015'te başlayan ve 2022'de ciddi sayıya ulaşan araştırma artışları bilim dünyasında *"İklim Değişikliği ve Zoonozlar"* konusunun önemsendiği ve sorunun tartışıldığı açıktır. Bu araştırmada yazarların kullandığı "anahtar

kelimeler" arasında "*Enfeksiyon hastalıkları, Yeniçıkan hastalıklar, Hastalık ekolojisi, Tek Sağlık, Gözetim, Bulaşma* ve *Yaban hayatı"* terimleri yer almaktadır.



Şekil-4. İklim değişikliği ve zoonozlar arasındaki ilişkiler (Leal Filho, W., *vd,* 2022'den uyarlanmıştır).

Özetle, Şekil-4'te görüldüğü üzere, yazarlar zoonotik hastalıkların, özellikle 2010-2015 yılları arasında, özel olayları inceleyen yayınlarda keskin artış gösterdiğini, Aralık 2019'da başlayarak 2020'de hızla küreselleşen COVID-19 'Zoonotik Pandemik Salgınıyla' ilgini zirveye ulaştırdığını ve *"İklim Değişikliği ve Zoonozlar"* yaklaşımında bir *düşünsel evrim* geçirildiğini vurgulamaktadırlar.

Bu bağlamda, Leal Filho, W., vd, 2022'nin çalışması sonrasındaki gelişmeleri saptamak amacıyla 26.10.2026 tarihinde *Google Akademikte* İklim Değişikliği ve Zoonozlar ("*Climate Change and Zoonoses*") sorgulaması yapılmıştır. Buna göre, 2022-Ekim 2026 arasında makale başlıklarında "Climate Change and Zoonoses" terimleri geçen toplam 461 makale yayınlandığı görülmüştür. Benzer şekilde aynı zaman diliminde "Climate Change and One Health" sorgulamasında 380 makale, "Zoonoses and One Health" sorgulamasında ise 286 makale yayımlandığı düşünülmüştür. Bütün bu verilere bakarak söylenebilir ki, *"İklim Değişikliği ve Zoonozlar"* konusu sorgulanmaya, *"İklim Değişikliği, Zoonozlar ve Tek Sağlık"* bağlantısallık sorgulaması gündem olmaya devam etmektedir.

3. Biyoçeşitlilik Kaybı, Yeniçıkan Patojenlerin Yayılması ve Salgınlar

Birleşmiş Milletler *Biyolojik Çeşitlilik Sözleşmesi* (CBD) 2. Madde tanımına göre "***Biyoçeşitlilik;*** *karasal, denizel ve diğer su ekosistemleri ve bunların parçası oldukları ekolojik kompleksler de dahil olmak üzere tüm kaynaklardan gelen canlı organizmalar arasındaki değişkenliği ifade eder; bu, tür içi, türlerarası ve ekosistem çeşitliliğini içerir."* biçiminde tanımlanmıştır (URL1).

İçinde yaşadığımız 21. yüzyılın ikinci çeyreğinin "Karmaşık Sağlık Sorunları (KSS'ler)" arasında yer alan *Biyoçeşitlilik kaybı*, biyolojik karmaşıklığı aşındıran, ekosistem direncini zayıflatan ve insan yaşamını destekleyen çeşitli ekosistem hizmetlerini ve halk sağlığını tehlikeye atan kritik ve hızlanan küresel bir kriz olarak değerlendirilmektedir (Tanalgo, K. C., *vd.* 2026). İnsan sağlığı, doğrudan ve dolaylı olarak ekosistemlerin bütünlüğüyle yakından bağlantılıdır. Fakat bu bağlantı, *antropojenik çevresel değişiklikler* nedeniyle giderek daha fazla tehdit olmaya başlamıştır. Giderek devasa sorun olmaya başlayan değişik düzeydeki ormansızlaştırma, yaban hayatı avcılığı ve sürdürülemez tüketim gibi insan davranışları, habitat bozulmasına ve tür kaybına katkıda bulunur. Yaşam alanları tehdit altında olan yaban hayatı hayvanları insan popülasyonlarına ve evcil hayvanlara daha yakın hale getirir. Bu yoğunlaşmış temas, patojen yayılımı ve YEH'lerin ve veya/ YZH'lerin ortaya çıkması, yayılması ve yeni konaklar (evcil hayvanlar, insanlar)'da öngörülemeyen yeni hastalıkların oluşmasına fırsatları artırabilir (Taştan, R. ve Ak, A, 2019, Rulli, M. C., *vd.* 2021). Geçmişe oranla, son çeyrek yüzyılda Biyoçeşitlilik kaybı *"İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozların Etkileşimli Bağlantısallık"* bakımdan da çağımızın ciddi sağlık krizlerinden biridir. Aynı zamanda 'Antroposenik' tehditler bağlamıyla 21. yüzyılın önemli KSS'leri arasında yer almaktadır.

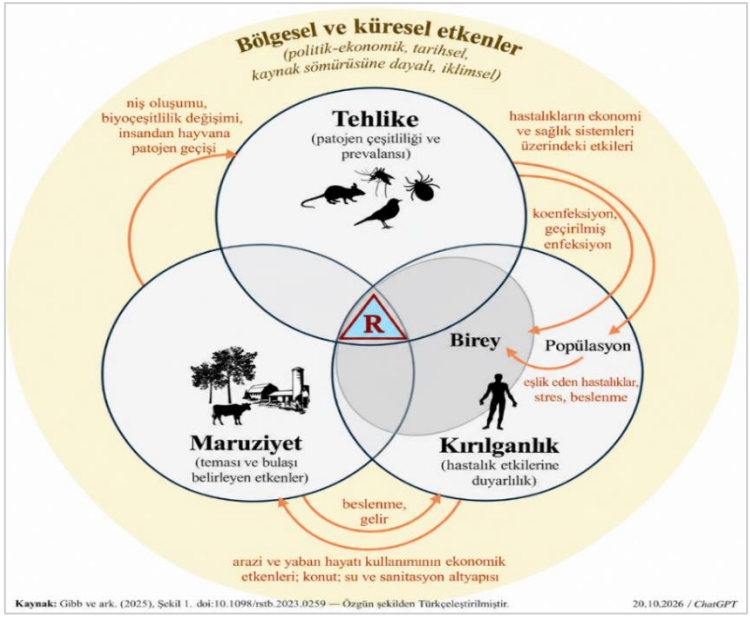
Biyoçeşitlilik Sözleşmesi (BÇS/CBD), 1992'de Brezilya'nın Rio de Janeiro kentinde düzenlenen Dünya Zirvesi'nde kabul edilen uluslararası bir antlaşmadır. BÇS'nin amacı, biyolojik çeşitliliği korumak, doğal kaynakların *sürdürülebilir* kullanımını teşvik etmek ve genetik kaynaklardan elde edilen faydaların adil ve eşit bir şekilde paylaşılmasını sağlamaktır. Küresel çevre yönetiminin temel taşlarından biri olarak kabul edilen BÇS, habitat kaybı, iklim değişikliği ve kirlilik gibi artan tehditlere karşı ekosistemleri, türleri ve genetik çeşitliliği koruma ihtiyacını ele almaktadır (URL2). Bu yaklaşım 20. yüzyılın son çeyreğindeki (1990'larda) *çevre, biyoçeşitlilik* ve *sağlık* yaklaşımları bakımından anlaşılır olmakla birlikte 21. yüzyılın başlangıcında önemli bazı ve beklenmeyen mikrobiyal tehditler gündeme gelmiştir. Özellikle 1992'den beri "Yeniçıkan enfeksiyonlar" olarak adlandırılan, yaklaşık yarım yüzyıldır gündem olmaya devam eden bu mikrobiyal tehditlerin hazırlayıcıları arasında çevresel bozulmalar, iklim değişikliği, insan davranışları ve mikrobiyal adaptasyon gibi

faktörler yer almaktadır. Dolayısıyla, değişik düzeydeki salgınlar (AIDS, SARS, Ebola Virüsü epidemisi vb.) meydana gelince, epidemiyolojik araştırmalarda bu yeni olaylara ve salgınların hazırlayıcılarına bakış açısı değişmeye başladı. Sayıları, prevalansı ve coğrafik bölgeleri genişleyen veya taşıcı vektörler ekolojisi değişen ve güncel literatürde "*Yeniçıkan Enfeksiyon Hastalıkları*-YEH" olarak adlandırılan salgın hastalıkların nedensel ilişkilerine yaklaşım değişti. Yeniçıkan Enfeksiyonların *etiyolojisi* bu yeni yaklaşımla ve İHBÇE-arayüzündeki devingen etkileşimler yeniden sorgulanmaya başlandı (Smolinski, M. S., Hamburg, M. A., & Lederberg, J., 2003).

Mayıs 2021'de kurulan *Tek Sağlık Üst Düzey Uzman Paneli* (TSÜDUP)'nin vurguladığı gibi "Küresel insan kaynaklı değişimler (*Antropojenik stresörler*), enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkması ve yayılmasının temel itici gücüdür." *Antropojenik stresörler* aynı zamanda biyoçeşitlilik kaybına ve ekosistem işlevlerinin bozulmasına yol açar; biyoçeşitlilik kaybı ve ekosistem bozulmaları da hastalıkların ortaya çıkmasının itici güçleridir. İnsanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde patojen bulaşma olayları ve ardından gelen salgın hastalıklar, hastalıkların ortaya çıkmasını ve yayılmasını tetikleyen faktörler bir araya geldiğinde ortaya çıkabilir. Geçmişin geleneksel hastalık gözetimi, insan, evcil hayvan, kültür bitkileri, vahşi yaşam ve çevrenin sağlığını ayrı ayrı ele alan ayrı sistemlerle sektörlere göre ayrılmıştır (Panel, OHHLEP., Hayman, D. T., 2023). Fakat günümüzde *"İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar* üçlüsünün" çok yönlü sağlık etkileri ve sinerjik zararları, sosyoekonomik, sosyoekolojik yansımaları *"Etkileşimli Bağlantısallık"* ile değerlendirildiğinde; insan, hayvan ve ekosistem sağlığını sürdürülebilir bir şekilde dengelemeyi ve optimize etmeyi amaçlayan bütünleşik bir yaklaşım olan TSD vazgeçilmez bir çözüm olarak gündemdeki yerini koruduğu anlaşıktadır (Taştan, R., 2022b, Biswas, J. K., *vd.* 2023). Bu bağlamda, Tek Sağlık gözetimi, bilinen ve bilinmeyen patojenler için entegre gözetimi içermeli, ancak bu daha geleneksel hastalık temelli gözetimle birlikte, bulaşma olaylarının önlenmesini ve hafifletilmesini iyileştirmek için hastalıkların ortaya çıkmasının itici güçlerinin gözetimini de içermelidir (Panel, OHHLEP., Hayman, D. T., 2023).

Biyoçeşitlilik ve ekosistem süreçleri, gıda ve su güvenliğinden istikrarlı bir iklimin korunmasına kadar insan sağlığı ve refahının temelini oluşturmaktadır. Sağlığa olan bu çeşitli katkıları ve iklim değişikliği ve arazi kullanım değişikliği gibi antropojenik stres faktörleri tarafından potansiyel aşınmalarını anlamak, bu nedenle biyoçeşitlilik biliminde en acil temalardan biri olarak ortaya çıkmıştır. Biyoçeşitliliğin sağlığa katkılarını doğrudan ölçmek ve atfetmek ve böylece değerlerini politika yapıcılara iletmek, karmaşıklıkları nedeniyle önemli bir zorluktur: biyoçeşitlilik-sağlık bağlantıları çoğunlukla dolaylıdır (örneğin

tozlaşmanın gıda güvenliğine katkısı), mikrobiyalden gezegen ölçeğine kadar değişen ölçeklerde meydana gelir ve uzay ve zaman içinde değişen çok sayıda sosyal ve çevresel güç tarafından aracılık edilir. Biyoçeşitlilik-sağlık bağlantılarının anlaşılmasında YZH'ler ve VBH'ler hem küresel halk sağlığı için ciddi endişe kaynağı olmaları hem de insan sağlığı ile yerel ekosistem süreçleri arasında nispeten doğrudan, görünür ve ölçülebilir bir bağlantı olmaları bakımından sıra dışı sorunlar olarak değerlendirilir (Gibb, R., *vd.,* 2025). Bu nedenlerden dolayıdır ki, *"İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar*" sorununun etkileşimli bağlantısallık ile ve TSD penceresinden sorgulanması gerekmektedir (Şekil-5).

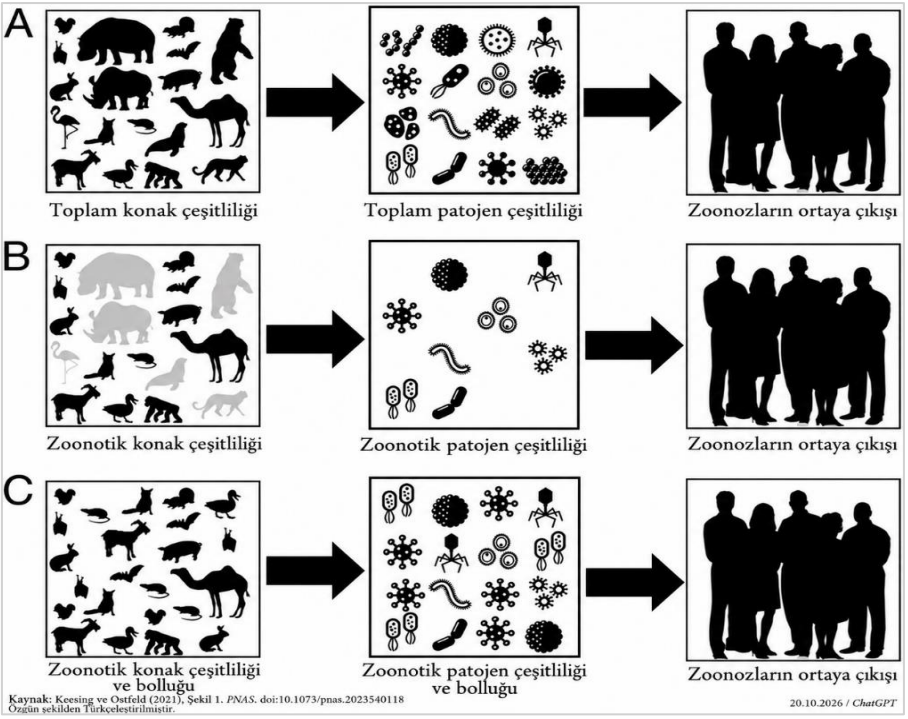


Şekil-5. Yerel sosyal-ekolojik geri bildirimler, bulaşıcı hastalık risklerini oluşturur ve güçlendirir. İnsanlarda görülen zoonotik ve vektör kaynaklı hastalık riskleri (*mavi üçgen*), yerel ekosistemler içindeki dolaşan patojen tehlikelerinin (konakçı ve patojen çeşitliliği ve yaygınlığı tarafından şekillendirilen), maruz kalma fırsatları yaratan etkenlerin (örneğin tarımsal faaliyetler, kentleşme ve altyapı, arazi dönüşümü, yaban hayatı avcılığı, hidrometeorolojik aşırılıklar) ve hastalığa ve salgınlara karşı savunmasızlığı etkileyen bireysel ve popülasyon düzeyindeki faktörlerin (örneğin bireysel fiziksel durum ve bağışıklık; sağlık sistemlerine erişim ve işlevsellik; eşitsizlik ve sosyal uyum) birleşmesinden kaynaklanır. (Gibb, R., *vd,* 2025'ten uyarlanmıştır).

Hem Gibb, R., *vd,* 2025'in yukarıda Şekil-5'te görselleştirdikleri İHBÇE-arayüzündeki biyolojik dinamik değişimler, doğa, çevre ve canlılar arasındaki yaşamsal süreçler ve hem de *"İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar Üçlüsünün*" etkileşimleri bütünsel açıdan ve *Biyoçeşitliliğin sürdürülebilirliği* bağlamında düşünüldüğünde; "Antroposenik stresörlerin" çok zararlı ve sorunlu ve sağlığı tehdit eden "sinsi ve acımasız tehlikeler" olduğunu vurgulamak gerekir (Şekil-12).

3.1 Arazi Kullanımı Değişiklikleri ve Yeniçıkan Patojenler Sorunu

Arazi kullanım değişikliği, doğrudan ve dolaylı olarak biyoçeşitliliğin kaybına, yenilenmesine ve homojenleşmesine (istilalar ve nadir türlerin kaybı dahil) yol açar. Aynı zamanda epidemiyolojik süreçleri düzenleyen şekillerde peyzajın yapısını değiştirir ve insanlar ile yaban hayatı arasındaki teması artırabilir (örneğin, tarım uygulamaları ve avcılık yoluyla). Bu süreçler, rezervuar ve vektör topluluklarındaki bulaşma dinamiklerini ve nihayetinde patojenin insanlara yayılma riskini etkilemek için etkileşim halindedir (Şekil-6). Dolayısıyla arazi kullanımındaki değişikliklerin hem endemik (örneğin, tripanosomiyaz ve sıtma) hem de epidemik (örneğin, Nipah ve Batı Nil) zoonozları tetiklediği düşünülmektedir (Gibb, R., *vd.* 2020).

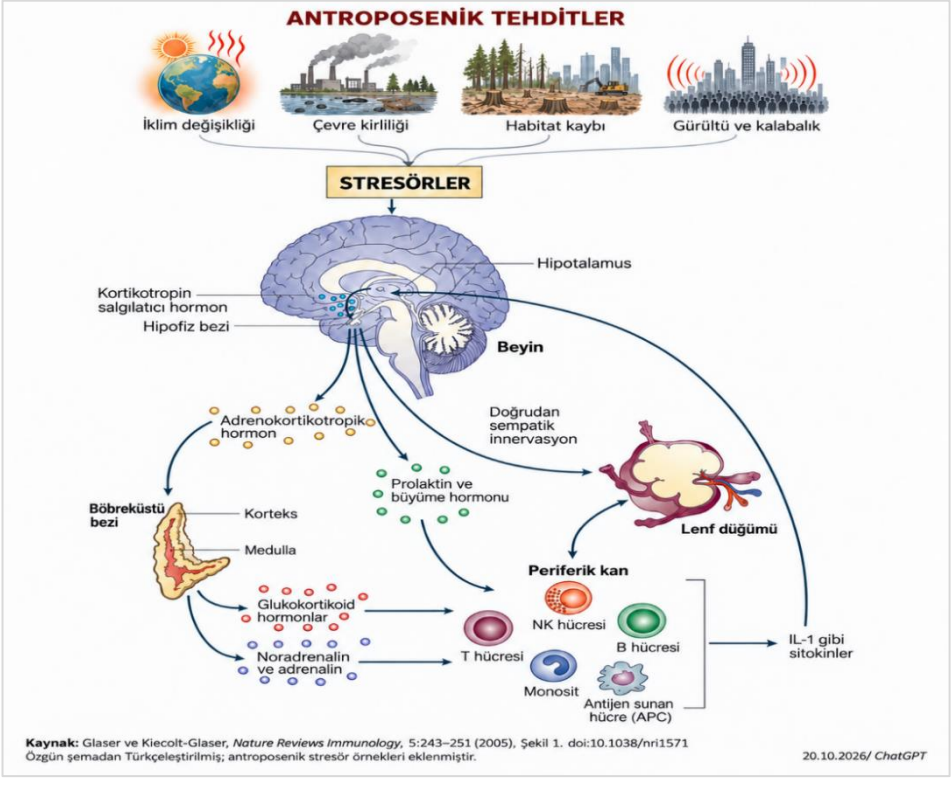


Şekil-6. Konakçı biyoçeşitliliğini insanlarda zoonozların ortaya çıkmasına bağlayan alternatif kavramsal modeller. (A) Toplam konakçı çeşitliliği: Bu modelde, konakçıların genel çeşitliliği, herhangi birinin insanlara bulaşabileceği bir patojen havuzuna yol açar. Bu modeli varsayan araştırmalar genellikle biyoçeşitlilikte doğal varyasyon gösteren geniş coğrafi alanların (örneğin, enlemsel gradyanlar boyunca veya ülkeler arasında) karşılaştırmalarını içerir. (B) Zoonotik konakçı çeşitliliği: Bu modelde, bazı türlerin zoonotik patojenlere ev sahipliği yapma olasılığı daha yüksektir ve zoonotik ortaya çıkma riskini belirlemede en önemli olan bu zoonotik konakçıların çeşitliliğidir. Zoonotik konakçı çeşitliliği modelini kullanan araştırmalar genellikle belirli bir taksonun (örneğin, yarasalar veya primatlar) dağılımına veya özelliklerine odaklanır. (C) Zoonotik konakçı çeşitliliği ve bolluğu: Bu modelde, zoonotik konakçıların çeşitliliği ve bolluğu, zoonotik ortaya çıkma riskini belirler. Bu modeli kullanan araştırmalar genellikle doğal biyoçeşitlilikteki değişikliklerin (örneğin, insan etkileri yoluyla, zoonotik patojenler üzerindeki) etkilerine odaklanır (Keesing, F., ve Ostfeld, R. S., 2021'den uyarlanmıştır).

Tablo-1. Enfeksiyon Hastalıkları: İnsan Kaynaklı Etmenler ve Biyoçeşitlilik Kaybı ile Bağlantılı Ortaya Çıkış Mekanizmaları. (*Morand, S. ve Lajaunie, C., 2018'den uyarlanmıştır*).

Enfeksiyon Hastalıkları	Ortaya Çıkış Mekanizmaları	İnsan Kaynaklı Etmenler
Sıtma	Vektörlerin yeni alanlara girmesi ve yayılması	Ormansızlaşma, sulama
Chagas hastalığı	Vektörlerin yayılması	Ormansızlaşma, kentleşmenin yaygınlaşması
Leishmaniasis	Vektörlerin yayılması, konak değişimi	Habitat değişikliği
Trypanosomiasis	Vektörlerin yayılması	Ormansızlaşma
Cryptosporidiosis	Ookist kaynaklı kontaminasyonun yayılması	Su havzalarının ve atık suların yetersiz yönetimi
Cryptosporidiosis	Toprak yapısının bozulması	İklimsel değişkenlik
Filariasis	Vektörlerin yayılması	Kentleşme, sulama
Bilharziasis (Schistosomiasis)	Vektörlerin yayılması	Sulama
Onchocerciasis	Vektörlerin yayılması	Sulama
Lyme hastalığı	Yırtıcıların kaybı, rezervuarların yayılması	Biyoçeşitlilik kaybı, habitat parçalanması
Kolera	Okyanus yüzey sıcaklığı	İklimsel değişkenlik
Leptospirosis	Bakterilerle temasın artması, rezervuarların yayılması	Habitat değişikliği, tarımsal gelişme, habitatın istikrarsız biçimde genişlemesi
Menenjit	Toz fırtınaları	Çölleşme
Deng humması	Vektörlerin yeni alanlara girmesi ve yayılması	Kentleşme, yetersiz konut koşulları
Hantavirüs enfeksiyonları	Rezervuarların bolluğu, kaynaklardaki değişimler	İklimsel değişkenlik
Kuduz	Konak değişimi	Biyoçeşitlilik kaybı
Rift Vadisi humması	Vektörlerin bolluğu, şiddetli yağışlar	İklimsel değişkenlik
Ensefalit	Vektörlerin yayılması	Sulama
SARS koronavirüs enfeksiyonu	Konaklar arası geçiş	Yaban hayvanı eti tüketimi, yaban hayvanları ile evcil hayvanların yakın teması
Batı Nil humması	Vektörlerin yayılması	Uluslararası ticaret, iklimsel değişkenlik
Ebola	İnsanlarla yaban hayvanlarının teması	Yaban hayvanı eti tüketimi, habitat değişikliği
Nipah/Hendra virüs enfeksiyonları	Niş istilası, yaban hayvanları ile evcil hayvanların teması	Yoğun tarımsal faaliyetler
H5N1 kuş gribi	Hayvansal üretimin genişlemesi	Ticaret, tarımsal yoğunlaşma

Yeniçıkan patojenler, YEH'ler ve özellikle *Antroposenik tehditler* kaynaklı *Biyoçeşitlilik kaybı* ile İHBÇE-arayüzündeki etkileşimler birlikte düşünüldüğünde ve Tablo-1'deki enfeksiyon hastalıkları ve onları hazırlayan insan kaynaklı etmenlerin ne derece tehditkâr olduklarını ve nasıl sosyoekonomik sağlık sorunlarına yol açtıklarını bütüncül sağlık paradigmasıyla sorgulanmayı zorunlu kılmaktadır (Morand, S. ve Lajaunie, C., 2018, Keesing, F., ve Ostfeld, R. S., 2021, Küçük Biçer, B. ve Taştan, R., 2025).



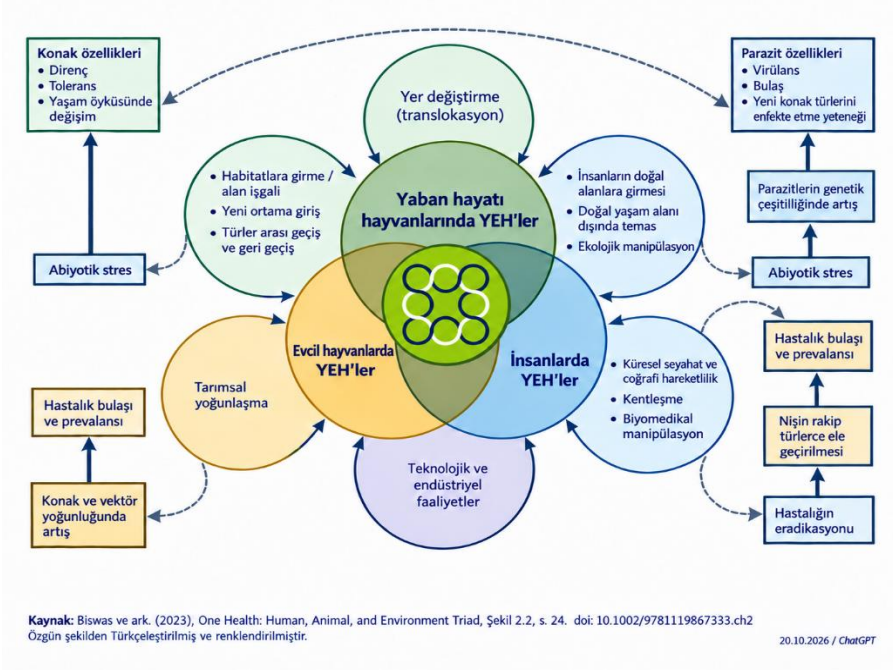
Şekil-7. Biyoçeşitlilik Kaybı ve Sosyo-ekolojik Stresörlerin Organizma Üzerinde Etkileri ve Tek Sağlık Yönetişimi Bakımından Önemi (Glaser, R., 2005'ten uyarlanmıştır).

Bu nedenle, Şekil-7 sadece enfeksiyonlar, sadece insan sağlığı açısından değil, tıpkı İHBÇE-arayüzünde olduğu gibi, insan ve hayvan sağlığı bakımından ve bütüncül paradigmayla değerlendirildiğinde, biyoçeşitlilik kaybının ve sosyo-ekolojik stresörlerin "insan-hayvan organizması üzerinde" sadece *fizyolojik dengeyi bozmadığı*, aynı süreçte *bağışıklık sistemini* de etkileyerek "yeni patojenlere" ve olası enfeksiyonlara duyarlılığı artırdığı "etkileşimli bağlantısallıkla" değerlendirilmelidir. Aynı zamanda, Şekil-5 ve Şekil-7'deki görseller benzer bağlantısallıkla

değerlendirilerek, *Biyoçeşitlilik kaybının* sadece basit çevresel ve ekosistem sorunu olmadığı, genel anlamıyla *stresin fizyolojisi* ve *Psikonöroendokrinoimmünoloji* (PNEİ) bakımından da güncel bir konu olduğu ve TSD yaklaşımıyla değerlendirilmesinin önemli oluşu ve yeni bir bütüncül bakış açısı gerektirdiği anlaşılmalıdır (Morand, S. ve Lajaunie, C., 2018, Bologna M. (2025).

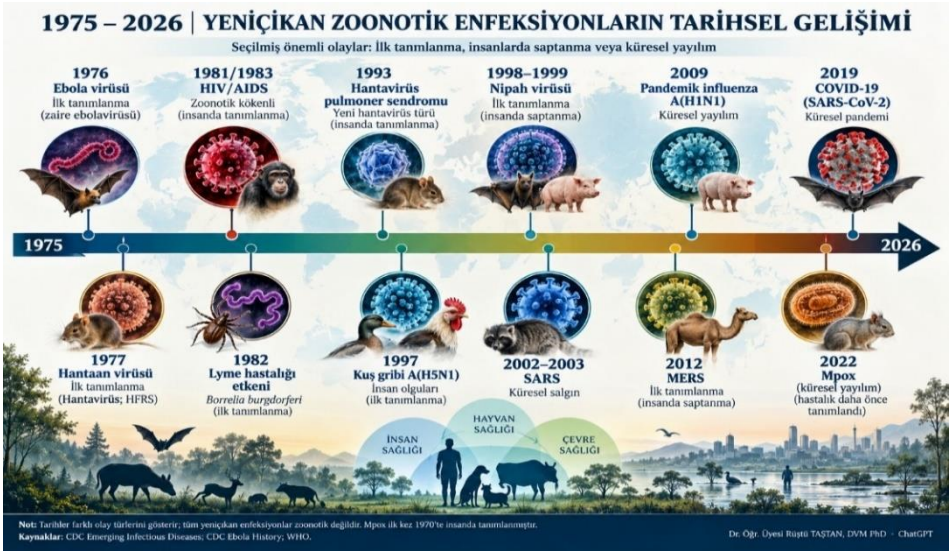
4. Yeniçıkan Enfeksiyonlar ve Yeniçıkan Zoonotik Hastalıklar

Yeniçıkan Enfeksiyonlar konusunda son yarım yüzyıllık bilimsel birikim ve engin deneyimler dikkate alındığında, Yeniçıkan Enfeksiyonlar veya *Yeniçıkan Enfeksiyon Hastalıkların* (YEH'ler) 1992'de ve *Yeniçıkan Zoonotik Hastalıkların* (YZH'ler) ise 2004 yılı sonrasında bilim dünyasının gündemine gelmiştir. O yıllarda tanımlanan SARS, Ebola virüsü ve Kuş Gribi (H5N1) enfeksiyonları hem uluslararası sağlık yönetimi kurum ve kuruluşlarını harekete geçirmiş, hem de *Mikrobiyoloji terminolojisinde* yeni terimlerin kullanıma girmesini sağlamıştır (IOM, 1992, WHO, 2004, NRC, 2009).



Şekil-8. İnsanlar, evcil ve yaban hayatı hayvanlarında Yeniçıkan Enfeksiyon Hastalıkları (YEH'ler) ile *İHBÇE-arayüzündeki* karşılıklı etkileşimler (Biswas, J. K., *vd.* 2023'ten uyarlanmıştır).

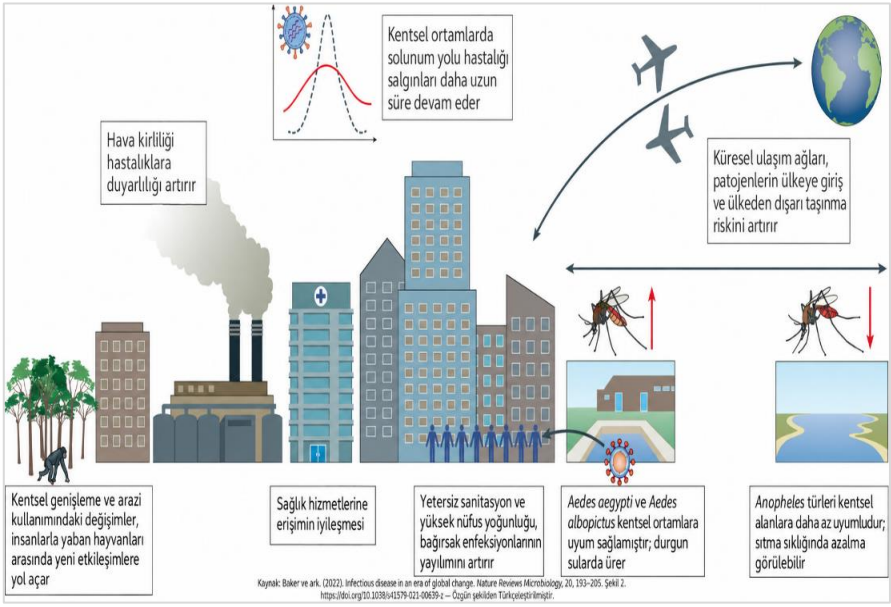
Bu bağlamda, Şekil-8'de verilen ve insanlar, evcil hayvanlar ve yaban hayatı hayvanlarında görülen YEH'ler ile İHBÇE-arayüzündeki karşılıklı, süregelen, dinamik etkileşimlerin hazırladığı YZH'ler ve olagelen epidemik (SARS, MERS) ve/veya pandemik (Kuş Gribi-H5N1-, Domuz Gribi- H1N1- ve COVID-19) salgınların oluşum mekanizmaları ayrıntılı incelendiğinde sorunun ne derece ciddi olduğu ortadadır (Biswas, J. K., vd. 2023). Eğer Şekil 8'deki görsel, 21. Yüzyıl yaşam dinamikleri ve İHBÇE-arayüzündeki etkileşimler ve Şekil 12'de verilen *Antroposenik Tehditler*in yol açtığı sağlık sorunları birlikte ve "etkileşimli bağlantısallıkla" değerlendirildiğinde; son 50-100 yıldaki insan davranışlarının hem doğanın dengesini onarılmaz derecede bozduğu ve hem de İHBÇE-yüzündeki devasa değişimleri Şekil 8 ve Şekil 12 kapsamıyla yorumlayıp, genelde doğanın ve özellikle hayvan ve bitki organizmasının sonuçta insan vücudunun nasıl çok bileşenli kirletici ve toksik maddelerle ve yeni patojenlerle savaşmak zorunda olduğunu hep birlikte düşünme zamanı gelmedi mi? Diğer bir anlatımla, *Antroposen Çağı* diye tanımlanan (Crutzen, P. J., & Stoermer, E. F., 2000) süreçte ve günümüzde, geçtikçe "*Antroposenik* streslerin" attığı son yarım yüzyılda, başta "*Mikroplastikler*" olmak üzere yüzleşmek durumunda olduğumuz kirleticilerle organizmamız daha ne kadar savaşa bilir? "*Antroposenik* stresler" altında sağlıklı ve sürüdürülebilir yaşam mümkün mü?



Şekil-9. Bazı önemli Yeniçıkan Zoonotik Hastalıkların tarihsel gelişimi ve Tek Sağlık ilişkisi

Eğer, *"İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar Üçlüsünün*" etkileşimli bağlantısallığı ile düşünülürse, "bağışıklık sistemimiz" (Şekil-7) çevresel *kirleticilerle işgal edilmiş, yorulmuş* ve zayıflamış ise, Şekil-9'da verilen ve hem sayıları ve hem de patojenik özellikleri nedeniyle *"Mükemmel Mikrobiyal Fırtına'nın"* (King, L., 2013) asıl kahramanları olan "*yeniçıkan patojenlerle*" bağışıklık savaşı veya "*biyosavunma*" yapabilir miyiz? Geleneksel sağlık yaklaşımıyla süregelen *"Mükemmel Mikrobiyal Fırtına'* veya pandemik salgınlar yönetişiminde yetersizlikler yaşandığına göre, Şekil-9'da verilen tablonun önüne geçmek için yeni arayışlar gerekmiyor mu?

Hem bu sorulara bütüncül paradigma ile yanıt aranır ve hem de Şekil-9'daki enfeksiyonlar kronolojisi "etkileşimli bağlantısallık" ve neden sonuç ilişkileriyle değerlendirilirse, *yeniçıkan patojenlerin* tehdit potansiyelinin ve dinamizminin hiç bitmeyeceği açıktır.



Şekil-10. Kentleşmenin enfeksiyon hastalıklar üzerindeki etkileri. Kentleşme ile bulaşıcı hastalıklar arasındaki etkileşimler çok faktörlü ve karmaşıktır. Küresel ölçekte artan kentleşme, küresel hastalık yükünde hem olumlu hem de olumsuz değişimlere yol açmaktadır (Baker, RE, *vd,* 2022'den uyarlanmıştır).

Günümüzün kentsel çelişkilerini anlatan Şekil-10'daki *antropojenik stresler* artarak devam etmektedir. Özellikle altyapı sorunlarının olduğu ülke ve bölgelerde, şehirlerde, kentleşme ile bulaşıcı hastalıklar arasındaki etkileşimler çok faktörlü ve karmaşıktır. Son yıllarda küresel ölçekte artan kentleşme, küresel hastalık yükünde

hem olumlu hem de olumsuz değişimlere yol açmaktadır. İnsanoğlu *Antroposenik tehditler* (Şekil-12) bağlamında, çevreci olmayan girişimler (ormansızlaştırma, kıyı yağmacılığı, kasıtlı yangınlar, vahşi madencilik uygulamaları) ile doğaya baskı yaptıkça "yeni salgınların" çıkacağını, devasa "kent selleri zararlarının" olacağını ve taşkınların yaşanabileceğini öngörmek yanıltıcı olmayacaktır (Kadıoğlu, M., 2019, Taştan, R. ve Küçük Biçer, B. 2025).

5. 'Antroposenik Tehditler Çağında' Tek Sağlık Düşüncesi ve Tek Sağlık Eğitiminin Önemi

Bazı bilim insanları ve Uluslararası Jeoloji Bilimleri Birliği (IUGS-204) *"Antroposen Çağı"* denilmesini eleştirse de Crutzen, P. J., & Stoermer, E. F., 2000'in tanımıyla son yarım yüzyılda ve özellikle 21. yüzyılın ilk çeyreğinde yaşananlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde *Antroposen* terimi günümüzün KSS'lerini ve bunların sosyoekonomik, sosyoekolojik etkilerini yeterince tanımlamaktadır. Bu bağlamda, çağımızın yaşamsal tehditlerini *"Antroposenik Tehditler*" olarak tanımlamak ve bu tehditleri Şekil-12'deki gibi görselleştirmek bütüncül düşünceyi ve "etkileşimli bağlantısallığı" kavramayı kolaylaştırmaktadır.



Şekil-11. İklim Değişikliği, Biyoçeşitlilik Kaybı ve Yeniçıkan Zoonotik Hastalıklar ve Diğer Antroposenik Tehditlere Karşı Bütüncül Sağlık Kalkanı; *Güncellenen Tek Sağlık Şemsiyesi* (Taştan, R. 2022a'dan uyarlanmıştır).

Günümüzde "Tek Sağlık" veya "Tek Sağlık Düşüncesi" kökeni "Mikrobiyolojinin altın çağını" sürdüğü, modern bilimsel yöntemler ve buluşlarla çağa damgasının vuran Louis **Pasteur**, Robert **Koch,** Rudolf **Virchow**, William **Osler**, David **Bruce**, Daniel **Salmon**, Paul **Ehrlich** gibi saygın bilim insanlarının yaşadığı süreçten ve *Karşılaştırmalı Tıp* yaklaşımıyla başardıkları buluşlar çağından almaktadır (Taştan, R., 2022a).

Tek Sağlık üzerine ilk tanımın yapıldığı 2007'den 2021'e kadar "Tek Sağlık Düşüncesi" en az 4 kez tanımsal evrim geçirmiştir. Son olarak 2021'de kurulan OHHLEP (*the One Health High Level Expert Panel* veya TSÜDUP-*Tek Sağlık Yüksek Düzey Uzman Paneli*) uzamlarının yaptığı tanımada *"**Tek Sağlık**; insanların, hayvanların ve ekosistemlerin sağlığını sürdürülebilir bir şekilde dengelemeyi ve optimize etmeyi amaçlayan bütünleşik, birleştirici bir yaklaşımdır. İnsanların, evcil ve vahşi hayvanların, bitkilerin ve daha geniş çevrenin (ekosistemler dahil) sağlığının yakından bağlantılı ve birbirine bağımlı olduğunu kabul eder. Bu yaklaşım, refahı teşvik etmek ve sağlık ve ekosistemlere yönelik tehditlerle mücadele etmek için toplumun çeşitli düzeylerinde birden fazla sektörü, disiplini ve topluluğu bir araya getirirken, temiz su, enerji ve hava, güvenli ve besleyici gıda, iklim değişikliğine yönelik eylem ve sürdürülebilir kalkınmaya katkıda bulunma gibi ortak ihtiyaçları da ele alır."* şeklinde tanımlanmıştır (OHHLEP, 2021, Taştan, R., 2025). Tek Sağlık Düşüncesinin kronolojik tarihsel gelişiminin ayrıntıları için Taştan, R., 2022a ve Taştan, R., 2025 kaynaklarına bakılabilir.

5.1. Tek Sağlık Eğitimi ve Önemi

Terimsel olarak *Tek Sağlık*'ın 24 yıllık ömrünün yaklaşık son 15 yılında, 2010 ve sonrasında (Barrett, M. A., vd., 2011) bilimsel literatürde Tek Sağlık'ın eğitimle bütünleştirilmesi veya "*Tek Sağlık Eğitimi*'nin" gündeme getirilmesi önem kazanmıştır. Bu bağlamda son yıllarda araştırmacılar ve yazarlar (Blake, J., vd., 2025) daha çok sağlık alanında, yeniçıkan enfeksiyonlar ve iklim değişikliği bağlamında ve özellikle insan ve hayvan sağlığı odağında *Tek Sağlık Eğitimine* yönelik "temel yetkinlikleri" önermişlerdir. Elbette ki bu çalışmalar devam etmektedir. Literatürde henüz bir tanımı yapılmamış olmakla beraber Küçük Biçer ve Taştan, 2023'ün geliştirdiği tanım aşağıda verilmiştir.

Tek Sağlık Eğitimi; *insan, hayvan, bitki, çevre ve ekosistem sağlığının birbiriyle bağlantılı olduğunu tanıyarak insan hekimliği, veteriner hekimlik, tarım bilimleri, biyoloji, çevrebilimi ve ilgili diğer meslekler dâhil olmak üzere; farklı disiplinlerden akademisyenleri, öğrenci ve uzmanları bir araya getiren, "meslekler arası eğitim" temelinde düşünsel ve eğitsel işbirliğine dayalı*

disiplinlerötesi bir ekip yaklaşımıyla birlikte öğrenme ve öğretme sürecidir." olarak tanımlanmaktadır (Küçük Biçer, B. ve Taştan, R. 2023, Taştan, R., 2026).

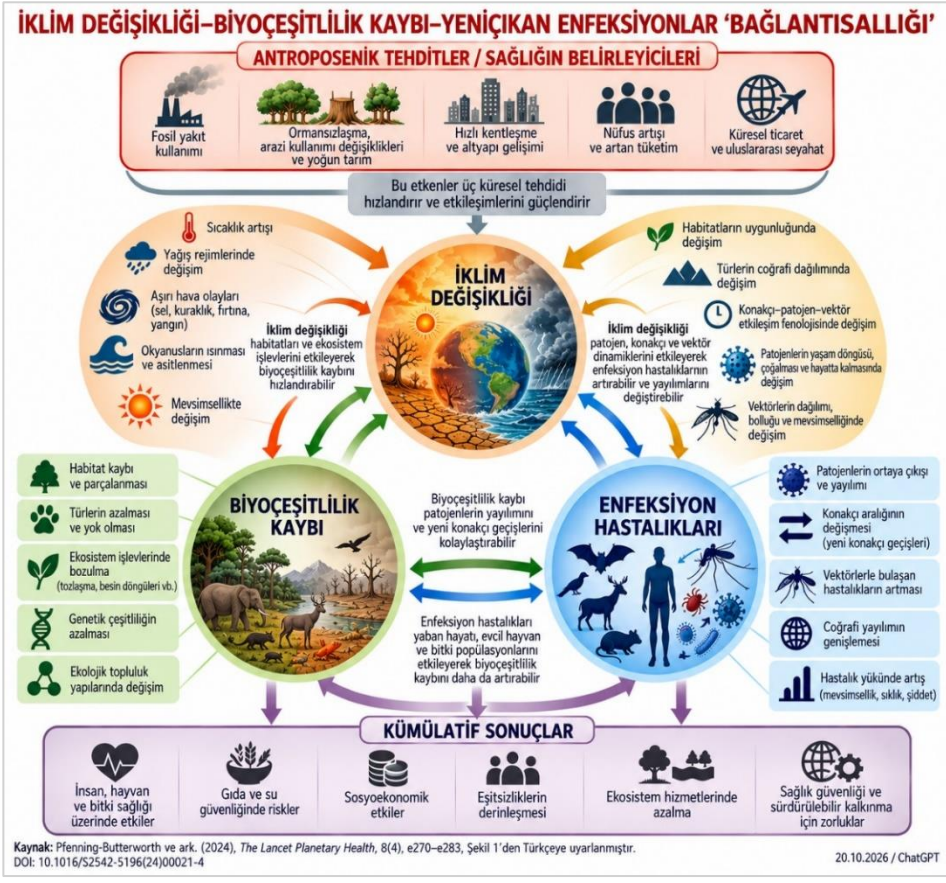
Yukarıda verilen güncel tanım ve kapsamıyla TSE, özelde *sağlık alanı* mensuplarının (özellikle öğrenci, araştırmacı ve genç bilim insanlarının), genelde *TSD paydaşlarının* 21. yüzyılın yaşamsal dinamiklerini gözlemlemesini, anlamasını, yorumlamasını ve gelecek öngörüsünde bulunabilmesini öğretmeyi, olası risk ve tehlikelere karşı farkındalıklı ve hazırlıklı olunmasını amaçlamaktadır. TSE, aynı zamanda *TSD paydaşlarının* geleneksel, edilgen düşünce ve yaklaşımların dışına çıkarak "eleştirel ve sistematik düşünme becerilerini" kazanmasını ve yaygınlaştırılmasını hedeflemektedir. Özellikle DSÖ tarafından 2010 yılında gündeme getirilen "*Meslekleraras*ı *Eğitim*-MAE veya IPE" yaklaşımı TSE'nin gelişilmesinde etkili olmuştur. Son yıllarda *Meslekleraras*ı *Eğitim*-MAE ile *Tek Sağlık Eğitimini*-TSE birlikte inceleyen iki önemli araştırmanın (Tucker, C. vd., 2024 ile Roopnarine, R., vd, 2025) ortak vurgusu şöyledir:

- Tek Sağlık yaklaşımı, *Meslekleraras*ı *Eğitimin* ilke ve uygulamalarının müfredata bütünleştirilmesiyle daha işlevsel hâle getirilebilir. Böylece *karmaşık küresel sağlık sorunlarını* çözebilecek *disiplinlerötesi liderlerin* yetiştirilmesi desteklenebilir (Tucker, C. vd., 2024).
- Tek Sağlık temelli *Meslekleraras*ı *Eğitim*, *iklim değişikliğine* bağlı sağlık tehditleri karşısında mesleki hazırlığı güçlendirmek için önemli bir eğitim modeli olarak önerilmektedir. Bununla birlikte çalışma, bu modelin etkililiğini deneysel olarak kanıtlayan bir araştırma değil, eğitim yaklaşımını gerekçelendiren bir makaledir (Roopnarine, R., vd, 2025). Bu yaklaşımlardan hareketle, yukarıda TSE tanımındaki "*disiplinlerötesi bir ekip yaklaşımıyla birlikte öğrenme ve öğretme süreci*" vurgusu ile TSE ile MAE arsındaki "anlamsal bağlantısallık" büyük benzerlikler göstermektedir.

6. Sonuç ve Öneriler

Bu bölümün ana konusu olan *İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar Üçlüsünün*" yaratmış olduğu yaşamsal tehditler ile Şekil-12'de görselleştirilen karşılıklı etkileşimler bütünsel açıdan düşünüldüğünde, Biyoçeşitliliğin *sürdürülebilirliği* kadar "Antroposenik tehditlerle" mücadelede bütüncül sağlık paradigmasıyla (TSD ile) başa çıkılabileceği gerçeği görülmelidir. Dolayısıyla, bu bölümün konusunu oluşturan *İklim Değişikliği–Biyoçeşitlilik Kaybı–Yeniçıkan Zoonozlar Üçlüsü*" ile diğer "Antroposenik tehditlerle" mücadelede sonuç almak ve Birleşmiş Milletlerin *Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerinde* istenilen başarıya ulaşmak için TSE işlevselleştirilmeli

ve eğitim kurumlarında yaygınlaştırılmalıdır. Çünkü bu konuyla ilgili olarak yapılan son iki yayında (Tucker, C. vd., 2024 ile Roopnarine, R., vd, 2025) vurgulandığı gibi, günümüzün ve yakın geleceğin KSS'lerini doğru değerlendirecek, küresel sağlık sorunlarını çözebilecek, yerel, ulusal ve küresel ölçekte *küresel sağlık güvenliğine* katkı sunacak *disiplinlerötesi liderlerin* yetiştirilmesine acil gereksinim vardır. Bu da ancak *geleneksellliğin ötesine geçebilen*, disiplinlerarası veya meslekleraası işbirliği kültürünü özümsemiş, *disiplinlerötesi çalışma becerilerine* ve girişimci ruha sahip yeni ve genç sağlık çalışanları, araştırmacılar ve bilim insanlarıyla olanaklıdır.



Şekil-12. İklim Değişikliği, Biyoçeşitlilik Kaybı ve Yeniçıkan Enfeksiyonlar Bağlantısallığı ve Antroposenik Tehditlerin Etkileşimleri

Sonuç olarak söylenebilir ki; yukarıda anlatılmaya çalışılan "Üçlü Tehdit: İklim değişikliği, Biyoçeşitlilik kaybı ve süregelen Yeniçıkan Zoonozlar" ve diğer devasa *Antroposenik sorunlar* doğaya ve canlı yaşamına *çokyönlü, sinsice* ve *sürekli zarar verirken*, iklim ve sağlık yönetişiminde edilgen politikalarda ısrarcı olmak, akademik, mesleki bağlamda "tekil düşünceyi ve edilgen tutum ve davranışları" terk etmemek veya 21. yüzyılda yaşamsal dinamiklerin değişimine ilgisiz kalmak, *iklimsel afetler* veya *mikrobiyal tehditler* kadar ciddi bir sağlık sorundur. Diğer bir anlatımla ve TSD'nin yaklaşık 200 yıllık düşünsel birikimiyle vurgulamak gerekirse; küresel ısınma, iklim değişikliğinin ve diğer süregelen *Antroposenik sorunlar*ın zirve yaptığı günümüzde ve hala *Tek Sağlık paradigmasına* ilgisiz kalmak, geleneksel tutumlarla 21. yüzyılın KSS'lerini çözmeye çalışmak, sonuçları öngörülemeyen başka *yeni tehditlere* kapı aralamaktır. Bütün bu dinamik sorunlar ve *Antroposenik tehditler 'kasırgasının'* gizil gücünü, zararlılık potansiyelini ve süregiden yönünü tespit etmek için TSD'nin paydaşları her zamankinden daha çok ve "*etkileşimli bağlantısallık"* temelinde birlikte çalışmak zorunda olduklarını kabullenmelidirler. Bu bağlamda, günümüzün ve yakın geleceğin *Antroposenik sorunlar*ını çözmek ve süreci doğru yönetmek için "düşüncede değişimin, tutum ve davranışlarda verimliliğin" sihirli anahtarı olarak görülen *Tek Sağlık Eğitimi* (Şekil-13) geliştirilmeli, akademik ve toplumsal düşünceye eklemlenmelidir.



Şekil-13. Tek Sağlık Eğitimi: Tanım, kapsam ve bilimsel/mesleki paydaşlar (Taştan, R. 2026).

Günümüzün ve yakın *geleceğin sağlık yöneticilerinde* ve TSD'nin doğal paydaşlarında, kurum ve kuruluşlarda, sağlık ve TSD ile ilgili meslek örgütleri arasında işbirliği ve paylaşım kültürünü geliştirmek, etkili ve yapıcı iletişim kanalları açarak tutum ve davranış değişikliği başlatmak son derece yaşamsal değerdedir. Dolayısıyla, insanlığın geleceğine yönelik ortak *sürdürülebilirlik stratejilerine* öncelik vermek, bireysel ve kurumsal sorumlulukları bütüncül paradigma ekseninde belirlemek son derece önemli ve önceliklidir. Bu bağlamda, toplumların gönencine değer katmak, bu ortak gönencin sürdürülebilirlik girişimlerine işlerlik kazandırmak için *en uygun ve işlevsel yol ve bilimsel yöntem TSE'ni içselleştirmek, işlevselleştirmek, kurumsallaştırmak ve yaşamın her alanında yaygınlaştırmaktır*. İnsanlığın 200 yıllık TSD yolculuğu bağlamıyla oluşan *bilimsel nesnellikle* söylenebilir ki; *Antroposen Çağında* farkında olmadan meydana gelmesine yol açtığımız *Antroposenik tehditleri* durdurmanın, toplumsal *farkındalık ve duyarlılığı yaratmanın*, yaygınlaştırmanın yolu TSE'dir. TSE'ni benimsemek, uygulamak bir seçenek değil, yaşamsal ve kaçınılmaz zorunluluktur…! (Taştan, R., 2026)

Çünkü, TSD'nin tarihsel deneyimi, çağımızın bilgi birikimi ve bütüncül sağlık anlayışıyla vurgulamak gerekirse; "*Öyle bir insan sağlığı yoktur ki, hayvanlar, bitkiler olmadan ve onların yaşadığı sağlıklı 'çevre korunmadan', nitelikli insan sağlığı olabilsin ve bu gereksinim sürdürülebilir kalabilsin. Bu nedenledir ki, günümüzde ve gelecekte geçmişten daha çok 'işlevselleştirilmiş' Tek Sağlık Düşüncesine gereksinim vardır.*" Bu gereksinimi işlevselleştirmek ve TSE'ni yaygınlaştırmak ve "kuşaklararası bilinç aktarımı" görevini yerine getirmek, TSD paydaşlarının ertelenemez, ötelenemez yurttaşlık görevi ve sorumluluğudur.

Son söz olarak, Goethe'nin deyimiyle söylenebilir ki; TSD ve TSE konusunda *"Bilmek yetmez; uygulamalıyız. İstemek yetmez; yapmalıyız."*

Yapay Zekâ Beyanı

Yazarlar bu bölümün hazırlanması sürecinde görsellerin oluşturulması ve kaynakların düzenlenmesinde Yapay Zekâ programlarından sınırlı olarak yararlanmışlardır.

Kısaltmalar

Bölümde kullanılan Türkçe kısaltmaların *Türkçe* ve *İngilizce açıklamaları*

Kısaltmalar	Açıklamaları
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BÇS	Birleşmiş Milletler Biyolojik Çeşitlilik Sözleşmesi
BEHHP	Biyoçeşitlilik ve Ekosistem Hizmetleri Üzerine Hükümetlerarası Bilim-Politika Platformu
CBD	United Nations Convention on Biological Diversity
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DHSÖ	Dünya Hayvan Sağlık Örgütü
EBYS	Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
FAO	Food and Agriculture Organization
GCC	Global Climate Change
GTÖ	Gıda Tarım Örgütü
IPCC	Hükümetlerarası İklim Değişikliği Paneli
IPBES	Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services
İHBÇE	İnsan, Hayvan, Bitki, Çevre ve Ekosistem
KİD	Küresel İklim Değişikliği
OHC	One Health Commission
OHE	One Health Education
OHG	One Health Governance
OHT	One Health Thinking
OHHLEP	One Health High-Level Expert Panel
TSD	Tek Sağlık Düşüncesi
TSE	Tek Sağlık Eğitimi
TSK	Tek Sağlık Komisyonu
TSY	Tek Sağlık Yönetişimi
TSÜDUP	Tek Sağlık Üst Düzey Uzman Paneli
WHO	World Health Organization
WOAH	World Organisation for Animal Health
YEH'ler	Yeniçıkan Enfeksiyon Hastalıkları
YZH'ler	Yeniçıkan Zoonotik Hastalıklar
YZ	Yapay Zekâ

7. KAYNAKLAR

1. Adamopoulos, I., Eslahi, A. V., Syrou, N., Frantzana, A., Tsirkas, P., Mpourazanis, G., ... & Lamnisos, D. (2026). Climate Change Impacts on One Health Systems: A Narrative Review of Empirical Evidence and Policy Responses. *Public Health Challenges*, 5(3), e70351.

2. Baker, RE, Mahmud, AS, Miller, IF, Rajeev, M., Rasambainarivo, F., Rice, BL, ... & Metcalf, CJE (2022). Küresel değişim çağında bulaşıcı hastalık. *Nature Reviews Microbiology ,* 20 (4), 193-205.

3. Barrett, M. A., Bouley, T. A., Stoertz, A. H., & Stoertz, R. W. (2011). Integrating a One Health approach in education to address global health and sustainability challenges. *Frontiers in Ecology and the Environment,* 9(4), 239-245.

4. Biswas, J. K., Mukherjee, P., Vithanage, M., & Prasad, M. N. V. (2023). Emergence and re-emergence of emerging infectious diseases (EIDs): Looking at "One Health" through the lens of ecology. In M. Vithanage & M. N. V. Prasad (Eds.), *One Health: Human, Animal, and Environment Triad* (pp. 19–37). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781119867333.ch2

5. Blake, J., Goodman, L., Kiguli-Malwadde, E., Stroud, C., & Thomson, D. (2025). One Health Education, Training, and Capacity Building. *In Global One Health and Infectious Diseases.* Taylor & Francis.

6. Bologna M. (2025). Environmental causes of disease in the Anthropocene. A paramount PNEI view. *PNEI Review*. DOI: 10.3280/pnei2025oa21275

7. Crutzen, P. J., & Stoermer, E. F. (2000). The "Anthropocene". *Global Change Newsletter*, 41, 17–18.

8. Gibb, R., Redding, D. W., Chin, K. Q., Donnelly, C. A., Blackburn, T. M., Newbold, T., & Jones, K. E. (2020). Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature,* 584(7821), 398-402.

9. Gibb, R., Redding, D. W., Friant, S., & Jones, K. E. (2025). Towards a 'people and nature'paradigm for biodiversity and infectious disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences,* 380(1917), 20230259.

10. Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: Implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243–251. https://doi.org/10.1038/nri1571

11. IOM (*Institute of Medicine*) (1992). *Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States.* Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/2008. (Erişim: 21.10.2026)

12. IPCC-*Intergovernmental Panel on Climate Change.* (2023). Climate change 2023: Synthesis report (H. Lee & J. Romero, Eds.). https://doi.org/10.59327/IPCC/AR6-9789291691647

13. IUGS (International Union of Geological Sciences.) (2024). The Anthropocene: IUGS–ICS statement. (Erişim: 22.10.2026) https://www.iugs.org/the-anthropocene-iugs-ics-statement/?utm_source=chatgpt.com

14. Kadıoğlu, M. (2019). *Kent Selleri: Yönetim ve Kontrol Rehberi*. Marmara Belediyeler Birliği Kültür Yayınları. İstanbul. s.27-28.

15. Kahn, L. (2021). 1st Porto One Health Day: "Climate change is the existential threat that civilization faces". URL. https://onehealthinitiative.com/1st-porto-one-health-day-climate-change-is-the-existential-threat-that-civilization-faces-one-health-initiative-dr-laura-h-kahn-md-mph-mpp/ (Erişim: 20.10.2026)

16. Keesing, F., & Ostfeld, R. S. (2021). Impacts of biodiversity and biodiversity loss on zoonotic diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(17), e2023540118.

17. King, L. (2013). Combating the triple threat: the need for a One Health approach. *Microbiology Spectrum*, 1(1), 10-1128.

18. Küçük Biçer, B. ve Taştan, R. (2025). Ekolojik Bozulmalara ve İklimsel Tehditlere Tek Sağlık Yaklaşımı: Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri-13 Kapsamında Sistematik İnceleme. *İçinde.* Aydın, G. ve Uzun, L. (Editörler). *Sağlık Bilimlerinde Yeni Yaklaşımlar: Kuram, Yöntem, Uygulama-2.* Duvar Yayınları, ss.1-18, İzmir.

19. Leal Filho, W., Ternova, L., Parasnis, S. A., Kovaleva, M., & Nagy, G. J. (2022). Climate change and zoonoses: A review of concepts, definitions, and bibliometrics. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 19(2), https://doi.org/10.3390/ijerph19020893

20. Machalaba, C., Prist, P. R., Cybulska, L. C., Dar, O. A., Goll, U. S., Luiz, T. G., ... & Viliani, F. (2026). One Health in impact assessment to tackle emerging infectious diseases and other threats. *In Handbook of Health Impact Assessment* (pp. 407-429). Edward Elgar Publishing.

21. Morand, S., & Lajaunie, C. (2018). Loss of Biological Diversity and Emergence of Infectious Diseases. *Biodiversity and health: Linking life, ecosystems and societies.* pp. 29–47. ISTE Press; Elsevier.

22. NRC (National Research Council) (2009). *Sustaining Global Surveillance and Response to Emerging Zoonotic Diseases.* Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/12625.

23. OHHLEP (The One Health High Level Expert Panel), (2021). Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of "One Health" Joint Tripartite (FAO, OIE, WHO) and UNEP Statement.URL.https://www.who.int/groups/one-health-high-level-expert-panel (22.10.2026)

24. Panel, OHHLEP., Hayman, D. T., Adisasmito, W. B., Almuhairi, S., Behravesh, C. B., Bilivogui, P., ... & Koopmans, M. (2023). Developing one health surveillance systems. *One Health,* 17, 100617.

25. Ripple, W. J., Wolf, C., Gregg, J. W., Rockström, J., Mann, M. E., Oreskes, N., Lenton, T. M., Rahmstorf, S., Newsome, T. M., Xu, C., Svenning, J.-C., Pereira, C. C., Law, B. E., & Crowther, T. W. (2024). The 2024 state of the climate report: Perilous times on planet Earth. *BioScience*, 74(12), 812–824. https://doi.org/10.1093/biosci/biae087

26. Rohde, R. (2026, January 14). *Global temperature report for 2025*. Berkeley Earth. https://berkeleyearth.org/global-temperature-report-for-2025/

27. Roopnarine, R., Webb, T. L., Riles, A., Tucker, C., Watson, B., & Chun, R. (2025). Can interprofessional education that embeds One Health be an effective platform for climate change education in veterinary and medical curricula? *American Journal of Veterinary Research,* 86(5). https://doi.org/10.2460/ajvr.24.12.0385

28. Rulli, M. C., D'Odorico, P., Galli, N., & Hayman, D. T. (2021). Land-use change and the livestock revolution increase the risk of zoonotic coronavirus transmission from rhinolophid bats. *Nature Food,* 2(6), 409-416.

29. Smolinski, M. S., Hamburg, M. A., & Lederberg, J. (2003). *Microbial Threats to Health. Emergence, Detection and Response*, 8, 553.

30. Tanalgo, K. C., Casim, L. F., Dela Cruz, K. C., & Agduma, A. R. (2026). Biodiversity conservation and One Health integration in the Philippines. *Discover Conservation*, *3*(1), 35.

31. Taştan, R. (2026). Tek Sağlık Eğitimi: 'Antroposenik' Tehditleri Anlatmanın, Toplumsal Farkındalığı Oluşturmanın Bilimsel Yolu… Erişim: 22.10.2026 https://teksaglik.org/dunya-saglik-haberleri/tek-saglik-egitimi-antroposenik-tehditleri-anlatmanin-toplumsal-farkindaligi-olusturmanin-bilimsel-yolu/

32. Taştan, R. (2025). Turizmde Sürdürülebilir Hijyen ve 'Tek Sağlık Eğitimi'nin' Önemi. *İçinde.* Alyakut, Ö. ve Polat Üzümcü, T. (Editörler). *Turizm Endüstrisinde Hijyen Araştırmaları* (pp.57-86), Ankara, Vizetek Yayıncılık.

33. Taştan, R. (2022a). Tek Sağlık Düşünce Sistemine Giriş: 21.Yüzyılın 'Karmaşık Sağlık Sorunları' Onları Hazırlayan Nedenlerle 'Yüzleşmeden' Çözülebilir mi? *İçinde*. Taştan, R., Ak, A., Peker, A., Küçük Biçer, B. (Editörler), *Tek Sağlık, 21.Yüzyılın Karmaşık Sağlık Sorunlarıyla Yüzleşmek.* Duvar Yayınları, ss.31-70. İzmir.

34. Taştan, R. (2022b). Süregiden İklim Değişikliği ve Yeniçıkan Zoonotik Tehditlere Tek Sağlık Yaklaşımı. II'nd International Health And Climate Change Congress (IHCC).

35. Taştan, R. ve Küçük Biçer, B. (2025). Kent Selleri, Kent Vektörleri, Kent Zoonozları ve 'Tek Sağlık Eğitimi'. *İçinde.* Aydın, G. ve Uzun, L. (Editörler). *Sağlık Bilimlerinde Yeni Yaklaşımlar: Kuram, Yöntem, Uygulama-1.* Duvar Yayınları, ss.1-29, İzmir.

36. Taştan, R., & Can, A. A. (2019). One health approach to decreasing biodiversity and the problem of emerging zoonotic diseases. *Biological Diversity and Conservation*, *12*(3), 95-102.

37. Tucker, C., Keyel, J., Blue, A., Chun, R., Estrada, A., Khalili, H., Riles, A., Roopnarine, R., Sick, B., VandeWoude, S., Watson, B., Wisnieski, L., & Webb, T. (2024). The intersection of interprofessional education and One Health: A qualitative study in human and veterinary medical institutions. *One Health,* 19, 100767. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2024.100767

38. URL1: *What Is Climate Change?* https://www.un.org/en/climatechange/what-is-climate-change

39. URL2: https://www.cbd.int/convention/articles/default.shtml?a=cbd-02

40. URL3: https://instituteofsustainabilitystudies.com/insights/lexicon/what-is-the-convention-on-biological-diversity-cbd/

41. WHO *(World Health Organization),* (2004). Report of the WHO/FAO/OIE joint consultation on emerging zoonotic disease. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9878dfc6-7568-4508-b296-58a67a9d21b9/content (Erişim. 20.10.2026)

42. Yue, M. (2026). Climate change and AMR in animal diseases: a one health perspective on emerging global risks. *Animal Diseases*, *6*(1), 37.

3. Bölüm

Kanserin Moleküler Mekanizması: Fosforilasyon ve Metilasyon

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER[1], Nadiye BONCUKÇU[2], Mehmet Cengiz ÜSTÜNER[3]

1. GİRİŞ

Kanser, yalnızca genetik mutasyonlardan ibaret olmayan; aynı zamanda epigenetik ve post-translasyonel mekanizmaların da dahil olduğu karmaşık moleküler değişimlerle karakterize edilen bir hastalıktır. Epigenetik düzenlemeler, DNA sekansını değiştirmeden gen ekspresyonunu kontrol eden mekanizmalardır. Bu düzenlemeler arasında en yaygın ve iyi tanımlanmış olanlardan biri DNA metilasyonudur. DNA metilasyonu, özellikle CpG adaları üzerinde meydana gelir ve genellikle tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde hiper-metilasyon ile sonuçlanarak bu genlerin susturulmasına neden olur (Baylin & Jones, 2011; Esteller, 2002). Buna karşılık, genomik hipometilasyon ise kromozomal instabiliteyi tetikleyerek onkogenlerin ekspresyonuna katkı sağlar (Feinberg & Tycko, 2004).

Histon modifikasyonları da epigenetik regülasyonda önemli bir yer tutar. Özellikle histon H3'ün lizini üzerinde meydana gelen metilasyonlar (H3K4me, H3K9me, H3K27me gibi), kromatin yapısını değiştirerek gen ekspresyonunu aktive edebilir ya da baskılayabilir. Kanser hücrelerinde H3K27 trimetilasyonu (H3K27me3) gibi baskılayıcı modifikasyonların artması, hücre siklusunu durdurucu genlerin ekspresyonunun azalması ile ilişkilidir (Kouzarides, 2007; Dawson & Kouzarides, 2012). Ayrıca, histon asetilasyonu gibi düzenleyici mekanizmaların bozulması, DNA'ya erişimi ve transkripsiyon faktörü bağlanmasını etkileyerek tümör gelişimine katkı sağlar (Audia & Campbell, 2016).

Post-translasyonel modifikasyonlardan fosforilasyon ise kanserde en çok çalışılan mekanizmalardan biridir. Protein kinazlar, hücre sinyal iletiminde önemli rol oynar ve bu enzimlerin mutasyonları ya da aşırı aktivitesi, hücre

[1] Assistant Professor Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, ESKİŞEHİR, dustuner5@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8511-946X
[2] MSc Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Kök Hücre Anabilim dalı, ESKİŞEHİR, nadyaboncukcu88@gmail.com, ORCID: 0009-0002-5394-6257
[3] Professor Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR, mcustuner@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9802-3988

proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez ve metastaz gibi süreçleri doğrudan etkiler. Özellikle MAPK, PI3K/AKT ve JAK/STAT yolları gibi fosforilasyon temelli sinyal yolları, birçok kanser türünde hiperapaktivite gösterir (Hanahan & Weinberg, 2011; Hennessy et al., 2005). Bu yolların hedef alınmasıyla geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri gibi terapötikler, modern kanser tedavisinde önemli başarılar kazanmıştır **(**Zhang et al., 2009).

2.Kanserin Moleküler Mekanizmaları

Kanser, temel olarak hücre proliferasyonunun, farklılaşmasının ve ölümünün kontrolsüz hale gelmesiyle ortaya çıkan çok faktörlü bir hastalıktır. Bu kontrol kaybı; genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve post-translasyonel modifikasyonlar gibi çeşitli moleküler mekanizmaların bir araya gelmesiyle şekillenir. Hücre döngüsünü düzenleyen genlerde meydana gelen mutasyonlar, özellikle tümör baskılayıcı genler (örneğin TP53, RB1) ve proto-onkogenlerdeki (örneğin RAS, MYC) değişiklikler, kanserin temel moleküler altyapısını oluşturur (Vogelstein & Kinzler, 2004). TP53, DNA hasarını algılayan ve hücre döngüsünü durdurarak hasarı onaran veya apoptozu başlatan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu genin mutasyonu, hücrenin genomik kararlılığını yitirmesine neden olarak tümör oluşumunu kolaylaştırır (Vousden & Lane, 2007). Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve bu çoğalmayla birlikte normal doku ve organ işlevlerinin bozulmasıyla karakterize edilen genetik bir hastalıktır. Normal hücre döngüsünü düzenleyen genlerde (örneğin tümör baskılayıcı genler ve proto-onkogenler) meydana gelen mutasyonlar, hücrelerin apoptozdan kaçmasına, sınırsız bölünmesine ve çevre dokulara invazyonuna neden olur (Hanahan & Weinberg, 2011). Bu değişiklikler sonucunda oluşan malign hücreler, kan veya lenf yolu ile metastaz yaparak vücudun farklı bölgelerine yayılabilir (Vogelstein et al., 2004). Kanser, genetik yatkınlık, çevresel faktörler (sigara, radyasyon,enfeksiyonlar) ve yaşam tarzı unsurlarının etkileşimi sonucu gelişir.

Hücre sinyal iletim yollarındaki bozulmalar da kanserin temel mekanizmalarındandır. Örneğin, PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MEK/ERK yolları, hücre büyümesi, hayatta kalma ve metabolizma üzerinde kritik rollere sahiptir. Bu yolların hiperaktivasyonu, normal hücrelerde büyümeyi sınırlayan sinyallerin baskılanmasına ve apoptoz gibi koruyucu mekanizmaların devre dışı bırakılmasına yol açar (Manning & Toker, 2017; Dhillon et al., 2007). Özellikle PIK3CA mutasyonları, AKT'nin sürekli aktif kalmasına neden olarak tümör hücresinin anti-apoptotik özellikler kazanmasına neden olur (Samuels et al., 2004). Aynı zamanda mTOR sinyali, protein sentezini, lipid biyosentezini ve

hücresel enerji dengesini kontrol ederek tümör hücresinin enerji ihtiyacını karşılar (Laplante & Sabatini, 2012).

Bir diğer önemli moleküler mekanizma, epigenetik regülasyonun bozulmasıdır. DNA metiltransferaz (DNMT) enzimlerinin aşırı ekspresyonu, tümör baskılayıcı gen promotörlerinde hiper-metilasyon ile bu genlerin susturulmasına neden olur (Esteller, 2002). Histon metiltransferaz ve deasetilaz enzimlerinin yanlış regülasyonu da benzer şekilde gen ekspresyonunu bozarak tümör progresyonuna katkı sağlar (Kouzarides, 2007). Epigenetik değişikliklerin en çarpıcı özelliği, geri dönüşümlü olmalarıdır; bu da onları terapötik açıdan hedeflenebilir hale getirir. Örneğin, DNMT inhibitörleri (azacitidine gibi) ve HDAC inhibitörleri (vorinostat gibi) bazı hematolojik malignitelerde başarıyla kullanılmaktadır (Jones & Baylin, 2002).

Fosforilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlar da kanserin moleküler temellerinden biridir. Kinazlar tarafından gerçekleştirilen fosforilasyon, proteinlerin konformasyonlarını, lokalizasyonlarını ve aktivitelerini değiştirerek hücresel süreçleri kontrol eder. Kanserde, özellikle tirozin kinazların aşırı aktivasyonu, liganddan bağımsız sinyal iletimiyle sonuçlanır ve bu durum büyüme faktör bağımlılığını ortadan kaldırır (Blume-Jensen & Hunter, 2001). Örneğin, EGFR mutasyonları ya da HER2 amplifikasyonu, özellikle akciğer ve meme kanserlerinde yaygındır ve bu hedeflere yönelik geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin erlotinib, trastuzumab) klinik olarak kullanılmaktadır (Arteaga & Engelman, 2014).

Son olarak, DNA hasar onarım yollarındaki bozulmalar, kanser gelişiminde büyük rol oynar. Normalde hücre, çift sarmal kırıkları gibi ciddi hasarları homolog rekombinasyon veya nükleotid eksizyon onarımı gibi mekanizmalarla onarır. Ancak BRCA1/2 gibi genlerdeki mutasyonlar, bu onarım süreçlerini işlevsiz hale getirir. Bu durum, hücrede genomik instabiliteye ve onkojenik mutasyonların birikimine neden olur (Venkitaraman, 2002). Bu eksiklikler aynı zamanda sentetik ölümcül stratejileri ile tedavi edilebilir hale gelir; örneğin BRCA mutasyonlu hastalarda PARP inhibitörleri kullanılarak DNA onarımı tamamen engellenir ve kanser hücresinin ölümü sağlanır (Lord & Ashworth, 2017).

DNA metifikasyonu, yüksek organizmaların gelişim ve farklılaşma süreçlerinde kritik bir epigenetik mekanizmadır. Bu işlem, DNA'nın nukleotid zinciri üzerinde belirli bazlara (sitozin veya adenine) metil gruplarının eklenmesiyle gerçekleşir ve bölünme sırasında kopyalanarak nesilden nesle aktarılabilir (Law, J. A., Jacobsen, S. E, 2010). Zigot oluşumunun hemen ardından genome genelinde belirli bölgelerden metil grupları silinir, gelişim boyunca ise DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B gibi DNA metiltransferaz

enzimleri tarafından yeniden oluşturulur. Böylece, hücreler embriyonik gelişimden itibaren aldıkları programı koruyarak örneğin pankreas adacığı hücreleri kimyasal sinyallere ihtiyaç duymadan işlevsel özelliklerini sürdürür. Ayrıca metil gruplarının okside formu olan 5-hidroksimetilsitozin gibi varyantlar da ortaya çıkar ve belli metilasyon imzaları epigenetik miras olarak kalır (Laird, P. W. 2003).

Gelişimdeki rolünün yanı sıra DNA metilasyonu, genom bütünlüğünü ve defans mekanizmalarını destekler: Viral veya transpozon kaynaklı DNA'yı sessize alarak genetik istikrarı korur, kromatin yapısının sıkılaşmasıyla hücresel kimliğin sürdürülmesine katkıda bulunur. Bununla birlikte kanser başta olmak üzere pek çok hastalıkta metilasyon kalıpları bozulur; tümör baskılayıcı genlerde anormal metilasyon veya global hipometilasyon, hücre proliferasyonunun kontrolsüzleşmesine neden olabilir. CpG adacıkları adı verilen GC zengini gen bölgeleri genellikle metile edilmemiş kalarak gen ekspresyonunu düzenlerken, genomda dağınık CpG dinükleotidleri metilasyona uğradığında mutasyon riski artar (Rhee, I., 2002). Epigenetik "yazıcı" ve "silici" enzimler (DNMT'ler, TET ailesi, MBD proteini vb.) bu karmaşık düzenlemeyi koordine eder ve hem normal fizyoloji hem de hastalık halleri için dinamik bir kontrol ağı sunar (Yen, R. 1992).

DNA metilasyonu, genomun transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynayan daha geniş bir epigenetik kodun yalnızca bir parçasını oluştururken, histon proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonlarıyla birlikte hücresel gen ekspresyonunu kapsamlı biçimde şekillendirir. DNA, nükleozom adı verilen yapılar içerisinde histon proteinleri etrafına sarılırken, bu histonların amino terminal kuyrukları asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon gibi modifikasyonlara uğrayarak kromatin yapısını ve transkripsiyonel aktiviteyi doğrudan etkiler (Garcia BA, 2007). Açık kromatin bölgeleri genellikle H3 ve H4 histonlarının hiperasetilasyonu ve H3K4me2/3 gibi izin verici modifikasyonlarla karakterize edilirken; baskılanmış bölgeler H3K9me2/3, H3K27me3 ve H4K20me3 gibi baskılayıcı modifikasyonlarla ilişkilidir. DNA metilasyonu, bu histon modifikasyonlarıyla karşılıklı olarak etkileşim içinde olup özellikle kanserde hem gen düzeyinde hem de genom çapında bozulmuş bir epigenetik profilin oluşumunda kritik rol oynar (Schlesinger Y, 2007). Kanser hücrelerinde global düzeyde H4K16 asetilasyonu ve H4K20me2/3 gibi izin verici işaretlerde azalma, genellikle DNA hipometilasyonu ile gözlenir; bu değişiklikler genellikle tekrar eden DNA dizilerinde meydana gelir ve kromozomal instabilite, transpozon aktivasyonu, bozulmuş DNA hasar yanıtı ve miRNA ekspresyonunda düzensizlik gibi tümör oluşumunu destekleyici mekanizmaları tetikler (Eden A, 2003). Normal hücrelerde aktif genlerin metillenmemiş CpG adaları, asetillenmiş histonlarla (H3, H4) ve H3K4me2 ile işaretlenmişken; kanser hücrelerinde

anormal CpG metilasyonu, nükleozom yerleşiminde düzensizlik, histon asetilasyonunun kaybı ve baskılayıcı H3K9me2/3 ile H3K27me3 işaretlerinin artışıyla karakterizedir. Bu süreçte HDAC'ler, histon metiltransferazlar, HP1 gibi proteinlerin devreye girmesiyle kalıcı bir heterokromatin benzeri yapı oluşur. H3K9 metilasyonu ile DNA metilasyonu arasındaki karşılıklı bağımlı ilişki, özellikle heterokromatik bölgelerde belirgindir ve bu koordinasyon mantarlardan memelilere kadar evrimsel olarak korunmuştur (Kapoor-Vazirani P, 2008). Örneğin, G9a gibi H3K9 metiltransferazlar, embriyonik gelişim sürecinde gen susturulması ve de novo DNA metilasyonu için, DNA metiltransferaz 1 (DNMT1), H3K9me2/3 bağlayıcı HP1 ve hemimetillenmiş DNA'ya bağlanan yardımcı protein UHRF1 ile replike olan DNA üzerinde epigenetik işaretlerin korunmasını sağlar. Bu kompleks etkileşim ağı, epigenetik regülasyonun dinamik ve birbirine bağımlı bir sistem olduğunu ortaya koymakta; özellikle kanser gibi hastalıklarda bu ağın bozulmasının patogenezde önemli rol oynadığını göstermektedir (Tachibana M, 2005).

3.DNA Metilasyonu ve Tümör Baskılayıcı Genlerin Susturulması

DNA metilasyonu, epigenetik kontrolün en iyi tanımlanmış mekanizmalarından biri olup, genellikle gen susturma ile ilişkilidir ve özellikle CpG adası yoğunluğunun fazla olduğu promotör bölgelerde etkili olur (Robertson, 2005). Normal hücrelerde DNA metilasyonu gen ekspresyonunun düzenlenmesini, genomik stabilitenin korunmasını ve tekrarlayan dizilerin baskılanmasını sağlar (Bird, 2002). Ancak kanser hücrelerinde bu düzen bozulur ve hem küresel hipometilasyon hem de lokal hiper metilasyon meydana gelir (Feinberg & Tycko, 2004; Esteller, 2002).

Tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinin hiper metilasyonu, genlerin transkripsiyonel olarak susturulmasına yol açar ve bu da hücre döngüsünün düzenlenmesini, apoptozun başlatılmasını ve DNA hasar tamirini engelleyerek tümör oluşumuna katkı sağlar (Jones & Baylin, 2002). Örneğin, p16INK4a (CDKN2A) geninin metilasyonu, hücre döngüsü inhibitörünün kaybına neden olarak hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına yol açar (Merlo et al., 1995). Benzer şekilde, DNA onarımıyla ilgili olan MLH1 geninin hiper metilasyonu, mikrosatellit instabilitesine neden olur ve özellikle kolorektal kanserlerde sık görülür (Kane et al., 1997).

BRCA1 geni gibi önemli tümör baskılayıcıların promotör bölgesinde gözlenen metilasyon, özellikle meme ve over kanserlerinde gen susturulması ile ilişkilendirilmiştir (Catteau et al., 1999). Bu metilasyonun, mutasyon olmaksızın genetik olarak sessiz bir tümör supresyonu ortamı oluşturduğu gösterilmiştir. Böylelikle, DNA metilasyonu sadece bir tanı ve prognostik biyobelirteç olmakla

kalmayıp, aynı zamanda terapötik müdahale hedefi olarak da ön plana çıkmaktadır (Esteller, 2002).

Epigenetik olarak susturulan genler, DNA metiltransferaz inhibitörleri (DNMTi) gibi ajanlarla yeniden aktive edilebilir. Örneğin, azasitidin ve decitabin gibi hipometilasyon ajanları, susturulmuş tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu tekrar başlatabilir (Kaminskas et al., 2005; Momparler, 2005). Bu ajanlar bazı hematolojik malignitelerin tedavisinde onaylanmış ve kullanıma girmiştir. DNA metilasyon profillerinin kanserin evresiyle ilişkili olması, aynı zamanda epigenetik temelli tanısal panellerin geliştirilmesine de olanak tanımaktadır (Baylin & Jones, 2011).

4.Onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler

Kanserin moleküler temelinde en kritik unsurlardan biri, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmayı düzenleyen genetik yolların bozulmasıdır. Bu yollar genellikle iki ana gruba ayrılan genler tarafından düzenlenir: **onkogenler** ve **tümör baskılayıcı genler**. Onkogenler normalde hücre büyümesini destekleyen proto-onkogenlerin mutasyon veya ekspresyon artışıyla aktive olmuş formlarıdır. Örneğin, RAS gen ailesi (HRAS, KRAS, NRAS) pek çok kanser türünde somatik mutasyonlara uğrayarak sürekli aktif hale gelir ve hücreyi sürekli bölünmeye teşvik eder (Pylayeva-Gupta et al., 2011). Bunun aksine, tümör baskılayıcı genler hücre döngüsünü durdurmak, DNA hasarını onarmak veya apoptozu başlatmak yoluyla tümör gelişimini engeller. En iyi bilinen örneklerden biri, p53 proteinini kodlayan **TP53** genidir. Bu genin kaybı veya inaktivasyonu, pek çok kanserin başlangıcında ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynar (Kastenhuber & Lowe, 2017).

Onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybı ya da kazancı, genellikle genetik mutasyonlar, delesyonlar, amplifikasyonlar veya epigenetik değişikliklerle ortaya çıkar. Örneğin, **MYC** onkogeni gen amplifikasyonu yoluyla birçok tümör tipinde aşırı eksprese olurken; **RB1** tümör baskılayıcı geninin delesyonları retinoblastom ve diğer bazı kanser türlerinde gözlenir (Dang, 2012; Knudson, 1971). Ayrıca epigenetik düzeyde, tümör baskılayıcı genlerin promotor bölgelerinde görülen DNA metilasyonu gen susturulmasına yol açabilir ve bu da genetik bir mutasyon olmaksızın aynı etkiyi doğurur (Esteller, 2002). Bu tür epigenetik susturma, özellikle BRCA1 ve CDKN2A gibi tümör baskılayıcı genlerde sıkça gözlenir (Baylin & Jones, 2011).

Moleküler hedefli tedavilerin gelişimi, bu genlerin işlevlerini daha da anlamamıza olanak sağlamıştır. Örneğin, **HER2** amplifikasyonu gösteren meme kanseri hastalarında trastuzumab gibi monoklonal antikorlarla yapılan tedavi önemli bir başarı sağlamıştır (Slamon et al., 2001). Yine KRAS mutasyonlarının

bazı hedefli tedavilere karşı direnç geliştirmesi, kişiselleştirilmiş tıbbın ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler, sadece tümör biyolojisini anlamada değil, aynı zamanda tanı, prognoz ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de vazgeçilmez moleküller olarak öne çıkmaktadır (Hanahan & Weinberg, 2011).

5.Sinyal İletim Yollarındaki Bozukluklar ve Kanser

Kanser gelişiminde sinyal iletim yollarındaki bozulmalar, hücrelerin büyüme, hayatta kalma, farklılaşma ve hareketliliğini kontrol eden kritik mekanizmalarda aksamalara yol açar. Normalde, hücreler çevrelerinden gelen büyüme faktörleri ve diğer sinyaller aracılığıyla, çok katmanlı sinyal yolları ile yanıt verirler. Ancak kanser hücrelerinde bu yollar genellikle mutasyonlar, gen amplifikasyonu veya aşırı aktivasyon ile bozulur, bu da hücresel homeostazı bozar ve kanserin gelişmesine yol açar. **PI3K/AKT/mTOR** yolu, kanser hücrelerinde sıkça aktive olan ve hücre büyümesini ve hayatta kalmayı teşvik eden bir yolak olarak öne çıkar. PI3K genindeki mutasyonlar, genellikle kanserli hücrelerin büyümesini sürdürebilmesini sağlar ve bu yolun inhibitörleri, kanser tedavisinde önemli hedeflerdir (Manning & Toker, 2017).

Bir diğer önemli sinyal yolu **Ras/Raf/MEK/ERK** yoludur. Bu yol, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler ve kanserin pek çok tipinde mutasyonlarla aktive olmuştur. Özellikle **KRAS** ve **BRAF** mutasyonları, pek çok kanser türünde hücrelerin aşırı çoğalmasına ve direncin gelişmesine neden olur. BRAF-V600E mutasyonu, melanomda yaygın olarak görülür ve BRAF inhibitörleri bu mutasyonu hedef alarak tedavi seçenekleri sunmaktadır (Davies et al., 2002). Aynı şekilde, **Notch**, **Wnt/β-catenin** ve **Hedgehog** yolları da kanserde önemli rol oynar. Örneğin, Notch yolunun aşırı aktivasyonu, bazı kanser türlerinde kanser kök hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder ve kanserin metastaz yapmasına neden olabilir (Aster et al., 2017).

Sinyal yollarındaki bozukluklar sadece hücresel büyümeyi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hücrelerin çevreye verdiği yanıtlarda da önemli değişikliklere yol açar. Kanser hücrelerinde bozulmuş sinyal yolları, hücrelerin bağışıklık sisteminden kaçmasına, hücre göçünü artırmasına ve damarlaşmayı teşvik etmesine neden olabilir. **VEGF** (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) yolunun aktivasyonu, tümörlerin beslenmesi için gerekli olan yeni kan damarlarının oluşumunu teşvik eder, bu da tümörün büyümesini ve metastaz yapabilmesini sağlar (Ferrara, 2002). Bu nedenle, sinyal iletim yollarındaki bozulmaların düzeltilmesi, kanser tedavisinde yeni hedefler oluşturur ve özellikle multikinaz inhibitörleri ve monoklonal antikorlar gibi tedavi yaklaşımları, bu yolları hedef almayı amaçlamaktadır (Mendelsohn & Baselga, 2006).

6.Apoptoz ve Kanser

Apoptoz, hücrelerin genetik olarak programlanmış ölümüdür ve organizmanın sağlığını korumak için kritik bir mekanizma olarak görev yapar. Normalde, hücreler stres, DNA hasarı veya diğer zararlı faktörlere maruz kaldıklarında apoptoz yolaklarını aktive ederler. Ancak kanser hücrelerinde bu programlanmış hücre ölümü mekanizmaları sıklıkla bozulur. Apoptozun inhibe edilmesi, kanser hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına, hayatta kalmasına ve metastaz yapmasına olanak tanır. Kanserin gelişiminde apoptozun evreleri, özellikle p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve anti-apoptotik genlerin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. **Bcl-2** ailesi genlerinin aşırı ekspresyonu, hücrelerin apoptozdan kaçmasına ve kanserin ilerlemesine katkıda bulunur (Vaux & Korsmeyer, 1999).

p53 tümör baskılayıcı proteini, hücre döngüsü düzenlemesinin yanı sıra hücrelerdeki hasarları tespit edip apoptozu tetiklemek için kritik bir rol oynar. p53'ün inaktivasyonu, kanser hücrelerinin anormal çoğalmasını teşvik eder ve apoptozun engellenmesine neden olur. p53'ün hücredeki herhangi bir DNA hasarına yanıt olarak çalışması, kanserin gelişmesinin engellenmesinde temel bir mekanizma iken, p53 mutasyonları ve kaybı, hücrelerin yaşamasını sağlayarak kanserin ilerlemesini destekler (Vousden & Lane, 2007). Bununla birlikte, kanser hücrelerinde p53 dışındaki yolların da rol oynadığı gösterilmiştir; **NF-κB** yolunun aktivasyonu, inflamasyonu ve hücre hayatta kalma sinyallerini artırarak apoptozu baskılar ve kanserin ilerlemesine olanak tanır (Barkett & Gilmore, 1999).

Apoptozun engellenmesi, kanser tedavilerinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi, hedef hücrelerde DNA hasarı oluşturarak apoptozu tetiklemeyi amaçlar. Ancak kanser hücrelerinin bu tedavilere karşı dirençli hale gelmesi, apoptoz yolaklarının düzeltilmesi ile ilişkilidir. **Bcl-2 ailesi** proteinleri ve **IAP** (Inhibitor of Apoptosis) proteinleri gibi apoptoz inhibe edici faktörlerin aşırı ekspresyonu, kanser hücrelerinin tedavilere karşı direnç geliştirmesine neden olabilir. Bu nedenle, apoptozu yeniden aktive etmeyi hedefleyen tedavi yaklaşımları, kanser tedavisinde önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bcl-2 inhibitörleri ve IAP inhibitörleri gibi yeni terapötik ajanlar, apoptoz yolaklarını yeniden düzenleyerek kanser hücrelerini tedavilere daha duyarlı hale getirebilmektedir (Kaufmann & Vaux, 2003).

7.Apoptoz ve Kanser

Apoptoz, hücrelerin genetik olarak programlanmış ölümüdür ve organizmanın sağlığını korumak için kritik bir mekanizma olarak görev yapar. Normalde,

hücreler stres, DNA hasarı veya diğer zararlı faktörlere maruz kaldıklarında apoptoz yolaklarını aktive ederler. Ancak kanser hücrelerinde bu programlanmış hücre ölümü mekanizmaları sıklıkla bozulur. Apoptozun inhibe edilmesi, kanser hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına, hayatta kalmasına ve metastaz yapmasına olanak tanır. Kanserin gelişiminde apoptozun evreleri, özellikle p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve anti-apoptotik genlerin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. **Bcl-2** ailesi genlerinin aşırı ekspresyonu, hücrelerin apoptozdan kaçmasına ve kanserin ilerlemesine katkıda bulunur (Vaux & Korsmeyer, 1999).

p53 tümör baskılayıcı proteini, hücre döngüsü düzenlemesinin yanı sıra hücrelerdeki hasarları tespit edip apoptozu tetiklemek için kritik bir rol oynar. p53'ün inaktivasyonu, kanser hücrelerinin anormal çoğalmasını teşvik eder ve apoptozun engellenmesine neden olur. p53'ün hücredeki herhangi bir DNA hasarına yanıt olarak çalışması, kanserin gelişmesinin engellenmesinde temel bir mekanizma iken, p53 mutasyonları ve kaybı, hücrelerin yaşamasını sağlayarak kanserin ilerlemesini destekler (Vousden & Lane, 2007). Bununla birlikte, kanser hücrelerinde p53 dışındaki yolların da rol oynadığı gösterilmiştir; **NF-κB** yolunun aktivasyonu, inflamasyonu ve hücre hayatta kalma sinyallerini artırarak apoptozu baskılar ve kanserin ilerlemesine olanak tanır (Barkett & Gilmore, 1999).

Apoptozun engellenmesi, kanser tedavilerinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi, hedef hücrelerde DNA hasarı oluşturarak apoptozu tetiklemeyi amaçlar. Ancak kanser hücrelerinin bu tedavilere karşı dirençli hale gelmesi, apoptoz yolaklarının düzeltilmesi ile ilişkilidir. **Bcl-2 ailesi** proteinleri ve **IAP** (Inhibitor of Apoptosis) proteinleri gibi apoptoz inhibe edici faktörlerin aşırı ekspresyonu, kanser hücrelerinin tedavilere karşı direnç geliştirmesine neden olabilir. Bu nedenle, apoptozu yeniden aktive etmeyi hedefleyen tedavi yaklaşımları, kanser tedavisinde önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bcl-2 inhibitörleri ve IAP inhibitörleri gibi yeni terapötik ajanlar, apoptoz yolaklarını yeniden düzenleyerek kanser hücrelerini tedavilere daha duyarlı hale getirebilmektedir (Kaufmann & Vaux, 2003).

8.Kanserin Genetik ve Epigenetik Temelleri

Kanser, hücrelerin normal büyüme ve bölünme mekanizmalarının kontrolsüz bir şekilde işlediği ve bu hücrelerin bölünmelerinin vücuda zarar verecek şekilde artış gösterdiği bir hastalık grubudur. Kanserin genetik temelleri, hücresel genetik materyalin değişime uğrayarak bu kontrolsüz büyümeyi destekleyen mutasyonların meydana gelmesiyle şekillenir. Genetik değişiklikler, hücrelerin

temel işlevlerini etkileyerek, tümörlerin oluşmasına neden olan birçok mekanizmayı tetikleyebilir. **Onkojenler** adı verilen genler, hücrelerin büyümesini teşvik eder, fakat mutasyonlar bu genlerin aşırı aktive olmasına yol açarak kanserin gelişmesini sağlar. Örneğin, **KRAS**, **BRAF** ve **EGFR** gibi onkojenlerin mutasyonları, hücrelerin büyüme sinyallerini sürekli olarak almalarını sağlar, bu da tümörlerin hızlı büyümesine neden olabilir (Vogelstein et al., 2004; Hanahan & Weinberg, 2011). Ayrıca, **tümör baskılayıcı genler** (örneğin, **TP53**, **RB1**) hücre büyümesini kontrol eder ve bu genlerdeki mutasyonlar hücre döngüsünün yanlış bir şekilde ilerlemesine, DNA hasarlarının onarılamamasına ve hücrelerin apoptozdan kaçmasına neden olur (Pazin & Kadonaga, 1997). Bu genetik mutasyonlar kanserin başlatılmasında ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar.

Epigenetik değişiklikler, kanserin genetik yapısına ek olarak, gen ekspresyonunun kontrolsüz bir şekilde değişmesine yol açan önemli bir diğer mekanizmadır. Epigenetik, genetik materyalde herhangi bir dizi değişiklik yapmadan gen ekspresyonunun kalıcı olarak değişmesini sağlayan mekanizmaların toplamıdır. **DNA metilasyonu**, **histon modifikasyonları** ve **miRNA** gibi küçük RNA moleküllerinin düzenlenmesi, kanserin gelişiminde önemli etkilere sahiptir. DNA metilasyonu, genetik materyalin belirli bölgelerine metil gruplarının eklenmesiyle, gen ekspresyonunun baskılanmasını sağlar. Kanser hücrelerinde genellikle tümör baskılayıcı genler ve genetik materyalin koruyucu işlevlerini gerçekleştiren genler, DNA metilasyonu ile baskılanır, böylece hücreler daha kontrolsüz bir şekilde büyüyebilirler (Baylin & Jones, 2011; Esteller, 2002). Örneğin, **MLH1**, **MGMT** ve **CDKN2A** gibi genler kanser hücrelerinde hipermetile olurlar, bu da bu genlerin işlevlerini kaybetmelerine ve hücre döngüsünün düzgün bir şekilde düzenlenememesine yol açar (Issa et al., 2004).

Histon modifikasyonları, kromatin yapısını değiştirerek gen ekspresyonunu doğrudan etkileyebilir. Histonların asetilasyonu, gen ekspresyonunun artmasına neden olurken, metilasyon gibi değişiklikler genellikle baskılayıcıdır. Kanser hücrelerinde, histon asetilasyonunun kaybı ve histon metilasyonunun artması sıklıkla gözlemlenir. Örneğin, **H3K9me3** ve **H3K27me3** gibi baskılayıcı modifikasyonlar, kanserli hücrelerde önemli bir rol oynar ve genetik materyalin düzgün işlev görmesini engeller (Sharma et al., 2010). **H3K4me3** gibi izin verici histon modifikasyonları ise, kanser hücrelerinde genellikle kaybolur, bu da genetik materyalin aktif kullanımını engeller (Kouzarides, 2007). Histon deasetilazlar (HDAC'ler) ve histon metiltransferazlar gibi epigenetik enzimler, kanserin gelişimine katkıda bulunan bu değişikliklerin başlıca düzenleyicilerindendir. Histon modifikasyonlarının kanserin genetik yapısı

üzerindeki etkilerini anlamak, daha etkili tedavi stratejileri geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir (Kouzarides, 2007).

Ek olarak, **miRNA'lar** gibi küçük RNA molekülleri de epigenetik değişikliklerin bir parçası olarak kanser gelişiminde yer alır. miRNA'lar, hedef genlerin mRNA'sına bağlanarak gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel olarak düzenler. Kanser hücrelerinde, miRNA'ların ekspresyonu sıklıkla bozulur; bazı miRNA'lar tümör baskılayıcı etkiler gösterirken, diğerleri onkojenik özellikler gösterir. Örneğin, **miR-34a** tümör baskılayıcı bir miRNA olup, p53 geninin transkripsiyonuyla düzenlenir ve hücre döngüsünü durdurarak apoptozu tetikler (Chang et al., 2007). Öte yandan, **miR-21** gibi onkojenik miRNA'lar, hücre büyümesini teşvik eder ve kanserin ilerlemesine yol açar (Li et al., 2009). miRNA'lar, kanserin epigenetik düzeyde düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve tedavi stratejileri geliştirilirken miRNA'lar hedef alınarak yeni terapötik yollar keşfedilebilir.

Genetik ve epigenetik değişiklikler arasındaki etkileşimler, kanserin oluşumunda daha da karmaşık bir rol oynar. Genetik mutasyonlar, epigenetik mekanizmaları etkileyebilir ve epigenetik değişiklikler de genetik mutasyonların tetiklenmesine yol açabilir. Örneğin, **p53** geninin mutasyonu, hücrelerin genetik materyalini koruyamamasına ve bu da epigenetik değişikliklerin artmasına neden olur. Ayrıca, DNA hasarının tamir edilmemesi, kanser hücrelerinde epigenetik bozulmalara yol açabilir, bu da kanserin daha da ilerlemesine olanak tanır. Bu etkileşimlerin anlaşılması, kanser tedavisi için yeni hedeflerin keşfedilmesinde kritik bir rol oynar (Cedar & Bergman, 2010).

Sonuç olarak, kanserin genetik ve epigenetik temellerinin anlaşılması, bu karmaşık hastalığın tedavi edilmesi için büyük bir adımdır. Hem genetik mutasyonlar hem de epigenetik değişiklikler, kanserin farklı aşamalarında ve tiplerinde farklı yollarla etkin olabilir. Bu nedenle, kanserin tedavisi için genetik ve epigenetik hedeflere odaklanmak, daha etkili ve kişiye özel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (Hanahan & Weinberg, 2011; Baylin & Jones, 2011).

9.Kanserin Moleküler Mekanizmaları: Fosforilasyon ve Metilasyon

Kanserin gelişimi, hücredeki normal biyolojik süreçlerin bozulmasıyla başlar. Bu süreç, genetik değişikliklerle birlikte epigenetik modifikasyonların da etkisiyle gerçekleşir. Fosforilasyon ve metilasyon, kanser hücrelerinde sıklıkla gözlemlenen iki önemli epigenetik ve post-translasyonel modifikasyon mekanizmasıdır. Bu iki modifikasyon, hücrelerin biyolojik işlevlerini, gen ekspresyonunu ve hücresel sinyalleşmesini doğrudan etkiler ve bu etkiler kanserin gelişimine, ilerlemesine ve tedaviye direnç kazanmasına yol açar.

Fosforilasyon, özellikle proteinlerin aktivasyonunu ve inaktivasyonunu düzenleyerek hücre sinyal yollarını kontrol eder. Metilasyon ise, genetik materyalin üzerinde yapılan bir kimyasal modifikasyondur ve gen ekspresyonunun silinmesi veya baskılanması ile ilişkilidir (Baylin & Jones, 2011).

9.1.Fosforilasyonun Kanser Gelişimine Etkisi

Fosforilasyon, hücre içindeki proteinlerin fosfat grubu eklenmesi yoluyla yapılan post-translasyonel bir değişikliktir. Fosforilasyon, özellikle hücre döngüsü, büyüme, apoptoz ve metastaz gibi kritik hücresel süreçleri kontrol eder (Hunter, 2012). Kanser hücrelerinde, hücre büyümesini teşvik eden proteinlerin aşırı fosforilasyonu, tümörlerin büyümesini ve yayılmasını hızlandırabilir. Özellikle, **PI3K/Akt** ve **MAPK** gibi sinyal yollarındaki aşırı fosforilasyon, kanser hücrelerinde hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve hayatta kalma sinyallerinin artırılmasında rol oynar. Bu yolların aktivasyonu, hücrenin büyümesini hızlandırırken, aynı zamanda apoptozdan kaçınmasına ve metastatik özellikler kazanmasına neden olabilir (Feng et al., 2007; Huang et al., 2023).

Kanser hücrelerinde fosforilasyonun bir diğer önemli yönü de hücrelerin çevresel uyaranlara daha duyarlı hale gelmesidir. Tümör mikroçevresi, kanser hücrelerini destekleyen ve onların büyümesini teşvik eden faktörlerle zengindir. Bu çevresel faktörler, hücre yüzeyindeki reseptörlerin fosforilasyonuna yol açarak, hücrelerin çevresel sinyalleri almasını ve buna göre cevap vermesini sağlar. Örneğin, büyüme faktörleri ve sitokinler, hücrelerin hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlayan fosforilasyon yolaklarını aktive eder (Jeong et al., 2014).

9.2.Metilasyonun Kanser Gelişimine Etkisi

DNA metilasyonu, kanserin gelişiminde çok önemli bir rol oynar. Normal hücrelerde, genetik materyalin belirli bölgeleri metillenmiş halde bulunur, ancak kanser hücrelerinde genetik materyalin metilasyonu bozulabilir. DNA metilasyonu, genetik bilgi üzerindeki kimyasal modifikasyonlardan biridir ve genetik materyalin fonksiyonlarını düzenler. Bu modifikasyon, genlerin ekspresyonunu baskılar ve genetik materyalin daha stabil bir hale gelmesine yardımcı olur. Ancak kanser hücrelerinde, özellikle tümör baskılayıcı genlerin metilasyonu ve bu genlerin susturulması, kanserin oluşumuna ve progresyonuna yol açabilir (Jones & Baylin, 2002).

DNA metilasyonunun kanserle ilişkisinin anlaşılması, tümör baskılayıcı genlerin ve onkojenlerin epigenetik modifikasyonlarının önemli olduğunu ortaya koymuştur. Kanser hücrelerinde genetik metilasyonun yanlış düzenlenmesi, kanserin ilerlemesine neden olur. Örneğin, TP53, BRCA1 ve MLH1 gibi tümör

baskılayıcı genler, kanser hücrelerinde sıklıkla aşırı metillenerek ekspresyonlarını kaybeder. Bunun sonucunda, hücreler DNA hasarını düzeltemez, kontrolsüz olarak çoğalır ve metastaz yapar (Esteller, 2002; Baylin & Jones, 2011). Ayrıca, kanser hücrelerinde genetik metilasyon bozuklukları, genetik instabiliteye yol açar ve bu da kanser hücrelerinin genetik çeşitliliğini artırarak tedaviye karşı direnç geliştirmelerine neden olabilir.

DNA metilasyonunun kanserle olan ilişkisi, yalnızca genetik materyali doğrudan etkileyen bir mekanizma olmakla kalmaz, aynı zamanda hücresel çevreyle de etkileşim halindedir. Metilasyon, hücredeki histon modifikasyonlarıyla birlikte çalışarak, hücresel genetik yapıyı daha da düzenler. Örneğin, metilasyon ve histon modifikasyonları arasındaki etkileşimler, genetik materyalin aktif veya pasif halde olmasını kontrol eder. Bu etkileşim, kanser hücrelerinde gen ekspresyonunun daha karmaşık bir şekilde düzenlenmesine neden olur (Schoeftner et al., 2009).

9.3.Fosforilasyon ve Metilasyonun Birlikte Etkileri

Fosforilasyon ve metilasyon, hücresel işlevlerde önemli bir etkileşim içindedir ve kanserin gelişiminde birlikte rol oynar. Özellikle, DNA metilasyonu ve histon metilasyonu arasındaki etkileşim, kanser hücrelerinde genetik materyalin yanlış düzenlenmesine yol açabilir. Fosforilasyon, bu süreçlerin aktivitesini kontrol ederek, kanser hücrelerinde genetik değişikliklerin hızlanmasına neden olabilir. Örneğin, fosforilasyon ve metilasyon arasındaki etkileşim, hücre döngüsü düzenlemesinin yanı sıra DNA onarım mekanizmalarının işleyişini de etkiler (Weber et al., 2007).

Fosforilasyonun ve metilasyonun etkileşimi, kanser tedavisinde potansiyel yeni hedefler yaratmaktadır. Bu süreçlerin düzenlenmesi, kanser tedavisinde daha etkili yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Örneğin, metilasyon düzeylerinin kontrol edilmesi veya fosforilasyon yolaklarının inhibe edilmesi, kanser hücrelerinin büyümesini engellemeye yönelik stratejiler geliştirilmesine yardımcı olabilir (Gonzalvez & Ashkenazi, 2010).

10.MikroRNA ve Uzun Kodlamayan RNA'ların Kanserdeki Rolü

Kanserin moleküler mekanizmaları, genetik değişikliklerin yanı sıra epigenetik düzenlemeler ve RNA bazlı mekanizmalarla da şekillenir. MikroRNA'lar (miRNA'lar) ve uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), son yıllarda kanser biyolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilen iki RNA sınıfıdır. Bu moleküller, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde büyük bir etkiye sahiptir ve kanserin gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye yanıtları üzerinde etkili olabilirler. MikroRNA'lar, genetik bilgiye müdahale ederek hedef genlerin ekspresyonunu

baskılar ve hücresel süreçleri düzenler (Bartel, 2009). Uzun kodlamayan RNA'lar ise genetik ve epigenetik değişiklikleri yönlendirerek hücrelerin davranışlarını etkiler (Thong et al., 2009).

10.1.MikroRNA'ların Kanserdeki Rolü

MikroRNA'lar, yaklaşık 22 nükleotidden oluşan küçük RNA molekülleridir ve gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde kritik bir rol oynarlar. Kanser hücrelerinde, miRNA'ların yüksek veya düşük ekspresyonları, tümör progresyonunu ve metastazını yönlendirebilir. Örneğin, kanserli hücrelerde sıkça gözlemlenen bir durum, tümör baskılayıcı miRNA'ların baskılanması ve onkojenik miRNA'ların aşırı ekspresyonudur. Bu değişiklikler, hücre proliferasyonu, apoptoz, invazyon ve metastaz gibi temel hücresel süreçleri doğrudan etkileyebilir (Esquela-Kerscher & Slack, 2006).

Bunun yanında, miRNA'lar kanserin tedaviye direnç gelişiminde de rol oynar. MiRNA'lar, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilere karşı hücrelerin direnç kazanmasına yardımcı olabilir. Örneğin, miR-21 gibi onkojenik miRNA'lar, kanser tedavisi sırasında hücrelerin hayatta kalmasını sağlamak için gen ekspresyonunu düzenler (Krichevsky & Gabriely, 2009). Bu nedenle, miRNA'lar kanser tedavisinde potansiyel biyomarkerler ve tedavi hedefleri olarak önem taşır.

10.2.Uzun Kodlamayan RNA'ların Kanserdeki Rolü

Uzun kodlamayan RNA'lar, protein kodlamayan ancak hücre içi süreçleri düzenleyebilen RNA molekülleridir. LncRNA'lar, gen ekspresyonunu düzenleyen, kromatin yapısını değiştiren, hücresel sinyalleri düzenleyen ve hücre farklanmasını etkileyen geniş bir fonksiyon yelpazesi gösterirler (Rinn & Chang, 2012). Kanser hücrelerinde, bazı lncRNA'lar tümörigenik süreçleri destekleyerek kanserin progresyonunu hızlandırabilir.

Örneğin, **HOTAIR** gibi lncRNA'lar, genetik silinme ve metilasyon gibi epigenetik değişiklikleri yönlendirerek kanserin gelişimini teşvik eder (Gupta et al., 2010). Ayrıca, lncRNA'lar, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve kanser hücrelerinin hayatta kalması gibi temel işlevleri etkileyebilir. LncRNA'lar, kanserin erken teşhisi için biyomarker olarak kullanılabilir ve tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

10.3.MikroRNA ve Uzun Kodlamayan RNA’ların Birlikte Etkisi

MikroRNA'lar ve lncRNA'lar arasındaki etkileşimler, kanserin moleküler mekanizmalarındaki önemli bir boyutu oluşturur. Bu RNA sınıflarının birbirleriyle olan ilişkisi, gen ekspresyonunun daha karmaşık bir şekilde düzenlenmesine yol açar. Örneğin, miRNA'lar, lncRNA'ların hedef gen

ekspresyonunu düzenleyebilirken, lncRNA'lar da miRNA'ların hedef genlerini modüle edebilir (Gao et al., 2017). Bu etkileşimler, kanserin biyolojisini anlamada önemli bir aşama olabilir ve kanser tedavisi için yeni hedefler sunabilir.

11. SONUÇ

Sonuç olarak, kanserin moleküler mekanizması; hücresel proliferasyonun, ölümün ve farklılaşmanın hassas dengesini bozan çok katmanlı genetik ve epigenetik değişiklikleri kapsamaktadır. Proto-onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, DNA tamir yollarındaki bozulmalar ve sinyal iletim ağlarının düzensizliği, hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve tümörleşmeye zemin hazırlar. Bu süreçte DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar, gen ekspresyonunun kalıcı şekilde baskılanmasına neden olarak tümör baskılayıcı genlerin susturulmasında kritik rol oynar. Öte yandan, hücre içi sinyal iletiminde görevli proteinlerin fosforilasyonu gibi post-translasyonel modifikasyonlar, hücresel yanıtların anlık ve dinamik olarak düzenlenmesini sağlar; ancak bu mekanizmalardaki sapmalar, kanser hücrelerinde anormal proliferasyon ve direnç gelişimiyle sonuçlanabilir.

Tüm bu moleküler bozuklukların anlaşılması, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli fırsatlar sunmaktadır. Özellikle epigenetik düzenleyiciler, kinaz inhibitörleri ve immünolojik tedaviler, kanserin alt tiplerine özgü moleküler hedeflere yönelik olarak geliştirilen modern yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Kanserin heterojen doğası göz önünde bulundurulduğunda, bu süreçlerin bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarıyla birlikte değerlendirilmesi, daha etkili ve uzun vadeli tedavi seçeneklerinin önünü açacaktır.

KAYNAKÇA

- Arteaga, C. L., & Engelman, J. A. (2014). ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer cell*, *25*(3), 282-303.
- Aster, J. C., Pear, W. S., & Blacklow, S. C. (2017). The varied roles of notch in cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *12*, 245-275.
- Audia, J. E., & Campbell, R. M. (2016). Histone modifications and cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *8*(4), a019521.
- Barkett, M., & Gilmore, T. D. (1999). Control of apoptosis by Rel/NF-κB transcription factors. *Oncogene*, *18*(49), 6910-6924.
- Bartel, D. P. (2009). MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *cell*, *136*(2), 215-233.
- Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2011). A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications. *Nature Reviews Cancer*, *11*(10), 726-734.
- Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & development*, *16*(1), 6-21.
- Blume-Jensen, P., & Hunter, T. (2001). Oncogenic kinase signalling. *Nature*, *411*(6835), 355-365.
- Catteau, A., Harris, W. H., Xu, C. F., & Solomon, E. (1999). Methylation of the BRCA1 promoter region in sporadic breast and ovarian cancer: correlation with disease characteristics. *Oncogene*, *18*(11), 1957-1965.
- Chang, T. C., Wentzel, E. A., Kent, O. A., Ramachandran, K., Mullendore, M., Lee, K. H., ... & Mendell, J. T. (2007). Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Molecular cell*, *26*(5), 745-752.
- Cedar, H., & Bergman, Y. (2010). Epigenetic silencing during early lineage commitment.
- Dang, C. V. (2012). MYC on the path to cancer. *Cell*, *149*(1), 22-35.
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., ... & Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, *417*(6892), 949-954.
- Dawson, M. A., & Kouzarides, T. (2012). Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *cell*, *150*(1), 12-27.
- Dhillon, A. S., Hagan, S., Rath, O., & Kolch, W. (2007). MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, *26*(22), 3279-3290.
- Eden, A., Gaudet, F., Waghmare, A., & Jaenisch, R. (2003). Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Science*, *300*(5618), 455-455.

- Esteller, M. (2002). CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene*, *21*(35), 5427-5440.
- Esquela-Kerscher, A., & Slack, F. J. (2006). Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. *Nature reviews cancer*, *6*(4), 259-269.
- Feinberg, A. P., & Tycko, B. (2004). The history of cancer epigenetics. *Nature Reviews Cancer*, *4*(2), 143-153.
- Feng, J., Tamaskovic, R., Yang, Z., Brazil, D. P., Merlo, A., Hess, D., & Hemmings, B. A. (2004). Stabilization of Mdm2 via decreased ubiquitination is mediated by protein kinase B/Akt-dependent phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(34), 35510-35517.
- Ferrara, N. (2002). VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nature Reviews Cancer*, *2*(10), 795-803.
- Garcia, B. A., Shabanowitz, J., & Hunt, D. F. (2007). Characterization of histones and their post-translational modifications by mass spectrometry. *Current opinion in chemical biology*, *11*(1), 66-73.
- Gao, Y., Lin, L., Li, T., Yang, J., & Wei, Y. (2017). The role of miRNA-223 in cancer: Function, diagnosis and therapy. *Gene*, *616*, 1-7.
- Gonzalvez, F., & Ashkenazi, A. (2010). New insights into apoptosis signaling by Apo2L/TRAIL. *Oncogene*, *29*(34), 4752-4765.
- Gupta, R. A., Shah, N., Wang, K. C., Kim, J., Horlings, H. M., Wong, D. J., ... & Chang, H. Y. (2010). Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *nature*, *464*(7291), 1071-1076.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, *144*(5), 646-674.
- Hennessy, B. T., Smith, D. L., Ram, P. T., Lu, Y., & Mills, G. B. (2005). Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*, *4*(12), 988-1004.
- Huang, X., You, L., Nepovimova, E., Psotka, M., Malinak, D., Valko, M., ... & Kuca, K. (2023). Inhibitors of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and phosphoinositide 3-kinase-related protein kinase family (PIKK). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *38*(1), 2237209.
- Hunter, T. (2012). Why nature chose phosphate to modify proteins. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *367*(1602), 2513.
- Issa, J. P. J., Ottaviano, Y. L., Celano, P., Hamilton, S. R., Davidson, N. E., & Baylin, S. B. (1994). Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature genetics*, *7*(4), 536-540.
- Jeong, Y. J., Choi, Y., Shin, J. M., Cho, H. J., Kang, J. H., Park, K. K., ... & Chang, Y. C. (2014). Melittin suppresses EGF-induced cell motility and

invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, *68*, 218-225

- Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2002). The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature reviews genetics*, *3*(6), 415-428
- Kaminskas, E., Farrell, A., Abraham, S., Baird, A., Hsieh, L. S., Lee, S. L., ... & Pazdur, R. (2005). Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. *Clinical cancer research*, *11*(10), 3604-3608.
- Kane, M. F., Loda, M., Gaida, G. M., Lipman, J., Mishra, R., Goldman, H., ... & Kolodner, R. (1997). Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer research*, *57*(5), 808-811.
- Kapoor-Vazirani, P., Kagey, J. D., Powell, D. R., & Vertino, P. M. (2008). Role of hMOF-dependent histone H4 lysine 16 acetylation in the maintenance of TMS1/ASC gene activity. *Cancer research*, *68*(16), 6810-6821.
- Kastenhuber, E. R., & Lowe, S. W. (2017). Putting p53 in context. *Cell*, *170*(6), 1062-1078.
- Kaufmann, S. H., & Vaux, D. L. (2003). Alterations in the apoptotic machinery and their potential role in anticancer drug resistance. *Oncogene*, *22*(47), 7414-7430.
- Knudson Jr, A. G. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *68*(4), 820-823.
- Krichevsky, A. M., & Gabriely, G. (2009). miR-21: a small multi-faceted RNA. *Journal of cellular and molecular medicine*, *13*(1), 39-53.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, *128*(4), 693-705.
- Laird, P. W. (2003). The power and the promise of DNA methylation markers. *Nature Reviews Cancer*, *3*(4), 253-266.
- Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *cell*, *149*(2), 274-293.
- Law, J. A., & Jacobsen, S. E. (2010). Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. *Nature Reviews Genetics*, *11*(3), 204-220.
- Li, T., Morgan, M. J., Choksi, S., Zhang, Y., Kim, Y. S., & Liu, Z. G. (2010). MicroRNAs modulate the noncanonical NF-κB pathway by regulating IKKα expression during macrophage differentiation. *Nature immunology*, *11*(9), 799.

- Lord, C. J., & Ashworth, A. (2017). PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, *355*(6330), 1152-1158.
- Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*, *169*(3), 381-405.
- Mendelsohn, J., & Baselga, J. (2006, August). Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. In *Seminars in oncology* (Vol. 33, No. 4, pp. 369-385). WB Saunders.
- Merlo, A., Herman, J. G., Mao, L., Lee, D. J., Gabrielson, E., Burger, P. C., ... & Sidransky, D. (1995). 5′ CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. *Nature medicine*, *1*(7), 686-692.
- Momparler, R. L. (2005, October). Epigenetic therapy of cancer with 5-aza-2′-deoxycytidine (decitabine). In *Seminars in oncology* (Vol. 32, No. 5, pp. 443-451). WB Saunders.
- Pazin, M. J., & Kadonaga, J. T. (1997). SWI2/SNF2 and related proteins: ATP-driven motors that disrupt-protein–DNA interactions?. *Cell*, *88*(6), 737-740.
- Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E., & Bar-Sagi, D. (2011). RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nature Reviews Cancer*, *11*(11), 761-774.
- Rhee, I., Bachman, K. E., Park, B. H., Jair, K. W., Yen, R. W. C., Schuebel, K. E., ... & Vogelstein, B. (2002). DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells. *Nature*, *416*(6880), 552-556.
- Robertson, K. D. (2005). DNA methylation and human disease. *Nature Reviews Genetics*, *6*(8), 597-610.
- Rinn, J. L., & Chang, H. Y. (2012). Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annual review of biochemistry*, *81*(1), 145-166.
- Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., ... & Velculescu, V. E. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*, *304*(5670), 554-554.
- Schlesinger, Y., Straussman, R., Keshet, I., Farkash, S., Hecht, M., Zimmerman, J., ... & Cedar, H. (2007). Polycomb-mediated methylation on Lys27 of histone H3 pre-marks genes for de novo methylation in cancer. *Nature genetics*, *39*(2), 232-236.
- Schoeftner, S., & Blasco, M. A. (2009). A ‘higher order'of telomere regulation: telomere heterochromatin and telomeric RNAs. *The EMBO journal*, *28*(16), 2323.
- Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, *31*(1), 27-36.
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody

against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*, *344*(11), 783-792.

- Tachibana, M., Sugimoto, K., Nozaki, M., Ueda, J., Ohta, T., Ohki, M., ... & Shinkai, Y. (2002). G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes & development*, *16*(14), 1779-1791.
- Tong, A. W., Fulgham, P., Jay, C., Chen, P., Khalil, I., Liu, S., ... & Nemunaitis, J. (2009). MicroRNA profile analysis of human prostate cancers. *Cancer gene therapy*, *16*(3), 206-216.
- Vaux, D. L., & Korsmeyer, S. J. (1999). Cell death in development. *Cell*, *96*(2), 245-254.
- Venkitaraman, A. R. (2002). Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*, *108*(2), 171-182.
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine*, *10*(8), 789-799.
- Vousden, K. H., & Lane, D. P. (2007). p53 in health and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, *8*(4), 275-283.
- Weber, M., Hellmann, I., Stadler, M. B., Ramos, L., Pääbo, S., Rebhan, M., & Schübeler, D. (2007). Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nature genetics*, *39*(4), 457-466.
- Yen, R. W. C., Vertino, P. M., Nelkin, B. D., Yu, J. J., El-Deiry, W., Cumaraswamy, A., ... & Baylin, S. B. (1992). Isolation and characterization of the cDNA encoding human DNA methyltransferase. *Nucleic acids research*, *20*(9), 2287-2291.
- Zhang, J., Yang, P. L., & Gray, N. S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature reviews cancer*, *9*(1), 28-39.

4. Bölüm

Hemşirelik Eğitiminde Biçimlendirici Değerlendirme: Temel Yaklaşımlar ve Önemi

Emine Pınar KETİ[1], Gönül GÜMÜŞ[2]

Özet

Biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin öğrenme süreçlerinin izlenmesi, öğrenme gereksinimlerinin belirlenmesi ve öğretim faaliyetlerinin geliştirilmesi amacıyla değerlendirme sonuçlarının kullanılmasına dayanan bir yaklaşımdır. Hemşirelik eğitiminde teorik bilgi ve becerilerin geliştirilmesinde, öğrenme süreci boyunca gerçekleştirilen değerlendirme ve geri bildirim uygulamaları önemli bir yere sahiptir. Bu yaklaşım, öğrencilerin öğrenme süreçlerine aktif katılımlarını desteklerken eğitimcilerin öğretim faaliyetlerini öğrencilerin gereksinimleri doğrultusunda düzenlemelerine de olanak sağlamaktadır.

Bu kitap bölümünde, biçimlendirici değerlendirmenin kavramsal temelleri, tarihsel gelişimi, temel stratejileri ve hemşirelik eğitimindeki önemi güncel literatür doğrultusunda ele alınmaktadır. Bu doğrultuda, öğrenme hedeflerinin belirlenmesi, geri bildirim süreçleri ve öğrencilerin değerlendirmeye aktif katılımı biçimlendirici değerlendirmenin temel stratejileri çerçevesinde incelenmektedir. Ayrıca biçimlendirici değerlendirmenin bilişsel, psikomotor ve duyuşsal öğrenme alanlarına katkıları ile teorik derslerde, beceri laboratuvarlarında, simülasyon ve klinik uygulama ortamlarında kullanımına yer verilmektedir. Hemşirelik eğitimindeki uygulama alanlarının yanı sıra biçimlendirici değerlendirmenin uygulanmasını etkileyen faktörler ve karşılaşılan güçlükler üzerinde de durulmaktadır.

Sonuç olarak, biçimlendirici değerlendirmenin hemşirelik eğitiminde etkili biçimde kullanılabilmesi için öğrenme hedefleriyle uyumlu olarak planlanması, öğrencilerin değerlendirme sürecine aktif katılımının desteklenmesi ve değerlendirme sonuçlarının öğretim faaliyetlerinin geliştirilmesinde kullanılması önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik eğitimi, biçimlendirici değerlendirme, geri bildirim, öz düzenlemeli öğrenme

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi SHMYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kırıkkale, Türkiye ORCID: 0000-0003-0120-4796

[2] Öğr. Gör. Dr., Kırıkkale Üniversitesi SHMYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kırıkkale, Türkiye ORCID: 0000-0002-9555-8618

Abstract

Formative assessment is an approach based on the use of assessment results to monitor students' learning processes, identify their learning needs, and improve teaching activities. Assessment and feedback practices implemented throughout the learning process play an important role in developing theoretical knowledge and skills in nursing education. This approach supports students' active participation in their learning processes while enabling educators to adapt their teaching activities according to students' learning needs.

This book chapter discusses the conceptual foundations, historical development, key strategies, and importance of formative assessment in nursing education in light of current literature. Accordingly, the clarification of learning goals, feedback processes, and students' active engagement in assessment are examined within the framework of key formative assessment strategies. In addition, the chapter addresses the contributions of formative assessment to cognitive, psychomotor, and affective learning domains, as well as its application in theoretical courses, skills laboratories, simulation-based learning, and clinical practice settings. Alongside its areas of application in nursing education, the factors influencing the implementation of formative assessment and the challenges encountered in practice are also discussed.

In conclusion, the effective use of formative assessment in nursing education requires alignment with learning objectives, active student engagement in the assessment process, and the use of assessment results to improve teaching and learning activities.

Keywords: Nursing education, formative assessment, feedback, self-regulated learning.

Giriş

Eğitimde ölçme ve değerlendirme, öğretim faaliyetlerinin etkililiğinin belirlenmesi, öğrencilerin öğrenme gereksinimlerinin saptanması ve öğrenme süreçlerinin geliştirilmesi açısından önemli bir işleve sahiptir (Wiliam, 2011; Yılmaz, 2017). Bir eğitim programının etkililiğini belirlemek, öğrencilerin gelişimini izlemek, gelecekteki mesleki ihtiyaçlara uyum sağlamak ve sunulan eğitimin kalitesini sürekli kılmak ancak sistematik bir değerlendirme süreciyle mümkündür (Çonoğlu vd., 2022). Geleneksel değerlendirme uygulamalarında, öğrencilerin öğretim süreci sonunda ulaştıkları başarı düzeyini belirlemeye odaklanan düzey belirleyici değerlendirmenin ön planda olduğu görülmektedir (Koh, 2008; Yılmaz, 2017). Bununla birlikte, öğrenmenin yalnızca süreç sonunda değerlendirilmesi, öğrencilerin öğrenme sırasında karşılaştıkları güçlüklerin zamanında belirlenmesi ve giderilmesi açısından sınırlılıklar taşıyabilmektedir. Bu nedenle öğrenme sürecinde elde edilen değerlendirme bilgilerinin, öğretim faaliyetlerini düzenlemek ve öğrencilerin öğrenmelerini desteklemek amacıyla kullanılması önem kazanmaktadır (Black & Wiliam, 1998; Morris vd., 2021).

Biçimlendirici değerlendirme, öğrenme süreci boyunca öğrencilerin mevcut bilgi ve beceri düzeylerine ilişkin kanıtların elde edilmesini ve bu kanıtların öğrenme ve öğretim faaliyetlerini geliştirmek amacıyla kullanılmasını içeren bir değerlendirme yaklaşımıdır (Black & Wiliam, 1998; Wiliam, 2011). Bu yaklaşımda öğrencilerin öğrenme gereksinimlerinin ve gelişime açık yönlerinin belirlenmesi, geri bildirim sunulması ve elde edilen bilgiler doğrultusunda öğrenme ve öğretim faaliyetlerinin düzenlenmesi önem taşımaktadır (Nicol & Macfarlane-Dick, 2006; Sadler, 1989). Biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin öğrenme süreçlerine aktif katılımlarını destekleyerek kendi gelişimlerini izlemelerine ve öğrenme stratejilerini düzenlemelerine katkı sağlayabilmektedir (Nicol & Macfarlane-Dick, 2006).

Hemşirelik eğitimi, teorik bilginin yanı sıra klinik becerilerin, klinik karar verme ve iletişim becerilerinin, etik duyarlılığın ve mesleki yeterliliklerin geliştirilmesini gerektiren çok boyutlu bir süreçtir (Karataş et al., 2025; Nursing and Midwifery Council, 2018). Bu süreçte teorik eğitim, beceri laboratuvarları, simülasyon ve klinik uygulamalar, öğrencilerin bilgi ve becerilerini geliştirmelerine yönelik birbirini tamamlayan öğrenme ortamları sunmaktadır (Shin vd., 2026). Hemşirelik eğitiminde bilgi ve becerilerin geliştirilmesinin yanı sıra öğrencilerin klinik performanslarını değerlendirebilmelerinin de önemli olması, öğrenme süreci boyunca değerlendirme ve geri bildirimin kullanılmasını gerekli kılmaktadır (Henderson vd., 2023; Kokkiz vd., 2024; Say vd., 2022). Bu doğrultuda biçimlendirici değerlendirme ve geri bildirim uygulamalarının

hemşirelik eğitimine bütünleştirilmesi, öğrencilerin öğrenme süreçlerinin desteklenmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu kitap bölümünün amacı, biçimlendirici değerlendirmenin kavramsal temellerini açıklamak ve hemşirelik eğitimindeki önemini öğrenme ve öğretim süreçleri bağlamında literatür doğrultusunda ele almaktır. Bu kapsamda biçimlendirici değerlendirmenin tanımı, tarihsel gelişimi ve temel ilkeleri, öğrenci öğrenmesine ve mesleki yeterliliklerin gelişimine katkıları, hemşirelik eğitimindeki uygulama alanları ve uygulanmasında karşılaşılan güçlükler incelenecektir.

2. Biçimlendirici Değerlendirmenin Tanımı ve Tarihsel Gelişimi

2.1. Biçimlendirici Değerlendirmenin Tanımı ve Kavramsal Çerçevesi

Biçimlendirici değerlendirmenin kavramsal çerçevesinde, öğrenci öğrenmesine ilişkin kanıtların elde edilmesi kadar bu kanıtların yorumlanması ve öğretim kararlarına yansıtılması da önem taşımaktadır (Black & Wiliam, 1998). Schildkamp ve arkadaşları (2020), farklı kavramsal yaklaşımların ortak özelliğinin, öğrenci öğrenmesine ilişkin bu verilerin toplanması ve öğrenmeyi yönlendirmek amacıyla kullanılması olduğunu vurgulamaktadır. Bu doğrultuda biçimlendirici değerlendirmenin ayırt edici özelliği, belirli bir değerlendirme aracının kullanılması değil, değerlendirmeden elde edilen bilgilerin öğrenme sürecinin geliştirilmesinde işlevsel hâle getirilmesidir (Wiliam, 2011).

Biçimlendirici değerlendirmede geri bildirim, öğrenme sürecinin desteklenmesinde önemli bir yere sahiptir. Ancak geri bildirimin sağlanması tek başına yeterli olmayıp öğrencilerin bu bilgileri kendi öğrenmelerini geliştirmek amacıyla kullanabilmeleri de önem taşımaktadır(Nicol & Macfarlane-Dick, 2006; Sadler, 1989). Sadler'a (1989) göre öğrencinin kendisinden beklenen performans düzeyini anlaması, mevcut durumunu bu düzeyle karşılaştırabilmesi ve aradaki farkı azaltmaya yönelik adımlar atabilmesi, geri bildirimin biçimlendirici işlevi açısından temel koşullardır. Nicol ve Macfarlane-Dick (2006) ise geri bildirimi öz düzenlemeli öğrenmeyle ilişkilendirerek öğrencilerin kendi öğrenmelerini izlemelerinin, değerlendirmelerinin ve öğrenme süreçlerine yönelik kararlar almalarının önemini ortaya koymuşlardır.

Biçimlendirici değerlendirme, öğrenme için değerlendirme anlayışıyla yakından ilişkilidir (Wiliam, 2011). Öğrenmenin değerlendirilmesi, belirli bir öğrenme süreci sonunda ulaşılan düzeyin belirlenmesine odaklanırken, öğrenme için değerlendirme, değerlendirmeden elde edilen bilgilerin öğrenmeyi desteklemek amacıyla kullanılmasını ön plana çıkarmaktadır(Wiliam, 2011). Dolayısıyla biçimlendirici değerlendirme, hem öğrencilerin öğrenmelerini

destekleyen hem de eğitimcilerin öğretim kararlarına yön veren bir süreç olarak ele alınmaktadır (Schildkamp vd., 2020).

Biçimlendirici değerlendirme uygulamaları, önceden planlanmış ve yapılandırılmış etkinlikler aracılığıyla gerçekleştirilebildiği gibi öğretim sürecinde ortaya çıkan etkileşimler yoluyla da yürütülebilmektedir. Biçimsel değerlendirme uygulamaları, planlı kısa sınavlar ve yapılandırılmış değerlendirme etkinliklerini kapsarken, biçimsel olmayan uygulamalar, sınıf içi soru-cevap, tartışma ve öğretim sırasında gerçekleştirilen gözlemler gibi etkileşimleri içermektedir (Lajane vd., 2020). Bu etkinliklerin biçimlendirici değerlendirme olarak işlev görmesi, elde edilen bilgilerin öğrenmenin desteklenmesi ve gerektiğinde öğretimin düzenlenmesi amacıyla kullanılmasına bağlıdır (Schildkamp vd., 2020; Wiliam, 2011).

2.2. Biçimlendirici Değerlendirmenin Tarihsel Gelişimi

Biçimlendirici değerlendirme kavramı, başlangıçta eğitim programlarının değerlendirilmesi amacıyla ortaya çıkmış ve zaman içerisinde sınıf içi öğretim süreçlerini ve öğrenci öğrenmesini kapsayacak biçimde genişletilmiştir. Biçimlendirici ve özetleyici değerlendirme ayrımının tarihsel kökeni, Michael Scriven'ın 1966 yılında program değerlendirmesi alanında ortaya koyduğu kavramsal ayrıma dayanmaktadır. Bu ayrımda değerlendirme, bir programın geliştirilmesi sürecinde iyileştirmeye yönelik bilgi sağlama ve programın sonunda ulaşılan sonuçları belirleme işlevleri bakımından ele alınmıştır. Başlangıçta program değerlendirmesiyle ilişkili olan bu ayrım, daha sonraki yıllarda öğrenci öğrenmesinin değerlendirilmesi bağlamında geliştirilmiştir (Wiliam, 2011).

Biçimlendirici değerlendirmenin öğrenci öğrenmesiyle ilişkilendirilmesinde Benjamin Bloom'un tam öğrenme yaklaşımı önemli bir yere sahiptir. Bloom (1968), öğrencilerin öğrenme düzeylerindeki farklılıkların öğretim sürecinde sunulan öğrenme olanaklarıyla ilişkili olduğunu vurgulamakta ve öğrenme gereksinimlerine uygun öğretim düzenlemelerinin önemini ele almaktadır. Tam öğrenme yaklaşımında öğrencilerin öğrenme düzeylerinin belirlenmesi, öğrenme güçlüklerine ilişkin geri bildirim sağlanması ve gerektiğinde ek öğretim olanaklarının sunulması temel unsurlar arasında yer almaktadır (Bloom, 1968). Bloom, Hastings ve Madaus (1971) ise biçimlendirici ve özetleyici değerlendirmeyi öğrenci öğrenmesinin değerlendirilmesi bağlamında kapsamlı biçimde ele almışlardır. Bu gelişmeler, değerlendirmenin yalnızca öğrenme sonunda ulaşılan başarı düzeyinin belirlenmesi için değil, öğrenme sürecinin geliştirilmesi amacıyla da kullanılmasına yönelik anlayışın gelişimine katkı sağlamaktadır.

Biçimlendirici değerlendirmenin kavramsal gelişiminde Sadler'ın (1989) çalışması önemli bir aşamayı oluşturmaktadır. Sadler, biçimlendirici değerlendirmenin yalnızca öğrencinin performansına ilişkin bilgi verilmesiyle sınırlı olmadığını, öğrencinin bu bilgileri performansını geliştirmek amacıyla kullanabilmesinin de gerekli olduğunu vurgulamıştır. Bu çerçevede öğrencinin hedeflenen performans standardını anlaması, mevcut düzeyini değerlendirebilmesi ve iki düzey arasındaki farklılığı azaltmaya yönelik eylemlerde bulunabilmesi önem taşımaktadır (Sadler, 1989). Bu yaklaşım, sonraki yıllarda biçimlendirici değerlendirme ve geri bildirimin öz düzenlemeli öğrenmeyle ilişkilendirilmesine kuramsal bir dayanak oluşturmaktadır (Nicol & Macfarlane-Dick, 2006).

Black ve Wiliam'ın (1998) "Assessment and Classroom Learning" başlıklı kapsamlı literatür incelemesi, biçimlendirici değerlendirmenin sınıf içi öğrenmeye katkılarına ilişkin araştırmaları bir araya getirerek alanın gelişimine önemli katkılar sunmaktadır. Araştırmacılar, biçimlendirici değerlendirme uygulamalarının öğrenci öğrenmesini geliştirme potansiyelini ortaya koymakta ve geri bildirim ile sınıf içi değerlendirme uygulamalarının niteliğine dikkat çekmektedir. Sonraki yıllarda biçimlendirici değerlendirmenin, öğrenmeye ilişkin kanıtların eğitimciler, öğrenciler ve akranlar tarafından kullanıldığı daha kapsamlı bir pedagojik çerçevede ele alındığı görülmektedir (Black & Wiliam, 2009; Wiliam, 2011). 2000'li yıllardan itibaren biçimlendirici değerlendirmeye yönelik bilimsel araştırmaların sayısı belirgin bir artış göstermektedir. Doruk'un (2026) 2000–2024 yılları arasında yayımlanan araştırmaları incelediği bibliyometrik analizinde, biçimlendirici değerlendirmeyle ilişkili yayın sayısının 2000 yılında 11 iken 2023 yılında 375'e yükseldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada araştırmaların geri bildirim, değerlendirme okuryazarlığı, öz düzenlemeli öğrenme ve teknoloji destekli değerlendirme gibi temalar etrafında geliştiği belirlenmiştir (Doruk, 2026). Teknolojik gelişmelerle birlikte biçimlendirici değerlendirme süreçlerinde çevrim içi platformların yaygın olarak kullanıldığı, özellikle 2020 sonrasında mobil uygulamaların ve uygulamalı eğitim ortamlarında beceri değerlendirmesine yönelik çalışmaların artış gösterdiği, öğrencilerin ise teknoloji destekli değerlendirme ve geri bildirim uygulamalarına ilişkin genel olarak olumlu görüşler bildirdiği görülmektedir (Shin vd., 2026; Yılmaz, 2017). Ayrıca geri bildirim süreçlerinde eğitimciler ve akranların yanı sıra yapay zekâ temelli sistemler dâhil insan dışı araçların da kullanıldığı vurgulanmaktadır (Shin vd., 2026). Bu gelişmeler, biçimlendirici değerlendirmenin öğrenmeyi destekleme amacı korunurken değerlendirme ve geri bildirim süreçlerinde kullanılan araçların çeşitlendiğini göstermektedir.

3. Biçimlendirici Değerlendirmenin Kuramsal Çerçevesi ve Temel Stratejileri

3.1. Biçimlendirici Değerlendirmenin Temel Stratejileri

Wiliam ve Thompson (2007), biçimlendirici değerlendirmenin işleyişini beş temel stratejiye dayalı bir model çerçevesinde ele almışlardır. Bu model, öğrenme sürecine ilişkin üç temel soru üzerine yapılandırılmıştır: Öğrenci nereye ulaşmayı hedeflemektedir, mevcut öğrenme düzeyi nedir ve hedeflenen düzeye nasıl ulaşabilir? Bu sorular doğrultusunda biçimlendirici değerlendirme beş temel stratejiyle açıklanmaktadır (Wiliam & Thompson, 2007) .

İlk strateji, öğrenme hedeflerinin ve başarı ölçütlerinin açıklığa kavuşturulması ve paylaşılmasıdır. Bu strateji kapsamında öğrencilerin kendilerinden beklenen öğrenme hedeflerini ve başarı ölçütlerini anlamaları önem taşımaktadır. İkinci strateji, öğrencilerin öğrenmelerine ilişkin kanıtların ortaya çıkarılmasını sağlayan etkili sınıf içi tartışmaların, soruların ve öğrenme görevlerinin tasarlanmasıdır. Bu doğrultuda eğitimciler, öğrencilerin öğrenme durumlarını belirlemek amacıyla farklı soru ve etkinliklerden yararlanabilirler. Üçüncü strateji, öğrencilerin öğrenmelerini ilerleten geri bildirimlerin sağlanmasıdır. Bu stratejide geri bildirim, öğrencilerin mevcut performansları ile hedeflenen performans arasındaki farklılıkları belirlemelerine ve öğrenmelerini geliştirmeye yönelik adımlar atmalarına yardımcı olacak şekilde ele alınmaktadır. Dördüncü strateji, öğrencilerin birbirleri için öğrenme kaynakları olarak etkinleştirilmesidir. Akran değerlendirmesi ve akranlar arasında geri bildirim paylaşımı, bu strateji kapsamında değerlendirilebilecek uygulamalardır. Beşinci strateji ise öğrencilerin kendi öğrenmelerinin sorumluluğunu üstlenen bireyler olarak etkinleştirilmesidir (Black & Wiliam, 2009; Wiliam & Thompson, 2007).

Bu stratejiler, biçimlendirici değerlendirmede öğrenme hedeflerinin, öğrenmeye ilişkin kanıtların, geri bildirimin ve öğrenci katılımının birbirini tamamlayan unsurlar olduğunu ortaya koymaktadır (Black & Wiliam, 2009). Söz konusu stratejiler, hemşirelik eğitiminde biçimlendirici değerlendirme uygulamalarının incelenmesinde de kuramsal bir çerçeve sunmaktadır (Lajane vd., 2020).

3.2. Geri Bildirim ve Öz Düzenlemeli Öğrenme

Geri bildirim, biçimlendirici değerlendirmenin temel bileşenlerinden biridir (Koh, 2008; Morris vd., 2021). Öğrencilerin mevcut performansları ile öğrenme hedefleri arasındaki farklılıkları belirlemelerine ve geliştirilmesi gereken alanları fark etmelerine yardımcı olmaktadır (Nicol & Macfarlane-Dick, 2006; Sadler, 1989). Bununla birlikte geri bildirimin işlevi, öğrenciye yalnızca yanıtlarının doğru veya yanlış olduğunu bildirmekle sınırlı değildir. Öğrencinin öğrenmesini

nasıl geliştirebileceğine ilişkin bilgi sunması ve sonraki öğrenme faaliyetlerine yön vermesi de önem taşımaktadır (Koh, 2008; Morris vd., 2021). Bu çerçevede geri bildirim, yalnızca eğitimciden öğrenciye yönelen bir bilgi aktarımı değil, öğrencinin kendi öğrenme durumunu anlamasına ve performansını geliştirmeye yönelik kararlar almasına katkı sağlayan bir süreç olarak değerlendirilmektedir.

Nicol ve Macfarlane-Dick (2006), biçimlendirici değerlendirme ve geri bildirimi öz düzenlemeli öğrenmeyle ilişkilendirerek öğrencilerin kendi öğrenmelerini yönetmelerini destekleyen bir kuramsal model ortaya koymuşlardır. Öz düzenlemeli öğrenme, öğrencilerin öğrenme hedeflerini belirlemelerini, öğrenme süreçlerini izlemelerini ve kendi performanslarını değerlendirmelerini içermektedir. Bu modelde geri bildirim, öğrencilerin yalnızca dışarıdan bilgi aldıkları bir uygulama olarak değil, kendi performanslarına ilişkin değerlendirmeler yapmalarını ve öğrenmelerini düzenlemelerini destekleyen bir süreç olarak ele alınmaktadır (Nicol & Macfarlane-Dick, 2006).

Bununla birlikte geri bildirimin öğrenme üzerindeki etkisi, uygulanma biçimine ve öğrenme bağlamına göre farklılık gösterebilmektedir. Morris ve arkadaşlarının (2021) yükseköğretimde biçimlendirici değerlendirme ve geri bildirime ilişkin deneysel araştırmaları inceledikleri sistematik derlemede, düşük riskli kısa sınavların öğrenmeyi destekleme açısından umut verici olduğu, akran ve eğitimci geri bildirimlerinin ise uygulama özelliklerine bağlı olarak yarar sağlayabildiği bildirilmiştir. Aynı derlemede, yükseköğretimde geri bildirim uygulamalarının etkililiğine ilişkin güçlü nedensel kanıtların henüz sınırlı olduğu da vurgulanmıştır. Bu bulgular, geri bildirimin etkililiğinin uygulama özellikleri ve öğrenme bağlamıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir (Morris vd., 2021).

3.3. Öğrencinin Aktif Katılımı ve Değerlendirme Yargısı

Öz değerlendirme, öğrencilerin kendi performanslarını öğrenme hedefleri ve başarı ölçütleri doğrultusunda değerlendirmelerine olanak sağlayan bir uygulamadır (Nicol & Macfarlane-Dick, 2006). Akran değerlendirmesi ise öğrencilerin birbirlerinin çalışmalarını değerlendirmeleri ve geri bildirim paylaşmaları yoluyla öğrenme sürecine katılımlarını desteklemektedir (Black & Wiliam, 2009; Nicol & Macfarlane-Dick, 2006). Bu uygulamalar, öğrencilerin yalnızca değerlendirme sonuçlarını alan bireyler olmalarının ötesinde, performansın niteliğine ilişkin değerlendirmeler yaparak öğrenme sürecinde aktif rol üstlenmelerine olanak sağlamaktadır (Tai vd., 2018).

Öğrencinin değerlendirme sürecine aktif katılımıyla ilişkili kavramlardan biri de değerlendirme yargısıdır (evaluative judgement). Değerlendirme yargısı,

öğrencilerin kendi çalışmalarının ve başkalarının çalışmalarının niteliğine ilişkin karar verebilme kapasitesini ifade etmektedir (Tai vd., 2018). Bu beceri, kaliteli bir performansın özelliklerini ayırt edebilmeyi ve performansı belirlenen ölçütler doğrultusunda değerlendirebilmeyi kapsamaktadır. Öz değerlendirme ve akran değerlendirmesi gibi uygulamalar, öğrencilerin farklı performans örneklerini incelemelerine, değerlendirme ölçütlerini kullanmalarına ve kendi çalışmalarını bu ölçütler doğrultusunda gözden geçirmelerine fırsat sunarak değerlendirme yargısının geliştirilmesini destekleyebilmektedir (Tai vd., 2018).

Hemşirelik eğitiminde değerlendirme yargısının geliştirilmesi, özellikle klinik uygulamalarda öğrencilerin kendi performanslarını değerlendirebilmeleri açısından önem taşımaktadır. Henderson ve arkadaşlarının (2023) kapsam derlemesinde, hemşirelik öğrencilerinin değerlendirme yargısını geliştirmeye yönelik uygulamalarda geri bildirim ve kaliteli performansın özelliklerini tanıma üzerinde durulduğu, ancak öğrencilerin kendi performanslarını beklenen standartlarla karşılaştırmalarını destekleyen uygulamaların daha sınırlı olduğu ortaya konulmuştur. Bu bulgular, hemşirelik eğitiminde öğrencilerin yalnızca geri bildirim almalarının değil, performanslarını değerlendirme ölçütleri doğrultusunda karşılaştırmalarına ve değerlendirmelerine olanak sağlayan öğrenme fırsatlarının da önemini ortaya koymaktadır (Henderson vd., 2023) .

4. Hemşirelik Eğitiminde Biçimlendirici Değerlendirmenin Yararları

Biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin öğrenme süreçlerinin desteklenmesi ve öğrenme çıktılarının geliştirilmesi açısından önemli yararlar sunmaktadır (Black & Wiliam, 1998; Morris vd., 2021). Hemşirelik eğitiminde biçimlendirici değerlendirmenin yararları, bilişsel, psikomotor ve duyuşsal öğrenme alanları açısından ele alınabilir. Bu kapsamda gerçekleştirilen araştırmalar, biçimlendirici değerlendirme uygulamalarının öğrencilerin bilgi ve beceri kazanımlarını desteklediğini ve bazı duyuşsal öğrenme çıktıları üzerinde olumlu sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir (Kokkiz vd., 2024; Liu vd., 2025; Msosa vd., 2021).

Bilişsel açıdan biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin mevcut bilgi düzeylerini gözden geçirmelerini, öğrenme eksikliklerini fark etmelerini ve bilgilerini geliştirmelerini desteklemektedir (Morris vd., 2021; Nicol & Macfarlane-Dick, 2006). Hemşirelik eğitiminde gerçekleştirilen araştırmalar, geri bildirim temelli değerlendirme uygulamalarının bilgi kazanımına ilişkin farklı sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir. Nitekim ciddi oyunlarda kullanılan sonuç odaklı geri bildirimin bilgi kazanımı üzerinde olumlu etkileri bildirilirken, yapılandırılmış biçimlendirici değerlendirmenin bilgi puanları açısından geleneksel değerlendirmeye göre anlamlı bir üstünlük sağlamadığı

araştırmalar da bulunmaktadır (Kokkiz vd., 2024; Liu vd., 2025). Bu bulgular, biçimlendirici değerlendirmenin bilişsel öğrenmeye katkısının kullanılan değerlendirme yaklaşımına ve öğrenme ortamının özelliklerine göre farklılaştığını göstermektedir.

Psikomotor öğrenme açısından biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin uygulamalı becerilerini geliştirmelerini ve beceri performanslarına ilişkin gelişim gereksinimlerini belirlemelerini desteklemektedir. Hemşirelik öğrencileriyle yürütülen araştırmalarda, yapılandırılmış biçimlendirici değerlendirme uygulamaları sonrasında beceri performansında gelişmeler bildirilmiş, bazı çalışmalarda bu gelişmelerin geleneksel değerlendirme uygulamalarına kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Kokkiz vd., 2024; Msosa vd., 2021). Benzer şekilde dijital öğrenme ortamlarında sunulan geri bildirimin hemşirelik becerilerinin kazanımını desteklediği bildirilmektedir (Liu vd., 2025). Bu bulgular, biçimlendirici değerlendirmenin uygulamalı becerilerin geliştirilmesindeki önemini ortaya koymaktadır.

Biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin klinik yeterliklerinin gelişim süreci içerisinde izlenmesi ve bireysel öğrenme gereksinimlerinin belirlenmesi açısından da önem taşımaktadır. Klinik yeterliklerin değerlendirilmesine ilişkin literatürde, açık değerlendirme ölçütleri, bireyselleştirilmiş geri bildirim ve öğrencilerin kendi uygulamalarını değerlendirmelerine fırsat verilmesi, öğrenmeyi destekleyen unsurlar arasında ele alınmaktadır (Immonen vd., 2019). Bu doğrultuda biçimlendirici değerlendirme, klinik performansın yalnızca belirli bir zamanda ölçülmesi yerine öğrencinin gelişiminin süreç boyunca izlenmesini ve değerlendirilmesini desteklemektedir.

Duyuşsal öğrenme alanında ise biçimlendirici değerlendirmenin sınav kaygısı, öğrenme motivasyonu ve öz yeterlik algısı açısından olumlu sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. Hemşirelik öğrencileriyle gerçekleştirilen araştırmalarda, biçimlendirici değerlendirme uygulamalarının sınav kaygısının azalması ve bazı klinik becerilere ilişkin öz yeterlik algısının gelişmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kokkiz vd., 2024; Piroozmanesh & Imanipour, 2018). Bunun yanında ciddi oyunlarda kullanılan geri bildirim uygulamalarının öğrenme motivasyonunu desteklediğine ilişkin bulgular bulunmakla birlikte, bu alandaki kanıtların kesinlik düzeyi sınırlıdır (Liu vd., 2025). Bu sonuçlar, biçimlendirici değerlendirmenin duyuşsal öğrenme çıktıları üzerindeki etkilerinin kullanılan yönteme ve değerlendirilen değişkene göre farklılaştığını göstermektedir.

5. Hemşirelik Eğitiminde Biçimlendirici Değerlendirmenin Uygulama Alanları

Biçimlendirici değerlendirme, hemşirelik eğitiminde teorik derslerden beceri laboratuvarlarına, simülasyon ortamlarından klinik uygulamalara kadar farklı öğrenme ortamlarında kullanılmaktadır. Değerlendirme yöntemleri, öğrenme ortamının özelliklerine ve kazandırılması hedeflenen yeterliklere göre farklılık göstermektedir (Immonen vd., 2019; Shin vd., 2026).

Teorik derslerde biçimlendirici değerlendirme, kısa sınavlar, sınıf içi soru-cevap etkinlikleri, tartışmalar, öz değerlendirme ve akran değerlendirmesi gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Bu uygulamalarda öğrencilerin yanıtları ve değerlendirme sonuçları, öğrenme durumlarının belirlenmesi ve sonraki öğretim etkinliklerinin planlanması amacıyla kullanılmaktadır. Hemşirelik eğitiminde teknoloji destekli biçimlendirici değerlendirmeye ilişkin araştırmalarda, kısa sınavlar ve sınıf içi testlerin yaygın kullanılan yöntemler arasında yer aldığı bildirilmektedir (Shin vd., 2026).

Beceri laboratuvarlarında biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin hemşirelik girişimlerini uygulama süreçlerinde gerçekleştirilen yapılandırılmış gözlem ve değerlendirme etkinlikleriyle yürütülmektedir. Bu kapsamda beceri kontrol listeleri, doğrudan performans gözlemi, öz değerlendirme, akran değerlendirmesi ve eğitimci geri bildirimi kullanılabilmektedir (Kokkiz vd., 2024; Msosa vd., 2021). Simülasyon temelli eğitimde biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin klinik durumları temsil eden senaryolardaki performanslarının gözlenmesi ve uygulamalarına ilişkin geri bildirim verilmesi yoluyla gerçekleştirilebilmektedir. Özellikle dijital simülasyonlar ve ciddi oyunlarda öğrencilerin yanıtlarına, kararlarına veya uygulama sonuçlarına yönelik anlık ve sonuç odaklı geri bildirim mekanizmalarından yararlanılmaktadır (Liu vd., 2025; Shin vd., 2026).

Klinik eğitimde biçimlendirici değerlendirme, öğrencilerin gerçek hasta bakım ortamlarındaki performanslarının izlenmesi ve öğrenme gereksinimlerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Doğrudan gözlem, yapılandırılmış klinik değerlendirme formları ve bireysel geri bildirim görüşmeleri bu süreçte kullanılabilecek yöntemler arasındadır. Ayrıca açık değerlendirme ölçütlerinin kullanılması ve öğrencilere kendi uygulamaları üzerinde düşünme fırsatı verilmesi, klinik yeterliklerin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (Immonen vd., 2019). Klinik performansın değerlendirilmesinde farklı değerlendiricilerin görüşlerinden yararlanılması da mümkündür. Bu kapsamda 360 derece değerlendirme, öğrencinin veya sağlık profesyonelinin performansına ilişkin birden fazla kaynaktan geri bildirim elde edilmesine dayanan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımın özellikle iletişim becerileri gibi mesleki yeterliklerin

değerlendirilmesinde kullanıldığı bildirilmektedir (Bayzat & Sarmasoğlu Kilikçier, 2021).

Dijital teknolojiler, biçimlendirici değerlendirme ve geri bildirim süreçlerinde çevrim içi kısa sınavlar, oyunlaştırılmış araçlar, mobil uygulamalar ve otomatik geri bildirim sistemlerinin kullanımına olanak sağlamaktadır (Özaras Öz & Ordu, 2021; Shin vd., 2026). Yapay zekâ tabanlı uygulamalar da geri bildirim süreçlerinde kullanılmaya başlanmakla birlikte, bu sistemlerin eğitimsel uygunluğunun ve ürettikleri geri bildirimlerin doğruluğunun eğitimciler tarafından değerlendirilmesi önem taşımaktadır(Arslan & Arslan, 2025; Shin vd., 2026).

6. Biçimlendirici Değerlendirmenin Uygulanmasını Etkileyen Faktörler ve Karşılaşılan Güçlükler

Biçimlendirici değerlendirmenin etkili biçimde uygulanmasında eğitimcilerin bilgi, beceri ve tutumlarının yanı sıra eğitim ortamının özellikleri de önem taşımaktadır. Schildkamp ve arkadaşları (2020), biçimlendirici değerlendirme uygulamalarını etkileyen ön koşulları bilgi ve beceriler, psikolojik faktörler ve sosyal faktörler olmak üzere üç grupta ele almaktadır. Hemşirelik eğitiminde de eğitimcilerin değerlendirmeye yönelik yeterlikleri, değerlendirme sonuçlarını öğretim sürecinde kullanma yaklaşımları ve uygulama koşulları bu süreci etkileyen unsurlar arasında yer almaktadır (Lajane vd., 2020).

Biçimlendirici değerlendirmenin uygulanmasında karşılaşılan güçlükler arasında, değerlendirme sonuçlarının öğretim sürecinin düzenlenmesinde yeterince kullanılmaması öne çıkmaktadır(Lajane vd., 2020). Bunun yanı sıra öğrencilerin öğrenme süreçlerinin izlenmesi, performanslarının değerlendirilmesi ve bireyselleştirilmiş geri bildirim verilmesi eğitimciler açısından zaman ve emek gerektirmektedir. Hemşirelik eğitiminde gerçekleştirilen araştırmalarda da zaman yetersizliği, uygulamada karşılaşılan güçlükler arasında bildirilmektedir (Lajane vd., 2020; Shin vd., 2026).

Geri bildirimin niteliği ve öğrenciler tarafından kullanılabilirliği de uygulamada güçlük oluşturabilmektedir. Geri bildirimin yeterince açık ve anlaşılır olmaması veya öğrencilerin aldıkları geri bildirimi sonraki öğrenme faaliyetlerinde kullanamamaları, biçimlendirici değerlendirmenin öğrenmeyi destekleyici işlevini sınırlandırabilmektedir (Koh, 2008; Morris vd., 2021). Öğrencilerin kendi performanslarını belirlenen ölçütler doğrultusunda değerlendirmelerine ve farklı geri bildirimlerle karşılaştırmalarına yönelik fırsatların sınırlı olması da değerlendirme yargılarının geliştirilmesini güçleştirmektedir (Henderson vd., 2023).

Teknoloji destekli biçimlendirici değerlendirme uygulamalarında ise teknik sorunlar, dijital yeterliklerin sınırlılığı ve zaman yetersizliği öne çıkmaktadır. Hemşirelik eğitimcileriyle gerçekleştirilen araştırmalarda, dijital okuryazarlık eksikliği ve teknolojik araçların kullanımına ilişkin güçlüklerin bu uygulamaları sınırlandırdığı bildirilmektedir (Shin vd., 2026).

7. Sonuç ve Öneriler

7.1. Sonuç

Biçimlendirici değerlendirme, hemşirelik eğitiminde öğrencilerin öğrenme süreçlerindeki gelişimlerinin izlenmesi ve desteklenmesi açısından önemli bir yere sahiptir. Teorik ve uygulamalı eğitim ortamlarında kullanılabilmesi, öğrenme gereksinimlerinin belirlenmesine ve değerlendirme sonuçlarının öğretim süreçlerinin geliştirilmesinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Hemşirelik eğitiminde gerçekleştirilen araştırmalar, biçimlendirici değerlendirmenin özellikle psikomotor becerilerin geliştirilmesinde olumlu sonuçlar ortaya koyduğunu, bilgi kazanımı ve duyuşsal öğrenme çıktıları üzerindeki etkilerinin ise kullanılan yöntemlere göre farklılaştığını göstermektedir (Kokkiz vd., 2024; Liu vd., 2025; Msosa vd., 2021). Bununla birlikte biçimlendirici değerlendirmenin etkililiğinde geri bildirimin niteliği, öğrencilerin değerlendirme sürecine etkin katılımı ve eğitimcilerin değerlendirme sonuçlarını öğretim faaliyetlerinin düzenlenmesinde kullanmaları önem taşımaktadır.

7.2. Öneriler

Hemşirelik eğitiminde biçimlendirici değerlendirme etkinliklerinin öğrenme hedefleriyle uyumlu biçimde planlanması ve eğitim programlarının farklı aşamalarına bütünleştirilmesi önerilmektedir. Bu süreçte açık değerlendirme ölçütlerinin kullanılması, öğrencilere düzenli ve geliştirici geri bildirim sağlanması ve değerlendirme sonuçlarının öğretim etkinliklerinin düzenlenmesinde dikkate alınması önem taşımaktadır.

Öğrencilerin değerlendirme sürecine etkin katılımlarını desteklemek amacıyla öz değerlendirme ve akran değerlendirmesi uygulamalarına yer verilmesi, öğrencilerin kendi performanslarını değerlendirme ve geri bildirimlerden yararlanma becerilerinin geliştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca eğitimcilerin biçimlendirici değerlendirme ve geri bildirim konusundaki yeterliklerinin desteklenmesi, uygulamaların planlanmasında zaman, iş yükü ve kurumsal olanakların dikkate alınması gerekmektedir.

Teknoloji destekli biçimlendirici değerlendirme araçlarının kullanımında pedagojik uygunluk, teknik altyapı ve dijital yeterlikler göz önünde

bulundurulmalıdır. Gelecekte yapılacak araştırmalarda ise farklı biçimlendirici değerlendirme yöntemlerinin hemşirelik öğrencilerinin öğrenme çıktıları üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, klinik eğitim ortamlarındaki uygulanabilirliklerinin incelenmesi ve uzun dönemli sonuçlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kaynakça

Arslan, K., & Arslan, K. (2025). Eğitimde Yapay Zekâ: Biçimlendirici Değerlendirme ile Denge Arayışı. *The Western Anatolia Journal of Educational Sciences (WAJES)*, *16*(3), 4832-4851. https://doi.org/10.51460/BAEBD.1757476

Bayzat, Ç., & Sarmasoğlu Kilikçier, Ş. (2021). Hemşirelik ve Tıp Öğrencilerinin Klinik Öğretiminde 360° Değerlendirme: Kapsam Odaklı İnceleme. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, *8*(2), 134-143. https://doi.org/10.31125/HUNHEMSIRE.966317

Black, P., & Wiliam, D. (1998). Assessment and classroom learning. *International Journal of Phytoremediation*, *21*(1), 7-74. https://doi.org/10.1080/0969595980050102

Black, P., & Wiliam, D. (2009). Developing the theory of formative assessment. *Educational Assessment, Evaluation and Accountability*, *21*(1), 5-31. https://doi.org/10.1007/S11092-008-9068-5

Bloom, B. S. (1968). Learning for mastery. *Evaluation Comment*, (1(2)), 1-12.

Çonoğlu, G., Orgun, F., & Özkütük, N. (2022). HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE EĞİTİM PROGRAMI DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI: SİSTEMATİK DERLEME. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, *5*(2), 285-303. https://doi.org/10.52538/IDUHES.994386

Doruk, N. (2026). Eğitimde Biçimlendirici Değerlendirme Araştırmalarının Bibliyometrik Analizi: Web of Science Core Collection Veri Tabanı Üzerine 2000–2024 Dönemi İncelemesi. *Kırıkkale Üniversitesi Eğitim Dergisi*, *3*(6), 1-20.

Henderson, B., Chipchase, L., Golder, F., & Lewis, L. K. (2023). Developing student nurses' evaluative judgement in clinical practice tertiary education: A systematic scoping review of teaching and assessment methods. *Nurse Education in Practice*, *73*, 103818. https://doi.org/10.1016/J.NEPR.2023.103818

Immonen, K., Oikarainen, A., Tomietto, M., Kääriäinen, M., Tuomikoski, A. M., Kaučič, B. M., Filej, B., Riklikiene, O., Flores Vizcaya-Moreno, M., Perez-Cañaveras, R. M., De Raeve, P., & Mikkonen, K. (2019). Assessment of nursing students' competence in clinical practice: A systematic review of reviews. *International Journal of Nursing Studies*, *100*. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103414

Karataş, T., Yılmaz, U., & Atalay, M. (2025). Hemşirelik Öğrencilerinin Mesleki Yeterlilik Düzeyi ve Ölçme ve Değerlendirme Yöntemlerine İlişkin Nitelik Algısı: Metodolojik Bir Çalışma. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, *10*(1), 252-262. https://doi.org/10.5336/HEALTHSCI.2024-105779

Koh, L. C. (2008). Refocusing formative feedback to enhance learning in pre-registration nurse education. *Revista Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia*, *52*(4), 223-230. https://doi.org/10.1016/j.nepr.2007.08.002

Kokkiz, R., Inangil, D., & Turkoglu, I. (2024). The effect of formative assessment on students' clinical knowledge, skills and self-efficacy levels. *Nurse Education in Practice*, *80*. https://doi.org/10.1016/j.nepr.2024.104120

Lajane, H., Gouifrane, R., Qaisar, R., Chemsi, G., & Radid, M. (2020). Perceptions, Practices, and Challenges of Formative Assessment in Initial Nursing Education. *The Open Nursing Journal*, *14*(1), 180-189. https://doi.org/10.2174/1874434602014010180

Liu, Z., Yu, R., Yao, X., & Yan, Q. (2025). The impact of feedback elements in serious games on nursing learning outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Nurse Education Today*, *150*. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2025.106689

Morris, R., Perry, T., & Wardle, L. (2021). Formative assessment and feedback for learning in higher education: A systematic review. *Review of Education*, *9*(3). https://doi.org/10.1002/rev3.3292

Msosa, A., Bruce, J., & Crouch, R. (2021). Effect of a formative assessment intervention on nursing skills laboratory learning in a resource-constrained country. *Nurse Education Today*, *97*. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2020.104677

Nicol, D. J., & Macfarlane-Dick, D. (2006). Formative assessment and self-regulated learning: a model and seven principles of good feedback practice. *Studies in Higher Education*, *31*(2), 199-218. https://doi.org/10.1080/03075070600572090

Nursing and Midwifery Council [NMC]. (2018). Standards of proficiency for registered nurses. *NMC Publications.*

Özaras Öz, G., & Ordu, Y. (2021). The effects of web based education and Kahoot usage in evaluation of the knowledge and skills regarding intramuscular injection among nursing students. *Nurse Education Today*, *103*, 104910. https://doi.org/10.1016/J.NEDT.2021.104910

Piroozmanesh, A., & Imanipour, M. (2018). The Effect of Formative Assessment on Test Anxiety of Nursing Students. *Journal of Medical Education Development*, *10*(28), 18-26. https://doi.org/10.29252/EDCJ.10.28.18

Sadler, D. R. (1989). Formative assessment and the design of instructional systems. *Instructional Science*, *18*(2), 119-144. https://doi.org/10.1007/BF00117714/METRICS

Say, R., Visentin, D., Cummings, E., Carr, A., & King, C. (2022). Formative online multiple-choice tests in nurse education: An integrative review. *Nurse Education in Practice*, *58*, 103262. https://doi.org/10.1016/J.NEPR.2021.103262

Schildkamp, K., van der Kleij, F. M., Heitink, M. C., Kippers, W. B., & Veldkamp, B. P. (2020). Formative assessment: A systematic review of critical teacher prerequisites for classroom practice. *International Journal of Educational Research*, *103*, 101602. https://doi.org/10.1016/J.IJER.2020.101602

Shin, S., Hong, E., Lee, M., & Lee, M. (2026). Utilizing Educational Technology for Formative Assessment in Nursing Education: A Scoping Review. *Korean Journal of Adult Nursing*, *38*(1), 1-12. https://doi.org/10.7475/KJAN.2025.0730

Tai, J., Ajjawi, R., Boud, D., Dawson, P., & Panadero, E. (2018). Developing evaluative judgement: enabling students to make decisions about the quality of work. *Higher Education*, *76*(3), 467-481. https://doi.org/10.1007/S10734-017-0220-3

Wiliam, D. (2011). What is assessment for learning? *Studies in Educational Evaluation*, *37*(1), 3-14. https://doi.org/10.1016/J.STUEDUC.2011.03.001

Wiliam, D., & Thompson, M. (2007). Integrating assessment with learning: what will it take to make it work? Içinde *The future of assessment: Shaping teaching and learning* (ss. 53-82). Lawrence Erlbaum Associates.

Yılmaz, Ö. (2017). Formative assessment and feedback in interactive classroom: Usage of mobile technology. *International Journal of Social Sciences and Education Research*, *3*(5 S), 1832-1841. https://doi.org/10.24289/IJSSER.341955

5. Bölüm

Kanatlılarda In Ovo Biyoaktif Moleküller ve Etkileri

Gonca SÖNMEZ[1], Muhammed Hüdai ÇULHA[2]

Özet

Bu kitap bölümü, kanatlı hayvan üretiminde embriyonik dönemde uygulanan biyoaktif moleküllerin temel etki mekanizmalarını moleküler düzeyde ele almaktadır. In ovo yoluyla enjekte edilen biyoaktif bileşiklerin (folik asit, betain, kolin, sinbiyotikler, C vitamini ve amino asitler) DNA metilasyonunu, DNMT/TET enzim dengesini, sitokin regülasyonunu ve nesiller arası (F0–F2) transkripsiyonel programlamayı nasıl yönettiği sistematik olarak incelenmektedir. Mevcut literatür, söz konusu moleküllerin DNMT3A ve DNMT3B aracılığıyla de novo metilasyonu artırırken TET enzimlerinin demetilasyon kapasitesini modulasyona uğrattığını göstermektedir. NF-κB sinyal yolağı üzerinden gerçekleşen sitokin düzenlemesi (IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α ve IFN-γ) in ovo müdahalelerin immünolojik etkilerini açıklayan temel mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Sinbiyotik ve kolin uygulamalarının gonadal doku ve bağışıklık fenotipini en az üç nesil boyunca etkileyebildiği, folik asit ve C vitamini gibi nutri-epigenetik ajanların ise kalıcı promotor metilasyon değişiklikleri bıraktığı bildirilmektedir. Kanıtların büyük çoğunluğu tavuk (*Gallus gallus*) modelinden elde edilmekte olup bıldırcın ve hindi türleri için sınırlı, sülün için ise yetersiz veri mevcuttur. Bu bölüm, in ovo biyoaktif moleküllerin epigenetik reprogramlama kapasitesini ve transgenerasyonel kalıcılık mekanizmalarını mevcut literatür çerçevesinde değerlendirmektedir.

Anahtar kelimeler: In ovo, DNA metilasyonu, DNMT/TET, sitokin.

[1] Doç. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootekni ve Hayvan Besleme Bölümü Veterinerlik Genetiği Anabilim Dalı. ORCID No: 0000-0002-4946-3749 E-posta: goncasen@selcuk.edu.tr
[2] Arş. Gör. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootekni ve Hayvan Besleme Bölümü Veterinerlik Genetiği Anabilim Dalı. ORCID No: 0000-0002-8963-5605 E-posta: mhudai.culha@selcuk.edu.tr

1. Giriş

Kanatlı endüstrisinde verimliliği artırmak ve hayvan refahını sağlamak amacıyla yürütülen çalışmalar, son yıllarda embriyonik gelişim aşamasına odaklanmıştır. *In ovo* besleme tekniği, yumurtanın kuluçka süresi boyunca belirli dönemlerinde biyoaktif maddelerin embriyoya veya çevresindeki sıvılara enjekte edilmesi esasına dayanır (Kucharska-Gaca ve ark., 2017; El-Sabrout ve ark., 2019). Bu yöntem, civcivlerin yumurtadan çıktıkları andan itibaren daha gelişmiş bir sindirim sistemi ve güçlü bir bağışıklık yapısıyla hayata başlamalarını hedefler (Saeed ve ark., 2019; Das ve ark., 2021).

Embriyonik dönem, epigenomun yeniden programlanması açısından son derece kritik bir zaman dilimidir (ShiZhao ve ark., 2013). Bu dönemde yapılan müdahaleler, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik yapmadan, genlerin ifadesini kontrol eden kimyasal işaretlerin (örneğin DNA metilasyonu) düzenlenmesini sağlar (Niloofar ve ark., 2024; Naeem ve Fatima, 2025). Özellikle "nutri-epigenetik" olarak adlandırılan bu alan, besin maddelerinin genetik potansiyeli nasıl maksimize edebileceğini araştırmaktadır (ShiZhao ve ark., 2013). Bu bölüm, tavuk, bıldırcın ve hindi gibi türlerde *in ovo* stimülasyonun moleküler temellerini ve bu etkilerin sonraki nesillere aktarılma kapasitesini literatür ışığında değerlendirmektedir.

2. In Ovo Uygulamalarının Teknik Temelleri ve Yöntemleri

Literatürde *in ovo* uygulamaları için çeşitli yöntemler ve zamanlamalar tanımlanmıştır. En yaygın yaklaşımlar şunlardır:

Uygulama Bölgeleri: Enjeksiyonlar genellikle hava boşluğuna (Dunislawska ve ark., 2023c; Kermanshahi ve ark., 2017) yolk (yumurta sarısı) kesesine (Li ve ark., 2016; Babacanoğlu ve ark., 2018; Hu ve ark., 2017; Babacanoğlu ve Cellak, 2022; Thaxton ve Vizzier-Thaxton, 2004) veya amniyotik sıvıya yapılmaktadır. Ayrıca daha ileri teknikler olarak intravasküler (damar içi) uygulamalar da rapor edilmiştir (Jin ve ark., 2022).

Zamanlama: Tavuklarda enjeksiyon zamanı çalışmanın amacına göre değişmekle birlikte, genellikle inkübasyonun 11. günü (Li ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Zhu ve ark., 2020) veya 12. günü (Ibrahim ve ark., 2025a, 2025b; Dunislawska ve ark., 2023a, 2023b) tercih edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise kuluçkanın çok erken evrelerinde veya çıkımdan hemen önce (18. veya 19. gün) müdahaleler yapılmıştır (Meijer ve ark., 2025; Khaligh ve ark., 2018).

Kullanılan Maddeler: Araştırmalarda prebiyotikler (inülin, galakto-oligosakkaritler), probiyotikler (*Lactobacillus* spp., *Bacillus subtilis*), sinbiyotikler, amino asitler (arginin, treonin, lizin), vitaminler (B12, C, E, folik asit) ve çeşitli bitkisel özler (karvakrol, rutin, kuersetin) kullanılmıştır (Roura ve

ark., 2025; Kpodo ve Proszkowiec-Weglarz, 2023; Singh ve ark., 2022; Arain ve ark., 2022; Shehata ve ark., 2022; Ncho ve ark., 2024; Sogunle ve ark., 2020).

Özellikle genetik ve epigenetik araştırmalarda, biyoaktif maddelerin dozajı ve uygulama günü sonuçlar üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Örneğin, folik asit uygulamalarında 50-150 µg gibi spesifik dozların etkileri incelenmiştir (Li ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016).

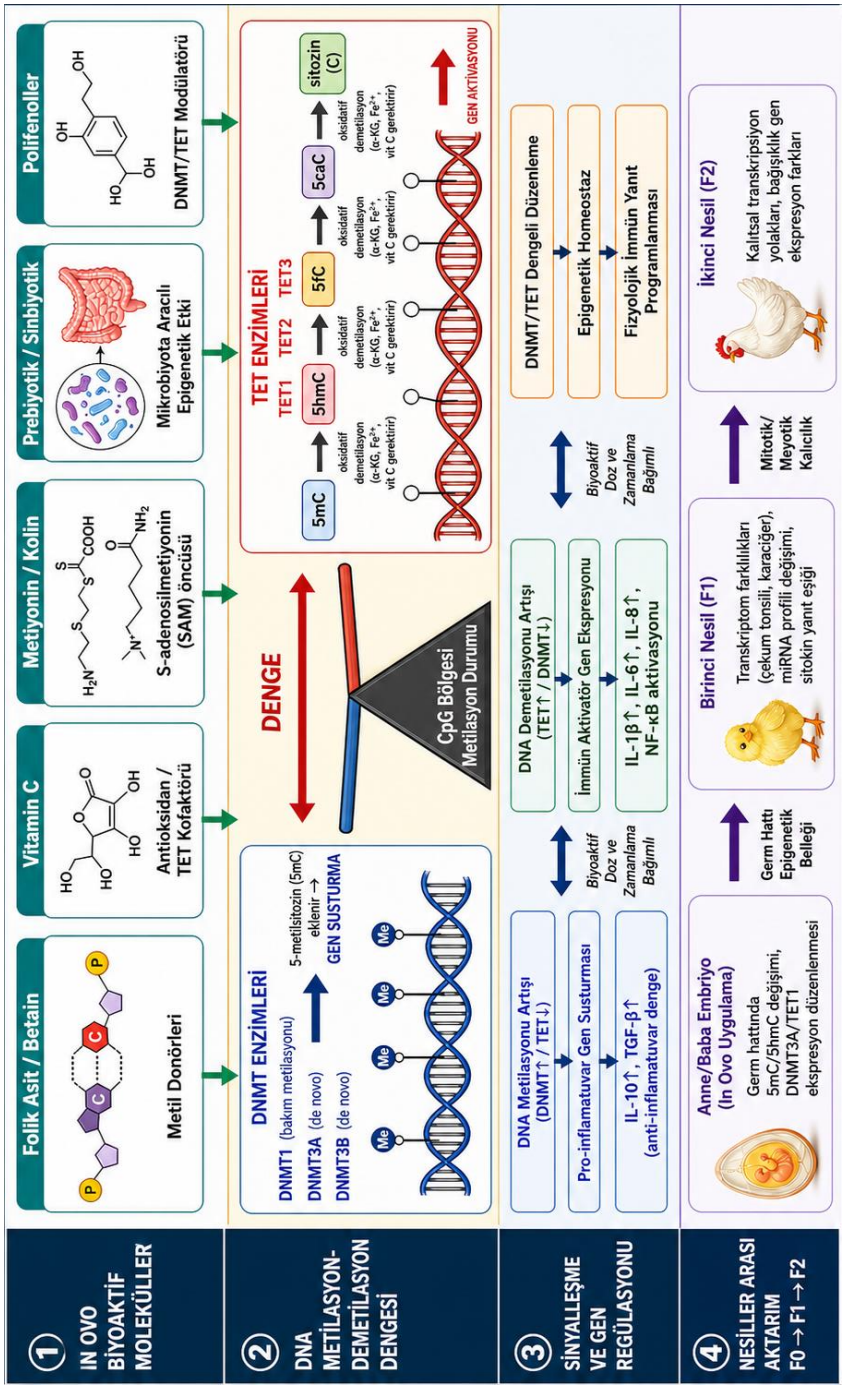
3. Genetik ve Epigenetik Programlama

In ovo stimülasyonun en çarpıcı etkilerinden biri, gen ekspresyonu ve DNA metilasyonu üzerindeki düzenleyici rolüdür. Biyoaktif maddelerin uygulanması, hedef dokularda (karaciğer, dalak, çekal tonsiller) genlerin susturulması veya aktive edilmesi ile sonuçlanan epigenetik değişiklikleri tetiklemektedir (Dunislawska ve ark., 2023b; Dunislawska ve ark., 2020).

Metilasyon Dinamikleri: Folik asit enjeksiyonu, karaciğerde IGF2 geninin ifadesini artırırken, DNA hipometilasyonunu modüle eder ve DNMT1 ekspresyonunu düşürür (Liu ve ark., 2016). Benzer şekilde, C vitamini uygulaması DNMT1 ve DNMT3A gen ekspresyonunu artırırken Tet2 ve Tet3 gibi demetilasyon enzimlerini baskılayarak DNA metilasyon dengesini değiştirir (Zhu ve ark., 2020) (Şekil 1.).

Doku Özgü Yanıtlar: Çekal tonsillerde biyoaktif maddelerin kullanımı gen ekspresyonunu baskılayabilmekte ve bu durum bireysel genlerin metilasyon seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir (Dunislawska ve ark., 2023a). Ayrıca, serotonin enjeksiyonunun hipotalamustaki serotonerjik genlerin promotör bölgelerinde DNA metilasyon değişikliklerine yol açtığı gözlemlenmiştir (Chenxuan ve ark., 2021).

Metabolik Programlama: Betain uygulaması, kortikosteroid kaynaklı yağlı karaciğer sorununu PPARα ve CPT1α gibi genlerin CpG metilasyon modifikasyonları yoluyla hafifletmektedir (Hu ve ark., 2017). Sodyum bütiratın ise karaciğer gen ekspresyonu üzerinde uzun süreli ve doza bağımlı etkileri olduğu saptanmıştır (Beldowska ve Pietrzak,2026).



Şekil 1. Kanatlılarda in ovo biyoaktif moleküllerin DNMT/TET denge ekseni üzerindeki etki mekanizması.

4. İmmünolojik Gelişim ve Bağışıklık Yanıtı

Bağışıklık sisteminin embriyonik dönemde programlanması, çıkım sonrası patojenlere karşı direnç için hayati önem taşır (Oliveira ve ark., 2024).

Sitokin Düzenlemesi: Folik asit uygulaması dalakta IL-2 ve IL-4 ekspresyonunu artırırken, pro-inflamatuar bir sitokin olan IL-6'yı aşağı regüle eder (Li ve ark., 2016). Benzer etkiler C vitamini uygulamalarında da görülmüş; IL-4, IL-1β ve IFN-γ gibi sitokinlerin dengeli bir şekilde düzenlenmesiyle bağışıklık durumu güçlendirilmiştir (Zhu ve ark., 2020) (Şekil 2.).

Lenfoid Organ Gelişimi: L-arginin enjeksiyonu, lenfoid organların gelişimini destekleyerek ve iNOS gen ekspresyonunu artırarak bağırsak immün bariyer fonksiyonunu iyileştirir (Gao ve ark., 2017). Hindi çalışmalarında ise L-karnitin uygulamasının bursa, timus ve dalak gelişimi üzerinden hem humoral hem de hücresel bağışıklığı artırdığı rapor edilmiştir (Ghonim, 2021).

Antikor Üretimi ve Enzim Aktivitesi: *In ovo* stimülasyonun plazma IgG ve IgM konsantrasyonlarını, ayrıca lizozim aktivitesini artırarak genel bağışıklık kapasitesini geliştirdiği birçok çalışmada teyit edilmiştir (Li ve ark., 2016; Zhu ve ark., 2020). Karvakrol gibi bitkisel bileşiklerin ise kemotaktik faktörleri ve antimikrobiyal peptidleri tetiklediği görülmüştür (Meijer ve ark., 2025).

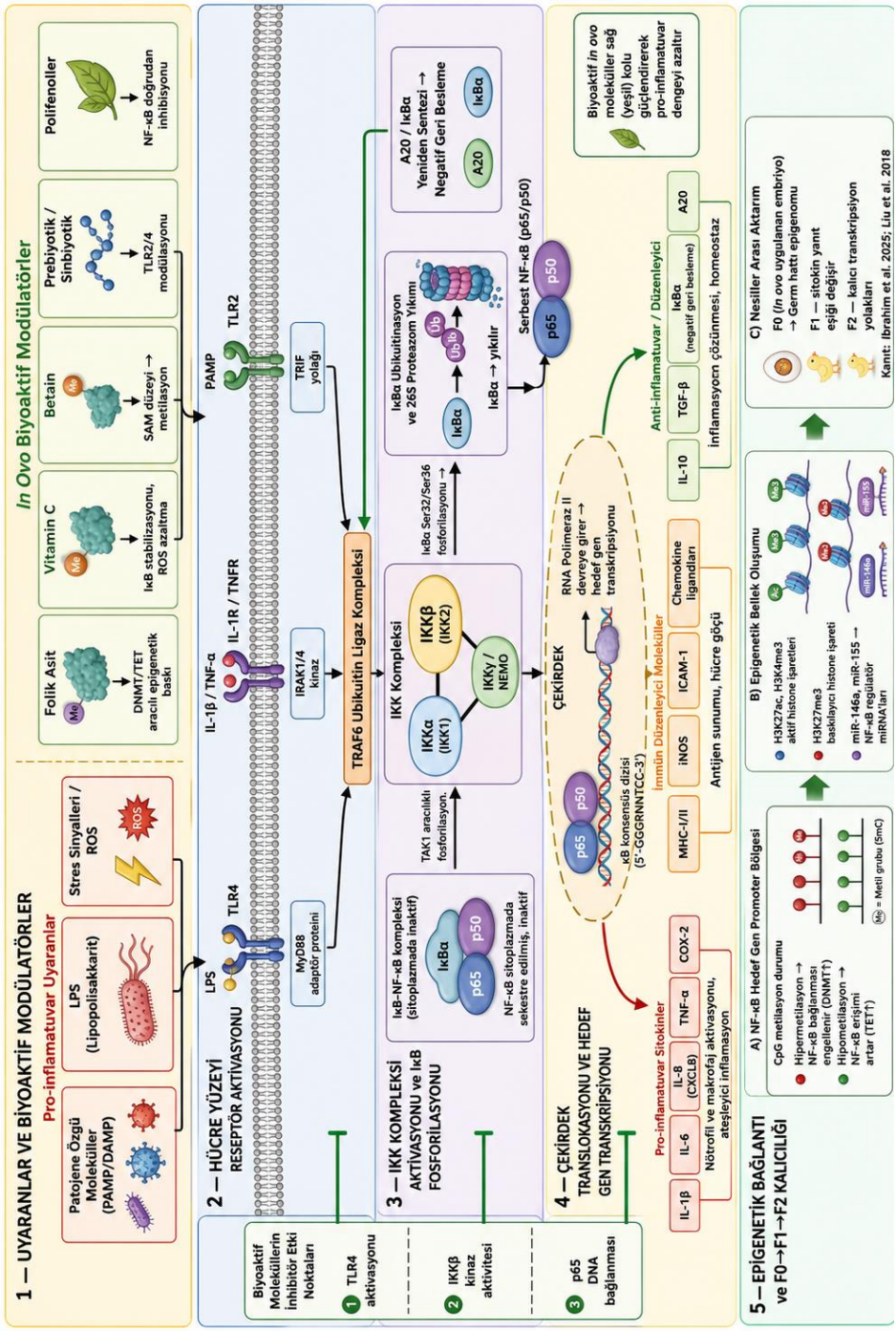
5. Gelişimsel ve Metabolik Etkiler

In ovo besleme, embriyonun besin rezervlerini takviye ederek çıkım performansını ve erken dönem büyümeyi optimize eder (Kadam ve ark., 2013; Pandey ve ark., 2021).

Gelişim Parametreleri: Bıldırcınlarda treonin enjeksiyonu Mucin2 gen ekspresyonunu artırarak bağırsak sağlığını desteklerken (Kermanshahi ve ark., 2017) α-tokoferol uygulaması dokuya özgü antioksidan kapasitesini yükseltmiştir (Babacanoğlu ve ark., 2018). Japon bıldırcınlarında HMB (β-hidroksi-β-metilbütirat) kullanımının kuluçka performansını ve jejunal morfolojiyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Shin ve ark., 2026).

Metabolik Aktivasyon: L-karnitin, ATP salınımını artırarak yağ asidi katabolizmasını kolaylaştırır ve embriyonun enerji ihtiyacını karşılamasına yardımcı olur (Ghonim, 2021). Ayrıca glukoz enjeksiyonunun hindi palazlarında sindirim organlarının gelişimini desteklediği gözlemlenmiştir (Bhattacharyya ve ark., 2007).

Mikrobiyota Etkileşimi: İzokinolin alkaloidleri ve çeşitli prebiyotikler, çekal mikrobiyota kompozisyonunu değiştirerek *Lactobacillaceae* gibi yararlı bakteri popülasyonlarını artırmakta ve bağırsak bariyer genlerinin ekspresyonunu iyileştirmektedir (Hundam ve ark., 2025; Shehata ve ark., 2022; Slawinska ve ark., 2019).



Şekil 2. Kanatlılarda in ovo biyoaktif moleküllerin NF-κB aracılı sitokin regülasyon yolağı.

6. Türlere Göre Kanıtlar: Tavuk, Bıldırcın, Hindi ve Sülün

Bu bölümde türler, raporda bulunan moleküler, immünolojik ve gelişimsel kanıtların kapsamı bakımından ayrı olarak ele alınmıştır.

Tavuklarda folik asit, C vitamini, betain, prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler ve çeşitli amino asitlerle yürütülen çalışmalar; gen ekspresyonu, DNA metilasyonu, bağırsak bariyeri, bağışıklık ve metabolik programlama açısından en geniş kanıt tabanını oluşturmaktadır.

Lenfoid Organ Gelişimi: L-arginin enjeksiyonu, lenfoid organların gelişimini destekleyerek ve iNOS gen ekspresyonunu artırarak bağırsak immün bariyer fonksiyonunu iyileştirir (Gao ve ark., 2017). Hindi çalışmalarında ise L-karnitin uygulamasının bursa, timus ve dalak gelişimi üzerinden hem humoral hem de hücresel bağışıklığı artırdığı rapor edilmiştir (Ghonim, 2021).

Gelişim Parametreleri: Bıldırcınlarda treonin enjeksiyonu Mucin2 gen ekspresyonunu artırarak bağırsak sağlığını desteklerken (Kermanshahi ve ark., 2017) α-tokoferol uygulaması dokuya özgü antioksidan kapasitesini yükseltmiştir (Babacanoğlu ve ark., 2018). Japon bıldırcınlarında HMB (β-hidroksi-β-metilbütirat) kullanımının kuluçka performansını ve jejunal morfolojiyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Shin ve ark., 2026).

Metabolik Aktivasyon: L-karnitin, ATP salınımını artırarak yağ asidi katabolizmasını kolaylaştırır ve embriyonun enerji ihtiyacını karşılamasına yardımcı olur (Ghonim, 2021). Ayrıca glukoz enjeksiyonunun hindi palazlarında sindirim organlarının gelişimini desteklediği gözlemlenmiştir (Bhattacharyya ve ark., 2007).

Maternal Etkileşim: Damızlık tavuklarda üzüm çekirdeği özütü gibi antioksidanların kullanımı, F1 neslinde dişilerde fertiliteyi artırırken erkeklerde sperm kalitesini düşürebilen karmaşık etkiler yaratabilmektedir (Grandhaye ve ark., 2021).

Tür Bazlı Veri Eksikliği: Araştırmaların büyük çoğunluğu tavuklar, özellikle de etçi broiler ırkları üzerine yoğunlaşmıştır (Kpodo ve Proszkowiec-Weglarz, 2023; Tavaniello ve ark., 2023; Bogucka ve ark., 2017). Bıldırcın ve hindi türlerinde yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır (Kermanshahi ve ark., 2017; Ghonim, 2021; Shin ve ark., 2026; Salmanzadeh ve ark., 2013; Luqman ve Ali, 2020). Sülün (*Phasianus colchicus*) gibi diğer kanatlı türlerinde doğrudan moleküler ve transgenerasyonel etkileri inceleyen güvenilir veri bulunmamaktadır.

7. Kuşaklararası ve Transgenerasyonel Etkiler

In ovo stimülasyonun etkilerinin sadece uygulanan bireyle sınırlı kalmayıp, sonraki nesillere aktarılabileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Ibrahim ve ark., 2025a, 2025b).

Dinamik ve Öngörülemez Etkiler: Sinbiyotik ve kolin uygulamalarının transgenerasyonel etkileri çekal tonsiller ve mukoza transkriptomları üzerinde incelenmiş; gen ekspresyon değişikliklerinin nesiller boyunca (F0, F1, F2) yeniden ortaya çıkabildiği, azalabildiği veya yoğunlaşabildiği görülmüştür (Ibrahim ve ark., 2025a).

Genital ve İmmün Fenotip: Üç nesil boyunca yapılan izlemelerde, gonadal dokularda hücre iskeleti organizasyonu ve TGF-beta sinyal yolaklarının etkilendiği, bağışıklık sistemi fenotipinin ise DNA metilasyonu değişiklikleri aracılığıyla kalıcı olarak dönüştürüldüğü saptanmıştır (Ibrahim ve ark., 2025b; Madej ve ark., 2025).

Maternal Etkileşim: Damızlık tavuklarda üzüm çekirdeği özütü gibi antioksidanların kullanımı, F1 neslinde dişilerde fertiliteyi artırırken erkeklerde sperm kalitesini düşürebilen karmaşık etkiler yaratabilmektedir (Grandhaye ve ark., 2021).

8. Kanıtların Sınırlılıkları ve Gelecek Araştırma Alanları

Mevcut literatürde *in ovo* teknolojilerinin başarısına dair çok sayıda veri bulunsa da, bazı önemli sınırlılıklar ve tutarsızlıklar mevcuttur:

Araştırmaların büyük çoğunluğu tavuklar, özellikle de etçi broiler ırkları üzerine yoğunlaşmıştır (Kpodo ve Proszkowiec-Weglarz, 2023; Tavaniello ve ark., 2023; Bogucka ve ark., 2017). Bıldırcın ve hindi türlerinde yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır (Kermanshahi ve ark., 2017; Ghonim, 2021; Shin ve ark., 2026; Salmanzadeh ve ark., 2013; Luqman ve Ali, 2020). Sülün (*Phasianus colchicus*) gibi diğer kanatlı türlerinde doğrudan moleküler ve transgenerasyonel etkileri inceleyen güvenilir veri bulunmamaktadır.

Birçok çalışmada "biyoaktif bileşik" ifadesi kullanılsa da, spesifik dozların ve en kesin uygulama günlerinin (embriyonik yaş) standartlaştırılmadığı görülmektedir (Madej ve ark., 2025; Roura ve ark., 2025; Niloofar ve ark., 2024). Özellikle molekül-doz-genetik sonuç ilişkisi her tür için netleştirilmemiştir.

Bazı mikro element (Zn, I, Se) uygulamalarının kuluçka çıkış gücünü %9-18 oranında azaltabildiği rapor edilmiştir; bu da uygulamaların her zaman olumlu sonuç vermediğini göstermektedir (Goel ve ark., 2016).

Transgenerasyonel etkiler üzerine yapılan çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır ve bu etkilerin ticari sürülerde nesiller boyu nasıl bir seyir izleyeceği tam olarak öngörülemezdir (Ibrahim ve ark., 2025a).

Gelecekteki çalışmaların odaklanması gereken alanlar şunlardır:

Hindi, bıldırcın ve özellikle sülünlerde *in ovo* beslemenin genetik ve epigenetik etkilerini aydınlatacak spesifik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Laboratuvar ortamında başarılı olan bu tekniklerin, ticari kuluçkahanelerde yüksek kapasiteli ve steril enjeksiyon sistemleriyle nasıl entegre edileceği üzerine mühendislik çalışmaları derinleştirilmelidir (Li ve ark., 2023; Jia ve ark., 2023).

Farklı genotiplerin (örneğin yavaş büyüyen vs. hızlı büyüyen ırklar) *in ovo* stimülasyona verdikleri farklı yanıtlar, hassas kanatlı besleme stratejileri çerçevesinde incelenmelidir (Sławińska ve ark., 2020, 2024).

Sadece belirli genlere değil, tüm genom düzeyinde metilasyon haritalarının (methylome) çıkarılması, *in ovo* müdahalelerin tam spektrumunu anlamamızı sağlayacaktır (Dunislawska ve ark.,2021, 2023b).

9. Sonuç

In ovo besleme ve stimülasyon, kanatlı üretiminde embriyonik dönemi bir gelişimsel programlama fırsatı olarak değerlendiren güçlü bir biyoteknolojik araçtır. Biyoaktif bileşiklerin yumurtaya enjeksiyonu; bağışıklık sistemini güçlendirmekte, metabolik süreçleri optimize etmekte ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar üzerinden nesiller boyu sürebilecek etkiler yaratmaktadır. Tavuklarda elde edilen başarılar, bu teknolojinin antibiyotik kullanımını azaltma ve sürdürülebilir üretimi destekleme potansiyelini ortaya koymaktadır. Ancak, uygulama standartlarının (doz, zamanlama, bölge) her tür için ayrı ayrı belirlenmesi ve özellikle veri eksikliği bulunan alternatif kanatlı türlerinde araştırmaların artırılması gerekmektedir. Sonuç olarak, kanatlılarda "yaşamın başlangıcındaki bu müdahale", endüstrinin gelecekteki verimlilik ve sağlık standartlarını belirlemede anahtar rol oynayacaktır.

Kaynakça

Arain, M. A., Nabi, F., Marghazani, I. B., Hassan, F. U., Soomro, H., Kalhoro, H., ... & Buzdar, J. A. (2022). In ovo delivery of nutraceuticals improves health status and production performance of poultry birds: a review. World's Poultry Science Journal, 78(3), 765-788.

Babacanoğlu, E., & Cellak, B. (2022). Influence of in ovo leptin injection into yolk sac on embryo development, blood biochemical parameters and lipid metabolism of broiler chicks during early post-hatching period. Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences, 32(2), 339-350.

Babacanoğlu, E., Reşit Karageçili, M., & Karadaş, F. (2018). Effects of egg weight and in ovo injection of α-tocopherol on chick development, hatching performance, and lipid-soluble antioxidant concentrations in quail chick tissues. Archives Animal Breeding, 61(2), 179-189.

Beldowska, A., Pietrzak, E., & Dunisławska, A. (2026). Methylation and expression dynamics in broiler liver following in-ovo sodium butyrate administration. Journal of Veterinary Research, 70(1), 109-118.

Bhattacharyya, A. B., Majumdar, S., Bhanja, S. K., Mandal, A. B., Dash, B. B., & Agarwal, S. K. (2007). Effect of in ovo injection of glucose on growth, immunocompetence and development of digestive organs in turkey poults.

Bogucka, J., Dankowiakowska, A., Elminowska-Wenda, G., Sobolewska, A., Jankowski, J., Szpinda, M., & Bednarczyk, M. (2017). Performance and small intestine morphology and ultrastructure of male broilers injected in ovo with bioactive substances. Annals of Animal Science, 17(1), 179-195.

Chenxuan, H., Qiaoxian, Y., Yifan, C., Dehe, W., Rongyan, Z., Guoxian, Z., & Hui, C. (2021). Effects of in ovo injection of serotonin on behavior and hypothalamic genes expression in post hatch-chicks. Applied Animal Behaviour Science, 234, 105176.

Das, R., Mishra, P., & Jha, R. (2021). In ovo feeding as a tool for improving performance and gut health of poultry: a review. Frontiers in Veterinary Science, 8, 754246.

Dunislawska, A., Gryzinska, M., & Siwek, M. (2023a). Changes in the gene expression and methylation in chicken cecal tonsils after in ovo administration of bioactive substances. Scientific Reports, 13(1), 19840.

Dunisławska, A., Pietrzak, E., Bełdowska, A., Sławińska, A., & Siwek, M. (2023b). Response in liver gene expression and DNA methylation to changes in the intestinal microbial profile after in ovo stimulation of chickens. Journal of Animal and Feed Sciences, 32(2), 152-163.

Dunislawska, A., Pietrzak, E., Wishna Kadawarage, R., & Siwek, M. (2023c). MicroRNA expression in immune tissues of adult chickens after embryo stimulation with bioactive substances. Scientific Reports, 13(1), 3076.

Dunislawska, A., Slawinska, A., & Siwek, M. (2020). Hepatic DNA methylation in response to early stimulation of microbiota with Lactobacillus synbiotics in broiler chickens. Genes, 11(5), 579.

Dunislawska, A., Slawinska, A., Gryzinska, M., & Siwek, M. (2021). Interaction between early in ovo stimulation of the gut microbiota and chicken host–splenic changes in gene expression and methylation. Journal of animal science and biotechnology, 12(1), 73.

El-Sabrout, K., Ahmad, S., & El-Deek, A. (2019). The in ovo feeding technique as a recent aspect of poultry farming. J. Anim. Health Prod, 7(4), 126-130.

Gao, T., Zhao, M. M., Zhang, L., Li, J. L., Yu, L. L., Lv, P. A., ... & Zhou, G. H. (2017). Effects of in ovo feeding of l-arginine on the development of lymphoid organs and small intestinal immune barrier function in posthatch broilers. Animal Feed Science and Technology, 225, 8-19.

Ghonim, A. I. (2021). An attempt to improve hatchabilty percentage of bronze turkey eggs by technique of in ovo injection with l-carnitine. Egyptian Poultry Science Journal, 41(1), 113-127.

Goel, A., Bhanja, S. K., Mehra, M., Mandal, A., & Pande, V. (2016). In ovo trace element supplementation enhances expression of growth genes in embryo and immune genes in post-hatch broiler chickens. Journal of the Science of Food and Agriculture, 96(8), 2737-2745.

Grandhaye, J., Lecompte, F., Chartrin, P., Leconte, M., Riva, A., Barbe, A., ... & Froment, P. (2021). Maternal dietary supplementation with grape seed extract in reproductive hens increases fertility in females but decreases semen quality in males of the F1 generation. Plos one, 16(2), e0246750.

Hu, Y., Sun, Q., Liu, J., Jia, Y., Cai, D., Idriss, A. A., ... & Zhao, R. (2017). In ovo injection of betaine alleviates corticosterone-induced fatty liver in chickens through epigenetic modifications. Scientific reports, 7(1), 40251.

Hundam, S., Al-Zghoul, M. B., Mayyas, M., & Dahadha, R. (2025). In ovo isoquinoline alkaloid injection alters gut microbiota and improves tight junction gene expression in broiler chickens. Poultry Science, 105921.

Ibrahim, M., Bednarczyk, M., Stadnicka, K., & Grochowska, E. (2025a). Inter- and transgenerational effects of in Ovo stimulation with bioactive compounds on cecal tonsils and cecal mucosa transcriptomes in a chicken model. International Journal of Molecular Sciences, 26(3), 1174.

Ibrahim, M., Grochowska, E., Bednarczyk, M., & Stadnicka, K. (2025b). Transgenerational effects of in ovo stimulation with synbiotic and choline

on gonadal tissue across three generations. Scientific Reports, 15(1), 30940.

Jia, N., Li, B., Zhu, J., Wang, H., Zhao, Y., & Zhao, W. (2023). A review of key techniques for in ovo sexing of chicken eggs. Agriculture, 13(3), 677.

Jin, K., Zhou, J., Wu, G., Lian, Z., Zhao, Z., Zhou, S., ... & Li, B. (2022). In ovo intravascular injection in chicken embryos. JoVE (Journal of Visualized Experiments), (184), e63458.

Kadam, M. M., Barekatain, M. R., K Bhanja, S., & Iji, P. A. (2013). Prospects of in ovo feeding and nutrient supplementation for poultry: The science and commercial applications—A review. Journal of the Science of Food and Agriculture, 93(15), 3654-3661.

Kermanshahi, H., Ghofrani Tabari, D., Khodambashi Emami, N., Daneshmand, A., & Ibrahim, S. A. (2017). Effect of in ovo injection of threonine on immunoglobulin A gene expression in the intestine of Japanese quail at hatch. Journal of animal physiology and animal nutrition, 101(1), 10-14.

Khaligh, F., Hassanabadi, A., Nassiri-Moghaddam, H., Golian, A., & Kalidari, G. A. (2018). Effects of in ovo injection of chrysin, quercetin and ascorbic acid on hatchability, somatic attributes, hepatic oxidative status and early post-hatch performance of broiler chicks. Journal of animal physiology and animal nutrition, 102(1), e413-e420.

Kpodo, K. R., & Proszkowiec-Weglarz, M. (2023). Physiological effects of in ovo delivery of bioactive substances in broiler chickens. Frontiers in veterinary science, 10, 1124007.

Kucharska-Gaca, J., Kowalska, E., & Dębowska, M. (2017). In ovo feeding–technology of the future–a review. Annals of Animal Science, 17(4), 979-992.

Li, S., Zhi, L., Liu, Y., Shen, J., Liu, L., Yao, J., & Yang, X. (2016). Effect of in ovo feeding of folic acid on the folate metabolism, immune function and epigenetic modification of immune effector molecules of broiler. British Journal of Nutrition, 115(3), 411-421.

Li, X., Liu, X., Cui, L., Liu, Z., Zhang, Y., & Li, H. (2023). How to break through the bottlenecks of in ovo vaccination in poultry farming. Vaccines, 12(1), 48.

Liu, Y., Zhi, L., Shen, J., Li, S., Yao, J., & Yang, X. (2016). Effect of in ovo folic acid injection on hepatic IGF2 expression and embryo growth of broilers. Journal of animal science and biotechnology, 7(1), 40.

Luqman, Z., & Ali, H. M. (2020). In-ovo effects of lysine amino acid on histomorphometry of thigh muscles, cecal tonsils and pH in Japanese quail. Pak-Euro Journal of Medical and Life Sciences, 3(1), 1-5.

Madej, J. P., Stefaniak, T., Stadnicka, K., Bednarczyk, M., & Grochowska, E. (2025). Effects of in ovo stimulation with potential epigenetic modulators on immune system phenotype across three generations in a chicken model. Scientific Reports, 15(1), 21989.

Meijer, M. M., van den Brand, H., Niknafs, S., & Roura, E. (2025). In ovo delivery of carvacrol triggers expression of chemotactic factors, antimicrobial peptides and pro-inflammatory pathways in the yolk sac of broiler chicken embryos. Journal of Animal Science and Biotechnology, 16(1), 8.

Naeem, M., & Fatima, A. (2025). Nutrigenomics and epigenetic regulation in poultry: DNA-based mechanisms linking diet to performance and health. DNA, 5(4), 60.

Ncho, C. M., Bakhsh, A., & Goel, A. (2024). In ovo feeding of vitamins in broilers: A comprehensive meta-analysis of hatchability and growth performance. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 108(1), 215-225.

Niloofar, A., Marek, B., Krzysztof, K., & Katarzyna, S. (2024). Emerging in ovo technologies in poultry production and the re-discovered chicken model in preclinical research. Physical Sciences Reviews, 9(2), 843-859.

Oliveira, G. D. S., McManus, C., & Dos Santos, V. M. (2024). Control of Escherichia coli in poultry using the in ovo injection technique. Antibiotics, 13(3), 205.

Pandey, K. K., Koley, S., Ojha, B. K., Kurechiya, N., Singh, S., & Singh, A. (2021). In ovo feeding: Viewpoints on the current status, application and prospect in poultry. Indian J. Anim. Health, 60, 172-182.

Roura, E., Khaskheli, A. A., Meijer, M. M., Navarro, M., Niknafs, S., Zhou, X., ... & Ferket, P. (2025). Developmental programming in chickens including transgenerational nutrition, chemosensory mechanisms and in ovo essential oils, organic acids, and pre-pro-syn-biotics; role of epigenetic modifications. Poultry Science, 105857.

Saeed, M., Babazadeh, D., Naveed, M., Alagawany, M., Abd El-Hack, M. E., Arain, M. A., ... & Chao, S. (2019). In ovo delivery of various biological supplements, vaccines and drugs in poultry: current knowledge. Journal of the Science of Food and Agriculture, 99(8), 3727-3739.

Salmanzadeh, M., Ebrahimnezhad, Y., & Shahryar, H. A. (2013). The effects of in ovo injection of L-carnitine on hatching traits, growth performance, and carcass characteristics of turkey poults. Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences, 2(11), 125-128.

Shehata, A. M., Paswan, V. K., Attia, Y. A., Abougabal, M. S., Khamis, T., Alqosaibi, A. I., ... & Abdel-Moneim, A. M. E. (2022). In ovo inoculation of Bacillus subtilis and raffinose affects growth performance, cecal microbiota, volatile fatty acid, ileal morphology and gene expression, and sustainability of broiler chickens (Gallus gallus). Frontiers in Nutrition, 9, 903847.

Shin, J. W., Park, G. Y., Kim, Y. B., Park, J. Y., Jeong, J. H., Lee, S. Y., & Kim, J. H. (2026). Effects of embryonic day and in ovo feeding of β-hydroxy-β-methylbutyrate on hatching performance, organ development, and jejunal morphology in Japanese quail. Poultry Science, 107731.

ShiZhao, L. S., Zhi LiHui, Z. L., Yang XiaoJun, Y. X., & Yao JunHu, Y. J. (2013). Hatching egg injection: application in poultry nutri-epigenetics studies.

Singh, A. K., Tiwari, U. P., Mishra, B., & Jha, R. (2022). Effects of in ovo delivered xylo-and mannan-oligosaccharides on growth performance, intestinal immunity, cecal short-chain fatty acids, and cecal microbiota of broilers. Journal of animal science and biotechnology, 13(1), 13.

Slawinska, A., Dunislawska, A., Kowalczyk, A., Łukaszewicz, E., & Siwek, M. (2020). Mucosal and systemic immune responses modulated by in ovo-delivered bioactive compounds in distinct chicken genotypes.

Slawinska, A., Dunisławska, A., Kowalczyk, A., Łukaszewicz, E., & Siwek, M. (2024). Immune-related gene expression responses to in ovo stimulation and LPS challenge in two distinct chicken genotypes. Genes, 15(12), 1585.

Slawinska, A., Dunislawska, A., Plowiec, A., Radomska, M., Lachmanska, J., Siwek, M., ... & Maiorano, G. (2019). Modulation of microbial communities and mucosal gene expression in chicken intestines after galactooligosaccharides delivery in ovo. PLoS One, 14(2), e0212318.

Sogunle, O. M., Olutayo, A. J., Odutayo, O. J., Oso, O. A., Sobukola, O. P., Safiyu, K. K., & Elangovan, A. V. (2019). Effects of in ovo injection of amino acids on hatching performance, cell-mediated immunity and blood profile of FUNAAB Alpha broiler chickens. Nigerian Journal of Animal Production, 46(4), 59-72.

Tavaniello, S., De Marzo, D., Bednarczyk, M., Palazzo, M., Zejnelhoxha, S., Wu, M., ... & Maiorano, G. (2023). Influence of a commercial synbiotic administered in ovo and in-water on broiler chicken performance and meat quality. Foods, 12(13), 2470.

Thaxton, J. P., & Vizzier-Thaxton, Y. (2004). Method for intrayolk sac delivery of biologics. Journal of applied poultry research, 13(3), 384-387.

Zhu, Y., Li, S., Duan, Y., Ren, Z., Yang, X., & Yang, X. (2020). Effects of in ovo feeding of vitamin C on post-hatch performance, immune status and DNA methylation-related gene expression in broiler chickens. British Journal of Nutrition, 124(9), 903-911.

6. Bölüm

Organ Toksisitesinde Hücresel Stres ve Ölüm Yolakları: Moleküler Mekanizmalar, Piroptoz/Ferroptoz Çapraz Etkileşimleri ve Fitokimyasal Koruma Stratejileri

Halil YAVUZ[1], Neffel Kürşat AKBULUT[2]

1. Giriş ve Genel Kavramlar

1.1. Çevresel Toksinler, Ağır Metaller ve Nanopartiküllerin Organ Toksisitesindeki Yeri

Gümüş, altın, çinko ve bakır gibi metallerden oluşan nanopartiküller; tıp, biyoloji, elektronik ve malzeme bilimi dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Akanda ve ark. 2023; Zhu ve ark. 2024). Gümüş nanopartiküller (AgNP' ler), Çinko nanopartiküller (ZnNP' ler), Bakır oksit (CuO) nanopartikülleri güçlü antibakteriyel ve antibiyofilm özellikleriyle geniş çapta kullanılmaktadır (Pathak ve ark. 2026). Gümüş ve çinko oksit gibi metal bazlı nanopartiküller, bakterileri yok edebilir (Salama ve ark. 2024). AgNP' ler; yara örtüleri, cerrahi aletler, kateterler ve su arıtma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, uzun süreli antimikrobiyal etkileri nedeniyle tekstil ürünlerine ve gıda ambalajlarına da dahil edilmektedirler (Pathak ve ark. 2026). ZnNP' ler, boyutlarına bağlı olarak antimikrobiyal aktivite sergilerler; daha küçük parçacıklar daha yüksek reaktivite sağlarlar (Pathak ve ark. 2026). Mikrobiyal membranları kararsız hale getirirler ve metabolik yolları bozarlar, bu da onları yara pansumanları ve tıbbi kaplamalar için uygun hale getirir (Chen ve ark. 2024; Wahab ve ark. 2021). ZnO nanopartikülleri, topikal formülasyonlarda, kozmetik ürünlerde, gıda ambalajlarında ve atık su arıtma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Pathak ve ark. 2026). CuO nanopartikülleri, mikrobiyal membranları bozarak ve oksidatif strese neden olarak güçlü antimikrobiyal ve çürümeyi önleyici aktivite gösterirler. Bu yüzden koruyucu kaplamalarda, denizcilikte kullanılan kirlenmeyi önleyici boyalarda ve yüzey dezenfektanlarında yaygın olarak kullanılırlar (Lu ve ark. 2023; Tang ve ark. 2021). Altın nanopartiküller (AuNP' ler), diğer metallerin aksine kimyasal olarak doğal tepkimeye girmeyen bir yapıdadır ve doğası gereği antimikrobiyal özellik

[1] Necmettin Erbakan Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Ereğli, Konya, Türkiye, halil.yavuz@erbakan.edu.tr, 0000-0001-9226-2937.
[2] Necmettin Erbakan Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Ereğli, Konya, Türkiye, nkakbulut@erbakan.edu.tr, 0000-0003-3853-9960.

taşımaz. Ancak AuNP' lerin yüzeyleri; ilaçlar, peptitler veya ligandlar kullanılarak kolayca işlevselleştirilebilir. Ampisilin ile modifiye edilmiş AuNP' ler gibi işlevselleştirilmiş AuNP' ler; ilaç stabilitesini ve hedeflenmiş iletimi iyileştirerek, *Klebsiella pneumoniae* dahil olmak üzere dirençli suşlara karşı geliştirilmiş antimikrobiyal etkinlik sergilemiştir (Pathak ve ark. 2026). Ancak bu nanopartiküller ve çeşitli çevresel toksik ksenobiyotikler (örneğin; deltamethrin, glifosat, lambda-sihalotrin, aflatoksin B1, okratoksin A, akrilamid, [3]parasetamol, kurşun, sodyum arsenit ve sisplatin), canlı organizmalarda hücresel bariyerleri aşarak sistemik dolaşıma katılmakta ve hedef dokularda birikmektedir (Yoladı ve ark., 2026). Özellikle metabolizma ve eliminasyon sistemlerinin ana merkezleri konumundaki karaciğer ve böbrek dokuları, toksik ajanların ve nanopartiküllerin birikmesi sonucu belirgin organ toksisitesine ve işlev kayıplarına maruz kalmaktadır (Albrakati, 2025a; Tawfiq ve ark., 2025). Hücre içine endositoz yoluyla giren nanopartiküller ve organoklorür/organofosfat yapıdaki tarım kimyasalları, lizozomlarda birikip serbest metalleri (Ag^{+}, Fe^{2+}) açığa çıkararak lizozomal membran permeabilizasyonunu (LMP) indüklemekte ve hücresel lizozomal stresini başlatmaktadır (Yancheva ve ark. 2017; Repnik ve ark., 2014; Sabella ve ark., 2014).

1.2. Veteriner Biyokimya ve Patolojide Hücresel Stres Yanıtının Biyomoleküler Önemi

AgNP' ler oksidatif stres, inflamasyon ve hücresel hasara yol açabilir; bunların biyomoleküllerle etkileşimleri ise büyük ölçüde parçacık özelliklerine bağlıdır (Nath ve ark. 2024).

Veteriner biyokimya ve klinik patoloji alanında, çevresel toksinler veya biyokimyasal stresörler nedeniyle şekillenen hücresel yanıtlar moleküler düzeyde büyük bir öneme sahiptir (Nath ve ark., 2021). Metabolik rahatsızlıklar (ketozis, mastitis, asidozis) ile kronik ve enfeksiyöz patolojilerde; kronik inflamasyon, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum (ER) stresi birbiriyle etkileşime girerek organ hasarının temel belirleyicisi olmaktadır (Yoladı ve ark., 2026; Gaber ve ark., 2025). Dokularda artan reaktif oksijen türleri (ROS), NF-κB ve NLRP3 inflamazom yolaklarını aktifleştirerek TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını tetiklemektedir (Kelley ve ark. 2019; Albrakati, 2025a;

[3] Dr. Öğr. Üyesi Halil YAVUZ
Necmettin Erbakan Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Ereğli, Konya, Türkiye, halil.yavuz@erbakan.edu.tr, 0000-0001-9226-2937
2 Doç. Dr. Neffel Kürşat AKBULUT
Necmettin Erbakan Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Ereğli, Konya, Türkiye, nkakbulut@erbakan.edu.tr, 0000-0003-3853-9960.

Yoladı ve ark., 2026). Eş zamanlı olarak hücresel redoks dengesinin bozulması protein katlanma kapasitesini sekteye uğratmakta ve PERK, IRE1-α ile ATF6 kaskatları aracılığıyla katlanmamış protein yanıtını (UPR) aktive etmektedir (Demirtaş ve ark., 2026; Yoladı ve ark., 2026). Deney hayvanı modelleri (özellikle *Wistar albino* sıçanlar), veteriner hekimlik ve tıbbi toksikolojideki bu patofizyolojik süreçleri ve organ hasarlarını biyokimyasal olarak simüle etmede sıklıkla tercih edilmektedir (Krubaa ve Yogitha 2024; Albrakati, 2025a).

1.3. Organ Hasarında Hücresel Adaptasyondan Hücre Ölümüne Geçiş Eşikleri

Maruziyetin erken safhalarında hücreler, biyolojik varlıklarını sürdürebilmek için adaptif UPR, antioksidan savunma (Nrf2/HO-1) ve PINK1/Parkin aracılı mitofaji/otofaji mekanizmalarını koruyucu bir hayatta kalma yanıtı olarak çalıştırmaktadırlar (Fulda ve ark., 2010; Holmström ve Finkel 2014; Albrakati, 2025b). Ancak maruz kalınan toksinin dozu veya süresi hücresel adaptasyon sınırını aştığında, bu koruyucu mekanizmalar yetersiz kalmakta ve hücresel karar ağı irreversibl ölüm yolaklarını devreye sokmaktadır (Zheng ve ark., 2025; Tawfiq ve ark., 2025). Söz konusu adaptasyon eşiği aşıldığında, pro-apoptotik transkripsiyon faktörü CHOP ekspresyonu artmakta, anti-apoptotik Bcl-2 baskılanmakta, pro-apoptotik Bax ile ER stresi kaspazı Kaspaz-12 ve yürütücü Kaspaz-3 aktive olarak hücreyi apoptoza sürüklemektedir (Albrakati, 2025a; Demirtaş ve ark., 2026). Bunun yanı sıra, hücresel stresin niteliğine bağlı olarak Glutasyon Peroksidaz 4 (GPX4) tüketimi ve lipid peroksidasyonu ile karakterize ferroptozis ile NLRP3 inflamazom ve Gasdermin D bağımlı piroptozis gibi yeni nesil ölüm yolakları da doku yıkımını derinleştirmektedir (Tawfiq ve ark., 2025; Zheng ve ark., 2025; Tian ve ark., 2025).

2. Hücresel Stres Mekanizmaları ve Moleküler Ağlar

2.1. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Çevresel toksinler, ağır metaller, pestisitler (glifosat, deltamethrin) veya biyokimyasal stresörler hücre içi redoks dengesini bozarak aşırı miktarda ROS birikmesine yol açmaktadır (Albrakati, 2025a; Islam ve ark. 2026). Artan ROS, membran nötral lipidlerine saldırarak lipid peroksidasyonunun ana son ürünü olan malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerini yükseltmekte ve DNA hasarına ve hücresel fonksiyonlarda bozukluğa yol açmaktadır (Corona ve ark. 2006; Turkmen ve ark. 2019). Hücrelerde, bu oksidan hasara karşı ROS üretimini kontrol etmek ve redoks homeostazını sağlamak için sinerjik olarak çalışan enzimatik ve enzimatik olmayan 2 çeşit bileşen bulunur:

- **Enzimatik Antioksidanlar:** Süperoksit anyonunu hidrojen peroksite dönüştüren Süperoksit Dismutaz (SOD), hidrojen peroksiti suya indirgeyen Katalaz (Cat) ve organik peroksitleri nötralize eden Glutasyon Peroksidaz (Gpx) ile Glutasyon Redüktaz (GR) primer enzimatik antioksidan sistemleridir (Turkmen ve ark. 2019; Albrakati, 2025a).
- **Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:** Başta redükte glutasyon (GSH) olmak üzere, polifenoller, askorbik asit, alfa-lipoik asit, tiyoredoksin, melatonin, koenzim Q, beta karotenoidler, alfa-tokoferoller olmak üzere, hücresel redoks potansiyelini koruyan bileşikler de enzimatik olmayan antioksidan bileşikleridir (Ighodaro ve Akinloye 2018; Turkmen ve ark. 2019; Albrakati, 2025b).

Oksidatif stresin şiddeti ve hücresel yanıtın kapasitesi, Total Oksidan Seviyesi (TOS) / Total Antioksidan Seviyesi (TAS) dengesi ile transkripsiyon faktörü NF-E2 ile ilişkili faktör-2 (Nrf2) transkripsiyon faktörünün nükleer translokasyonu üzerinden kantitatif olarak değerlendirilmektedir (Caniklioğlu ve Özcan 2026; Gaber ve ark., 2025).

2.2. Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi ve Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR)

ER, sekretuvar ve membran proteinlerinin katlanması, olgunlaşması ve kalsiyum dengesinin korunmasında anahtar rolü olan bir organeldir (Walter ve Ron, 2011; Schwarz ve Blower 2016). ER stresi, ER kalsiyum eksikliği, hipoksi, oksidatif stres, yetersiz beslenme, patojenler, kanserler, nörodejeneratif bozukluklar ve metabolik hastalıklar gibi çeşitli çevresel, fizyolojik ve patolojik bozukluklarla yakından ilişkilidir (Oakes ve Papa 2015; Kitamura 2013; Wang ve Kaufman 2014). Biyokimyasal stresörler, nefrooksinler (sisplatin, glifosat) veya mikotoksinler (okratoksin A), ER homeostazını bozarak ER lümeninde katlanmamış ya da hatalı katlanmış proteinlerin birikmesine yol açar ve ER stresini indüklerler (Yoladı ve ark., 2026; Demirtaş ve ark., 2026; Islam ve ark. 2026). ER stresinin tespiti, master şaperon protein olan GRP78' in (BiP) lümendeki hatalı proteinlere bağlanarak ER membranındaki üç ana stres sensöründen (PERK, IRE1-α, ATF6) aktivasyonuyla gerçekleşmektedir (Walter ve Ron, 2011; Yoladı ve ark., 2026):

- PERK (PKR-benzeri ER kinaz) aktivasyonu: PERK aktivasyonu sonrası eIF2α fosforile olarak koordineli transkripsiyonel ve translasyonel değişiklikler yoluyla protein tranlasyonunu azaltarak hücresel homeostazın korunmasında ve ER stresin üstesinden gelinmesinde çok önemli bir rol oynar (Le ve ark. 2025).

- IRE1-α (inozitol gerektiren enzim 1 α) aktivasyonu: XBP1 mRNA' sının kesimini sağlayarak, şaperon genlerinin transkripsiyonunu artırarak; aşırı durumlarda TRAF2/JNK kaskadını aktive ederek programlı hücre ölümüne yol açar (Wang ve ark. 2020).

- ATF6 (Aktive edici transkripsiyon faktörü 6): Golgiye taşınır, orada bölünerek kesilir ve UPR hedef genlerini aktifleştirir (Le ve ark. 2025).

ER stresi erken evrede hücreyi korumaya yönelik adaptif bir UPR yanıtı oluştursa da, stresörlerin sürmesi halinde koruyucu mekanizmalar yetersiz kalmaktadır. Bu aşamada pro-apoptotik transkripsiyon faktörü CHOP (DDIT3) aşırı eksprese edilmekte, TXNIP/NLRP3 ekseni uyarılmakta ve ER zarına lokalize Kaspaz-12 aktive olarak hücresel karar mekanizmasını hücre ölümüne sürüklemektedir (Demirtaş ve ark., 2026; Yoladı ve ark., 2026).

2.3. İnflamasyon ve Hücresel Sinyal İletimi

Oksidatif stres ve ER stresi, hücresel inflamasyon yolakları ile doğrudan karmaşık bir çapraz etkileşim ağı içerisindedir (Baker ve ark., 2011; Gaber ve ark., 2025). Artan ROS üretimi ve Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) bağışıklık reseptörünü aktive eder, IκB kinaz kompleksini uyararak aktif hale getirir ve NF-κB transkripsiyon faktörünün nükleusa translokasyonunu tetiklemektedir (Albrakati, 2025a; Tawfiq ve ark., 2025). Eş zamanlı olarak ER stresinde IRE1-α ve TXNIP moleküllerinin aşırı aktivasyonu, NLRP3 inflamazom birleşmesini uyararak NF-κB ve JNK sinyal kaskadlarını ikincil olarak pekiştirmektedir (Yoladı ve ark., 2026; Demirtaş ve ark., 2026). NF-κB ve JNK yolaklarının transkripsiyonel entegrasyonu sonucunda dokuda Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-α), İnterlökin-1 beta (IL-1β) ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin sentezi dramatik şekilde artmaktadır (Albrakati, 2025a; Yoladı ve ark., 2026). Salınan bu pro-inflamatuar sitokinler dokuda nötrofil infiltrasyonunu artırarak kronik bir inflamatuar döngü oluşturmaktadır (Tawfiq ve ark., 2025).

3. Programlanmış Hücre Ölüm Yolakları ve Çapraz Etkileşimler

Çevresel toksinler, ağır metaller, nanopartiküller ve biyokimyasal stresörler nedeniyle şekillenen organ hasarlarında; apoptozis, piroptozis, ferroptozis ve otofaji/mitofaji mekanizmaları bağımsız birer ölüm şekli olmasından öte, hücrenin devamlılığı ve yıkım kararını belirleyen karmaşık bir çapraz etkileşim ağı oluşturmaktadır (Zheng ve ark., 2025; Tawfiq ve ark., 2025). Bu dinamik ağ, hücresel homeostazinin korunması ile regüle edilmiş hücre ölümü (RCD) yollarının aktivasyonu arasında kritik ve hassas bir denge işlevi görmektedir (He ve ark., 2024). Hücre, maruz kalınan toksik ajanların kimyasal yapısına, dozajına

ve etki süresine bağlı olarak hiyerarşik bir yanıt sergilemektedir (Orrenius ve ark., 2011).

3.1. Apoptozis (Programlanmış Hücre Ölümü)

Apoptozis, hücre içi kaspaz kaskadının aktivasyonu ile karakterize olan, enerjiye gereksinim göstern ve dokularda inflamasyon oluşturmaksızın gerçekleşen klasik programlanmış hücre ölüm yoludur (Elmore, 2007; Albrakati, 2025a). Apoptozis, hücre hayatının devam etmesinde veya hücre ölümünün düzenlenmesinde çok önemli bir mekanizmadır ve bu mekanizma hücreleri seçici olarak ortadan kaldırır. Apoptozis, yalnızca hücresel hasar veya dışsal stres faktörlerine bağlı olarak gelişen bir süreç olmayıp, aynı zamanda normal hücresel gelişim ve morfogenez aşamalarında da düzenli olarak meydana gelmektedir (Nikoletopoulou ve ark. 2013). Toksikopatolojik süreçlerde iki temel apoptotik olay öne çıkmaktadır (Singh ve ark. 2019):

- Mitokondriyal Apoptotik Yolak ve Protein Dengesi: Oksidatif stres ve hücresel zedelenmeyi algılayarak yanıt oluşturmada, Bcl-2 ailesi proteinleri arasındaki orantısal denge hücrenin yaşayıp yaşamayacağını belirler (Suhaili ve ark. 2017). Anti-apoptotik nitelikteki BCL-2 proteininin ve mRNA ekspresyonunun baskılanması ve pro-apoptotik BAX proteininin artışı; mitokondriyal dış membran permeabilizasyonunu (MOMP) tetiklemekte, Sitokrom c salınımını uyararak, yürütücü Kaspaz-3 enzimini aktive etmekte ve proteolitik yıkımı başlatmaktadır (Hu ve ark. 2014; Albrakati, 2025a).

- ER Stresine Özgü Apoptotik Sinyalizasyon (CHOP ve Kaspaz-12 Ekseni): ER lümeninde biriken katlanmamış proteinlerin oluşturduğu kronik stres durumunda, transkripsiyon faktörü CHOP (DDIT3) aşırı eksprese edilmektedir. CHOP aktivasyonu, ER membranında konumlanmış spesifik bir başlatıcı kaspaz olan Kaspaz-12' nin bölünerek aktifleşmesini sağlamaktadır (Peyrou ve ark. 2007; Demirtaş ve ark., 2026). Aktifleşen Kaspaz-12, mitokondriyal yolaktan bağımsız olarak Kaspaz-3 kaskadını doğrudan uyararak hücreyi apoptoza sürüklemektedir.

3.2. Piroptozis (İnflamatuar Hücre Ölümü)

Piroptozis, yüksek düzeyde pro-inflamatuar sitokin salınımı ve hücresel parçalanma ile seyreden yeni nesil bir inflamatuar programlanmış hücre ölümüdür (Shi ve ark., 2017; Tian ve ark., 2025). Piroptozis Kanonik, kanonik olmayan olmak üzere 2 yolla gerçekleşir (Chai ve ark. 2023):

- Kanonik yolda NLRP3 İnflamozom Kompleksi ve Kaspaz-1 Aktivasyonu gerçekleşir: Hücre içi ROS birikimi, ER stresi ve cGAS/STING1 sinyalizasyonu; NLRP3 inflamazom sensörünün, adaptör protein ASC ve pro-

Kaspaz-1 ile birleşerek multiprotein kompleksini oluşturmasını uyarmaktadır (Chai ve ark. 2023, Tawfiq ve ark., 2025; Yoladı ve ark., 2026). Kompleks bünyesinde otokatalitik olarak bölünen aktif Kaspaz-1, pro-IL-1β ve pro-IL-18 sitokinlerini olgun formlarına (IL-1β ve IL-18) dönüştürmektedir (Chai ve ark. 2023; Demirtaş ve ark., 2026).

- Piroptozisin Yürütülmesi ve Gasdermin D (GSDMD) Membran Por Oluşumu: Kanonik yoldan aktifleşen Kaspaz-1, efektif yürütücü protein olan Gasdermin D (GSDMD)' yi keserek N-terminal fragmentini (GSDMD-N) açığa çıkarmaktadır (Chai ve ark. 2023; Shi ve ark., 2017; Tian ve ark., 2025). GSDMD-N oligomerize olarak plazma membranında delikler (porlar) oluşturmakta; bu durum hücresel ozmotik şişmeye, membran bütünlüğünün kaybına (patlayarak ölme) ve IL-1β ile IL-18 sitokinlerinin dokuya salınarak inflamatuar hücre ölümünün yayılmasına yol açmaktadır (Chai ve ark. 2023; Tawfiq ve ark., 2025).

3.3. Ferroptozis (Demir ve Lipid Peroksidasyonuna Bağımlı Hücre Ölümü)

Ferroptozis, hücresel demir akümülasyonu ve buna bağlı aşırı lipid peroksidasyonunun kontrol edilememesi sonucu şekillenen, apoptozis ve nekrozdan morfolojik ve biyokimyasal olarak ayrılan bir ölüm yoludur (Xie ve ark. 2016; Dixon ve ark., 2012; Tawfiq ve ark., 2025). Ferroptozis sürecinde hücre ölümünü tetikleyen pro-ferroptotik faktörler ile hücreyi koruyan anti-ferroptotik savunma sistemleri arasında bir denge bulunmaktadır.

- Hücre İçi Demir Dengesi, Glutasyon Peroksidaz 4 (GPX4) ve COX-2 (Ptgs2) Mekanizması: GPX4 membran lipidlerini lipid peroksidasyonunu sınırlayarak ferroptozu önleyen ana antioksidatif lipid tamir enzimidir (Forcina ve Dixon, 2019; Ursini ve ark. 1982). Nanopartiküller, iskemi-reperfüzyon hasarı veya ağır metal toksisitesi, lizozomal membran instabilitesi üzerinden hücre içi serbest demir düzeyini artırarak Fenton reaksiyonunu ve lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir (Tawfiq ve ark., 2025). Bu süreçte GPX4 tükenmekte ve fonksiyonunu kaybetmektedir (Yang ve ark., 2014; Tawfiq ve ark., 2025). GPX4' ün baskılanmasıyla birlikte ferroptozun spesifik bir moleküler belirteci (marker) olan COX-2 (Ptgs2) ekspresyonu aşırı yükselmekte ve kontrolsüz lipid peroksit birikimi geri dönüşümsüz lipid membran yıkımına yol açmaktadır (Tawfiq ve ark., 2025). Eş zamanlı olarak cGAS/STING1 yolağının uyarılması, GPX4 degradasyonunu pekiştirerek ferroptotik yıkımı derinleştirmektedir (Tawfiq ve ark., 2025).

- Nrf2 Transkripsiyon Faktörü ve HO-1 Aracılı Yanıt Mekanizması: Hücresel antioksidan yanıtın ana düzenleyicisi olan Nrf2 (Nfe2l2), GPX4

sentezini ve glutatyon metabolizmasını uyararak hücreyi ferroptotik ölümden koruyan temel bir hayatta kalma işlevi görmektedir (Albrakati, 2025b; Gaber ve ark., 2025). Nrf2' nin alt hedefi olan HO-1 (Hmox1) ise antioksidan etkilerinin yanı sıra, hemi yıkarak hücre içi serbest demir havuzunu artırabilmekte ve hücresel stres düzeyine bağlı olarak ferroptotik süreci çift yönlü etkileyebilmektedir (Gaber ve ark., 2025).

3.4. Otofaji ve Mitofaji

Otofaji, hasarlı organel ve proteinlerin lizozomal yolla yıkıma uğratıldığı hücresel bir geri dönüşüm ve uyum mekanizmasıdır (Mizushima ve Komatsu, 2011). Toksik uyarılara maruz kalan hücrelerde zarar gören mitokondriler, PINK1/Parkin sinyal yolağı aracılığıyla işaretlenerek mitofaji sürecine yönlendirilmektedir (Narendra ve ark., 2008). Bu aşamada Beclin-1 kontrolünde başlayan süreçte, sitozolik LC3-I proteini lipidlenerek LC3-II formuna dönüşmekte ve p62 (SQSTM1) adaptör proteini aracılığıyla hasarlı içeriklerin otofagozom membranına taşınmasını sağlamaktadır (Mizushima ve Komatsu, 2011). Erken evrede uyarılan mitofaji ve otofajik akış, hücresel stresi sönümleyen adaptif bir hayatta kalma mekanizması olarak çalışmaktadır. Ancak kronik toksisitede gerçekleşen ER stresi ve cGAS aktivasyonu, otofagozom-lizozom füzyonunu tıkamakta; biriken hasarlı mitokondriler ve bozulmuş otofajik akış hücresel kararı adaptasyondan çıkararak kaspaz bağımlı apoptoza, ferroptoza ve GSDMD bağımlı piroptoza geçişi zorunlu kılmaktadır (Tawfiq ve ark., 2025; Zheng ve ark., 2025).

4. Doku ve Organ Düzeyinde Toksisite Modelleri

4.1. Hepatotoksisite ve Biyokimyasal Göstergeler

Karaciğer, sistemik dolaşıma giren ksenobiyotiklerin, ağır metallerin, organik toksinlerin (karbon tetraklorür, parasetamol, aflatoksin B1, okratoksin A) ve nanopartiküllerin (Ag-NP, ZnO-NP) ilk geçiş etkisiyle karşılaştığı ana detoksifikasyon merkezidir (McGill, 2016; Yoladı ve ark., 2026). Hepatositlerin içine pasif difüzyon veya endositozla giren toksik maddeler, mitokondriyal elektron taşıma zincirini bozarak masif ROS üretimine ve GPX4 inaktivasyonu ile seyreden ferroptozise ve cGAS/STING1 aktivasyonuna neden olmaktadır (Tawfiq ve ark., 2025; Yoladı ve ark., 2026). Hepatosellüler membran bütünlüğünün bozulması (nekroz/apoptoz/piroptoz/ferroptoz), sitozolik ve mitokondriyal enzimlerin dolaşıma sızmasına yol açmaktadır. Bu durumun biyokimyasal kanıtı olarak serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde kanda dramatik yükselmeler gözlenmekte,

total bilirubin düzeylerindeki artış ise hepatik konjugasyon ve safra ekskresyon bozukluğunu doğrulamaktadır (McGill, 2016; Tawfiq ve ark., 2025).

4.2. Nefrotoksisite ve Renal Filtrasyon Bariyer Hasarı

Böbrekler, kan akımının yüksekliği ve toksik maddelerin tübüler lümende konsantre edilmesi nedeniyle sistemik ksenobiyotiklerin ve pestisit birikintilerinin filtrasyonu ile eliminasyonunda en hassas hedef organlardan biridir (Pfaller ve Gstraunthaler, 1998; Albrakati, 2025a). Sisplatin, sodyum arsenit, okratoksin A ve glifosat gibi nefrotoksik stresörler, podositlerde ve renal proksimal tübül epitel hücrelerinde birikerek tübüler hasara yol açmaktadır (Albrakati, 2025a; Demirtaş ve ark., 2026). Bu süreçte renal dokularda Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1) seviyeleri belirgin şekilde yükselmekte; Nrf2/HO-1 antioksidan ekseni baskılanırken, pro-inflamatuar TLR4/NOS2 yanıtı ve BAX/Kaspaz-3 apoptotik kaskadı indüklenmektedir (Albrakati, 2025a). Glomerüler filtrasyon oranındaki (GFR) düşüş ve tübüler epitel harabiyeti sonucunda azotlu atıkların eliminasyonu sekteye uğramakta ve serum üre ile kreatinin seviyelerinde klinik yükselmeler kaydedilmektedir (Albrakati, 2025a; Demirtaş ve ark., 2026).

4.3. Diğer Organ Sistemlerinde Toksikopatoloji

Toksik ajanlara ve hücresel stresörlere kronik maruziyet; nörotoksisite, nefrotoksisite, hepatotoksisite, bağışıklık sisteminin baskılanması ve kanserojen etkiler gibi ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir (Mititelu ve ark. 2025):

- **Kardiyovasküler Toksisite ve Kardiyak Disfonksiyon:** Hipotiroidizm, izoprenalin veya ağır metal maruziyetleri miyokardiyal dokuda Troponin, CK-MB salınımı, kardiyak miRNA (miR-92a, miR-499, miR-21) düzenleme bozukluğu ve Nrf2/NF-κB protein dengesizliği ile seyreden kardiyotoksisiteyi tetiklemektedir (Gaber ve ark., 2025; Tian ve ark., 2025).
- **Gastrointestinal Bariyer ve Mukozal Hasar:** Herbisit (glifosat) ve sentetik piretroid maruziyetleri; enterosit erozyonuna, mukozal bütünlüğün bozulmasına ve sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin kaybına yol açarak intestinal bariyer hasarını indüklemektedir (Albrakati, 2025a).
- **Reprodüktif Toksisite ve Germ Hücresi Hasarı:** Pestisitler ve kemoterapötikler (metotreksat); ovaryum ve testis dokusunda ER Stresi/TXNIP/NLRP3 aktivasyonu ve Nrf2 inhibisyonu üzerinden germ hücresi apoptozunu ve steroidogenez bozukluğunu indüklemektedir (Albrakati, 2025b; Demirtaş ve ark., 2026).

5. Fitokimyasal Koruma ve Terapötik Stratejiler

5.1. Flavonoid Yapılı Bileşikler (Morin, Rutin, Hesperidin, Kuersetin, EGCG)

Flavonoidler, polifenolik yapıları sayesinde güçlü hidrojen verme, serbest radikal süpürme ve metal şelatlama kapasitelerine sahip sekonder bitki metabolitleridir (Gaber ve ark., 2025). Güncel araştırmalar bu polifenollerin moleküler hedeflerini şu şekilde ortaya koymaktadır:

- **Kuersetin:** Glifosat nefrotoksisite modelinde Nrf2 (Nfe2l2) ve HO-1 gen/protein ekspresyonunu restore etmekte; Cat, Sod2 ve Gpx1 enzim aktivitelerini düzelterek BAX/Kaspaz-3 apoptotik kaskadını ve TLR4/TNF-α/IL-1β inflamatuar yanıtını baskılamaktadır (Albrakati 2025a).
- **Epigallokateşin-3-gallat (EGCG):** Okratoksin A ve parasetamol hepatotoksisite/nefrotoksisite modellerinde ER stresi (GRP78, CHOP), TXNIP uyarımı ve NLRP3/Kaspaz-1/GSDMD piroptotik eksenini güçlü şekilde inhibe etmektedir (Yoladı ve ark., 2026; Palabıyık ve ark., 2016).
- **Hesperidin:** Nrf2/NF-κB protein ekspresyonunu ve kardiyak miRNA düzeylerini (miR-92a, miR-499, miR-21) düzenleyerek organ disfonksiyonunu, lipid peroksidasyonunu ve pro-inflamatuar sitokin salınımını engellemektedir (Gaber ve ark., 2025).
- **Rutin ve Morin:** NF-κB/NLRP3/Kaspaz-1/GSDMD piroptotik por oluşumunu ve GPX4 tükenmesine bağlı lipid peroksidasyonunu (ferroptozis) eş zamanlı olarak inhibe ederek doku canlılığını korumaktadır (Li ve ark., 2025; Tian ve ark., 2025).

5.2. Monoterpenik ve Uçucu Bileşikler (Karvakrol)

Kekik (*Origanum vulgare*) bitkisinden elde edilen uçucu yağların ana monoterpenik bileşeni olan karvakrol, yüksek lipofilik yapısı sayesinde hücresel zarları pasif difüzyonla kolayca geçmektedir. Karvakrol, özellikle böbrek tübüler epitelinde ve karaciğer dokusunda pestisitler, parasetamol ve ağır metaller, antibiyotikler ile tetiklenen ER stresini hafifletmektedir (Palabıyık ve ark., 2016; Zakaria ve ark., 2026; Yavuz ve ark. 2026). Moleküler düzeyde karvakrol; ER stresörlerinin varlığında GRP78/BiP düzeyini düzenlemekte (Chiu ve ark. 2023); pro-apoptotik CHOP (DDIT3) ve kaspaz-3 aktivasyonunu baskılayarak hücresel kararı apoptozdan uzaklaştırmakta ve hücreyi adaptif hayatta kalma yolağına kaydırmaktadır (Kandemir ve ark., 2025)

5.3. Fitokimyasal Terapide Biyoyararlanım, Doz-Etki İlişkisi ve Uygulama Protokolleri

Fitokimyasal moleküllerin in vivo deneysel modellerde ve klinik veteriner hekimlikte maksimum koruyucu etkinlik gösterebilmesi için uygulama protokolleri titizlikle yapılandırılmalıdır:

- **Çözücü Seçimi:** Suda çözünürlüğü düşük Kuersetin, Morin ve Rutin %0.5' lik Karboksimetil Selüloz (CMC) veya distile su içinde süspansiyon yapılırken (Rogerio ve ark. 2010; Heeba ve ark. 2021; Esparham ve ark. 2025); Karvakrol mısır yağı veya zeytinyağı içinde çözündürülmelidir (Kutlu ve Güvenç 2023).
- **Uygulama Yolu (Oral Gavaj):** Doz homojenizasyonu ve tam absorbsiyon kontrolü sağlamak amacıyla oral gavaj (gastrik entübasyon) yöntemi standart kabul edilmektedir (Albrakati, 2025a; Gaber ve ark., 2025).
- **Zamansal Ayrıştırma (Lümen İçi Etkileşimin Önlenmesi):** Toksik ajan ile fitokimyasalın mide lümeninde istenmeyen bir kimyasal etkileşime girip birbirini nötralize etmesini engellemek amacıyla; antioksidan bileşikler, açlık durumundaki ortalama mide boşalım süresi dikkate alınarak toksin maruziyetinden en az yarım saat önce oral yoldan verilmeli ve gastrointestinal sistemde fiziksel olarak ayrıştırılmalıdır (Tawfiq ve ark., 2025).

6. Sonuç, Değerlendirme ve Gelecek Perspektifleri

6.1. Genel Değerlendirme ve Bölümün Özeti

Bu kitap bölümünde, çevresel toksinler, ağır metaller, pestisitler (glifosat) ve nanopartiküllerin indüklediği organ toksisitesinde rol oynayan temel biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar güncel literatür verileri ışığında ele alınmıştır. Organel ve hücresel düzeyde gelişen oksidatif stres, ER stresi ve inflamatuar sinyal ağları; hücreyi tek bir ölüm yoluna sürüklemekten ziyade birbiriyle sürekli etkileşim halinde olan bir hücresel karar ağı oluşturmaktadır (Zheng ve ark., 2025; Tawfiq ve ark., 2025). Klasik apoptozisin (Bax/Bcl-2/Kaspaz-3) yanı sıra, piroptozis (NLRP3/GSDMD) ve ferroptozis (GPX4/COX-2/cGAS) gibi yeni nesil programlanmış hücre ölüm yolları doku hasarının ana sürükleyicileridir (Tawfiq ve ark., 2025; Albrakati, 2025a). Kuersetin, EGCG, Hesperidin, Rutin ve Karvakrol gibi fitokimyasallar Nrf2/HO-1 antioksidan eksenini uyararak ve ER stresi/piroptoz/ferroptoz kaskatlarını inhibe ederek güçlü organ koruyucu etki sunmaktadır (Albrakati, 2025b; Yoladı ve ark., 2026; Gaber ve ark., 2025).

6.2. Gelecek Perspektifleri ve Yeni Araştırma Ufukları

Gelecekte veteriner biyokimya, tıbbi toksikoloji ve moleküler farmakoloji alanındaki araştırmaların odaklanacağı stratejik başlıklar şunlardır (Tawfiq ve ark., 2025; Albrakati, 2025a; Palabıyık ve ark., 2016):

- **Otofaji-Mitofaji ve Üçlü Ölüm Yolaklarının Çapraz Etkileşimi:** PINK1/Parkin aracılı mitofajinin adaptasyondan pro-ferroptotik veya pro-piroptotik yıkıma geçiş eşiklerinin netleştirilmesi ve cGAS/STING1 sinyalizasyonunun hedeflenmesi (Tawfiq ve ark., 2025).
- **Akıllı ilaç dağıtım sistemleri ve Nano-Enkapsülasyon:** Düşük çözünürlüklü Kuersetin, Rutin ve EGCG' nin lipozomal ve polimerik nanopartikül sistemleri ile doğrudan hedef organlara (karaciğer, böbrek) taşınması (Patra ve ark., 2018; Albrakati, 2025a).
- **Çoklu Omik (Multi-Omics) ve Transkriptomik Haritalandırma:** RNA-seq ve metabolomik analizler ile ER stresi, ferroptoz ve piroptoz arasındaki düğüm noktalarının belirlenmesi (Hasin ve ark., 2017; Yoladı ve ark., 2026).
- **Veteriner Klinik Translasyon:** Süt ineklerinde laktasyon başı metabolik hastalıklarda ve pet hayvanlarında kronik böbrek yetmezliği/endotoksemide Nrf2-aktivatör ve ERS-baskılayıcı bitkisel tedavi protokollerinin saha uygulamalarına entegrasyonu (Rodríguez ve ark., 2011; Gaber ve ark., 2025).

7. Kaynakça

Akanda, M., Mithu, M. S. H., & Douroumis, D. (2023). Solid lipid nanoparticles: An effective lipid-based technology for cancer treatment. *Journal of drug delivery science and technology*, *86*, 104709.

Albrakati, A. (2025a). Protective effects of quercetin against glyphosate-induced nephrotoxicity in rats: role of oxidative stress, inflammatory response, and apoptotic pathways. Frontiers in Veterinary Science, 12, 1624763.

Albrakati, A. (2025b). Nrf2-mediated mechanistic pathways of celastrol nephroprotection: disrupting the oxidative-inflammatory-apoptotic axis in cypermethrin toxicity. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1670444.

Baker, R. G., Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). NF-κB, inflammation, and metabolic disease. Cell Metabolism, 13(1), 11-22.

Caniklioğlu, A., & Özcan, M. The effect of hemolysis on total antioxidant status and total oxidant status measurements. Kocatepe Tıp Dergisi, 27(4), 437-441.

Chai, R., Li, Y., Shui, L., Ni, L., & Zhang, A. (2023). The role of pyroptosis in inflammatory diseases. *Frontiers in cell and developmental biology*, *11*, 1173235.

Chen, X., Luo, W., Gao, Q., Chen, C., Li, L., Liu, D., & Wang, S. (2024). Incorporating Single-Copper sites and host defense peptides into a nanoreactor for antibacterial therapy by bioinspired design. *Engineering*, *43*, 216-227.

Chiu KW, Chen HY, Chen CL, Hsieh CP, Huang YF. (2023). Attenuation of Endoplasmic Reticulum Stress Enhances Carvacrol-Induced Apoptosis in Osteosarcoma Cell Lines. Life (Basel). 13(3):744. doi: 10.3390/life13030744. PMID: 36983900; PMCID: PMC10054369.

Corona, M., & Robinson, G. E. (2006). Genes of the antioxidant system of the honey bee: annotation and phylogeny. *Insect Molecular Biology*, 15(5), 687-701.

Demirtaş, N., Halıcı, Z., Zırh, E. B., & Palabıyık-Yücelik, Ş. S. (2026). Oxyresveratrol Protects Against Cisplatin Nephrotoxicity in Rats Through TXNIP-Mediated NLRP3/Caspase-1/IL-1β Pathway: Regulating Endoplasmic Reticulum Stress. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 40(1), e70689.

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., ... & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of non-apoptotic cell death. Cell, 149(5), 1060-1072.

Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic Pathology, 35(4), 495-516.

Esparham, F., Rajabian, F., Rahbardar, M. G., Razavi, B. M., Rad, A. K., Amoueian, S., & Hosseinzadeh, H. (2025). Evaluating the effect of rutin on contrast-induced nephropathy in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 15(6), 1726.

Forcina, G. C., & Dixon, S. J. (2019). GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis. *Proteomics*, *19*(18), 1800311.

Fulda, S., Gorman, A. M., Hori, O., & Samali, A. (2010). Cellular stress responses: cell survival versus cell death. International Journal of Cell Biology, 2010, 214074.

Gaber, A. M., Abdel-Moneim, A., Abdel-Reheim, E. S., Allam, G., Abdul-Hamid, M., & Hosni, A. (2025). Hesperidin alleviates hypothyroidism-related cardiac dysfunction by targeting cardiac miRNAs, Nrf2/NF-κB signaling, oxidative stress and inflammation. Frontiers in Pharmacology, 16, 1553992.

Hasin, Y., Seldin, M., & Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. Genome Biology, 18(1), 83.

He R, Liu Y, Fu W, He X, Liu S, Xiao D, Tao Y. (2024). Mechanisms and cross-talk of regulated cell death and their epigenetic modifications in tumor progression. Molecular Cancer, 23(1):267. doi: 10.1186/s12943-024-02172-y. PMID: 39614268; PMCID: PMC11606237.

Heeba, G. H., Rabie, E. M., Abuzeid, M. M., Bekhit, A. A., & Khalifa, M. M. (2021). Morin alleviates fructose-induced metabolic syndrome in rats via ameliorating oxidative stress, inflammatory and fibrotic markers. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology,* 25(3), 177-187.

Holmström KM, Finkel T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 15:411–21. doi: 10.1038/nrm3801.

Hu, Q., Wu, D., Chen, W., Yan, Z., Yan, C., He, T, Liang Qu, Shi, Y. (2014). Molecular determinants of caspase-9 activation by the Apaf-1 apoptosome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(46), 16254-16261.

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria journal of medicine, 54(4), 287-293.

Islam, S., Sohail, M., Rohani, M. F., Hossain, S., & Islam, S. M. (2026). Pesticides-induced histopathological and biochemical alterations in fish: Impacts and restoration strategies. Science of The Total Environment, 1045, 181967.

Kandemir, Ö., İleritürk, M., Gür, C., Akaras, N., Şimşek, H., Yılmaz, S., & Kandemir, F. M. (2025). Carvacrol Coadministration Ameliorates Lambda-Cyhalothrin-Induced Peripheral Neuropathy in Rats: Behavioral and Molecular Evidence. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(7), e70400.

Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y., & He, Y. (2019). The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. International Journal of Molecular Sciences, 20(13), 3328.

Kitamura, M. (2013). The unfolded protein response triggered by environmental factors. Semin Immunopathol, 35: 259–275. https://doi.org/10.1007/s00281-013-0371-y.

Krubaa, P., & Yogitha, P. S. (2024). Albino Wistar rats: advantages and limitations in biomedical research. SBV Journal of Basic, Clinical and Applied Health Science, 7(2), 61-65.

Kutlu, T., & Güvenç, M. (2023). Effects of carvacrol on experimental nephrolithiasis in female rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 98(1), 69-76.

Le HT, Yu J, Ahn HS, Kim MJ, Chae IG, Cho HN, Kim J, Park HK, Kwon HN, Chae HJ, Kang BH, Seo JK, Kim K, Back SH. (2025). eIF2α phosphorylation-ATF4 axis-mediated transcriptional reprogramming mitigates mitochondrial impairment during ER stress. Molecules and Cells. 48(2):100176. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100176.

Li X, Qian S, Hou Z, Yang G, Ma Y, Gao Y, Y Zhang, T Li. (2025). Activation of the Nrf2/HO-1/GPX4 pathway by cGAMP mitigates oxidative stress and ferroptosis in ischaemic stroke. *Biochem Pharmacology,* 242:117334. doi: 10.1016/j.bcp.2025.117334,

Lu, Y., Cheng, D., Niu, B., Wang, X., Wu, X., & Wang, A. (2023). Properties of poly (lactic-co-glycolic acid) and progress of poly (lactic-co-glycolic acid)-based biodegradable materials in biomedical research. *Pharmaceuticals*, *16*(3), 454.

McGill, M. R. (2016). The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. EXCLI Journal, 15:817-828. doi: 10.17179/excli2016-800.

Mititelu, M., Neacșu, S. M., Busnatu, Ș. S., Scafa-Udriște, A., Andronic, O., Lăcraru, A. E., ... & Olteanu, G. (2025). Assessing heavy metal contamination in food: Implications for human health and environmental safety. *Toxics*, 13(5), 333.

Mizushima, N., & Komatsu, M. (2011). Autophagy: renovation of cells and tissues. Cell, 147(4), 728-741.

Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D. F., & Youle, R. J. (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. Journal of Cell Biology, 183(5), 795-803.

Nath, R., Roy, R., Mondal, B., Bhattacharya, B., & Ravi, L. (2021). Nanoparticle's Significance as Antibacterial Agents & Other Pharmaceutical Applications and Their Limitations: A Critical Review. *Journal of Pharmaceutical Research International*, *33*(38B), 8-27.

Nath, N., Chakroborty, S., Vishwakarma, D. P., Goga, G., Yadav, A. S., & Mohan, R. (2024). Recent advances in sustainable nature-based functional materials for biomedical sensor technologies. *Environmental Science and Pollution Research*, *31*(46), 57289-57313.

Nikoletopoulou, V., Markaki, M., Palikaras, K., & Tavernarakis, N. (2013). Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1833(12), 3448-3459.

Oakes, S. A., & Papa, F. R. (2015). The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pathology. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 10: 173-194. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104649.

Orrenius S, Nicotera P, Zhivotovsky B. (2011). Cell death mechanisms and their implications in toxicology. Toxicol Sciences, 119(1):3-19. doi: 10.1093/toxsci/kfq268. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20829425.

Palabıyık, S. S., Karakus, E., Halici, Z., Cadırcı, E., Bayır, Y., Ayaz, G, Cinar I. (2016). The protective effects of carvacrol and thymol against paracetamol-induced toxicity on human hepatocellular carcinoma cell lines (HepG2). Human & Experimental Toxicology, 35(12), 1252-1263.

Pathak, K., Sarma, M., Sahariah, M., Shankarishan, P., Sahariah, J. J., Deka, S., ... & Bhaumik, R. (2026). Nanoparticles in the fight against antimicrobial challenges: A comprehensive review. *Next Nanotechnology*, *9*, 100420.

Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. Journal of Nanobiotechnology, 16(1), 71.

Peyrou, M., Hanna, P. E., & Cribb, A. E. (2007). Cisplatin, gentamicin, and p-aminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys. *Toxicological Sciences*, *99*(1), 346-353.

Pfaller, W., & Gstraunthaler, G. (1998). Nephrotoxicity testing in vitro—what we know and what we need to know. Environmental Health Perspectives, 106(suppl 2), 559-569.

Repnik, U., Česen, M. H., & Turk, B. (2014). Lysosomal membrane permeabilization in cell death: concepts and challenges. *Mitochondrion,* 19, 49-57.

Rodríguez, C. C., Menge, F. W., & Cerón, J. J. (2011). Oxidative stress in veterinary medicine. *Veterinary medicine international,* 2011, 812086.

Rogerio, A. P., Dora, C. L., Andrade, E. L., Chaves, J. S., Silva, L. F., Lemos-Senna, E., & Calixto, J. B. (2010). Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice. *Pharmacological Research,* 61(4), 288-297.

Sabella, S., Carney, R. P., Brunetti, V., Malvindi, M. A., Al-Juffali, N., Vecchio, G., ... & Pompa, P. P. (2014). A general mechanism for intracellular toxicity of metal-containing nanoparticles. *Nanoscale*, 6(12), 7052-7061.

Salama, S. A., Essam, D., Tagyan, A. I., Farghali, A. A., Khalil, E. M., Abdelaleim, Y. F., ... & Mahmoud, R. (2024). Novel composite of nano zinc oxide and nano propolis as antibiotic for antibiotic-resistant bacteria: a promising approach. *Scientific Reports*, *14*(1), 20894.

Schwarz, D.S., Blower, M.D. (2016). The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. Cellular and Molecular Life Sciences, 73, 79–94 https://doi.org/10.1007/s00018-015-2052-6.

Shi, J., Gao, W., & Shao, F. (2017). Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. Trends in Biochemical Sciences, 42(4), 245-254.

Singh, R., Letai, A., & Sarosiek, K. (2019). Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nature reviews Molecular cell biology*, 20(3), 175-193.

Suhaili, S. H., Karimian, H., Stellato, M., Lee, T. H., & Aguilar, M. I. (2017). Mitochondrial outer membrane permeabilization: a focus on the role of mitochondrial membrane structural organization. *Biophysical reviews*, *9*(4), 443-457.

Tang, Z., Ma, Q., Chen, X., Chen, T., Ying, Y., Xi, X., ... & Zhou, M. (2021). Recent advances and challenges in nanodelivery systems for antimicrobial peptides (AMPs). *Antibiotics*, *10*(8), 990.

Tawfiq, R. A., Attia, Y. M., Sleem, H. M., & El-Sayed Ghoneim, M. (2025). Disrupting cell death: ferroptosis and pyroptosis inhibition in hepatic ischemia-reperfusion injury via modulation of GPX4 and cGAS pathways by deferoxamine and octreotide. Frontiers in Pharmacology, 16, 1610718.

Tian, K., Song, L., Liu, L., Lai, T., & Liu, W. (2025). Rutin Protects Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury via the NF-κB/NLRP3/Pyroptosis Pathway. *ACS Omega, 10*, 21777 - 21785.

Turkmen, R., Birdane, Y. O., Demirel, H. H., Yavuz, H., Kabu, M., & Ince, S. (2019). Antioxidant and cytoprotective effects of N-acetylcysteine against subchronic oral glyphosate-based herbicide-induced oxidative stress in rats. Environmental Science and Pollution Research, 26(11), 11427-11437.

Ursini, F., Maiorino, M., Valente, M., Ferri, L., & Gregolin, C. (1982). Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation and exhibits glutathione peroxidase activity on phosphatidylcholine hydroperoxides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, *710*(2), 197-211.

Wahab, S., Khan, T., Adil, M., & Khan, A. (2021). Mechanistic aspects of plant-based silver nanoparticles against multi-drug resistant bacteria. *Heliyon*, *7*(7).

Walter, P., & Ron, D. (2011). The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. Science, 334(6059), 1081-1086.

Wang, M., Kaufman, R. (2014). The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. Nature Reviews Cancer, 14: 581–597. https://doi.org/10.1038/nrc3800.

Wang, W., Shi, Q., Wang, S., Zhang, H., & Xu, S. (2020). Ammonia regulates chicken tracheal cell necroptosis via the LncRNA-107053293/MiR-148a-3p/FAF1 axis. Journal of Hazardous Materials, 386, 121626. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121626.

Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., Kang, R, Tang, D. (2016). Ferroptosis: process and function. *Cell Death & Differentiation*, *23*(3), 369-379.

Yancheva, V., Mollov, I., Georgieva, E., Stoyanova, S., Tsvetanova, V., & Velcheva, I. (2017). Ex situ effects of chlorpyrifos on the lysosomal membrane stability and respiration rate in Zebra mussel (Dreissena polymorpha Pallas, 1771). *Acta Zoologica Bulgarica* S, 8, 85-90.

Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., ... & Stockwell, B. R. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. Cell, 156(1-2), 317-331.

Yavuz, H., Kandemir, Ö., Şimşek, H., Akaras, N., & Kandemir, F. M. (2026). Investigation of The Effects of Carvacrol on Amoxicillin-Clavulanic Acid-Induced Liver Damage. Harran University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, 15(3), 227-240. https://doi.org/10.31196/huvfd.1958005

Yoladı, F. B., Demirtaş, N., Sulak, M., Yücelik, Ş. S., Bahador Zırh, E., Bozkurt, I., et al. (2026). Epigallocatechin-3-gallate as a hepatoprotective agent

against ochratoxin A: modulating ER stress and NF-κB/TNF-α/IL-6 responses. Mycotoxin Research, 42(4), 100672.

Zakaria, G., Shalaby, S., Abdel-Wahab, N., El-Demerdash, A., Abdelkhalek, A., El-Sherbini, E. S., & El-Adl, M. (2026). Protective role of carvacrol and carnosine against cadmium-induced liver injury via reducing oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Scientific Reports*, *16*(1), 32102.

Zheng, L., Pang, Q., Huang, R., et al. (2025). Stress-mediated activation of ferroptosis, pyroptosis, and apoptosis following mild traumatic brain injury exacerbates neurological dysfunctions. Molecular Neurobiology, 62(7), 4055–4075.

Zhu, X., Tang, Q., Zhou, X., & Momeni, M. R. (2024). Antibiotic resistance and nanotechnology: a narrative review. *Microbial Pathogenesis*, *193*, 106741.

7. Bölüm

Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavide Yardımcı Yaklaşımlar: Güncel Uygulamalar ve Klinik Kanıtlar

İsmail TEKBAŞ[1]

1.Giriş

Periodontitis, disbiyotik dental biyofilm ile konağın immün-inflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşim sonucunda gelişen ve diş destek dokularında ilerleyici yıkımla karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Klinik ataşman kaybı, radyografik alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve gingival kanama hastalığın başlıca klinik özellikleri arasında yer almaktadır. Periodontitisin şiddeti ve tedavi gereksinimi yalnızca mevcut doku kaybına göre değil, hastalığın ilerleme hızı, risk faktörleri ve tedavi karmaşıklığı dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Papapanou ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018). Periodontal dokulardaki yıkımın ilerlemesi diş kaybına, çiğneme fonksiyonunda bozulmaya ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olabildiğinden, hastalığın kontrol altına alınması ve elde edilen periodontal sağlığın uzun dönemde korunması tedavinin temel hedeflerini oluşturmaktadır (Tonetti ve ark., 2017).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontitisin kontrolünde temel yaklaşım olup supragingival biyofilm kontrolü, hastaya yönelik ağız hijyeni eğitimi, risk faktörlerinin yönetimi ve subgingival enstrümantasyonu kapsamaktadır. Subgingival enstrümantasyonla kök yüzeyindeki biyofilm ve diş taşının uzaklaştırılması, periodontal inflamasyonun azaltılması ve periodontal ceplerin iyileşmesi amaçlanmaktadır. Bu işlem el aletleri, sonik veya ultrasonik cihazlarla gerçekleştirilebilmekte ve etkili bireysel plak kontrolü ve düzenli periodontal bakımla birlikte periodontal tedavinin etkin bir bileşenini oluşturmaktadır. Subgingival enstrümantasyonun klinik etkinliğini değerlendiren sistematik derlemede sondalama cep derinliğinde azalma, sondalamada kanamada iyileşme ve periodontal cep kapanması açısından olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Suvan ve ark., 2020). Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun (EFP) S3 düzeyindeki klinik uygulama kılavuzu da subgingival enstrümantasyonu periodontitis tedavisinin temel aşamalarından biri olarak önermektedir (Sanz ve ark., 2020).

[1] Uzm.dt., Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Bölümü, dt.itekbas@outlook.com, ORCID: 0009-0005-9973-6505

Bununla birlikte, mekanik periodontal tedavi sonrasında bütün bölgelerde aynı düzeyde klinik iyileşme sağlanamayabilir. Derin periodontal cepler, furkasyon bölgeleri, kök yüzeyinin anatomik özellikleri ve enstrümantasyon erişiminin sınırlı olduğu alanlar, subgingival biyofilmin yeterli düzeyde uzaklaştırılmasını güçleştirebilmektedir. Ayrıca başlangıç tedavisi sonrasında devam eden inflamasyon ve rezidüel periodontal cepler, ek tedavi gereksiniminin değerlendirilmesini zorunlu kılabilmektedir. Bu sınırlılıklar, mekanik tedavinin etkinliğini artırabilecek yardımcı uygulamalara yönelik araştırmaların gelişmesinde önemli rol oynamıştır (Sanz ve ark., 2020; Boivin ve ark., 2025).

Cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak lokal ve sistemik antimikrobiyal ajanlar, antiseptikler, lazer uygulamaları, antimikrobiyal fotodinamik terapi ve probiyotikler gibi farklı yöntemler araştırılmıştır. Bu yaklaşımlar, subgingival mikrobiyal yükün azaltılması, biyofilm kontrolünün desteklenmesi veya periodontal dokulardaki inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi gibi farklı hedeflere yönelmektedir. Bununla birlikte, yardımcı tedavilerin etkinliği kullanılan ajan veya teknolojiye, uygulama protokolüne, hasta özelliklerine ve değerlendirilen klinik sonuçlara göre değişebilmektedir. Güncel araştırmalar bazı uygulamalarda ek klinik yararlar bildirse de bu bulguların rutin klinik kullanım açısından anlamlılığı ve kanıt kesinliği ayrıca değerlendirilmelidir (Boivin ve ark., 2025; Jervøe-Storm ve ark., 2024; Mendonça ve ark., 2024).

Bu bölümde, cerrahi olmayan periodontal tedavide kullanılan başlıca yardımcı yaklaşımlar güncel bilimsel kanıtlar çerçevesinde ele alınacak; uygulamaların klinik etkinlikleri, kullanım alanları ve sınırlılıkları değerlendirilecektir. Böylece yardımcı tedavilerin mekanik periodontal tedavinin yerini alan yöntemler olarak değil, uygun klinik koşullarda değerlendirilebilecek tamamlayıcı seçenekler olarak konumlandırılması amaçlanmaktadır.

2. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Temel İlkeleri

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, biyofilm kontrolünün sağlanması, hastaya özgü risk faktörlerinin yönetilmesi ve subgingival enstrümantasyonun bir arada yürütüldüğü basamaklı bir yaklaşımı kapsamaktadır. Tedavinin ilk aşamasında hastanın ağız hijyeni alışkanlıklarının değerlendirilmesi, kişisel gereksinimlerine uygun eğitim verilmesi ve günlük plak kontrolünün sürdürülebilir hâle getirilmesi önem taşımaktadır. Bu yaklaşımın ağız hijyeni davranışları ve gingival sağlık üzerindeki katkısı, Jönsson ve ark. (2009) tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, bilişsel-davranışsal ilkeler temelinde bireyselleştirilmiş ağız hijyeni eğitimi alan hastaların standart eğitim uygulanan kontrol grubuna kıyasla

12 aylık takip sonunda plak ve gingival indekslerinde daha belirgin iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. Özellikle interproksimal bölgelerdeki iyileşmenin ve günlük ara yüz temizliği alışkanlığının sürdürülmesinin daha başarılı olması, hasta eğitiminin yalnızca bilgi aktarımıyla sınırlı kalmaması gerektiğini ortaya koymaktadır (Jönsson ve ark., 2009).

Subgingival enstrümantasyon, periodontal ceplerdeki biyofilm ve diş taşının uzaklaştırılması yoluyla inflamasyonun azaltılmasını ve periodontal dokuların iyileşmesini amaçlamaktadır. Bu işlem el aletleri veya sonik ve ultrasonik cihazlar kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Badersten ve ark. (1984), ileri periodontitisli 16 hastada el aletleri ile ultrasonik enstrümantasyonun etkinliğini 24 aylık takip süresince karşılaştırmıştır. Araştırmada, yalnızca plak kontrolünün uygulandığı ilk üç ayda gingival inflamasyonda sınırlı değişiklik görülürken, subgingival enstrümantasyon sonrasında sondalamada kanama ve cep derinliğinde belirgin iyileşme meydana gelmiştir. Başlangıçta 7 mm'den derin cep bulunan 305 bölgenin yalnızca 43'ünde 24. ayda aynı derinliğin devam ettiği ve iki enstrümantasyon yöntemi arasında klinik sonuçlar açısından belirgin farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, ileri periodontal yıkımın bulunduğu bölgelerde dahi cerrahi olmayan tedaviyle önemli klinik iyileşme sağlanabileceğini göstermektedir (Badersten ve ark., 1984).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, farklı seanslarda bölgesel enstrümantasyon veya daha kısa zaman aralığında tamamlanan tam ağız protokolleriyle uygulanabilmektedir. Eberhard ve ark. (2015) tarafından gerçekleştirilen Cochrane sistematik derlemesinde, 24 saat içerisinde tamamlanan tam ağız tedavi yaklaşımları ile geleneksel bölgesel enstrümantasyon karşılaştırılmış ve yöntemlerden birinin diğerine karşı tutarlı bir klinik üstünlüğü gösterilememiştir. Dolayısıyla uygulama protokolünün belirlenmesinde hastanın klinik gereksinimleri, sistemik durumu, tedavi toleransı ve seans planlaması dikkate alınmalıdır (Eberhard ve ark., 2015).

Tedavi sonrasında gerçekleştirilen periodontal yeniden değerlendirme, elde edilen klinik yanıtın belirlenmesi ve ek müdahale gerektiren bölgelerin saptanması açısından önemlidir. Bu aşamada sondalama cep derinliği, klinik ataşman düzeyi ve sondalamada kanama gibi parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle rezidüel periodontal cepler, uzun dönem periodontal stabilite açısından dikkatle ele alınmalıdır. Matuliene ve ark. (2008), aktif periodontal tedavi sonrasında destekleyici periodontal bakım uygulanan 172 hastayı ortalama 11,3 yıl takip ettikleri retrospektif kohort çalışmasında, rezidüel cep derinliği arttıkça diş kaybı riskinin de yükseldiğini bildirmiştir. Araştırmada 6 mm ve üzerindeki rezidüel ceplerin, periodontal hastalığın ilerlemesi ve diş kaybı açısından önemli bir risk göstergesi olduğu

belirlenmiştir. Bu bulgular, başlangıç tedavisinden sonra devam eden derin ceplerin yalnızca izlenmesinin yeterli olmayabileceğini ve ilave periodontal müdahalelerin değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (Matuliene ve ark., 2008).

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin uzun dönem başarısı, başlangıçta sağlanan klinik iyileşmenin korunmasına ve hastanın destekleyici periodontal bakım programına uyumuna bağlıdır. EFP'nin S3 düzeyindeki klinik uygulama kılavuzunda da tedavi yanıtının yeniden değerlendirilmesi, gerekli bölgelerde ek tedavilerin uygulanması ve periodontal stabilitenin destekleyici bakım yoluyla sürdürülmesi basamaklı tedavi yaklaşımının temel unsurları olarak tanımlanmaktadır. Bu çerçevede yardımcı tedavi yöntemlerinin klinik değeri, standart mekanik tedaviye sağladıkları ek yarar ve rezidüel periodontal problemlerin kontrolüne katkıları üzerinden değerlendirilmelidir (Sanz ve ark., 2020).

3.Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavide Yardımcı Uygulamalar

3.1. Lokal Antimikrobiyal Ajanlar

Cerrahi olmayan periodontal tedavide lokal antimikrobiyal ajanlar, subgingival enstrümantasyonun ardından periodontal cep içerisinde kalan mikroorganizmaların kontrolünü desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, antimikrobiyal maddenin doğrudan hedef bölgeye uygulanması sayesinde yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşılmasına ve sistemik maruziyetin sınırlandırılmasına olanak tanımaktadır. Klorheksidin, doksisiklin, minosiklin, tetrasiklin ve metronidazol gibi ajanlar; jel, biyobozunur çip, mikroküre ve lif sistemleri aracılığıyla periodontal ceplere uygulanabilmektedir. Özellikle kontrollü salım sağlayan formülasyonlar, etkin maddenin hedef bölgede daha uzun süre bulunmasını amaçlamaktadır. Bununla birlikte, ajanların farmakolojik özellikleri, taşıyıcı sistemleri ve uygulama protokolleri arasındaki farklılıklar nedeniyle elde edilen klinik sonuçlar değişkenlik gösterebilmektedir (Herrera ve ark., 2020; Boivin ve ark., 2025).

Lokal antimikrobiyallerin klinik etkinliğini değerlendiren Herrera ve ark. (2020), 50 bağımsız randomize kontrollü araştırmayı kapsayan sistematik derleme ve meta-analizlerinde, subgingival enstrümantasyona eklenen lokal antimikrobiyal uygulamaların 6–9 aylık takipte cep derinliğinde ortalama 0,365 mm ek azalma ve klinik ataşman düzeyinde 0,263 mm ek kazanım sağladığını bildirmiştir. Daha uzun takip sürelerinde cep derinliği açısından istatistiksel anlamlılık korunmakla birlikte ek yararın büyüklüğü 0,190 mm'ye düşmüş, klinik ataşman kazanımında ise anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir. Araştırmacılar, sonuçların kullanılan preparata, çalışma tasarımına ve değerlendirme yöntemine

göre değiştiğini vurgulamıştır. Dolayısıyla lokal antimikrobiyallerin mekanik tedaviye istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlaması, bu katkının her klinik durumda aynı ölçüde klinik önem taşıdığı şeklinde yorumlanmamalıdır (Herrera ve ark., 2020).

Lokal antimikrobiyal uygulamaların önem kazandığı alanlardan biri, aktif periodontal tedavi sonrasında devam eden rezidüel ceplerdir. Wang ve ark. (2020), destekleyici periodontal bakım sürecindeki hastaları içeren 22 randomize kontrollü çalışmanın ağ meta-analizinde, klorheksidin çip ve tetrasiklin lif uygulamalarının yalnızca mekanik enstrümantasyona kıyasla altı aya kadar olan takipte sırasıyla 0,65 mm ve 0,64 mm ek cep derinliği azalması sağladığını bildirmiştir. Buna karşılık, incelenen diğer lokal antimikrobiyal uygulamaların ek etkileri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış ve yardımcı tedavilerin kendi aralarındaki karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Klinik ataşman kazanımı açısından da benzer bir eğilim gözlenmiştir. Bu sonuçlar, özellikle rezidüel ceplerin yönetiminde belirli lokal uygulamaların yararlı olabileceğini düşündürmekle birlikte, herhangi bir ajanın diğerlerine kesin olarak üstün olduğunu ortaya koymamaktadır (Wang ve ark., 2020).

Geleneksel antimikrobiyallerin yanı sıra, son yıllarda farklı biyolojik özelliklere sahip maddelerin lokal uygulamalarına yönelik araştırmalar artmıştır. Boivin ve ark. (2025), son beş yılda yayımlanan randomize kontrollü klinik araştırmaları değerlendirdikleri derlemelerinde, sodyum hipoklorit, melatonin, çay ağacı yağı ve *Aloe vera* içeren jellerin subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak kullanımını incelemiştir. Bu uygulamaların bir bölümünde periodontal klinik parametreler açısından olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen, kullanılan konsantrasyonlar, uygulama sıklıkları ve çalışma protokolleri arasındaki farklılıklar bulguların genellenmesini güçleştirmektedir. Ayrıca lipozomlar ve diğer nanoteknolojik taşıyıcı sistemler, etkin maddelerin kontrollü salımını ve hedef bölgeye ulaştırılmasını geliştirme potansiyeli nedeniyle araştırılmaktadır. Ancak bu yaklaşımların uzun dönem klinik etkinliği ve standart tedavideki yeri henüz yeterince belirlenmemiştir (Boivin ve ark., 2025).

Mevcut kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, lokal antimikrobiyal ajanların cerrahi olmayan periodontal tedaviye sınırlı düzeyde ek klinik yarar sağlayabildiği, ancak bu etkinin kullanılan ajan, uygulama sistemi ve tedavi edilen bölgenin özelliklerine bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Özellikle mekanik tedaviye rağmen devam eden rezidüel ceplerde seçilmiş lokal uygulamalar değerlendirilebilirken, küçük klinik kazanımların maliyet, uygulama gereksinimi ve uzun dönem sonuçlarla birlikte ele alınması önem taşımaktadır. Bu nedenle lokal antimikrobiyaller, subgingival enstrümantasyonun yerine geçen uygulamalar olarak değil, belirli klinik gereksinimlerde

kullanılabilecek yardımcı tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmelidir (Herrera ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020; Boivin ve ark., 2025).

3.2. Sistemik Antibiyotiklerin Yardımcı Kullanımı

Sistemik antibiyotiklerin mekanik periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanımı, seçilmiş periodontitis hastalarında subgingival mikrobiyal kontrolün güçlendirilmesi amacıyla araştırılmıştır. Sistemik uygulama, antimikrobiyal etkinin yalnızca periodontal ceple sınırlı kalmayıp ağız boşluğunun farklı bölgelerine ve periodontal dokulara ulaşmasını sağlayabilmektedir. Başlangıçta özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ile ilişkili periodontitis olgularında gündeme gelen amoksisilin–metronidazol kombinasyonu, daha sonraki yıllarda farklı periodontitis gruplarında da araştırılmıştır. Bu yaklaşımın tarihsel gelişiminde van Winkelhoff ve ark. (1989) tarafından bildirilen erken dönem uygulamalar ile Guerrero ve ark. (2005) tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü araştırma önemli yer tutmaktadır. Bununla birlikte, sistemik antibiyotiklerin kullanım gerekçesi, mekanik tedavinin yetersiz olduğu her durumda antibiyotik reçete edilmesi gerektiği anlamına gelmemektedir (Mestnik ve ark., 2012; Teughels ve ark., 2020).

Sistemik antibiyotiklerin klinik etkinliğini inceleyen Feres ve ark. (2012), yaygın kronik periodontitis tanısı bulunan 118 hastayı kapsayan randomize kontrollü araştırmalarında, subgingival enstrümantasyona eklenen metronidazolün tek başına veya amoksisilinle birlikte kullanımını değerlendirmiştir. On iki aylık takip sonunda her iki antibiyotik grubunda da yalnızca mekanik tedavi uygulanan gruba kıyasla daha az sayıda rezidüel periodontal cep bulunduğu bildirilmiştir. Mestnik ve ark. (2012) ise eski sınıflandırmaya göre yaygın agresif periodontitis tanısı bulunan 30 hastada amoksisilin–metronidazol kombinasyonunun etkilerini araştırmış; bir yıllık takipte özellikle başlangıçta orta ve derin periodontal ceplerde daha fazla cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazanımı elde edildiğini göstermiştir. Bu araştırmalar, sistemik antibiyotiklerin belirli hasta gruplarında mekanik tedaviye ek yarar sağlayabileceğini ortaya koymakla birlikte, sonuçların tüm periodontitis hastalarına genellenmesi uygun değildir (Feres ve ark., 2012; Mestnik ve ark., 2012).

Sistemik antibiyotiklerin uzun dönem hastalık ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendiren Harks ve ark. (2015), orta ve şiddetli periodontitisli hastalarda yürüttükleri çok merkezli, randomize kontrollü araştırmada mekanik tedaviye eklenen amoksisilin–metronidazol kombinasyonunu plaseboyla karşılaştırmıştır. Yaklaşık 27,5 aylık takip sonunda, ek klinik ataşman kaybı gösteren bölgelerin medyan oranı antibiyotik grubunda %5,3, plasebo grubunda ise %7,8 olarak

belirlenmiştir. Her iki tedavi yaklaşımı da hastalık ilerlemesinin kontrolünde etkili bulunurken, antibiyotik kullanımının sağladığı ek yararın mutlak büyüklüğünün sınırlı olduğu vurgulanmıştır. Daha geniş kanıtları değerlendiren Teughels ve ark. (2020), 28 bağımsız araştırmanın meta-analizinde sistemik antimikrobiyallerin cep derinliği azalması, klinik ataşman kazanımı ve cep kapanması açısından ek yarar sağladığını; en belirgin sonuçların amoksisilin–metronidazol kombinasyonuyla elde edildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, antibiyotik kullanılan gruplarda advers olayların daha sık görülmesi, klinik yararın olası zararlarla birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Harks ve ark., 2015; Teughels ve ark., 2020).

Sistemik antibiyotiklerin klinik kullanımına ilişkin yaklaşım, zaman içerisinde yalnızca tedavi etkinliğine odaklanan değerlendirmelerden, hasta seçimi ve antimikrobiyal direnç riskini de dikkate alan daha sınırlayıcı önerilere yönelmiştir. Avrupa Periodontoloji Federasyonunun S3 düzeyindeki klinik uygulama rehberinde, sistemik antibiyotiklerin subgingival enstrümantasyona rutin olarak eklenmesi önerilmemektedir. Bununla birlikte, genç erişkinlerde yaygın Evre III periodontitis gibi belirli hasta gruplarında yardımcı sistemik antibiyotik kullanımı değerlendirilebilmektedir. Rehber, amoksisilin–metronidazol kombinasyonunun klinik etkisinin belirgin olmasına karşın advers etkilerinin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca antibiyotiklerin aşırı kullanımının direnç gelişimine ve mikrobiyom üzerinde istenmeyen değişikliklere katkıda bulunabilmesi, tedavi kararında bireysel yararın yanında toplum sağlığının da gözetilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle sistemik antibiyotikler, cerrahi olmayan periodontal tedavinin standart bir bileşeni olarak değil, hastalığın özellikleri ve hastaya özgü riskler doğrultusunda seçilmiş olgularda değerlendirilebilecek yardımcı uygulamalar olarak ele alınmalıdır (Sanz ve ark., 2020).

3.3. Lazer Destekli Periodontal Tedavi

Lazer teknolojilerinin periodontal tedavide kullanımı, geleneksel mekanik enstrümantasyona alternatif veya yardımcı yöntemlerin araştırılmasıyla gelişmiştir. İlk uygulamalarda ağırlıklı olarak yumuşak doku işlemleri ve bakteriyel yükün azaltılması hedeflenirken, sonraki yıllarda farklı dalga boylarına sahip lazer sistemlerinin periodontal cep dekontaminasyonu ve kök yüzeyi işlemlerindeki potansiyeli araştırılmıştır. Günümüzde diyot lazerler ve neodimyum katkılı itriyum alüminyum garnet (Nd:YAG) lazerler, pigmentli dokular tarafından emilim özellikleri nedeniyle özellikle yumuşak doku uygulamalarında kullanılmaktadır. Erbiyum katkılı itriyum alüminyum garnet (Er:YAG) ve erbiyum-krom katkılı itriyum skandiyum galyum garnet

(Er,Cr:YSGG) lazerler ise su ve hidroksiapatitle etkileşimleri sayesinde sert doku ve kök yüzeyi işlemlerinde değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, lazerlerin doku üzerindeki etkileri dalga boyu, enerji düzeyi ve uygulama protokolüne bağlı olarak değiştiğinden, farklı sistemlerin klinik sonuçlarının doğrudan eşdeğer kabul edilmesi uygun değildir (Sunar ve ark., 2026; Atya ve ark., 2026).

Lazer destekli periodontal tedavinin klinik etkinliğini değerlendiren Sunar ve ark. (2026), 2015–2025 yılları arasında yayımlanan 26 çalışmayı kapsayan sistematik derleme ve meta-analizlerinde, farklı lazer sistemlerinin subgingival enstrümantasyona ek kullanımını incelemiştir. Çalışmalar arasındaki yöntemsel farklılıklar nedeniyle nicel meta-analiz yalnızca Er:YAG lazer için gerçekleştirilebilmiştir. Er:YAG uygulamasının klinik ataşman kazanımına yönelik ortalama ek etkisi 0,319 mm olarak hesaplanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diyot ve Nd:YAG lazerler için bazı araştırmalarda kısa dönem olumlu sonuçlar bildirilmesine karşın, uygulama protokollerindeki farklılıklar ve standartlaştırılmış verilerin yetersizliği güvenilir karşılaştırmaları sınırlandırmıştır. Bu bulgular, lazer destekli uygulamaların belirli klinik parametrelerde ek yarar sağlayabileceğini, ancak mevcut kanıtların rutin kullanımı desteklemek için yeterli olmadığını göstermektedir (Sunar ve ark., 2026).

Nd:YAG lazerin etkinliğini özel olarak inceleyen Atya ve ark. (2026), 776 hastayı kapsayan 22 randomize kontrollü araştırmanın meta-analizinde, mekanik periodontal tedaviye eklenen 1064 nm dalga boyundaki Nd:YAG lazer uygulamasının üç aylık takipte cep derinliğinde ortalama 0,46 mm ek azalma sağladığını bildirmiştir. Bununla birlikte, klinik ataşman düzeyi, sondalamada kanama ve plak indeksi açısından yalnızca mekanik tedavi uygulanan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptanmamıştır. Araştırmacılar, cep derinliğindeki ek azalmanın sınırlı büyüklükte olduğunu ve diğer temel periodontal parametrelerde benzer bir iyileşmenin gösterilemediğini vurgulamıştır. Dolayısıyla Nd:YAG lazerin olası klinik katkısı, tek bir parametrede elde edilen istatistiksel anlamlılık üzerinden değerlendirilmemelidir (Atya ve ark., 2026).

Lazer destekli periodontal tedaviye ilişkin klinik yaklaşımda, teknolojik gelişmeler ile kanıta dayalı önerilerin birbirinden ayrılması önemlidir. EFP'nin S3 düzeyindeki klinik uygulama rehberinde, lazerlerin subgingival enstrümantasyona rutin olarak eklenmesi önerilmemektedir (Sanz ve ark., 2020). Daha yakın tarihli meta-analizler bazı lazer sistemleri için sınırlı ek klinik kazanımlar bildirse de bu sonuçlar, lazerlerin mekanik periodontal tedavinin yerine geçebileceğini veya tüm hastalarda standart yardımcı uygulama olarak kullanılmasını desteklememektedir. Dalga boyu ve uygulama parametrelerinin

çeşitliliği, takip sürelerinin sınırlılığı ve çalışmalar arasındaki heterojenlik, uzun dönem klinik yararın belirlenmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle lazer destekli yöntemlerin periodontal tedavideki yeri, mevcut kanıtların sınırları gözetilerek ve temel mekanik tedavinin etkinliği korunarak değerlendirilmelidir (Sanz ve ark., 2020; Sunar ve ark., 2026; Atya ve ark., 2026).

3.4. Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi

Antimikrobiyal fotodinamik terapi (aPDT), periodontal patojenlerin ışığa duyarlı bir madde ve uygun dalga boyundaki ışık aracılığıyla inaktive edilmesini amaçlayan yardımcı bir tedavi yöntemidir. Uygulamada periodontal cebe verilen fotosensitizerin ışıkla aktive edilmesi sonucunda singlet oksijen ve diğer reaktif oksijen türleri oluşarak mikrobiyal hücrelerde oksidatif hasara neden olmaktadır. Metilen mavisi, toluidin mavisi O ve indosiyanin yeşili, periodontal uygulamalarda araştırılan başlıca fotosensitizerler arasındadır. Bu yaklaşım, antimikrobiyal etkinliğin lokal olarak sağlanabilmesi ve sistemik antimikrobiyal tedavilerden farklı bir etki mekanizması sunması nedeniyle araştırılmaktadır. Bununla birlikte, elde edilen etkinin fotosensitizerin özelliklerine, ışık kaynağına, uygulama süresine ve tedavi seanslarının sayısına bağlı olarak değişebileceği bildirilmektedir (Betsy ve ark., 2014; Annunziata ve ark., 2023; Najm ve ark., 2024).

aPDT'nin cerrahi olmayan periodontal tedaviye katkısını değerlendiren Betsy ve ark. (2014), 90 kronik periodontitis hastasını kapsayan randomize kontrollü klinik araştırmalarında, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine eklenen aPDT uygulamasını yalnızca mekanik tedaviyle karşılaştırmıştır. Altı aylık takip sonucunda, aPDT uygulanan grupta sondalama cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi açısından kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir. Gingival indeks ve gingival kanama indeksinde de özellikle erken takip dönemlerinde ek kazanımlar gözlenmiştir. Bununla birlikte, araştırmacılar elde edilen sonuçların kısa dönem klinik yararı desteklediğini, uzun dönem etkinliğin belirlenmesi için ek çalışmalara gereksinim bulunduğunu vurgulamıştır (Betsy ve ark., 2014).

Farklı fotosensitizerlerin etkinliğini araştıran güncel klinik çalışmalar, aPDT'nin sonuçlarının uygulanan protokole göre değişebileceğini göstermektedir. Annunziata ve ark. (2023), 24 periodontitis hastasında indosiyanin yeşili ve 810 nm diyot lazer kullanılarak gerçekleştirilen tekrarlı aPDT uygulamasını değerlendirmiştir. Altı aylık takipte başlangıç cep derinliği ≥6 mm olan bölgelerde daha fazla cep derinliği azalması ve daha yüksek cep kapanma oranı bildirilmesine karşın, genel klinik parametreler açısından kontrol grubuna göre belirgin bir üstünlük saptanmamıştır. Najm ve ark. (2024) ise 18

hastanın 332 periodontal bölgesini içeren randomize kontrollü araştırmalarında, metilen mavisi ve toluidin mavisi O aracılı aPDT uygulamalarının mekanik tedaviye eklenmesiyle cep derinliği ve sondalamada kanama açısından anlamlı iyileşmeler elde edildiğini bildirmiştir. Bu çalışmada metilen mavisiyle orta derinlikteki ceplerde, toluidin mavisi O ile ise daha derin ceplerde olumlu sonuçlar bildirilmiş olması, farklı fotosensitizerlerin klinik etkilerinin başlangıç cep derinliğine göre değişebileceğini düşündürmektedir. Ancak örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması ve uygulama protokollerinin farklılığı, bu sonuçların genellenmesini güçleştirmektedir (Annunziata ve ark., 2023; Najm ve ark., 2024).

Bireysel klinik araştırmalarda bildirilen olumlu sonuçlara karşın, sistematik değerlendirmeler aPDT'nin rutin kullanımını destekleyen kanıtların henüz yeterli olmadığını göstermektedir. Jervøe-Storm ve ark. (2024), 1407 katılımcıyı içeren 50 randomize kontrollü araştırmayı değerlendirdikleri Cochrane derlemesinde, aktif periodontal tedaviye eklenen aPDT'nin altı aylık takipte cep derinliğinde ortalama 0,52 mm azalma ve klinik ataşman düzeyinde 0,44 mm ek iyileşme sağlayabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte, bu sonuçlara ilişkin kanıt kesinliği çok düşük bulunmuş ve gözlenen farklılıklar klinik açıdan önemli kabul edilmemiştir. Destekleyici periodontal bakım döneminde ise belirgin bir ek yarar gösterilememiştir. Bu nedenle aPDT, belirli periodontal bölgelerde potansiyel yararlar sağlayabilen bir yardımcı yöntem olmakla birlikte, standart mekanik tedavinin yerine geçen veya tüm hastalarda rutin olarak önerilebilen bir uygulama olarak değerlendirilmemelidir (Jervøe-Storm ve ark., 2024).

3.5. Antiseptik Uygulamalar

Antiseptik ajanlar, cerrahi olmayan periodontal tedavide mekanik biyofilm kontrolünü desteklemek ve gingival inflamasyonu azaltmak amacıyla kullanılan yardımcı yaklaşımlar arasındadır. Bu kapsamda klorheksidin, setilpiridinyum klorür ve povidon-iyot gibi ajanlar; ağız gargarası, jel veya subgingival irrigasyon şeklinde uygulanabilmektedir. Klorheksidin, geniş antimikrobiyal etki spektrumu ve ağız yüzeylerine bağlanarak etkinliğini sürdürebilmesi nedeniyle en yaygın araştırılan antiseptiklerden biridir. Bununla birlikte, dişlerde renklenme, tat değişikliği ve mukozal irritasyon gibi istenmeyen etkiler uzun süreli kullanımını sınırlandırmaktadır. Antiseptiklerin supragingival plak birikimini azaltmadaki etkinliği ile periodontal ceplerde mekanik tedaviye ek klinik kazanım sağlaması birbirinden ayrı değerlendirilmelidir (Escribano ve ark., 2010; Liguori ve ark., 2025).

Klorheksidin içeren gargaraların etkinliğini değerlendiren Escribano ve ark. (2010), destekleyici periodontal bakım programında bulunan ve plak kontrolü

yetersiz olan 47 hastayı kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında %0,05 klorheksidin ve %0,05 setilpiridinyum klorür kombinasyonunu incelemiştir. Üç aylık kullanım sonunda test grubunda plak birikimi ve sondalamada kanama açısından plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler saptanırken, diğer periodontal klinik parametrelerde belirgin farklılık gösterilememiştir. Daha güncel bir araştırmada Liguori ve ark. (2025), 40 hastada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında kullanılan %0,12 klorheksidin gargarasına biyoflavonoid eklenmesinin etkilerini değerlendirmiştir. Altı aylık takipte her iki grupta klinik iyileşme görülmesine karşın biyoflavonoid içeren formülasyonun standart klorheksidine göre ek üstünlüğü saptanmamıştır. Bu sonuçlar, antiseptik gargaraların özellikle plak ve gingival inflamasyon kontrolünde yardımcı olabileceğini, ancak farklı formülasyonların ilave periodontal yararlarının ayrıca gösterilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Escribano ve ark., 2010; Liguori ve ark., 2025).

Subgingival irrigasyonda kullanılan povidon-iyot, geniş antimikrobiyal etki spektrumu nedeniyle mekanik periodontal tedaviye yardımcı olarak araştırılmıştır. Al-Saeed ve Babay (2009), başlangıçta 16 hastanın dahil edildiği ve 13 hastanın üç aylık takibi tamamladığı randomize klinik araştırmalarında, ultrasonik enstrümantasyon sırasında %1 povidon-iyotun tek başına veya %3 hidrojen peroksitle birlikte kullanımını değerlendirmiştir. Antiseptik uygulanan gruplar ile serum fizyolojik irrigasyonu yapılan grup arasında cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Buna karşılık Denez ve ark. (2016), 20 hastanın altı aylık takibini içeren çalışmalarında mekanik tedavi sonrasında uygulanan tek seans %10 povidon-iyot irrigasyonunun başlangıçta 6 mm'den derin periodontal ceplerde ek cep derinliği azalması sağladığını bildirmiştir. Ancak tüm periodontal bölgeler birlikte değerlendirildiğinde klinik ve mikrobiyolojik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir. Bu bulgular, subgingival povidon-iyot uygulamasının olası yararlarının özellikle başlangıç cep derinliği ve uygulama protokolüyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Al-Saeed ve Babay, 2009; Denez ve ark., 2016).

Mevcut klinik araştırmalar birlikte değerlendirildiğinde, antiseptiklerin cerrahi olmayan periodontal tedavideki katkısının kullanılan ajana, uygulama yoluna ve tedavinin gerçekleştirildiği klinik aşamaya göre değiştiği görülmektedir. Klorheksidin içeren gargaralar, özellikle mekanik ağız hijyeninin yetersiz kaldığı durumlarda supragingival plak ve gingival inflamasyonun kontrolünü destekleyebilirken, subgingival irrigasyon uygulamalarının cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi üzerindeki ek etkileri daha değişkendir. Ayrıca kısa takip süreleri, sınırlı örneklem büyüklükleri ve farklı antiseptik

konsantrasyonları, araştırmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle antiseptikler, bireysel klinik gereksinimler doğrultusunda ve olası yan etkiler dikkate alınarak mekanik periodontal tedaviye yardımcı olarak değerlendirilmelidir; düzenli biyofilm kontrolünün ve profesyonel periodontal bakımın yerini almamalıdır (Escribano ve ark., 2010; Al-Saeed ve Babay, 2009; Denez ve ark., 2016; Liguori ve ark., 2025).

3.6. Probiyotikler ve Mikrobiyom Temelli Yaklaşımlar

Periodontitisin gelişiminde subgingival mikrobiyal toplulukların dengesinin bozulması, yalnızca belirli patojenlerin artışıyla değil, konak ile mikrobiyota arasındaki etkileşimlerin değişmesiyle de ilişkilidir. Bu nedenle periodontal tedavide mikrobiyal yükün azaltılmasının yanı sıra daha dengeli bir mikrobiyal ekosistemin desteklenmesi de araştırılan yaklaşımlar arasındadır. Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandıklarında konağa sağlık yararı sağlayabilen canlı mikroorganizmalar olup periodontal patojenlerle besin ve tutunma bölgeleri için rekabet etme, antimikrobiyal maddeler üretme ve konak inflamatuvar yanıtını düzenleme potansiyelleri nedeniyle ilgi görmektedir. Özellikle *Lactobacillus reuteri* içeren preparatlar, mekanik tedavi sonrasında patojenik bakterilerin yeniden kolonizasyonunu sınırlandırmak amacıyla değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, probiyotiklerin etkileri kullanılan mikroorganizma türüne ve suşuna bağlı olduğundan farklı preparatların eşdeğer klinik yarar sağladığı varsayılamaz (Teughels ve ark., 2013; Tekce ve ark., 2015; de Mendonça ve ark., 2024).

Probiyotiklerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye katkısını araştıran Teughels ve ark. (2013), 30 kronik periodontitis hastasını içeren randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarında mekanik tedavi sonrasında 12 hafta boyunca günde iki kez kullanılan *L. reuteri* pastillerini değerlendirmiştir. On ikinci haftada her iki grupta klinik iyileşme görülmekle birlikte probiyotik grubunda orta ve derin periodontal ceplerde daha fazla cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazanımı bildirilmiştir. Ayrıca *Porphyromonas gingivalis* düzeyindeki azalma probiyotik grubunda daha belirgin bulunmuştur. Tekce ve ark. (2015) ise 40 hastayı kapsayan ve bir yıllık takip içeren randomize kontrollü araştırmalarında *L. reuteri* pastillerinin mekanik tedaviye eklenmesini incelemiştir. Probiyotik grubunda plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama ve cep derinliği açısından kontrol grubuna kıyasla daha olumlu sonuçlar elde edilmiş; ayrıca cerrahi periodontal tedavi gereksinimi bulunan hasta sayısının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmalar, *L. reuteri* kullanımının belirli klinik koşullarda mekanik tedaviye ek klinik yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir (Teughels ve ark., 2013; Tekce ve ark., 2015).

Bununla birlikte, probiyotiklerin periodontal tedavideki etkileri tüm mikroorganizma türleri için benzer değildir. Laleman ve ark. (2015), 48 periodontitis hastasında *Streptococcus oralis*, *Streptococcus uberis* ve *Streptococcus rattus* içeren probiyotik tabletlerin mekanik tedaviye ek katkısını değerlendirmiştir. On iki hafta boyunca uygulanan probiyotik tedavisi sonrasında, 12. ve 24. haftalarda her iki grupta klinik iyileşme gözlenmesine karşın cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Probiyotik grubunda 24. haftada plak bulunan bölgelerin oranının ve 12. haftada tükürükteki *Prevotella intermedia* miktarının daha düşük olması, bazı mikrobiyolojik ve plakla ilişkili etkilerin ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Ancak bu değişiklikler belirgin bir ek periodontal klinik yarara dönüşmemiştir. Dolayısıyla probiyotik tedavinin etkinliğinin yalnızca mikrobiyolojik değişikliklere dayanılarak değerlendirilmesi yeterli değildir (Laleman ve ark., 2015).

Klinik araştırmalardaki farklı sonuçlar, sistematik değerlendirmelerde de görülmektedir. de Mendonça ve ark. (2024), 1290 hastayı kapsayan 33 araştırmayı değerlendirdikleri sistematik derleme ve ağ meta-analizinde, mekanik periodontal tedaviye eklenen bazı probiyotik uygulamalarının cep derinliği ve klinik ataşman düzeyinde ek iyileşmeler sağlayabileceğini bildirmiştir. İncelenen müdahaleler arasında *Lactobacillus* içeren preparatlar daha olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık Mendonça ve ark. (2025), periodontal ve peri-implant hastalıklarla ilgili sistematik derlemeleri değerlendirdikleri şemsiye derlemede, probiyotiklerin yardımcı kullanımına ilişkin kanıtların çelişkili olduğunu ve uzun dönem yararlarının henüz yeterince gösterilemediğini belirtmiştir. Araştırmalarda kullanılan suşların, dozların, uygulama sürelerinin ve takip dönemlerinin farklı olması, standart bir klinik protokol oluşturulmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle probiyotikler, periodontal mikrobiyomun düzenlenmesine yönelik potansiyel taşıyan yardımcı uygulamalar olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar rutin yardımcı kullanımlarını desteklemek için yeterli değildir ve bu uygulamalar mekanik periodontal tedavinin yerine geçmemelidir (de Mendonça ve ark., 2024; Mendonça ve ark., 2025).

4. Yardımcı Tedavilerin Klinik Etkinliği ve Kanıt Düzeyleri

Cerrahi olmayan periodontal tedavide yardımcı uygulamaların klinik etkinliği, yalnızca sondalama cep derinliğindeki azalma veya klinik ataşman kazanımı üzerinden değerlendirilmemelidir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan küçük farklılıkların klinik açıdan ne ölçüde yarar sağladığı, rezidüel cep sayısına ve tedavi hedeflerine ulaşılmasına etkisiyle birlikte ele alınmalıdır. Citterio ve

ark. (2022), 27 çalışmayı kapsayan sistematik derleme ve meta-analizlerinde, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında cep derinliği 5 mm ve üzerinde olan bölgelerin oranının ortalama %28,23'ten %11,71'e gerilediğini, ancak rezidüel ceplerin tamamen ortadan kalkmadığını bildirmiştir. Yardımcı uygulamaların ek etkinliğini doğrudan değerlendirmeyen bu bulgular, ortalama klinik parametrelerdeki iyileşmenin yanı sıra cep kapanması ve rezidüel cep durumunun da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla yardımcı uygulamaların gerçek klinik katkısı, standart mekanik tedavinin sağladığı iyileşmenin ötesinde, hasta açısından anlamlı sonuçlara ne ölçüde katkıda bulunduğuyla ilişkilendirilmelidir (Citterio ve ark., 2022; Sanz ve ark., 2020).

Klinik kanıtların yorumlanmasında araştırmaların yöntemsel kalitesi, sonuçların kesinliği ve değerlendirme zamanı önemli belirleyicilerdir. Randomize kontrollü araştırmaların veya meta-analizlerin varlığı, tek başına yüksek kesinlikte kanıt bulunduğu anlamına gelmemektedir. Ayrıca mekanik periodontal tedavinin etkisinin zaman içerisinde devam etmesi, yardımcı uygulamaların ek yararının değerlendirilmesini güçleştirebilmektedir. Paternò Holtzman ve ark. (2025), 29 randomize kontrollü araştırmayı değerlendirdikleri sistematik derleme ve meta-analizde, yardımcı uygulamalardan bağımsız olarak subgingival enstrümantasyon sonrasında cep derinliğindeki azalmanın ve klinik ataşman kazanımının büyük bölümünün ilk 1–2 ayda gerçekleştiğini, ancak sonraki aylarda da klinik iyileşmenin devam edebildiğini göstermiştir. Bu nedenle yardımcı tedavilerin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda takip zamanlarının karşılaştırılabilir olması ve mekanik tedavinin devam eden iyileştirici etkisinin dikkate alınması önemlidir. Uygulama protokollerindeki farklılıklar, kısa takip süreleri ve yanlılık riski de kanıt kesinliğini sınırlandırabilmektedir (Paternò Holtzman ve ark., 2025; Jervøe-Storm ve ark., 2024).

Uzun dönem periodontal stabilite ve diş sağkalımı, tedavi başarısının değerlendirilmesinde klinik parametrelerdeki kısa dönem değişimlerden daha kapsamlı sonuçlar sunmaktadır. Rattu ve ark. (2023), 15 çalışmadan elde edilen 12.884 hastaya ait verileri değerlendirdikleri sistematik derlemede, aktif tedavi sonrasında önerilen periodontal stabilite hedeflerine ulaşan hasta oranlarının düşük olduğunu, buna karşın destekleyici periodontal bakım sürecinde hastaların büyük bölümünün dişlerini koruduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, periodontal stabilite ve tedavi başarısının farklı ölçütlerle tanımlanması, bu hedefler ile uzun dönem diş kaybı arasındaki ilişkinin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Hasan ve ark. (2024) tarafından yürütülen prospektif araştırmada ise beş yıllık takip verileri bulunan 143 hastada yıllık ortalama diş kaybı düşük düzeyde saptanmış; ileri yaş, sigara kullanımı ve hastalığın evre ve derecesi daha yüksek diş kaybıyla ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, klinik

stabilitenin yalnızca tek bir ölçümle tanımlanamayacağını ve uzun dönem sonuçların hastaya özgü risk profiliyle birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, söz konusu çalışmalar yardımcı uygulamaların uzun dönem diş kaybını doğrudan azalttığını kanıtlamamaktadır (Rattu ve ark., 2023; Hasan ve ark., 2024).

Yardımcı periodontal tedavilerin klinik kullanımında beklenen ek yarar ile olası riskler ve tedavi yükü arasında dengeli bir değerlendirme yapılmalıdır. Sistemik antibiyotiklerde advers etkiler ve antimikrobiyal direnç riski, diğer yardımcı uygulamalarda ise maliyet, ek seans gereksinimi ve uygulama protokollerinin değişkenliği klinik kararları etkileyebilmektedir. Bu nedenle belirli bir klinik parametrede sağlanan sınırlı ek kazanım, yöntemin tüm hastalarda rutin kullanılmasını haklı çıkarmamaktadır. Yardımcı tedavilerin seçimi, mekanik tedavi sonrasındaki yeniden değerlendirme bulgularına, rezidüel periodontal ceplere, hastanın risk profiline ve beklenen klinik yararın güvenilirliğine dayanmalıdır. Mevcut kanıtlar doğrultusunda bu uygulamalar, temel periodontal tedavinin yerine geçen yöntemler olarak değil, uygun klinik durumlarda seçici biçimde değerlendirilebilecek destekleyici seçenekler olarak ele alınmalıdır (Sanz ve ark., 2020; Herrera ve ark., 2020; Teughels ve ark., 2020).

5. Güncel Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifleri

Cerrahi olmayan periodontal tedavide yardımcı uygulamalara ilişkin araştırmaların temel sınırlılıklarından biri, müdahale protokollerinin yeterince standartlaştırılmamış olmasıdır. Lokal antimikrobiyal ajanlarda kullanılan etkin madde, konsantrasyon ve salım sistemi; lazer uygulamalarında dalga boyu, enerji parametreleri ve seans sayısı; antimikrobiyal fotodinamik terapide ise fotosensitizer türü ve ışınlama protokolü önemli farklılıklar göstermektedir. Benzer şekilde probiyotik araştırmalarında kullanılan mikroorganizma suşları, dozlar ve uygulama süreleri arasında belirgin değişkenlik bulunmaktadır. Bu heterojenlik, çalışmaların doğrudan karşılaştırılmasını ve sonuçların ortak bir klinik öneriye dönüştürülmesini güçleştirmektedir. Gelecekteki araştırmalarda müdahalelerin teknik özelliklerinin ayrıntılı raporlanması ve karşılaştırılabilir uygulama protokollerinin geliştirilmesi öncelikli gereksinimler arasındadır (Boivin ve ark., 2025; Jervøe-Storm ve ark., 2024; Mendonça ve ark., 2025; Sunar ve ark., 2026).

Araştırma tasarımlarının geliştirilmesi, yardımcı tedavilerin gerçek ek katkısının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Gelecekte yürütülecek randomize kontrollü araştırmalarda uygun karşılaştırma gruplarının oluşturulması, değerlendirici körlemesinin sağlanması ve klinik sonuçların standart ölçütlerle raporlanması gerekmektedir. Ayrıca takip zamanlarının

belirlenmesinde mekanik periodontal tedavi sonrasında devam eden doku iyileşmesi dikkate alınmalıdır. Paternò Holtzman ve ark. (2025) tarafından subgingival enstrümantasyon sonrasında tanımlanan iyileşme zamanlaması, erken dönemde yapılan değerlendirmelerin mekanik tedaviye verilen klinik yanıtın tamamını yansıtmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle araştırmalarda kısa dönem klinik değişimlerin yanı sıra rezidüel cep durumu, yeniden tedavi gereksinimi ve uzun dönem periodontal stabilite gibi sonuçların da izlenmesi önemlidir (Paternò Holtzman ve ark., 2025; Citterio ve ark., 2022).

Gelecekteki araştırmaların bir diğer önemli yönü, yardımcı tedavilerden yarar görme olasılığı yüksek hasta ve bölge özelliklerinin belirlenmesidir. Periodontitisin klinik şiddeti, başlangıç cep derinliği, sigara kullanımı, sistemik risk faktörleri ve destekleyici periodontal bakıma uyum gibi değişkenler tedavi sonuçlarının yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Uzun dönem izlem çalışmaları, periodontal stabilite hedefleri ile diş kaybı arasındaki ilişkinin farklı klinik ölçütler çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini ve hasta düzeyindeki risk özelliklerinin prognozla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, gelecekte yardımcı tedavilerin bütün hastalarda aynı protokolle değerlendirilmesi yerine, önceden tanımlanmış klinik alt gruplarda araştırılmasının yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, mevcut uzun dönem gözlemsel veriler belirli bir yardımcı uygulamanın hangi hasta grubunda daha etkili olduğunu doğrudan ortaya koymamaktadır (Rattu ve ark., 2023; Hasan ve ark., 2024).

Yeni ilaç taşıma sistemleri ve kontrollü salım teknolojileri, periodontal yardımcı tedavilerin geliştirilmesinde araştırılan alanlar arasındadır. Özellikle lipozomal ve nanoteknolojik taşıyıcı sistemler, etkin maddelerin periodontal bölgeye ulaştırılması ve lokal salım özelliklerinin düzenlenmesi açısından potansiyel taşımaktadır. Ancak bu teknolojilerin biyolojik ve farmasötik avantajlarının, uzun dönem klinik üstünlük olarak yorumlanabilmesi için karşılaştırmalı insan araştırmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir. Gelecekte yalnızca yeni ajanların geliştirilmesine değil, mevcut yaklaşımların hangi klinik koşullarda anlamlı ve sürdürülebilir yarar sağlayabileceğinin belirlenmesine de odaklanılmalıdır. Böylece yardımcı tedavilerin periodontal bakım içindeki yeri, teknolojik yeniliklerden ziyade güvenilir ve hasta odaklı klinik kanıtlar temelinde daha açık biçimde tanımlanabilecektir (Boivin ve ark., 2025; Sanz ve ark., 2020).

6.Sonuç

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontitis yönetiminin temelini oluşturmakta ve subgingival enstrümantasyon ile hasta temelli plak kontrolü üzerine kurulmaktadır. Lokal antimikrobiyaller, sistemik antibiyotikler, lazer

uygulamaları ve diğer yardımcı yaklaşımlar, mekanik tedavinin sınırlı kaldığı durumlarda ek yarar sağlama potansiyeli nedeniyle araştırılmıştır. Mevcut kanıtlar, bazı uygulamaların kısa dönem klinik parametrelerde sınırlı düzeyde ek iyileşme oluşturabildiğini göstermekle birlikte, etki büyüklüklerinin genellikle küçük olduğunu, çalışmalar arasında yüksek heterojenlik bulunduğunu ve uzun dönem sonuçlara ilişkin verilerin yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır.

Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun S3 düzeyindeki kılavuzu da bu yaklaşımların büyük bölümünün subgingival enstrümantasyona rutin olarak eklenmesini önermemektedir. Bu nedenle yardımcı uygulamalar, temel mekanik tedavinin yerine geçen yöntemler olarak değil, rezidüel periodontal cepler, hasta risk profili ve beklenen klinik yarar dikkate alınarak seçici biçimde değerlendirilebilecek tamamlayıcı seçenekler olarak ele alınmalıdır. Gelecekte daha standartlaştırılmış protokollerle yürütülecek uzun dönem araştırmalar, bu yaklaşımların gerçek klinik değerinin daha net belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

Al-Saeed, M. Y., & Babay, N. (2009). The use of povidone–iodine and hydrogen peroxide mixture as an adjunct to non-surgical treatment of slight to moderate chronic periodontitis. The Saudi Dental Journal, 21(3), 127–133. https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2009.10.004

Annunziata, M., Donnarumma, G., Guida, A., Nastri, L., Persico, G., Fusco, A., Sanz-Sánchez, I., & Guida, L. (2023). Clinical and microbiological efficacy of indocyanine green-based antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis: A randomized controlled clinical trial. Clinical Oral Investigations, 27, 2385–2394. https://doi.org/10.1007/s00784-023-04875-w

Atya, A., Tawfik, A., Waly, R., Abdelazim, K., Elsandoby, A. I. A. E. A., Wadan, A.-H. S., & Elkoumi, A. (2026). Efficacy of adjunct Nd-YAG laser (1064 nm) to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Photochemical & Photobiological Sciences, 25, 1997–2015. https://doi.org/10.1007/s43630-026-00962-5

Badersten, A., Nilveus, R., & Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. Journal of Clinical Periodontology, 11(1), 63–76. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1984.tb01309.x

Betsy, J., Prasanth, C. S., Baiju, K. V., Prasanthila, J., & Subhash, N. (2014). Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. Journal of Clinical Periodontology, 41(6), 573–581. https://doi.org/10.1111/jcpe.12249

Boivin, W. G., Cory, M. T., Kormas, I., & Wolff, L. F. (2025). Adjunctive local agents to subgingival instrumentation in the treatment of periodontitis: A review of recent clinical trials and future perspectives. Pharmaceutics, 17(6), 697. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17060697

Citterio, F., Gualini, G., Chang, M., Piccoli, G. M., Giraudi, M., Manavella, V., Baima, G., Mariani, G. M., Romano, F., & Aimetti, M. (2022). Pocket closure and residual pockets after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology, 49*(1), 2–14. https://doi.org/10.1111/jcpe.13547

de Mendonça, C. D., da Mata, A. D. S. P., Azevedo, L. F. R., Marques, J. F., Silveira, J. M. L., & Marques, D. N. S. (2024). Probiotics in the non-surgical treatment of periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. BMC Oral Health, 24, Article 1224. https://doi.org/10.1186/s12903-024-05027-6

Denez, E.-M., Toma, S., Lasserre, J. F., & Brecx, M. C. (2016). Evaluation of a unique subgingival irrigation with 10% povidone-iodine after scaling and root planing: A randomized clinical trial. Quintessence International, 47(7), 549–558. https://doi.org/10.3290/j.qi.a36175

Eberhard, J., Jepsen, S., Jervøe-Storm, P. M., Needleman, I., & Worthington, H. V. (2015). Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, (4), Article CD004622. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004622.pub3

Escribano, M., Herrera, D., Morante, S., Teughels, W., Quirynen, M., & Sanz, M. (2010). Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: A randomized clinical trial. Journal of Clinical Periodontology, 37(3), 266–275. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01521.x

Feres, M., Soares, G. M. S., Mendes, J. A. V., Silva, M. P., Faveri, M., Teles, R., Socransky, S. S., & Figueiredo, L. C. (2012). Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. Journal of Clinical Periodontology, 39(12), 1149–1158. https://doi.org/10.1111/jcpe.12004

Guerrero, A., Griffiths, G. S., Nibali, L., Suvan, J., Moles, D. R., Laurell, L., & Tonetti, M. S. (2005). Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology, 32*(10), 1096–1107. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00814.x

Harks, I., Koch, R., Eickholz, P., Hoffmann, T., Kim, T.-S., Kocher, T., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhauf, U., Doering, S., Holtfreter, B., Gravemeier, M., Harmsen, D., & Ehmke, B. (2015). Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. Journal of Clinical Periodontology, 42(9), 832–842. https://doi.org/10.1111/jcpe.12441

Hasan, F., Magan-Fernandez, A., Akcalı, A., Sun, C., Donos, N., & Nibali, L. (2024). Tooth loss during supportive periodontal care: A prospective study. *Journal of Clinical Periodontology, 51*(5), 583–595. https://doi.org/10.1111/jcpe.13943

Herrera, D., Matesanz, P., Martín, C., Oud, V., Feres, M., & Teughels, W. (2020). Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis

therapy: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology, 47(S22), 239–256. https://doi.org/10.1111/jcpe.13230

Jervøe-Storm, P.-M., Bunke, J., Worthington, H. V., Needleman, I., Cosgarea, R., MacDonald, L., Walsh, T., Lewis, S. R., & Jepsen, S. (2024). Adjunctive antimicrobial photodynamic therapy for treating periodontal and peri-implant diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2024(7), Article CD011778. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011778.pub2

Jönsson, B., Öhrn, K., Oscarson, N., & Lindberg, P. (2009). The effectiveness of an individually tailored oral health educational programme on oral hygiene behaviour in patients with periodontal disease: A blinded randomized-controlled clinical trial (one-year follow-up). Journal of Clinical Periodontology, 36(12), 1025–1034. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01453.x

Laleman, I., Yilmaz, E., Ozcelik, O., Haytac, C., Pauwels, M., Herrero, E. R., Slomka, V., Quirynen, M., Alkaya, B., & Teughels, W. (2015). The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: A randomized controlled trial. Journal of Clinical Periodontology, 42(11), 1032–1041. https://doi.org/10.1111/jcpe.12464

Liguori, M. G., Strauss, F. J., Tarallo, F., Simeone, D., Crea, A., & Marchetti, E. (2025). Chlorhexidine 0.12% mouthwash with or without bioflavonoids as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: A randomized clinical trial. Journal of Periodontal Research, 60(9), 937–939. https://doi.org/10.1111/jre.13423

Matuliene, G., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Schmidlin, K., Brägger, U., Zwahlen, M., & Lang, N. P. (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. Journal of Clinical Periodontology, 35(8), 685–695. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x

Mendonça, C., Marques, D., Silveira, J., Marques, J., de Souza, R. F., & Mata, A. (2025). Effects of probiotic therapy on periodontal and peri-implant treatments: An umbrella review. JDR Clinical & Translational Research, 10(3), 246–268. https://doi.org/10.1177/23800844241240474

Mestnik, M. J., Feres, M., Figueiredo, L. C., Soares, G., Teles, R. P., Fermiano, D., Duarte, P. M., & Faveri, M. (2012). The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. Journal of Clinical Periodontology, 39(10), 955–961. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01932.x

Najm, K. K., Gul, S. S., & Abdulkareem, A. A. (2024). Efficacy of non-surgical periodontal therapy with adjunctive methylene blue and toluidine blue O mediated photodynamic in treatment of periodontitis: A randomized clinical trial. Clinics and Practice, 14(3), 954–964. https://doi.org/10.3390/clinpract14030076

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Journal of Clinical Periodontology, 45(S20), S162–S170. https://doi.org/10.1111/jcpe.12946

Paternò Holtzman, L., Valente, N. A., Orgeas, G. V., Copes, L., Discepoli, N., & Clementini, M. (2025). Change in clinical parameters after subgingival instrumentation for the treatment of periodontitis and timing of periodontal re-evaluation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology, 52*(1), 137–158. https://doi.org/10.1111/jcpe.13985

Rattu, V., Raindi, D. S., Antonoglou, G. N., & Nibali, L. (2023). Prevalence of stable and successfully treated periodontitis subjects and incidence of subsequent tooth loss within supportive periodontal care: A systematic review with meta-analyses. *Journal of Clinical Periodontology, 50*(10), 1371–1389. https://doi.org/10.1111/jcpe.13835

Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., Sculean, A., & Tonetti, M. S. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. Journal of Clinical Periodontology, 47(S22), 4–60. https://doi.org/10.1111/jcpe.13290

Sunar, A., Sır, E., Taş, Ç., & Tekin, E. (2026). Meta-analysis of laser-assisted periodontal therapy (2015–2025). Lasers in Medical Science, 41, Article 72. https://doi.org/10.1007/s10103-026-04866-9

Suvan, J., Leira, Y., Moreno, F., Graziani, F., Derks, J., & Tomasi, C. (2020). Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis: A systematic review. Journal of Clinical Periodontology, 47(S22), 155–175. https://doi.org/10.1111/jcpe.13245

Tekce, M., Ince, G., Gursoy, H., Dirikan Ipci, S., Cakar, G., Kadir, T., & Yilmaz, S. (2015). Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: A 1-year follow-up study. Journal of

Clinical Periodontology, 42(4), 363–372. https://doi.org/10.1111/jcpe.12387

Teughels, W., Durukan, A., Ozcelik, O., Pauwels, M., Quirynen, M., & Haytac, M. C. (2013). Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. Journal of Clinical Periodontology, 40(11), 1025–1035. https://doi.org/10.1111/jcpe.12155

Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P., & Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology, 47(S22), 257–281. https://doi.org/10.1111/jcpe.13264

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. Journal of Clinical Periodontology, 45(S20), S149–S161. https://doi.org/10.1111/jcpe.12945

Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. Journal of Clinical Periodontology, 44(5), 456–462. https://doi.org/10.1111/jcpe.12732

van Winkelhoff, A. J., Rodenburg, J. P., Goené, R. J., Abbas, F., Winkel, E. G., & de Graaff, J. (1989). Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of *Actinobacillus* associated periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology, 16*(2), 128–131. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1989.tb01626.x

Wang, C.-Y., Yang, Y.-H., Li, H., Lin, P.-Y., Su, Y.-T., Kuo, M. Y.-P., & Tu, Y.-K. (2020). Adjunctive local treatments for patients with residual pockets during supportive periodontal care: A systematic review and network meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology, 47(12), 1496–1510. https://doi.org/10.1111/jcpe.13379

8. Bölüm

Periodontal Hastalıklarda Oksidatif Stres: Patogenez, Biyobelirteçler ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

İsmail TEKBAŞ[1]

1.Giriş

Periodontitis, disbiyotik mikrobiyal biyofilm ile konak immün-inflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşim sonucunda gelişen, periodontal bağ dokusu ve alveoler kemikte ilerleyici yıkımla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Papapanou ve ark., 2018). Hastalığın patogenezinde mikrobiyal etkenler ve konak yanıtı arasında karşılıklı bir ilişki bulunmakta; inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bozukluklar, periodontal doku yıkımının gelişmesine ve sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Bartold ve Van Dyke, 2013).

Oksidatif stres, periodontal inflamasyon ile doku yıkımı arasındaki ilişkiyi açıklayan önemli biyolojik mekanizmalardan biridir. Reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik koşullarda hücresel sinyal iletimi ve konak savunmasında görev alırken üretimleri ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması hücresel hasara yol açabilmektedir (Sies, 1997, 2017). Periodontal inflamasyon sırasında özellikle nötrofillerden kaynaklanan aşırı ROS üretimi, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi süreçler aracılığıyla periodontal dokulardaki yıkıcı değişikliklere katkıda bulunmaktadır (Wang ve ark., 2017).

Oksidatif stresin periodontal dokular üzerindeki etkileri yalnızca doğrudan hücresel hasarla sınırlı değildir. ROS, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde görev alan hücre içi sinyal yolaklarını etkileyerek proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini ve doku yıkımıyla ilişkili süreçleri değiştirebilmektedir. Buna karşılık antioksidan savunma sistemleri, redoks dengesinin korunmasında ve oksidatif hasarın sınırlandırılmasında koruyucu işlev üstlenmektedir (Hashim ve ark., 2026).

Periodontitis ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar, hastalığın lokal inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra sistemik oksidan–antioksidan dengeyle de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Tükürük, diş eti

[1] Uzm.dt., Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Bölümü, dt.itekbas@outlook.com, ORCID: 0009-0005-9973-6505

oluğu sıvısı ve kan örneklerinde değerlendirilen oksidatif hasar ürünleri ile antioksidan savunma göstergeleri, periodontal hastalıkların biyolojik özelliklerinin araştırılmasında kullanılmaktadır. Bununla birlikte biyobelirteç düzeylerinin biyolojik örnek türüne ve değerlendirme yöntemine göre farklılık gösterebilmesi, sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirmektedir (Chen ve ark., 2026).

Oksidatif stresin periodontal hastalıkların patogenezindeki rolünün anlaşılması, konak yanıtını düzenlemeye yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılması açısından da önem taşımaktadır. Antioksidan destek uygulamaları, geleneksel periodontal tedaviye yardımcı olabilecek potansiyel stratejiler arasında değerlendirilmekle birlikte klinik etkinlikleri ve uzun dönem sonuçları bakımından daha güçlü kanıtlara ihtiyaç bulunmaktadır (Hashim ve ark., 2026).

Bu kitap bölümünde oksidatif stresin biyolojik temelleri, periodontal hastalıkların patogenezindeki rolü, antioksidan savunma mekanizmaları ve oksidatif stres biyobelirteçleri güncel bilimsel veriler doğrultusunda ele alınacaktır. Ayrıca periodontal tedavinin oksidatif denge üzerindeki etkileri ve antioksidan destek tedavilerinin klinik uygulamalardaki potansiyeli değerlendirilecektir.

2. Oksidatif Stresin Biyolojik Temelleri

Oksidatif stresin biyolojik temellerinin anlaşılması, reaktif oksijen türlerinin oluşumunun, hücresel işlevlerinin ve antioksidan savunma sistemleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesini gerektirmektedir. Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküler türlerdir. Reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS) ise oksijen kaynaklı radikallerin yanı sıra radikal yapıda olmayan reaktif oksijen bileşiklerini de kapsamaktadır. Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet -}$) ve hidroksil radikali ($^{\bullet}OH$) radikal ROS türleri arasında yer alırken hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipokloröz asit (HOCl) radikal olmayan reaktif oksijen bileşikleridir (Chapple ve Matthews, 2007).

ROS, fizyolojik koşullarda hücresel metabolizmanın bir parçası olarak farklı hücre içi kaynaklardan üretilebilmektedir. Bu kaynaklardan biri mitokondriyal elektron taşıma zinciridir. Oksidatif fosforilasyon sırasında elektronların moleküler oksijene aktarılmasıyla süperoksit oluşabilmekte; özellikle mitokondriyal kompleks I ve III, ROS üretimiyle ilişkili önemli bölgeler arasında bulunmaktadır (Murphy, 2009). Bunun yanında nötrofiller ve makrofajlar gibi fagositik hücrelerde bulunan NADPH oksidaz sistemi, mikroorganizmalara karşı savunma sırasında ROS üretiminde görev almaktadır. Solunumsal patlama olarak adlandırılan bu süreçte moleküler oksijen süperoksite indirgenmekte, oluşan

süperoksit ise süperoksit dismutaz aracılığıyla hidrojen peroksite dönüşebilmektedir. Hidrojen peroksit, uygun koşullarda hidroksil radikali oluşumuna katılabilirken nötrofillerde miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla hipokloröz asit oluşumunda da kullanılmaktadır (Bedard ve Krause, 2007; Chapple ve Matthews, 2007).

ROS üretimi yalnızca patolojik süreçlerle ilişkili olmayıp normal hücresel işlevlerin sürdürülmesi açısından da önem taşımaktadır. Fizyolojik düzeylerde ROS, hücre içi sinyal iletimi, gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve mikroorganizmalara karşı savunma gibi süreçlerde görev almaktadır. Özellikle hidrojen peroksit, belirli hücresel koşullarda redoksa duyarlı proteinlerin işlevlerini etkileyerek sinyal iletimine katılabilmektedir (Sies, 2017). ROS'un biyolojik etkileri yalnızca miktarına değil, oluştuğu hücresel bölgeye, maruziyet süresine ve antioksidan savunmanın etkinliğine de bağlıdır. Bu nedenle ROS'un tamamen ortadan kaldırılmasından ziyade üretiminin ve etkilerinin fizyolojik sınırlar içerisinde düzenlenmesi, hücresel homeostazın korunması açısından önem taşımaktadır.

Oksidatif stres, hücresel redoks dengesinin bozulması sonucunda redoks sinyallemesinin ve moleküler yapıların olumsuz etkilenmesiyle ilişkili bir durumdur. Sies (2015), oksidatif stres kavramının yalnızca oksidan miktarındaki artışla açıklanamayacağını, hücresel redoks düzenindeki değişikliklerin biyolojik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Redoks dengesindeki kontrollü değişiklikler fizyolojik sinyal mekanizmalarının bir parçasıyken aşırı veya uzun süreli oksidatif yük, hücresel yapıların hasarlanmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle fizyolojik redoks sinyallemesi ile oksidatif hasarın birbirinden ayrılması önemlidir.

Oksidatif hasarın başlıca biyolojik sonuçları arasında lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve nükleik asitlerde meydana gelen değişiklikler bulunmaktadır. Hücre membranlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu, membran bütünlüğünü ve işlevlerini etkileyebilirken proteinlerin oksidatif modifikasyonu enzim aktivitelerinde ve hücresel işlevlerde değişikliklere neden olabilmektedir. DNA'da meydana gelen oksidatif değişiklikler ise genetik materyalin bütünlüğünü olumsuz etkileyebilmektedir (Chapple ve Matthews, 2007). Bu süreçlerin sonucunda oluşan oksidatif hasar ürünleri, biyolojik örneklerde ölçülerek hücresel oksidatif değişikliklerin dolaylı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Periodontal dokularda ROS üretiminin önemli kaynaklarından biri, mikrobiyal uyarılara yanıt olarak aktive olan nötrofillerdir. Nötrofillerin oluşturduğu oksidatif yanıt, periodontal mikroorganizmalara karşı konak

savunmasına katkıda bulunurken aşırı veya kontrolsüz ROS üretimi çevre dokularda oksidatif hasarı artırabilmektedir. Periodontitisli bireylerde nötrofil kaynaklı oksidatif yanıtın değişebildiğini gösteren araştırmalar, ROS üretiminin periodontal inflamasyonla ilişkisini desteklemektedir (Wang ve ark., 2017). Dolayısıyla ROS üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengenin korunması, periodontal dokuların homeostazı açısından önemli bir biyolojik süreçtir.

3. Periodontal Hastalıkların Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü

Periodontal hastalıkların patogenezinde oksidatif stres, mikrobiyal disbiyoz ile konak immün-inflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşimi etkileyen önemli mekanizmalardan biridir. Mikrobiyal uyarılara karşı gelişen savunma yanıtı sırasında üretilen reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik koşullarda mikroorganizmaların kontrolüne katkıda bulunurken aşırı veya uzun süreli üretimleri periodontal dokularda oksidatif hasarı artırabilmektedir. Bunun yanında ROS'un inflamatuvar sinyal mekanizmalarını etkilemesi, oksidatif stresin yalnızca inflamasyonun bir sonucu değil, inflamatuvar yanıtı güçlendirebilen bir süreç olarak da değerlendirilmesine neden olmaktadır (Yang ve Yang, 2025).

Periodontal mikroorganizmalar, konak hücrelerinde ROS üretimini etkileyerek mikrobiyal kolonizasyon ve inflamasyonla ilişkili süreçlere katkıda bulunabilmektedir. Ahn ve ark. (2016), insan gingival fibroblastlarında gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada *Fusobacterium nucleatum* enfeksiyonunun NADPH oksidazın NOX1 ve NOX2 izoformlarını aktive ettiğini ve süperoksit üretimini artırdığını göstermiştir. Aynı araştırmada NOX1 veya NOX2 ekspresyonunun baskılanması, birlikte enfeksiyon koşullarında *Porphyromonas gingivalis* tutunmasını azaltmıştır (Ahn ve ark., 2016). Bu bulgular, bakterilerin konak hücrelerinde oluşturduğu oksidatif yanıtın mikrobiyal etkileşimleri de etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Periodontal inflamasyon sırasında nötrofiller, mikroorganizmalara karşı konak savunmasının temel bileşenlerinden biridir. Bununla birlikte nötrofil aktivasyonunun süreklilik kazanması veya oksidatif yanıtın aşırı düzeylere ulaşması, çevre dokularda hasara neden olabilmektedir. Periodontitisle ilişkili nötrofil yanıtında ROS üretiminin artması, oksidatif stres ile inflamasyon arasında birbirini güçlendirebilen bir etkileşimin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle nötrofil kaynaklı oksidatif yanıtın değerlendirilmesinde antimikrobiyal savunma işlevi ile konak dokularında oluşturabileceği hasarın birlikte ele alınması gerekmektedir (Patil ve ark., 2024).

ROS'un periodontal doku yıkımındaki etkileri doğrudan oksidatif hasarın yanı sıra inflamatuvar sinyal mekanizmalarının düzenlenmesiyle de ilişkilidir. ROS, nükleer faktör kappa B (NF-κB), mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi redoksa duyarlı sinyal yolaklarının işleyişini etkileyebilmektedir. Bu mekanizmalar, interlökin-1 beta (IL-1β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve matriks metalloproteinazların (MMP) ekspresyonuyla ilişkilidir. Böylece oksidatif stres, inflamatuvar mediyatörlerin düzenlenmesi üzerinden periodontal dokulardaki yıkıcı süreçlere katkıda bulunabilmektedir (Hashim ve ark., 2026).

Periodontal bağ dokusundaki hasar, ROS'un ekstraselüler matriks bileşenleri üzerindeki doğrudan etkileri ile inflamasyon aracılı proteolitik süreçlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. Aşırı oksidatif yük, kollajen ve diğer matriks bileşenlerinde yapısal değişikliklere neden olabilirken inflamatuvar sinyal mekanizmalarıyla ilişkili MMP aktivitesi de kollajen yıkımına katkıda bulunabilmektedir. Bu süreçlerin birlikte gerçekleşmesi, periodontal ligamentin yapısal bütünlüğünün bozulmasını ve klinik ataşman kaybıyla ilişkili doku yıkımını açıklayan mekanizmalardan biridir (Patil ve ark., 2024).

Oksidatif stres, alveoler kemik rezorpsiyonuyla ilişkili hücresel mekanizmaları da etkileyebilmektedir. Osteoklast farklılaşmasının temel düzenleyicilerinden biri olan reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı (RANKL), hücre içi sinyal mekanizmaları aracılığıyla osteoklastogenezi desteklemektedir. ROS'un bu sinyal süreçlerinde düzenleyici rol oynadığı ve osteoklast farklılaşmasını etkileyebildiği gösterilmiştir (Agidigbi ve Kim, 2019). Periodontal inflamasyonda RANKL ile onun doğal inhibitörü olan osteoprotegerin (OPG) arasındaki dengenin rezorpsiyon lehine değişmesi de alveoler kemik kaybında önem taşımaktadır. Bununla birlikte ROS'un RANKL aracılı hücre içi sinyallemeye etkisi ile RANKL/OPG dengesindeki değişiklikler, ilişkili ancak birbirinden farklı mekanizmalar olarak değerlendirilmelidir.

Mitokondriyal işlev bozuklukları, periodontal mikroorganizmaların konak hücrelerinde oluşturabileceği oksidatif değişiklikler açısından araştırılan bir diğer mekanizmadır. Xu ve ark. (2021), vasküler endotel hücrelerinde gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada *P. gingivalis* enfeksiyonunun dinamin ilişkili protein 1 (Drp1) aracılı mitokondriyal bölünmeyi artırdığını, mitokondriyal ROS düzeylerini yükselttiğini ve ATP üretimini azalttığını göstermiştir. Drp1'in farmakolojik olarak inhibe edilmesi ise bu değişiklikleri kısmen sınırlandırmıştır. Bulgular, periodontal bir patojenin mitokondriyal işlevleri etkileyebileceğini göstermesi açısından önemlidir; ancak araştırmanın

endotel hücrelerinde yürütülmüş olması nedeniyle sonuçların periodontal dokulara doğrudan genellenmemesi gerekmektedir (Xu ve ark., 2021).

4. Periodontal Dokularda Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Periodontal dokularda oksidatif dengenin korunması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkilerini düzenleyen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemlerin koordineli işlevine bağlıdır. Enzimatik savunmanın temel bileşenleri arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) yer alırken indirgenmiş glutatyon (GSH), ürik asit, askorbik asit (C vitamini) ve α-tokoferol (E vitamini) enzimatik olmayan antioksidanlar arasında bulunmaktadır. Bu sistemler, oksidanların kontrolsüz birikimini sınırlandırmanın yanı sıra fizyolojik redoks dengesinin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Chapple ve Matthews, 2007).

Enzimatik antioksidan savunmada SOD, süperoksit radikalinin hidrojen peroksite dönüşümünü katalizlemektedir (Fridovich, 1995). Oluşan hidrojen peroksit, katalaz aracılığıyla su ve moleküler oksijene parçalanırken GPx enzimleri hidrojen peroksit ve belirli organik hidroperoksitlerin indirgenmesinde görev almaktadır (Brigelius-Flohé ve Maiorino, 2013). Bu enzimlerin birbirini tamamlayan işlevleri, reaktif oksijen bileşiklerinin hücresel yapılarda oluşturabileceği hasarın sınırlandırılması açısından önem taşımaktadır. Periodontal dokularda yapılan araştırmalarda ise antioksidan enzim aktivitelerinin inflamasyonun varlığına ve şiddetine bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir. Ellis ve ark. (1998), insan gingival dokularında periodontal cep derinliğinin artmasıyla SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığını belirlemiştir.

Glutatyon sistemi, hücre içi redoks dengesinin korunmasında önemli rol oynayan bir diğer antioksidan mekanizmadır. İndirgenmiş glutatyon, glutatyon peroksidaz tarafından katalizlenen reaksiyonlarda peroksitlerin indirgenmesine katılırken oksitlenmiş glutatyon (GSSG) oluşmaktadır. Glutatyon redüktaz (GR) ise NADPH kullanarak GSSG'yi yeniden GSH'ye dönüştürmekte ve glutatyon döngüsünün devamlılığını sağlamaktadır. Bu döngü, hücrelerin oksidatif yük karşısında indirgeme kapasitesini korumasına katkıda bulunmaktadır (Lu, 2013; Brigelius-Flohé ve Maiorino, 2013). Periodontal hastalıklarda glutatyon sistemiyle ilişkili değişiklikler, lokal ve sistemik örneklerde farklılık gösterebilmekte; bu durum antioksidan yanıtın biyolojik ortama göre değerlendirilmesini gerektirmektedir (Mohideen ve ark., 2024).

Enzimatik olmayan antioksidanlar, oksidanların etkilerinin sınırlandırılmasında ve hücresel yapıların korunmasında tamamlayıcı görevler üstlenmektedir. Özellikle GSH ve ürik asit, periodontal çevredeki antioksidan

savunmayla ilişkili bileşenlerdir. Chapple ve ark. (2002), diş eti oluğu sıvısındaki glutatyonun lokal antioksidan kapasiteyle ilişkisini araştırarak bu bileşenin periodontal çevredeki antioksidan savunma açısından önemini ortaya koymuştur. Brock ve ark. (2004) ise periodontitisli bireylerde diş eti oluğu sıvısının toplam antioksidan kapasitesinin periodontal sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu, tükürükteki farklılığın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Bu bulgular, periodontal antioksidan savunmanın farklı biyolojik ortamlarda aynı özellikleri göstermediğini desteklemektedir.

Periodontitisli bireylerde antioksidan enzim aktivitelerini değerlendiren klinik araştırmalar, farklı yönlerde değişiklikler bildirmiştir. Canakci ve ark. (2009), periodontitisli bireylerin tükürüğünde SOD ve GPx aktivitelerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığını saptamıştır. Trivedi ve ark. (2015) de tükürük antioksidan enzim aktivitelerinde azalma bildirmiştir. Buna karşılık Novakovic ve ark. (2014), periodontitisli bireylerde tükürük SOD ve GPx aktivitelerinin daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Bulgular arasındaki bu farklılıklar, antioksidan enzimlerin hastalık sırasında yalnızca tüketim veya yetersizlik nedeniyle değil, artmış oksidatif yüke karşı gelişen düzenleyici yanıtlar nedeniyle de değişebileceğini düşündürmektedir.

Periodontal antioksidan savunma, inflamatuvar durumun yanı sıra sigara kullanımı gibi çevresel etkenlerden de etkilenebilmektedir. Tonguc ve ark. (2011), gingival dokulardaki antioksidan enzim aktiviteleri ile lipid peroksidasyonu göstergelerini sigara kullanım durumuna göre incelemiş ve periodontal hastalık ile sigara kullanımının oksidatif dengeyle ilişkili değişiklikler gösterebildiğini bildirmiştir. Miricescu ve ark. (2014) ise kronik periodontitisli bireylerde tükürükteki antioksidan göstergeler ile alveoler kemik kaybına ilişkin parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmiştir. Bu çalışmalar, periodontal antioksidan durumun yorumlanmasında yalnızca hastalık varlığının değil, örnekleme ortamının ve bireysel özelliklerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

5.Periodontal Hastalıklarda Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

Periodontal hastalıklarda oksidatif stresin değerlendirilmesi, reaktif oksijen türlerinin kısa ömürlü ve yüksek reaktiviteye sahip olmaları nedeniyle çoğunlukla oksidatif hasar ürünleri ve antioksidan kapasite göstergeleri üzerinden gerçekleştirilmektedir. Lipid peroksidasyonu, oksidatif DNA hasarı ve oksidan–antioksidan dengesindeki değişiklikleri yansıtan biyobelirteçler bu amaçla kullanılmaktadır. Tükürük, diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve kan örnekleri, periodontal inflamasyonla ilişkili lokal ve sistemik biyokimyasal değişikliklerin

değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle tükürüğün noninvaziv biçimde elde edilebilmesi ve DOS'un bölgesel periodontal değişiklikleri yansıtması, bu biyolojik sıvıları biyobelirteç araştırmaları açısından önemli hâle getirmektedir (Fan ve ark., 2026).

Lipid peroksidasyonunun yaygın olarak kullanılan göstergelerinden biri malondialdehittir (MDA). Çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidatif yıkımı sırasında oluşan MDA, lipid oksidasyonunun dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Esterbauer ve Cheeseman, 1990). Trivedi ve ark. (2015), kronik periodontitisli bireylerde tükürük lipid peroksidasyonu düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre arttığını bildirmiştir. Buna karşılık Omeroglu Demir ve ark. (2024), evre III ve IV, derece C periodontitisli bireyler ile periodontal sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında serum ve tükürük MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır. Bu farklı sonuçlar, MDA'nın periodontal oksidatif hasarla ilişkili olmasına karşın bütün hasta gruplarında benzer değişiklikler göstermeyebileceğini düşündürmektedir.

Oksidatif DNA hasarının değerlendirilmesinde kullanılan önemli biyobelirteçlerden biri 8-hidroksi-2′-deoksiguanozindir (8-OHdG). DNA'daki guanin bazının oksidatif modifikasyonu ile ilişkili olan bu molekül, oksidatif DNA hasarının göstergesi olarak kullanılmaktadır (Kasai ve ark., 1986). Gurbuz ve ark. (2024), evre III, derece B ve C periodontitisli 39 hasta ile 20 periodontal sağlıklı bireyin serum ve tükürük örneklerinde 8-OHdG ve Forkhead Box O1 (FOXO1) düzeylerini değerlendirmiştir. Çalışmada periodontitis gruplarında tükürük 8-OHdG düzeyleri anlamlı derecede yüksek, FOXO1 düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Ayrıca tükürük 8-OHdG düzeylerinin sondalama derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman kaybı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, oksidatif DNA hasarı göstergelerinin periodontal inflamasyonun klinik özellikleriyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Periodontal hastalıklarda oksidatif stresin genel düzeyini değerlendirmek amacıyla toplam oksidan durum (total oxidant status, TOS) ve toplam antioksidan kapasite (total antioxidant capacity, TAC) ölçümleri kullanılmaktadır. TOS, biyolojik örnekteki oksidanların toplam etkisini; TAC ise farklı antioksidan bileşenlerin birlikte oluşturduğu antioksidan kapasiteyi yansıtan ölçümlerdir (Erel, 2004, 2005). Mohideen ve ark. (2023), 24 çalışmanın nicel analizini içeren meta-analizlerinde periodontitisli bireylerin serum, tükürük ve DOS örneklerinde TOS düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık plazma, serum ve DOS örneklerinde TAC düzeyleri azalırken tükürük TAC düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar, oksidan yükteki

artışın farklı biyolojik ortamlarda gözlenebilmesine karşın antioksidan kapasitenin örnek türüne göre değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Antioksidan sistemin bileşenleri de periodontal hastalıklarda oksidatif stresin dolaylı biyobelirteçleri arasında yer almaktadır. Özellikle indirgenmiş glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri veya aktiviteleri, oksidan–antioksidan dengesindeki değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Mohideen ve ark., 2024). Mohideen ve ark. (2024), sistematik derleme ve meta-analizlerinde periodontitisli bireylerde serum GSH düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını, DOS'taki GPx düzeylerinin ise arttığını bildirmiştir. Buna karşılık tükürük GPx düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, antioksidan biyobelirteçlerin değerlendirilmesinde biyolojik örnek türünün belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Güncel meta-analizler, oksidatif stres biyobelirteçleri ile periodontitis arasındaki ilişkinin genel olarak desteklendiğini ancak bütün göstergeler açısından aynı düzeyde kanıt bulunmadığını göstermektedir. Fan ve ark. (2026), tükürük ve DOS örneklerini değerlendirdikleri sistematik derleme ve meta-analizde MDA, 8-OHdG ve TOS düzeylerinin arttığını, TAC düzeylerinin ise azaldığını bildirmiştir. Bununla birlikte yayın yanlılığına yönelik düzeltme sonrasında tükürük TAC ve 8-OHdG için başlangıçta saptanan anlamlı ilişkilerin ortadan kalkması, bazı bulguların istatistiksel açıdan yeterince sağlam olmadığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde Chen ve ark. (2026), 62 çalışmayı içeren meta-analizlerinde periodontitisle ilişkili oksidatif değişiklikleri desteklemekle birlikte çalışmalar arasında yüksek heterojenlik bulunduğunu bildirmiştir.

Biyolojik örnekleme yöntemlerindeki farklılıklar, çalışmalar arasındaki heterojenlik ve oksidatif stres göstergelerinin periodontal hastalığa özgü olmaması, bu biyobelirteçlerin klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. Mevcut kanıtlar, söz konusu belirteçlerin bağımsız tanı araçlarından ziyade periodontal hastalıkların biyolojik özelliklerinin araştırılmasında tamamlayıcı göstergeler olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

6. Periodontal Tedavinin Oksidatif Stres Üzerindeki Etkileri

Periodontal tedavinin temel amacı, subgingival mikrobiyal biyofilmin kontrol altına alınması ve buna bağlı inflamatuvar yanıtın azaltılmasıdır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında klinik periodontal parametrelerde meydana gelen iyileşmelerin, lokal oksidatif yükün azalması ve antioksidan savunma kapasitesinin yeniden düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte periodontal inflamasyonun kontrol altına alınması, oksidatif

stres göstergelerinin tüm biyolojik ortamlarda aynı yönde veya aynı ölçüde değişeceği anlamına gelmemektedir. Bu nedenle tedavinin oksidatif denge üzerindeki etkileri, lokal ve sistemik biyobelirteçlerin birlikte değerlendirildiği longitudinal çalışmalar aracılığıyla araştırılmıştır (Chapple ve ark., 2007; Guentsch ve ark., 2008).

Periodontal tedavinin lokal antioksidan kapasite üzerindeki etkisini değerlendiren önemli çalışmalardan biri Chapple ve ark. (2007) tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, kronik periodontitisli bireylerde yürüttükleri iki longitudinal çalışmada, başarılı cerrahi olmayan periodontal tedaviden üç ay sonra diş eti oluğu sıvısının (DOS) toplam antioksidan kapasitesinin anlamlı düzeyde arttığını ve periodontal sağlıklı kontrol grubundaki değerlere yaklaştığını bildirmiştir. Buna karşılık plazma toplam antioksidan kapasitesinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular, periodontal inflamasyonun azaltılmasıyla lokal antioksidan savunmada iyileşme meydana gelebileceğini, ancak aynı etkinin sistemik dolaşımda belirgin olmayabileceğini göstermektedir.

Periodontal tedavinin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkileri de çeşitli klinik araştırmalarda incelenmiştir. Guentsch ve ark. (2008), periodontitisli bireylerde sigara kullanımı ve periodontal tedaviyle ilişkili olarak tükürükteki lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktiviteyi değerlendirmiştir. Araştırma, periodontal tedavi sonrasında lokal oksidatif hasar göstergelerinde azalma meydana gelebileceğini destekleyen klinik kanıtlar arasında yer almaktadır (Guentsch ve ark., 2008) . Bununla birlikte tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sigara kullanımı gibi oksidatif dengeyi bağımsız olarak etkileyebilen faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir.

Tedavi sonrası oksidatif değişikliklerin değerlendirilmesinde biyolojik örnek türü önemli bir değişken olarak öne çıkmaktadır. Hendek ve ark. (2015), kronik periodontitisli sigara içen ve içmeyen bireylerde başlangıç periodontal tedavisinin DOS, tükürük ve serum oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Önder ve ark. (2017) ise cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında tükürük ve serum oksidatif stres göstergelerini incelemiştir. Bu araştırmalar, lokal ve sistemik örneklerdeki değişimlerin her zaman birbiriyle örtüşmediğini göstermesi açısından önemlidir. Özellikle lipid peroksidasyonuyla ilişkili 4-hidroksinonenal (4-HNE) düzeylerinin periodontal tedavi sonrasında her çalışmada anlamlı biçimde azalmaması, klinik iyileşme ile biyokimyasal yanıt arasında doğrudan ve değişmez bir ilişki kurulamayacağını düşündürmektedir (Önder ve ark.,2017).

Periodontal tedavinin oksidatif DNA hasarı üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Öngöz Dede ve ark. (2016), obez ve normal ağırlıklı bireylerde

başlangıç periodontal tedavisinin plazma, DOS ve tükürük 8-hidroksi-2′-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Bu tür çalışmalar, periodontal inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla oksidatif DNA hasarı göstergelerinde meydana gelebilecek değişimlerin araştırılmasına olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte obezite gibi sistemik özelliklerin oksidatif stres üzerindeki olası etkileri, periodontal tedaviye bağlı değişikliklerin yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır (Öngöz Dede ve ark., 2016).

Tedavi sonrası antioksidan enzim aktivitelerinin değişimi de tek yönlü değildir. Novakovic ve ark. (2014), periodontal tedavi sonrasında tükürükte albümin, ürik asit ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde artış, süperoksit dismutaz aktivitesinde ise azalma bildirmiştir. Bu bulgular, periodontal tedavi sonrasında antioksidan savunmanın bütün bileşenlerinde eş zamanlı artış beklenmemesi gerektiğini göstermektedir. Enzim aktivitelerindeki değişiklikler, oksidatif yükün azalmasına bağlı olarak savunma sistemlerinin yeniden düzenlenmesiyle ilişkili olabilir (Novakovic ve ark.,2014).

Klinik çalışmaların bulguları toplu olarak değerlendirildiğinde ise periodontal tedavinin oksidatif denge üzerindeki etkilerine ilişkin belirsizlikler devam etmektedir. Mohideen ve ark. (2023), toplam oksidatif durum ve toplam antioksidan kapasiteyi değerlendirdikleri meta-analizde, periodontal tedavi sonrasında toplam antioksidan kapasitesinde artış yönünde bir değişiklik bildirmiş; ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirlemiştir ($p=0,130$). Bu bulgu, özgün klinik çalışmalarda bildirilen olumlu biyokimyasal değişikliklerin mevcut toplu kanıtlarla her zaman doğrulanamadığını ve periodontal tedavinin oksidatif denge üzerindeki etkilerinin belirteç ve örnek türüne göre değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Mohideen ve ark., 2023).

7. Antioksidan Destek Tedavileri ve Güncel Yaklaşımlar

Periodontal hastalıklarda oksidatif stresin inflamasyon ve doku yıkımıyla ilişkisi, konak yanıtını düzenlemeye yönelik antioksidan destek tedavilerinin araştırılmasına temel oluşturmuştur. Bu yaklaşımların amacı, geleneksel periodontal tedavinin yerini almak değil, mekanik biyofilm kontrolüne ek olarak aşırı oksidatif yükün ve inflamatuvar yanıtın sınırlandırılmasına katkıda bulunmaktır. Melatonin, resveratrol, kurkumin, çeşitli vitaminler ve bitkisel polifenoller bu amaçla değerlendirilen başlıca ajanlar arasındadır. Bununla birlikte antioksidan özellik gösteren bir bileşiğin periodontal tedavide klinik yarar sağlaması, yalnızca biyokimyasal etkinliğine değil, uygulama biçimine, dozuna ve elde edilen klinik sonuçlara da bağlıdır (Jiang ve ark., 2026).

Melatonin, antioksidan ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle periodontal tedaviye yardımcı ajanlar arasında en fazla araştırılan bileşiklerden biridir. Tinto ve ark. (2020), tedavi edilmemiş şiddetli periodontitisli 20 hastayı içeren üçlü kör, plasebo kontrollü pilot çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak bir ay süreyle günlük 1 mg oral melatonin uygulamıştır. Altıncı ayda başlangıca göre cep derinliğindeki azalma, özellikle başlangıç cep derinliği 4–5 mm ve 5 mm'nin üzerinde olan bölgelerde melatonin grubunda daha belirgin bulunmuştur. Bununla birlikte tüm bölgeler birlikte değerlendirildiğinde tedavi sonrası cep derinlikleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar, melatoninin belirli periodontal bölgelerde ek klinik yarar sağlayabileceğini düşündürmekle birlikte küçük örneklem nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır (Tinto ve ark., 2020).

Melatoninin etkileri, sistemik hastalıkların eşlik ettiği periodontal olgularda da değerlendirilmiştir. Sarac Gul ve ark. (2024), tip 2 diyabetli ve evre III/IV periodontitisli 55 hastada cerrahi olmayan periodontal tedaviye eklenen 30 günlük oral melatonin desteğinin klinik ve biyokimyasal sonuçlarını araştırmıştır. Günlük 6 mg melatonin uygulanan grupta özellikle üçüncü ayda sondalamada kanama ve cep derinliği açısından daha belirgin iyileşme bildirilmiştir. Ayrıca diş eti oluğu sıvısındaki RANKL ve MMP-8 düzeylerinde üçüncü ayda, serum IL-1β düzeyinde ise altıncı ayda kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma saptanırken OPG düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular, melatoninin periodontal tedaviye yardımcı etkisinin yalnızca antioksidan özellikleriyle değil, inflamatuvar ve kemik metabolizmasıyla ilişkili mekanizmalarla da bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Sarac Gul ve ark., 2024).

Sistemik uygulamalara ek olarak melatoninin lokal kullanımı da araştırılmaktadır. Pratap ve ark. (2025), evre II periodontitisli 24 hastada gerçekleştirdikleri bölünmüş ağız tasarımlı randomize çalışmada, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak periodontal cep içine uygulanan %1 melatonin jelini değerlendirmiştir. Üç aylık takip sonunda her iki grupta klinik iyileşme gözlenirken melatonin uygulanan bölgelerde diş eti oluğu sıvısındaki süperoksit dismutaz düzeylerinde daha belirgin artış bildirilmiştir. Bu sonuç, lokal melatonin uygulamasının periodontal antioksidan savunmayı etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte kısa takip süresi ve sınırlı örneklem, bulguların uzun dönem klinik etkinlik açısından genellenmesini güçleştirmektedir (Pratap ve ark., 2025).

Antioksidan ajanların birlikte uygulanması da araştırılan yaklaşımlar arasındadır. Mohamad Rauf ve ark. (2024), kronik periodontitisli 100 hastayı içeren üçlü kör randomize çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviyi tek

başına, lokal melatonin desteğiyle ve melatonin ile C vitamininin birlikte uygulanmasıyla karşılaştırmıştır. Üç aylık değerlendirmede bütün gruplarda periodontal parametrelerde iyileşme görülürken kombine uygulama grubunda cep derinliği, klinik ataşman düzeyi ve gingival indeks açısından daha belirgin değişiklikler bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmada C vitamininin tek başına uygulandığı ayrı bir grup bulunmadığından, elde edilen ek yararın C vitaminine bağımsız olarak atfedilmesi mümkün değildir. Ayrıca klinik parametrelerdeki iyileşme, oksidatif stresin doğrudan azaldığını göstermek için tek başına yeterli değildir (Mohamad Rauf ve ark., 2024).

Resveratrol, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle periodontal tedavide değerlendirilen bir diğer polifenolik bileşiktir. Javid ve ark. (2019), tip 2 diyabetli ve kronik periodontitisli 43 hastayı kapsayan randomize çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedaviye eklenen dört haftalık resveratrol desteğinin etkilerini incelemiştir. Resveratrol grubunda serum IL-6 düzeylerinde başlangıca göre anlamlı azalma bildirilmesine karşın tedavi sonrasında resveratrol ve plasebo grupları arasında IL-6, TNF-α, toplam antioksidan kapasite ve klinik ataşman kaybı bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, resveratrolün biyolojik açıdan umut verici özelliklerine rağmen periodontal tedaviye ek klinik yararının mevcut çalışma üzerinden kesin biçimde ortaya konulamadığını göstermektedir (Javid ve ark., 2019).

Kurkumin, yeşil çay polifenolleri ve koenzim Q10 gibi diğer antioksidan ajanlar da periodontal tedaviye yardımcı uygulamalar kapsamında incelenmektedir. Jiang ve ark. (2026), 19 randomize kontrollü çalışmayı ve 810 hastayı kapsayan ağ meta-analizinde, melatonin, resveratrol ve yeşil çay desteğinin sondalama derinliği; melatonin ve kurkumin desteğinin ise klinik ataşman düzeyi açısından olumlu sonuçlarla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte değerlendirilen karşılaştırmaların bir bölümünde kanıt kesinliği düşük veya çok düşük düzeydedir. Bu nedenle farklı antioksidanların birbirlerine üstünlüğünü belirleyen sonuçlar, uygulama protokolleri ve çalışma popülasyonları arasındaki farklılıklar dikkate alınarak yorumlanmalıdır (Jiang ve ark., 2026).

Antioksidan destek tedavilerine ilişkin daha geniş kanıtlar ise bütün klinik parametrelerde tutarlı bir yarar göstermemektedir. Tang ve ark. (2026), 14 meta-analizi değerlendirdikleri şemsiye meta-analizde, antioksidan desteğinin sondalamada kanama üzerinde anlamlı olumlu etkisi bulunduğunu; buna karşılık sondalama derinliği, klinik ataşman düzeyi, plak indeksi ve gingival indeks açısından genel analizlerde anlamlı ek iyileşme saptanmadığını bildirmiştir. Belirli ajanlara ilişkin alt grup analizlerinde olumlu sonuçlar elde edilmesine

rağmen çalışmalar arasındaki heterojenlik ve metodolojik sınırlılıklar, antioksidan desteklerin rutin periodontal tedavide standart uygulama olarak önerilmesini henüz desteklememektedir (Tang ve ark., 2026).

Güncel araştırmalar, geleneksel antioksidan takviyelerinin yanı sıra redoks dengesini hedefleyen lokal taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik uygulamalara da yönelmektedir. Antioksidan bileşiklerin kontrollü salımını sağlayan nanotaşıyıcılar, hidrojel sistemleri ve oksidatif mikroçevreye duyarlı materyaller, etkin maddelerin periodontal bölgede daha uzun süre tutulmasını ve hedeflenen dokulara ulaştırılmasını amaçlamaktadır. Ayrıca redoksa duyarlı inflamatuvar sinyal mekanizmalarının düzenlenmesi, yeni konak yanıtı modülasyonu stratejileri arasında araştırılmaktadır (Yang ve Yang, 2025). Bu yaklaşımlar, periodontal tedavide redoks dengesini hedefleyen yeni uygulamaların geliştirilmesi açısından araştırılmakla birlikte önemli bir bölümü henüz deneysel aşamadadır. Klinik uygulamaya aktarılabilmeleri için biyouyumluluk, uzun dönem güvenlilik ve etkinliklerinin kontrollü insan çalışmalarıyla doğrulanması gerekmektedir.

8.Sonuç

Oksidatif stres, periodontal hastalıkların patogenezinde mikrobiyal disbiyoz ile konak immün-inflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşime katkıda bulunan önemli biyolojik mekanizmalardan biridir. Reaktif oksijen türleri fizyolojik koşullarda konak savunması ve hücresel sinyal iletiminde görev alırken üretimleri ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması, periodontal dokularda oksidatif hasarın gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Bununla birlikte oksidatif stresin periodontal doku yıkımındaki rolü, yalnızca reaktif oksijen türlerinin artışıyla değil, inflamatuvar sinyal mekanizmaları ve antioksidan savunma sistemlerindeki değişikliklerle birlikte değerlendirilmelidir. Periodontitisli bireylerde oksidatif hasar ürünleri ve antioksidan savunma göstergelerinde değişiklikler bildirilmektedir. Ancak bu değişikliklerin yönü ve büyüklüğü, incelenen biyobelirtece, biyolojik örnek türüne ve bireysel özelliklere göre farklılık gösterebilmektedir. Benzer şekilde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında bazı lokal oksidatif stres göstergelerinde iyileşme gözlenmesine karşın sistemik biyokimyasal yanıtlar ve toplam antioksidan kapasitedeki değişiklikler her zaman tutarlı değildir. Bu nedenle oksidatif stres biyobelirteçlerinin mevcut aşamada periodontal hastalıkların bağımsız tanı araçları olarak değerlendirilmesinden ziyade hastalıkla ilişkili biyolojik süreçlerin araştırılmasında tamamlayıcı göstergeler olarak kullanılması daha uygundur. Antioksidan destek tedavileri, periodontal inflamasyonun kontrolüne

katkıda bulunabilecek yardımcı yaklaşımlar arasında yer almakla birlikte mevcut klinik kanıtlar, bu uygulamaların rutin periodontal tedavinin standart bir bileşeni olarak önerilmesi için henüz yeterli değildir. Gelecekte yürütülecek geniş örneklemli, uzun dönem takipli ve standartlaştırılmış randomize kontrollü çalışmaların, farklı antioksidan ajanların klinik etkinliğini, güvenliliğini ve uygun uygulama protokollerini açıklığa kavuşturması beklenmektedir. Ayrıca lokal redoks dengesini hedefleyen yeni taşıyıcı sistemlerin ve biyomateryallerin klinik geçerliliğinin araştırılması, periodontal tedavide konak yanıtının düzenlenmesine yönelik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

Agidigbi, T. S., & Kim, C. (2019). Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(14), Article 3576. https://doi.org/10.3390/ijms20143576

Ahn, S. H., Song, J. E., Kim, S., Cho, S. H., Lim, Y. K., Kook, J. K., Kook, M. S., & Lee, T. H. (2016). NOX1/2 activation in human gingival fibroblasts by Fusobacterium nucleatum facilitates attachment of Porphyromonas gingivalis. *Archives of Microbiology, 198*(6), 573–583. https://doi.org/10.1007/s00203-016-1223-7

Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: A host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000, 62*(1), 203–217. https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x

Bedard, K., & Krause, K.-H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews, 87*(1), 245–313. https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005

Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1830*(5), 3289–3303. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020

Brock, G. R., Butterworth, C. J., Matthews, J. B., & Chapple, I. L. C. (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of Clinical Periodontology, 31*(7), 515–521. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00509.x

Canakci, C. F., Cicek, Y., Yildirim, A., Sezer, U., & Canakci, V. (2009). Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *European Journal of Dentistry, 3*(2), 100–106.

Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000, 43*(1), 160–232. https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x

Chapple, I. L. C., Brock, G. R., Milward, M. R., Ling, N., & Matthews, J. B. (2007). Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: Cause or effect? *Journal of Clinical Periodontology, 34*(2), 103–110. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01029.x

Chapple, I. L. C., Brock, G., Eftimiadi, C., & Matthews, J. B. (2002). Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in

periodontal health and disease. *Molecular Pathology, 55*(6), 367–373. https://doi.org/10.1136/mp.55.6.367

Chen, W., Ling, X., Li, W., Hao, F., Li, W., Lv, J., Ma, X., Chen, S., Ping, Y., Li, B., Chen, Y., Mao, Y., Febbraio, M., Zhao, S., Sun, X., & Huang, S. (2026). Systemic and local oxidative stress biomarkers in periodontitis: An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. Advance online publication. https://doi.org/10.1186/s12903-026-09434-9

Ellis, S. D., Tucci, M. A., Serio, F. G., & Johnson, R. B. (1998). Factors for progression of periodontal diseases. *Journal of Oral Pathology & Medicine, 27*(3), 101–105. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1998.tb01923.x

Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry, 37*(4), 277–285. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015

Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry, 38*(12), 1103–1111. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008

Esterbauer, H., & Cheeseman, K. H. (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in Enzymology, 186*, 407–421. https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-H

Fan, Z.-X., Wang, X.-Y., Liu, C., & Yang, J. (2026). Association between oxidative stress biomarkers and periodontitis in saliva and gingival crevicular fluid: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/odi.70542

Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual Review of Biochemistry, 64*, 97–112. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000525

Guentsch, A., Preshaw, P. M., Bremer-Streck, S., Klinger, G., Glockmann, E., & Sigusch, B. W. (2008). Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: Effect of smoking and periodontal treatment. *Clinical Oral Investigations, 12*, 345–352. https://doi.org/10.1007/s00784-008-0202-z

Gurbuz, E. S., Guney, Z., Kurgan, S., Balci, N., Serdar, M. A., & Gunhan, M. (2024). Oxidative stress and FOXO-1 relationship in stage III periodontitis. *Clinical Oral Investigations, 28*, Article 270. https://doi.org/10.1007/s00784-024-05670-x

Hashim, N. T., Babiker, R., Padmanabhan, V., Islam, M. S., Chaitanya, N. C. S. K., Mohammed, R., Priya, S. P., Ahmed, A., Mahmoud, G., Gismalla, B. G., & Rahman, M. M. (2026). Oxidative stress and antioxidant pathways in the pathogenesis of periodontitis and peri-implantitis: Mechanistic insights and therapeutic potentials. *Frontiers in Oral Health, 7*, Article 1814823. https://doi.org/10.3389/froh.2026.1814823

Hendek, M. K., Erdemir, E. O., Kisa, U., & Ozcan, G. (2015). Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva, and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology, 86*, 273–282. https://doi.org/10.1902/jop.2014.140338

Javid, A. Z., Hormoznejad, R., Yousefimanesh, H., Haghighi-zadeh, M. H., & Zakerkish, M. (2019). Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 13*(4), 2769–2774. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.042

Jiang, T., Jiang, H., Wu, J., Ping, Y., Ma, X., Chen, S., Li, B., Chen, Y., Mao, Y., Febbraio, M., Wang, J., Zhao, S., & Huang, S. (2026). Adjunctive antioxidant benefits in periodontal therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Oral Diseases*. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/odi.70302

Kasai, H., Crain, P. F., Kuchino, Y., Nishimura, S., Ootsuyama, A., & Tanooka, H. (1986). Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis, 7*(11), 1849–1851. https://doi.org/10.1093/carcin/7.11.1849

Lu, S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1830*(5), 3143–3153. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008

Miricescu, D., Totan, A., Calenic, B., Mocanu, B., Didilescu, A., Mohora, M., Spinu, T., & Greabu, M. (2014). Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica, 72*(1), 42–47. https://doi.org/10.3109/00016357.2013.795659

Mohamad Rauf, K. M., Alzubaidee, A. F., & Hamonari, N. H. (2024). Evaluation of the effect of topically applied melatonin and vitamin C in the non-surgical treatment of chronic periodontitis: A triple-blind randomized

clinical trial. *Cureus, 16*(12), Article e76676. https://doi.org/10.7759/cureus.76676

Mohideen, K., Chandrasekaran, K., Veeraraghavan, H., Faizee, S. H., Dhungel, S., & Ghosh, S. (2023). Meta-analysis of assessment of total oxidative stress and total antioxidant capacity in patients with periodontitis. *Disease Markers, 2023*, Article 9949047. https://doi.org/10.1155/2023/9949047

Mohideen, K., Krithika, C., Jeyanthikumari, T., Vani, N. V., Dhungel, S., & Ghosh, S. (2024). The assessment of glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, and oxidized glutathione in patients with periodontitis—A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Dental Research, 10*(3), Article e907. https://doi.org/10.1002/cre2.907

Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal, 417*(1), 1–13. https://doi.org/10.1042/BJ20081386

Novakovic, N., Todorovic, T., Rakic, M., Milinkovic, I., Dozic, I., Jankovic, S., Aleksic, Z., & Cakic, S. (2014). Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *Journal of Periodontal Research, 49*(1), 129–136. https://doi.org/10.1111/jre.12088

Omeroglu Demir, G., Alver, A., & Baltacioglu, E. (2024). Evaluation of serum and salivary lipid peroxidation levels according to periodontitis type. *The Medical Bulletin of Haseki, 62*, 141–148. https://doi.org/10.4274/haseki.galenos.2024.9522

Onder, C., Kurgan, S., Altingoz, S. M., Bagis, N., Uyanik, M., Serdar, M. A., & Eren, K. (2017). Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. *Clinical Oral Investigations, 21*, 1961–1969. https://doi.org/10.1007/s00784-016-1984-z

Ongoz Dede, F., Bozkurt Dogan, S., Balli, U., Avci, B., & Durmuslar, M. C. (2016). The effect of initial periodontal treatment on plasma, gingival crevicular fluid and salivary levels of 8-hydroxy-deoxyguanosine in obesity. *Archives of Oral Biology, 62*, 80–85. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.11.014

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G. J., Teles, R. P., & Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of

workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology, 45*(Suppl. 20), S162–S170. https://doi.org/10.1111/jcpe.12946

Patil, R. T., Dhadse, P. V., Salian, S. S., & Punse, S. D. (2024). Role of oxidative stress in periodontal diseases. *Cureus, 16*(5), Article e60779. https://doi.org/10.7759/cureus.60779

Pratap, A. J., Srinath, R., Praveen, N. C., Sustarwar, P., Sadarjoshi, M., Almalki, S. A., Gowdar, I. M., & Gufran, K. (2025). Evaluation of melatonin gel as local drug delivery system for the treatment of periodontitis: A split-mouth randomized controlled trial. *BMC Oral Health, 25*, Article 230. https://doi.org/10.1186/s12903-025-05598-y

Sarac Gul, Y., Kose, O., Altin, A., Yemenoglu, H., Arslan, H., Akyildiz, K., & Yilmaz, A. (2024). Melatonin supports nonsurgical periodontal treatment in patients with Type 2 diabetes mellitus and periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontology, 95*, 832–841. https://doi.org/10.1002/JPER.23-0335

Sies, H. (1997). Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology, 82*(2), 291–295. https://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004024

Sies, H. (2015). Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biology, 4*, 180–183. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002

Sies, H. (2017). Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biology, 11*, 613–619. https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035

Tang, Z., Deng, Y., & Guo, G. (2026). Efficacy of antioxidants supplementation as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: An umbrella meta-analysis. *Odontology*. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10266-026-01546-6

Tinto, M., Sartori, M., Pizzi, I., Verga, A., & Longoni, S. (2020). Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Journal of Periodontal Research, 55*(1), 61–67. https://doi.org/10.1111/jre.12686

Tonguc, M. O., Ozturk, O., Sutcu, R., Ceyhan, B. M., Kilinc, G., Sonmez, Y., Yetkin Ay, Z., Sahin, U., Baltacioglu, E., & Kirzioglu, F. Y. (2011). The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis. *Journal of*

Periodontology, 82(9), 1320–1328. https://doi.org/10.1902/jop.2011.100618

Trivedi, S., Lal, N., Mahdi, A. A., Singh, B., & Pandey, S. (2015). Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 35*(2), e14–e19. https://doi.org/10.11607/prd.2079

Wang, Y., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2017). Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Frontiers in Physiology, 8*, Article 910. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910

Xu, T., Dong, Q., Luo, Y., Liu, Y., Gao, L., Pan, Y., & Zhang, D. (2021). Porphyromonas gingivalis infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells. *International Journal of Oral Science, 13*, Article 28. https://doi.org/10.1038/s41368-021-00134-4

Yang, S., & Yang, X. (2025). The role of reactive oxygen species (ROS) in periodontitis: A potential therapeutic target. *Immunity, Inflammation and Disease, 13*, Article e70301. https://doi.org/10.1002/iid3.70301

9. Bölüm

Moleküler Biyofiziksel Stimülasyon Tedavisi (Mbst): Biyofiziksel Temelleri, Olası Etki Mekanizmaları ve Klinik Kanıtların Değerlendirilmesi

Aziz Malik DUMAN[1], Nurten BAHTİYAR[2], Birsen AYDEMİR[3], Ali Rıza KIZILER[4]

1. GİRİŞ

Yaşlanan küresel nüfusla birlikte osteoartrit, kronik bel ağrısı, lomber radiküler sendromlar ve osteoporoz gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının prevalansı artmaktadır. Bu hastalıklar, bireysel düzeyde kronik ağrıya ve fonksiyonel yetersizliğe yol açarken sağlık sistemleri üzerinde de önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (Krpan ve ark., 2026; Vos ve ark. 2020; Buchbinder ve ark., 2018).

Günümüzde bu hastalıkların yönetiminde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, opioidler ve intraartiküler veya epidural enjeksiyonlar gibi farmakolojik ve konservatif yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu yöntemler büyük ölçüde semptomların kontrolüne odaklanmakta ve hastalığın patofizyolojisini bütünüyle tersine çevirememektedir. Ayrıca, uzun süreli kullanımları gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler sistemler başta olmak üzere çeşitli sistemik risklerle ilişkilidir. İleri evrelerde uygulanan cerrahi müdahaleler ise invazivlik, postoperatif komplikasyon riski ve implant ömrünün sınırlı olması gibi kısıtlılıklar taşımaktadır (Bernstein ve ark., 2017; Kolasinski ve ark., 2020).

Bu bağlamda, invaziv olmayan fiziksel tıp ve rehabilitasyon yöntemleri, kas-iskelet sistemi hastalıklarının klinik yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır. Modern rehabilitasyon yaklaşımı, semptomların hafifletilmesinin yanı sıra doku homeostazının desteklenmesini, inflamasyonun modüle edilmesini, hücresel biyoenerjinin düzenlenmesini ve anabolik onarım sinyal yollarının uyarılmasını

[1] Yüksek Lisans Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Enstitü A.D., https://orcid.org/0009-0002-9793-7491

[2]Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., https://orcid.org/0000-0003-2420-8415

[3]Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., https://orcid.org/0000-0003-1406-864X

[4]Prof. Dr., Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., https://orcid.org/0000-0003-0375-1881

da hedeflemektedir (Foster ve ark., 2018; Wuerfel ve ark., 2022; Goldring ve ark., 2007; Zhang ve ark., 2022).

Lazer, optik terapiler ve konvansiyonel mekanik yöntemler gibi fiziksel ajanların derin dokular üzerindeki etkileri, enerji emilimi ve saçılımı gibi fiziksel etkenlerle sınırlanabilmektedir. Bu durum, subkondral kemik, intervertebral disk ve vertebral uç plaklar gibi derin anatomik yapıların yeterli ve homojen biçimde uyarılmasını güçleştirebilir (Brighton ve ark., 2001; Adams ve ark., 2006; Hunter ve ark., 2014). Bu sınırlılıklar, derin dokularda biyofiziksel stimülasyon sağlamayı amaçlayan elektromanyetik alan temelli yaklaşımlara yönelik araştırma ilgisini artırmıştır.

Bu yaklaşımlardan biri olan moleküler biyofiziksel stimülasyon (MBST), nükleer manyetik rezonans (NMR) prensiplerinden yararlanarak biyolojik dokularda terapötik yanıt oluşturmayı amaçlayan noninvaziv bir uygulamadır. Nükleer manyetik rezonans terapisi (NMRT) olarak da adlandırılan bu yöntem, tanısal manyetik rezonans görüntülemeden (MRI) farklı olarak görüntü oluşturmayı değil, biyolojik dokularda terapötik bir yanıt meydana getirmeyi hedeflemektedir (Schmidt ve ark., 2021).

MBST'nin kas-iskelet sistemi hastalıklarındaki olası etkileri; inflamasyon, metabolik stres ve hücre dışı matris dengesindeki bozulmalarla ilişkili süreçlerin modülasyonu çerçevesinde araştırılmaktadır. Bu kapsamda, hücresel ve moleküler düzeydeki biyolojik yanıtların uyarılması, ağrının azaltılması ve fonksiyonel iyileşmenin desteklenmesi olası terapötik etkiler arasında değerlendirilmektedir.

Bu bölümün amacı, kas-iskelet sistemi hastalıklarında MBST kullanımına yönelik bilimsel çerçeveyi ortaya koymak ve yöntemin biyofiziksel temelleri, olası etki mekanizmaları ve klinik potansiyelinin değerlendirilmesine zemin hazırlamaktır.

2. KAS-İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARINDA BİYOFİZİKSEL YAKLAŞIMLAR

Kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan biyofiziksel yaklaşımlar, fiziksel enerji biçimleri aracılığıyla biyolojik süreçleri etkilemeyi amaçlar. Bu yöntemlerin biyolojik etkileri ve klinik sonuçları; uygulanan enerjinin türüne, fiziksel özelliklerine, uygulama süresine ve hedef dokunun yapısına göre değişiklik gösterir. Bu nedenle her biyofiziksel yöntemin, kendine özgü araştırmalar doğrultusunda değerlendirilmesi gerekmektedir (Pollet ve ark., 2023).

Elektromanyetik alanların biyolojik sistemlerle etkileşimi de bu kapsamda ele alınmaktadır. Deneysel çalışmalar; belirli elektromanyetik alan uygulamalarının

hücre içi sinyal iletimi, gen ekspresyonu, inflamatuvar yanıt ve doku oluşumu gibi süreçleri etkileyebildiğini göstermektedir. Ancak elde edilen biyolojik yanıtlar; alan şiddeti, frekans, uygulama süresi ve kullanılan protokol gibi değişkenlere sıkı sıkıya bağlıdır. Bu durum, farklı elektromanyetik stimülasyon yöntemlerinden elde edilen sonuçların doğrudan genellenmesini sınırlandırmaktadır (Ma ve ark., 2023; Zhao ve ark., 2023).

Bu yaklaşımlar arasında yer alan MBST tedavisinin çalışma prensibini anlamak için öncelikle NMR'nin biyofiziksel temellerini incelemek gerekir. NMR, manyetik alan içindeki atom çekirdeklerinin radyo frekansı (RF) enerjisiyle etkileşimine dayanan fiziksel bir ilkedir. Bu ilke, MRI gibi tanısal yöntemlerin yanı sıra MBST gibi terapötik uygulamaların da temelini oluşturur.

MBST sistemlerinde, statik ve düşük frekanslı manyetik alanlar, hidrojen çekirdeklerinin rezonans frekansına ayarlanmış RF sinyalleriyle birleştirilir. Adyabatik hızlı geçiş prensibinden yararlanan sistem, dokudaki protonların geçici bir rezonans durumuna girmesini sağlar. Manyetik alanların ve düşük frekanslı RF bileşenlerinin dokulardaki yayılım özellikleri; yöntemin kalça gibi derin yerleşimli eklemlere ve aksiyal omurga yapılarına uygulanabilmesine olanak tanır (Schenck ve ark., 2000; Adair ve ark., 2003; Foster ve ark., 2007).

MBST ile MRI aynı temel fiziksel olgudan yararlansalar da kullanım amaçları ve uygulama biçimleri bakımından birbirinden ayrılır. MRI, dokulardan alınan manyetik rezonans sinyalleriyle anatomik yapıları görüntülemeyi hedeflerken; MBST, görüntü oluşturmak yerine biyolojik dokularda terapötik bir yanıt meydana getirmeyi amaçlar (Schmidt ve ark., 2021). Dolayısıyla her iki yöntemin teknik özelliklerinin ve kullanım amaçlarının bağımsız olarak değerlendirilmesi gerekir.

Bu doğrultuda, MBST'nin biyofiziksel temellerinin açıklanması, yöntemin olası hücresel ve moleküler etki mekanizmalarının anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, klinik etkinliğe ilişkin bulguların değerlendirilmesi, yöntemin kas-iskelet sistemi hastalıklarındaki potansiyel kullanım alanlarının ve mevcut bilimsel kanıtların sınırlılıklarının ortaya konulmasına yardımcı olacaktır.

3. NMR'nin BİYOFİZİKSEL TEMELLERİ

3.1. NMR İlkesi

NMR, belirli atom çekirdeklerinin kuantum mekaniksel spin özellikleri ve bu özelliklere bağlı manyetik davranışlarından yararlanan fiziksel bir olgudur. Bloch ile Purcell ve çalışma arkadaşları, 1946 yılında NMR olgusunu birbirlerinden bağımsız çalışmalarla ortaya koymuşlardır (Bloch, 1946; Purcell ve ark., 1946).

Günümüzde NMR; fizik, kimya, biyoloji ve tıp alanlarında, özellikle moleküler yapıların incelenmesinde ve MRI yaygın olarak kullanılmaktadır.

NMR olgusunun temelinde, bazı atom çekirdeklerinin spin adı verilen kuantum mekaniksel özelliği ve buna bağlı olarak sahip oldukları manyetik dipol momenti bulunur. İnsan vücudunun yaklaşık %70'ini oluşturan su ve organik moleküllerin yapısında yer alan hidrojen çekirdekleri (protonlar); yüksek konsantrasyonları ve sergiledikleri manyetik özellikler nedeniyle, NMR ve MRI uygulamalarında kritik bir rol oynamaktadır. Protonlar, dış bir manyetik alan içerisine yerleştirildiklerinde, bu alanla etkileşimleri sonucunda farklı enerji durumları arasında dağılım gösterir ve manyetik alan çevresinde presesyon hareketi yaparlar. Uygun frekansta uygulanan RF enerjisi, protonlarla etkileşerek enerji aktarımına ve spin sisteminin uyarılmasına neden olur (Levitt, 2018; Brown ve Semelka, 2019).

3.2. Protonların Manyetik Davranışı ve Larmor Frekansı

Spin özelliği nedeniyle manyetik dipol momentine sahip olan protonlar, dış manyetik alan bulunmadığında belirli bir doğrultuda net hizalanma göstermez. Bu nedenle, çok sayıdaki protonun manyetik dipol momentlerinin vektörel toplamı makroskobik ölçekte yaklaşık olarak sıfırdır. Statik bir manyetik alan (B_0) uygulandığında protonların enerji düzeyleri ayrışır. Termal dengede, düşük enerjili durumun işgal edilme olasılığı biraz daha yüksek olduğundan, manyetik alan doğrultusunda küçük bir net manyetizasyon meydana gelir (Levitt, 2018).

Protonların dış manyetik alan altındaki davranışı, **presesyon hareketi** ile açıklanır. Bu hareket, protonların manyetik dipol momentlerinin dış manyetik alan doğrultusu çevresinde dönmesi olarak tanımlanır ve klasik olarak bir topacın yalpalama hareketine benzetilebilir.

Protonların presesyon frekansı, uygulanan statik manyetik alanın şiddetiyle doğru orantılıdır. **Larmor frekansı** olarak adlandırılan bu ilişki, aşağıdaki denklemle ifade edilir:

$$f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$$

Burada (f_0) Larmor frekansını, γ protonun jiromanyetik oranını ve B_0 statik manyetik alan şiddetini ifade etmektedir.

Larmor denklemi, NMR sistemlerinde rezonans koşulunun belirlenmesini sağlayan temel ilişkilerden biridir. Statik manyetik alan şiddeti arttıkça protonların Larmor frekansı da doğrusal olarak artar. Bu nedenle, RF uyarımının uygun frekansta uygulanabilmesi için kullanılan manyetik alanın özelliklerinin dikkate alınması gerekir (Levitt, 2018).

3.3. RF Uyarımı ve Relaksasyon

Uygun frekansta uygulanan RF enerjisi, protonların enerji düzeyleri arasında geçiş yapmasını sağlayarak net manyetizasyonun yönelimini değiştirir. RF uyarımı sona erdiğinde sistem denge durumuna dönmeye başlar. Relaksasyon olarak adlandırılan bu süreç, T1 (boyuna) ve T2 (enine) relaksasyon bileşenleriyle açıklanır. T1 relaksasyonu, boyuna manyetizasyonun yeniden oluşmasını; T2 relaksasyonu ise protonlar arasındaki faz uyumunun azalmasına bağlı olarak enine manyetizasyonun zayıflamasını ifade eder (Haacke ve ark., 1999; Brown ve Semelka, 2019).

MRI'de dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerindeki farklılıklar, görüntü kontrastının oluşumuna katkıda bulunur. MBST'de ise NMR prensiplerinden terapötik amaçla yararlanılması hedeflenmektedir. Bununla birlikte, NMR'nin fiziksel temellerinin açıklanması, MBST'nin hücresel metabolizma veya klinik iyileşme üzerindeki etkilerini kanıtlamaz. Bu etkilerin ortaya konulması, olası biyolojik mekanizmaları inceleyen deneysel çalışmaların ve klinik etkinlik ile güvenliliği değerlendiren araştırmaların sonuçlarına dayanmalıdır.

3.4. MBST ve MRI: Ortak Fiziksel Temeller ve Farklı Uygulama Amaçları

MBST ve MRI, atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerine ve NMR olgusuna dayanmaları bakımından ortak bir fiziksel temeli paylaşır. Bununla birlikte, uygulama amaçları farklıdır: MRI, manyetik rezonans sinyallerini kullanarak dokuların görüntülenmesini hedeflerken MBST, belirli uygulama koşulları altında terapötik bir yanıt oluşturmayı amaçlar.

Bu iki yöntemin aynı fiziksel ilkelerden yararlanması, MBST'nin biyolojik veya klinik etkinliğinin doğrulandığı anlamına gelmez. Bu nedenle yöntemin değerlendirilmesinde kullanılan cihazın özellikleri, RF ve manyetik alan parametreleri, uygulama protokolü ve hedef dokuda oluşması beklenen biyolojik yanıt birlikte ele alınmalıdır. MRI ve genel NMR literatürü, MBST'nin fiziksel altyapısını açıklamak açısından yararlı olmakla birlikte, yöntemin terapötik etkinliğini doğrudan kanıtlanamamaktadır. MBST'nin kas-iskelet sistemi hastalıklarındaki olası yararları ve sınırlılıkları ise yönteme özgü mekanizmaların deneysel araştırmalar ve klinik çalışmalar ile değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Schmidt ve ark., 2021).

4. MBST'NİN OLASI HÜCRESEL VE MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMALARI

4.1. Hücresel Yanıtlar

Hücreler, çevresel fiziksel ve kimyasal uyaranları hücre zarı, iyon kanalları, reseptörler ve hücre içi sinyal iletim ağları vasıtasıyla algılayarak bu uyaranlara karşı spesifik yanıtlar üretir. Elektromanyetik alanların hücresel metabolizma, çoğalma ve farklılaşma süreçleri üzerindeki olası etkileri deneysel araştırmalarda sıklıkla ele alınmıştır. Bununla birlikte, elde edilen bulgular uygulanan alanın özelliklerine, maruz kalma koşullarına ve incelenen biyolojik sistemin niteliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Ma ve ark., 2023). Dolayısıyla, genel elektromanyetik alan etkilerinin doğrudan MBST süreçlerine uyarlanması ve bu tedavi yönteminin hücresel mekanizmalarının kesinleşmiş olgular olarak nitelendirilmesi akademik açıdan isabetli bir yaklaşım değildir.

4.2. Kalsiyum İyonlarının Hücre Sinyal Yolundaki Rolü

Kalsiyum iyonları (Ca^{2+}), hücre içi sinyal iletiminde önemli bir ikinci haberci olarak görev yapar. Sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonundaki kontrollü ve geçici değişiklikler; gen ekspresyonu, hücre çoğalması, farklılaşma, kasılma ve programlanmış hücre ölümü gibi çok sayıda biyolojik sürecin düzenlenmesine katkıda bulunur. Hücreler, hücre zarındaki iyon kanalları, taşıyıcılar ve pompalar ile hücre içi kalsiyum depoları aracılığıyla Ca^{2+} dengesini sıkı biçimde kontrol eder (Clapham, 2007).

Bazı deneysel çalışmalarda elektromanyetik alanların hücre içi Ca^{2+} düzeylerini ve kalsiyuma duyarlı sinyal iletim yollarını etkileyebileceği bildirilmiştir. Hücre içi Ca^{2+} artışı, kalmodulin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinler aracılığıyla hücresel sinyal yollarının etkinleşmesine katkıda bulunabilir. Bu yollar, kemik hücrelerinde osteojenik farklılaşma ve kemik matriksinin oluşumu; kıkırdak hücrelerinde ise kondrojenik farklılaşma ve hücre dışı matriksin düzenlenmesiyle ilişkili olabilir (Ma ve ark., 2023). Ancak bu bulgular, elektromanyetik alanların tüm koşullarda aynı etkileri oluşturduğunu veya söz konusu mekanizmaların MBST ile doğrudan etkinleştirildiğini göstermez. Bu ilişkinin ortaya konulması için MBST'ye özgü deneysel kanıtlar gereklidir.

4.3. Hücre Zarındaki İyon Kanalları ve Hücre İçi Kalsiyum

Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, hücre zarındaki elektriksel potansiyel değişikliklerine yanıt vererek Ca^{2+} iyonlarının hücre içine girişini sağlar. Geçici reseptör potansiyeli (TRP) ailesindeki kanalların bazı üyeleri sıcaklık, kimyasal maddeler ve çeşitli fiziksel uyaranlar gibi farklı sinyalleri algılayabilir. Piezo1 ve Piezo2 ise hücre zarına uygulanan mekanik kuvvetlere yanıt veren

mekanosensitif katyon kanallarıdır. Bu kanalların tanımlanması, hücrelerin mekanik uyaranları iyon akışları aracılığıyla algılayabildiğini ve biyolojik yanıtlara dönüştürebildiğini göstermiştir (Coste ve ark., 2010). Bununla birlikte, bu kanalların genel fizyolojik işlevleri, MBST uygulamasında doğrudan rol aldıklarını tek başına kanıtlamaz.

Hücre içine giren Ca^{2+}, endoplazmik retikulum gibi hücre içi depolardan gerçekleşen salınımla birlikte hücre içi sinyal yanıtlarını şekillendirebilir. İnozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3) reseptörleri ve ryanodin reseptörleri, endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımını düzenleyen başlıca mekanizmalar arasındadır. Bu süreçler, sitoplazmik Ca^{2+} sinyallerinin genliğini, süresini ve zamansal örüntüsünü etkiler. Ca^{2+}'nın kalmoduline bağlanması ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinazlar gibi aşağı akış düzenleyicilerini etkinleştirmesi, hücresel yanıtların düzenlenmesine ve gen ekspresyonunun kontrolüne katkıda bulunabilir (Clapham, 2007).

Bu mekanizmalar, iyon kanallarının hücresel çevrenin algılanması ile hücre içi yanıtların düzenlenmesi arasında bağlantı kurduğunu göstermektedir. Ancak MBST'nin belirli iyon kanallarını doğrudan etkilediği veya hücre içi Ca^{2+} sinyalizasyonunu değiştirdiği sonucuna varmak için yeterli kanıt bulunması gerekir. Bu nedenle, MBST'nin iyon kanalları üzerindeki olası etkilerinin doğrudan kanal aktivitesi, iyon akışı ve hücre içi kalsiyum dinamikleri ölçülerek araştırılması önem taşımaktadır.

5. KEMİK VE KIKIRDAK METABOLİZMASIYLA İLİŞKİLİ MOLEKÜLER YOLAKLAR

Kemik ve kıkırdak dokularının gelişimi, metabolizması ve yeniden yapılanması; hücre farklılaşması, matriks sentezi, inflamasyon, damar oluşumu ve kemik rezorpsiyonunu düzenleyen çok sayıda moleküler sinyal ağıyla kontrol edilir. Bu süreçlerde görev alan başlıca mekanizmalar Wnt/β-katenin, BMP/Smad, MAPK/ERK ve PI3K/Akt sinyal yolakları ile NF-κB, RUNX2, SOX9, VEGF ve OPG/RANKL sistemlerini içerir.

5.1. Wnt/β-Katenin Sinyal Yolağı

Wnt/β-katenin sinyal yolu, kemik oluşumu ve osteoblast farklılaşmasının düzenlenmesinde temel mekanizmalardan biridir. Wnt proteinlerinin Frizzled reseptörleri ve LRP5/6 koreseptörleriyle etkileşmesi, β-kateninin hücre içindeki yıkımını sınırlar. Stabilize olan β-katenin çekirdeğe taşınarak hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler ve osteoblast aktivitesi ile kemik oluşumuna katkıda bulunur (Baron ve Kneissel, 2013).

5.2. BMP/Smad Sinyal Yolağı

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP), TGF-β süper ailesinin üyeleri olup kemik oluşumu ve osteoblast farklılaşmasında görev yapar. BMP reseptörlerinin etkinleşmesi, Smad1/5/8 proteinlerinin fosforilasyonunu ve Smad4 ile kompleks oluşturmalarını sağlar. Çekirdeğe taşınan bu kompleksler, RUNX2 gibi osteojenik düzenleyicilerle ilişkili genlerin ifadesini etkileyerek kemik matriksi oluşumunu destekler (Chen ve ark., 2012).

5.3. MAPK/ERK Sinyal Yolağı

MAPK/ERK sinyal yolu, hücre büyümesi, farklılaşması ve çevresel uyaranlara verilen yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Hücre yüzeyinden başlayan sinyaller, Ras-Raf-MEK-ERK basamakları aracılığıyla hücre içine ve çekirdeğe iletilir. ERK1/2 aktivitesi, osteoblast ve kondrositlerde hücresel işlevleri ve farklılaşma süreçlerini etkileyen genlerin düzenlenmesine katkıda bulunur (Pearson ve ark., 2001).

5.4. PI3K/Akt Sinyal Yolağı

PI3K/Akt sinyal yolu; hücre büyümesi, enerji metabolizması, protein sentezi ve hücre yaşamının sürdürülmesiyle ilişkili süreçleri düzenler. Akt tarafından kontrol edilen hücresel hedefler arasında yer alan mTOR sistemi, protein sentezi ve metabolik yanıtların koordinasyonunda önem taşır (Manning ve Toker, 2017). Bu yolak, kemik ve kıkırdak hücrelerinin metabolik gereksinimleri ile doku homeostazı arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlar.

5.5. NF-κB Yolağı ve İnflamasyon

NF-κB, bağışıklık yanıtının ve inflamasyonun düzenlenmesinde görev yapan bir transkripsiyon faktörleri ailesidir. Etkinleştiğinde çekirdeğe taşınarak TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi inflamatuvar aracıların üretimini düzenleyebilir (Lawrence, 2009). Kas-iskelet sistemi hastalıklarında inflamatuvar sinyaller, ağrı ve doku yeniden yapılanması süreçleriyle etkileşerek hastalığın gelişimine ve devamına katkıda bulunabilir (Millar ve ark., 2021).

5.6. RUNX2, SOX9 ve Dokuya Özgü Farklılaşma

RUNX2 ve SOX9, kemik ve kıkırdak dokularının farklılaşmasını düzenleyen temel transkripsiyon faktörleridir. RUNX2, osteoblast gelişimi ve kemik matriksi oluşumuyla ilişkilidir (Komori, 2018). SOX9 ise kondrosit farklılaşmasının ve tip II kollajen gibi kıkırdak matriksi bileşenlerini kodlayan genlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Lefebvre ve Dvir-Ginzberg, 2017). Bu iki faktör, kemik ve kıkırdak dokularına özgü hücresel farklılaşma programlarının açıklanmasında birbirini tamamlayan düzenleyicilerdir.

5.7. VEGF ve OPG/RANKL Dengesi

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezin ve doku iyileşmesi sırasında gelişen damar yanıtlarının düzenlenmesinde görev yapar (Ferrara, 2004). Kemik dokusunda damar oluşumu, hücrelerin oksijen ve besin gereksinimlerinin karşılanmasının yanı sıra kemik gelişimi ve yeniden yapılanmasıyla da ilişkilidir. OPG/RANKL sistemi ise osteoklast oluşumunun ve aktivasyonunun kontrolünde belirleyicidir. OPG, RANKL'yi bağlayarak RANK aracılı osteoklast farklılaşmasını sınırlar; dolayısıyla bu iki molekül arasındaki denge, kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur (Tobeiha ve ark., 2020).

Bu moleküler yolaklar, kemik ve kıkırdak metabolizmasının biyolojik temelini açıklamakta ve MBST'nin olası etkilerinin araştırılmasında değerlendirilebilecek mekanizmaları ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu mekanizmaların doku biyolojisindeki rollerinin bilinmesi, MBST'nin söz konusu yolaklar üzerinden etki gösterdiğini tek başına ortaya koymaz. MBST ile bu moleküler süreçler arasında doğrudan bir ilişki kurulabilmesi için yönteme özgü deneysel ve klinik kanıtların elde edilmesi gereklidir.

6. MBST'NİN OLASI KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

MBST'nin olası klinik uygulama alanları, başta kas-iskelet sistemi hastalıkları olmak üzere ağrı, hareket kısıtlılığı ve doku iyileşmesiyle ilişkili durumları kapsamaktadır. Bununla birlikte, bir uygulamanın biyolojik açıdan olası etkilere sahip olması, klinik etkinliğinin kanıtlandığı anlamına gelmez. Bu nedenle MBST'nin farklı hastalıklardaki yeri değerlendirilirken yönteme özgü araştırmaların niteliği, sonuçların klinik önemi, etkinin devamlılığı ve güvenlilik verileri dikkate alınmalıdır.

6.1. Osteoartrit

Osteoartrit, eklem kıkırdağı, subkondral kemik ve eklem çevresindeki diğer dokuları etkileyen; ağrı, hareket kısıtlılığı ve fonksiyon kaybıyla karakterize kronik bir eklem hastalığıdır (Hunter ve Bierma-Zeinstra, 2019). MBST'nin osteoartrit tedavisindeki olası etkileri klinik araştırmalarda incelenmiştir. Schmidt ve arkadaşlarının (2021) kapsam belirleme derlemesi, manyetik rezonans temelli tedavilere ilişkin literatürü değerlendirmiştir. Bununla birlikte, araştırmalar arasındaki yöntemsel farklılıklar ve mevcut kanıtların sınırlılıkları, tedavinin etkinliği hakkında kesin sonuçlara ulaşılmasını güçleştirmektedir.

MBST'nin klinik yararı değerlendirilirken ağrı şiddeti, eklem fonksiyonu, yaşam kalitesi ve etkinin devamlılığı birlikte ele alınmalıdır. Ayrıca yöntemin egzersiz, kilo yönetimi ve hasta eğitimi gibi kanıta dayalı osteoartrit

yaklaşımlarına ek katkısı, uygun kontrol gruplarına sahip klinik çalışmalarla belirlenmelidir.

6.2. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucunda kırık riskinin artmasıyla karakterize bir iskelet hastalığıdır (Compston ve ark., 2019). Hastalığın gelişiminde kemik oluşumu ile rezorpsiyonu arasındaki dengenin bozulması ve kemik dayanıklılığının azalması önemli rol oynar.

MBST'nin biyofiziksel uyarım yoluyla kemik metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülse de osteoporozlu bireylerde kemik mineral yoğunluğunu artırdığını veya kırık riskini azalttığını ortaya koyan yeterli klinik kanıt bulunmadan bu yönde bir tedavi etkisi ileri sürülemez. Osteoporoz yönetimi; kırık riskinin değerlendirilmesini, uygun farmakolojik tedavileri, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımını ve bireye uygun fiziksel aktiviteyi kapsar. MBST'nin bu yaklaşımlara ek bir yarar sağlayıp sağlamadığı ise klinik çalışmalarla belirlenmelidir.

6.3. Kırık İyileşmesi

Kırık iyileşmesi; inflamasyon, yumuşak kallus oluşumu, kemikleşme ve yeniden şekillenme evrelerinden oluşan dinamik bir süreçtir. Bu süreçte hücresel çoğalma, yeni damar oluşumu ve kemik matriksi sentezi, kırık bölgesinin onarımı ve kemik bütünlüğünün yeniden kazanılması açısından önemli rol oynar (Einhorn ve Gerstenfeld, 2015). Elektromanyetik alanların kemik iyileşmesi üzerindeki olası etkileri araştırılmış olsa da bu bulguların MBST'ye özgü bir tedavi etkisini gösterdiği sonucuna doğrudan varılamaz (Zhao ve ark., 2023).

Kırık iyileşmesinde mekanik stabilite, kırığın tipi ve konumu, bölgenin kanlanması ve hastanın genel sağlık durumu belirleyicidir. MBST'nin kaynama süresini kısaltma veya iyileşmeyle ilişkili komplikasyonları azaltma üzerindeki etkilerinin ortaya konulabilmesi için yönteme özgü klinik kanıtlara ihtiyaç vardır.

6.4. Tendon, Bağ ve Spor Yaralanmaları

Tendon ve bağ yaralanmalarının iyileşmesi; inflamatuvar yanıt, hücresel proliferasyon, kollajen sentezi, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması ve dokunun mekanik özelliklerinin yeniden kazanılmasıyla karakterize çok aşamalı bir süreçtir. Tendinopatilerde inflamatuvar sinyaller ile dejeneratif değişiklikler ve matriks yeniden yapılanması arasındaki etkileşim, hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynar (Millar ve ark., 2021).

Spor yaralanmalarının tedavisinde temel hedef, doku iyileşmesinin yanı sıra kas kuvveti, eklem hareket açıklığı ve fonksiyonel kapasitenin yeniden kazandırılmasıdır. Bu amaçla uygulanan rehabilitasyon programları, mekanik yüklenmenin kademeli olarak düzenlenmesini ve spora dönüşün objektif fonksiyonel ölçütlerle değerlendirilmesini kapsar. MBST'nin tendon ve bağ dokularındaki iyileşme süreçlerini veya fonksiyonel sonuçları etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi için yönteme özgü, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. MBST'NİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

7.1. Biyofiziksel Temel ile Biyolojik Etki Arasındaki İlişki

MBST'nin NMR prensibine dayanması, yöntemin fiziksel temelini açıklamakla birlikte, biyolojik ve klinik etkilerinin ortaya konulması için tek başına yeterli değildir. Uygulanan elektromanyetik alanın özellikleri ile biyolojik sistemler arasındaki etkileşimin belirlenmesi, olası hücresel yanıtların deneysel olarak gösterilmesi ve bu yanıtların klinik sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi gerekir. Bu kapsamda kalsiyum sinyalizasyonu ve çeşitli moleküler sinyal yolakları olası araştırma hedefleri olarak ele alınabilir. Ancak bu mekanizmaların MBST tarafından düzenlendiğinin ve gözlenen klinik sonuçlara aracılık ettiğinin gösterilebilmesi için yönteme özgü, tekrarlanabilir deneysel ve klinik kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.2. Klinik Kanıtların Gücü ve Sınırlılıkları

MBST ve benzeri manyetik rezonans temelli uygulamalara ilişkin klinik araştırmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da, bu bulguların güvenilirliği çalışma tasarımı, örneklem büyüklüğü, kontrol grupları, körleme yöntemleri ve takip süresi gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Uygulama protokollerindeki farklılıklar ve uzun dönem sonuçlara ilişkin verilerin sınırlı olması da bulguların karşılaştırılmasını ve genellenebilirliğini güçleştirebilir (Schmidt ve ark., 2021). Ayrıca elektromanyetik diatermi gibi farklı biyofiziksel uygulamaları inceleyen derlemeler, fiziksel özellikleri ve uygulama protokolleri farklı olabileceğinden, MBST'nin klinik etkinliğine doğrudan kanıt olarak kabul edilmemelidir (Pollet ve ark., 2023). Bu nedenle MBST'nin etkinliği ve güvenliliğine ilişkin sonuçlar, yönteme özgü klinik çalışmaların niteliği ve mevcut kanıtların tutarlılığı temelinde değerlendirilmelidir.

7.3. Olası Avantajlar ve Klinik Uygulamalardaki Yeri

MBST'nin noninvaziv olması ve iyonlaştırıcı radyasyon kullanmaması, klinik uygulama açısından dikkate alınan özellikleridir. Bununla birlikte, bu özellikler yöntemin klinik etkinliğini veya farklı hasta gruplarındaki güvenliliğini tek başına

ortaya koymaz. MBST'nin klinik uygulamalardaki yeri belirlenirken etkinlik ve güvenlilik verileri, mevcut tedavi seçenekleri ve hastaya özgü klinik özellikler birlikte değerlendirilmelidir.

7.4. Gelecekteki Araştırmalar

MBST'nin klinik etkinliğinin ve olası etki mekanizmalarının daha güvenilir biçimde ortaya konulabilmesi için iyi tasarlanmış klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik araştırmalarda cihaz parametrelerinin ayrıntılı olarak raporlanması, tedavi protokollerinin standartlaştırılması ve yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesi önem taşımaktadır. Uygun plasebo veya aktif kontrol gruplarının kullanılması, mümkün olduğunda kör değerlendirmenin sağlanması, birincil sonuç ölçütlerinin önceden belirlenmesi ve uzun dönem takibin yapılması, elde edilen bulguların güvenilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini artırabilir.

Mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik deneysel çalışmalarda ise MBST'ye özgü uygulama protokolleri kullanılarak hücre içi kalsiyum dinamikleri, gen ekspresyonu, protein düzeyleri ve doku yanıtları birlikte incelenebilir. Bu yaklaşım, MBST'nin hücresel süreçler üzerindeki olası etkilerinin belirlenmesine ve öne sürülen mekanizmaların deneysel olarak doğrulanmasına katkı sağlayabilir. Klinik bulgular ile moleküler düzeyde elde edilen sonuçların birlikte değerlendirilmesi, yöntemin etki mekanizmalarının ve klinik kullanım potansiyelinin daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

8. SONUÇ

MBST, NMR ilkelerine dayanan ve kas-iskelet sistemi hastalıklarında potansiyel terapötik etkileri araştırılan noninvaziv bir yöntemdir. Bu bölümde ele alınan hücresel sinyal iletim mekanizmaları ile kemik ve kıkırdak metabolizmasında görev alan moleküler yolaklar, yöntemin olası biyolojik etkilerinin araştırılması açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte, bu mekanizmaların MBST aracılığıyla doğrudan düzenlendiğini ve klinik açıdan anlamlı yararlar sağladığını gösteren kanıtlar henüz yeterli değildir. Osteoartrit, osteoporoz, kırık iyileşmesi ve yumuşak doku yaralanmalarındaki etkinliğinin ve güvenliliğinin ortaya konulabilmesi için yönteme özgü, iyi tasarlanmış ve uzun dönemli kontrollü klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, MBST'nin klinik uygulamadaki yerinin, mevcut tedavi seçeneklerine sağlayabileceği ek yararların ve olası sınırlılıklarının, daha güçlü bilimsel kanıtlar doğrultusunda belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Adair, R. K. (2003). Biophysical limits on athermal effects of RF and microwave radiation. Bioelectromagnetics, 24(1), 39–48.

Adams, M. A., & Roughley, P. J. (2006). What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? Spine, 31(18), 2151–2161.

Baron, R., & Kneissel, M. (2013). WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. Nature Medicine, 19(2), 179–192.

Bernstein, I. A., Malik, Q., Carville, S., & Ward, S. (2017). Low back pain and sciatica: Summary of NICE guidance. BMJ, 356, Article i6748.

Bloch, F. (1946). Nuclear induction. Physical Review, 70(7–8), 460–474.

Brighton, C. T., Wang, W., Seldes, R., Zhang, G., & Pollack, S. R. (2001). Signal transduction in electrically stimulated bone cells. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, 83(10), 1514–1523.

Brown, M. A., & Semelka, R. C. (2019). MRI: Basic principles and applications (5th ed.). Wiley-Blackwell.

Buchbinder, R., van Tulder, M., Öberg, B., Costa, L. M., Woolf, A., Schoene, M., & Croft, P. (2018). Low back pain: A call for action. The Lancet, 391(10137), 2384–2388.

Chen, G., Deng, C., & Li, Y. P. (2012). TGF-β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. International Journal of Biological Sciences, 8(2), 272–288.

Clapham, D. E. (2007). Calcium signaling. Cell, 131(6), 1047–1058.

Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. The Lancet, 393(10169), 364–376.

Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science, 330(6000), 55–60.

Einhorn, T. A., & Gerstenfeld, L. C. (2015). Fracture healing: Mechanisms and interventions. Nature Reviews Rheumatology, 11(1), 45–54.

Ferrara, N. (2004). Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. Endocrine Reviews, 25(4), 581–611.

Foster, K. R., & Glaser, R. (2007). Thermal mechanisms of interaction of radiofrequency energy with biological systems with relevance to exposure guidelines. Health Physics, 92(6), 609–620.

Foster, N. E., Anema, J. R., Cherkin, D., Chou, R., Cohen, S. P., Gross, D. P., Ferreira, P. H., Fritz, J. M., Koes, B. W., Peul, W., Turner, J. A., & Maher, C. G. (2018). Prevention and treatment of low back pain: Evidence,

challenges, and promising directions. The Lancet, 391(10137), 2368–2383.

Goldring, M. B., & Goldring, S. R. (2007). Osteoarthritis. Journal of Cellular Physiology, 213(3), 626–634.

Haacke, E. M., Brown, R. W., Thompson, M. R., & Venkatesan, R. (1999). Magnetic resonance imaging: Physical principles and sequence design. Wiley.

Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. M. A. (2019). Osteoarthritis. The Lancet, 393(10182), 1745–1759.

Hunter, D. J., Schofield, D., & Callander, E. (2014). The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. Nature Reviews Rheumatology, 10(7), 437–441.

Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., Callahan, L., Copenhaver, C., Dodge, C., Felson, D., Gellar, K., Harvey, W. F., Hawker, G., Herzig, E., Kwoh, C. K., Nelson, A. E., Samuels, J., Scanzello, C., White, D., Wise, B., Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care & Research, 72(2), 149–162.

Komori, T. (2018). Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. Histochemistry and Cell Biology, 149(4), 313–323.

Krpan, D., Monajati, A., Yasmeen, A., Benn, A., Atef Shenouda, R., Hof, P. R., Kipp, M., Mamisch, T. C., Schreiner, A. J., Maffulli, N., & Schmitz, C. (2026). Nuclear magnetic resonance therapy for deep-tissue biophysical stimulation: An integrated clinical and molecular analysis. Preprints, 2026020948.

Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 1(6), Article a001651.

Lefebvre, V., & Dvir-Ginzberg, M. (2017). SOX9 and the many facets of its regulation in the chondrocyte lineage. Connective Tissue Research, 58(1), 2–14.

Levitt, M. H. (2018). Spin dynamics: Basics of nuclear magnetic resonance (3rd ed.). Wiley.

Ma, T., Ding, Q., Liu, C., & Wu, H. (2023). Electromagnetic fields regulate calcium-mediated cell fate of stem cells: Osteogenesis, chondrogenesis and apoptosis. Stem Cell Research & Therapy, 14, Article 133.

Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB signaling: Navigating the network. Cell, 169(3), 381–405.

Millar, N. L., Murrell, G. A. C., & McInnes, I. B. (2021). Inflammatory mechanisms in tendinopathy. Nature Reviews Rheumatology, 17(2), 110–130.

Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., Xu, B. E., Karandikar, M., Berman, K., & Cobb, M. H. (2001). Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: Regulation and physiological functions. Endocrine Reviews, 22(2), 153–183.

Pollet, J., Ranica, G., Pedersini, P., et al. (2023). The efficacy of electromagnetic diathermy for the treatment of musculoskeletal disorders: A systematic review with meta-analysis. Journal of Clinical Medicine, 12(12), Article 3956.

Purcell, E. M., Torrey, H. C., & Pound, R. V. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Physical Review, 69(1–2), 37–38.

Schenck, J. F. (2000). Safety of strong, static magnetic fields. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 12(1), 2–19.

Schmidt, J. K., Debess, J. E., & Møller, L. (2021). Magnetic resonance therapy in the treatment of osteoarthritis: A scoping review. Radiography, 27(3), 968–975.

Tobeiha, M., Moghadasian, M. H., Amin, N., & Jafarnejad, S. (2020). RANKL/RANK/OPG pathway: A mechanism involved in exercise-induced bone remodeling. BioMed Research International, 2020, Article 6910312.

Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., & Bhutta, Z. A. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The lancet, 396(10258), 1204-1222.

Wuerfel, T., Schmitz, C., & Jokinen, L. L. J. (2022). The effects of the exposure of musculoskeletal tissue to extracorporeal shock waves. Biomedicines, 10(5), Article 1084.

Zhang, L., Zheng, Y. L., Wang, R., Wang, X. Q., & Zhang, H. (2022). Exercise for osteoporosis: A literature review of pathology and mechanism. Frontiers in Immunology, 13, Article 1005665.

Zhao, H., Liu, C., Liu, Y., et al. (2023). Harnessing electromagnetic fields to assist bone tissue engineering. Stem Cell Research & Therapy, 14, Article 7.

10. Bölüm

Obezite Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Şeval ŞAHİN[1], Ayşegül ÖZTÜRK[2*], ZİAD JOHA[3]

1. GİRİŞ

Obezite; anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan, karmaşık, çok faktörlü ve büyük ölçüde önlenebilir bir kronik hastalıktır. Kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan Vücut Kitle İndeksi (VKİ), obeziteyi sınıflandırmak için günümüzde en yaygın kullanılan kriterdir. VKİ değeri 25 veya üzerinde olan kişiler fazla kilolu, 30 veya üzerinde olanlar ise obez olarak sınıflandırılır (Waxman, 2005).

Obezitenin yaygınlığı dünya çapında endişe verici bir hızla artmakta olup, dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır (Gjermeni et al., 2021). Obezite görülme sıklığı son birkaç on yılda üç katına çıkmıştır; öyle ki Amerika Birleşik Devletleri yetişkin nüfusunun üçte ikisinden fazlası fazla kilolu veya obezdir ve yetişkinlerin neredeyse yarısı, obeziteyle doğrudan bağlantılı durumlar olan prediyabet veya diyabet ile yaşamaktadır. Avrupa'da yetişkinler arasında fazla kilolu olma ve obezite yaygınlığı sırasıyla %34,8 ve %12,8'dir (Krzysztoszek et al., 2019).

Obeziteye yol açan birkaç olası mekanizma vardır. Artan obezite yaygınlığı; genetik, epigenetik, metagenomik gibi bireysel faktörlerin yanı sıra çevresel, kültürel ve davranışsal faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (Stigler et al., 2017). Genetik faktörler, obezite fenotipinin oluşumunda kesinlikle önemli bir rol oynamaktadır. İnsanlar arasındaki genetik varyasyonun, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) farkının %50 ila %70'inden sorumlu olduğunu düşünürsek, genetiğin ne kadar karmaşık olduğu anlaşılır. Vücut yağı miktarı; sindirim sisteminin gıdalardan besinleri ne kadar verimli çıkardığı, besinlerin ne kadar kolay yağ olarak depolandığı veya yakıt olarak yakıldığı ve ne kadar aç hissettiğimiz gibi birçok farklı faktörden etkilenir. Bu faktörlerin her biri yüzlerce gen tarafından etkilenir ve bu genlerin her birinin katkısı henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Obezite riskini büyük ölçüde artıran bazı genetik varyantlar olsa da bunlar nadirdir. Çoğumuz için her bir gen riskin yalnızca küçük bir

[1] Departments of Pharmacology, School of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey
[2] Departments of Medical Services and Techniques, Vocational School of Health Services, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey
*E-mail: aysegulozturk@cumhuriyet.edu.tr
[3] Departments of Pharmacology, School of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

kısmına katkıda bulunur, ancak hepsi bir araya geldiğinde doğal olarak zayıf olmakla sağlıklı bir kiloyu korumak için mücadele etmek zorunda kalmak arasındaki farkı yaratabilir. Benzer obezite riskine sahip kişiler bile bu risk için farklı genetik nedenlere sahip olabilir. Bu nedenle, farklı kişilerin kilo yönetimi için farklı yaklaşımlara ihtiyacı olabilir. Obezitenin ve genel olarak vücut ağırlığının kalıtıla bilirliği yüksektir ve az sayıda onaylanmış monojenik obezite formu tanımlanmıştır (Silventoinen & Konttinen, 2020).

Obezite; tip 2 diyabet, dislipidemi, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kanserler gibi birçok kronik metabolik hastalığın gelişme riskini artırır (Kolb et al., 2016). Fazla kilolu veya obezitesi olan hastalar; prediyabet, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, alkol dışı karaciğer yağlanması, osteoartrit ve depresyon açısından taranmalıdır. Bu hastalar ayrıca obstrüktif uyku apnesi, astım, reaktif havayolu hastalığı ve gastroözofageal reflü hastalığı yönünden de değerlendirilmelidir (Jensen et al., 2014).

2. AŞIRI KİLO VE OBEZİTE TEDAVİSİ

Kilo yönetimi ve kilo kaybı, fazla kilo ve obezite tedavisindeki temel hedeflerdir. Kilo kaybı için enerji açığı gerektiğinden, kalori alımının azaltılması her türlü zayıflama stratejisinin temelini oluşturur. Kilo vermek isteyen tüm fazla kilolu veya obezitesi olan hastalar için; sağlıklı bir beslenme planı, fiziksel aktivite ve davranışsal müdahaleyi içeren, kilo kaybı için tasarlanmış yapılandırılmış ve kapsamlı bir yaşam tarzı müdahale programı (yaşam tarzı terapisi) önerilmektedir (Wiechert & Holzapfel, 2021).

2.1. Enerji Alımı

Enerji dengesinin temel bileşenleri: enerji alımı, enerji harcaması ve enerji depolanmasıdır. Enerji alımı enerji harcamasını aştığında, pozitif enerji dengesi durumu vücut ağırlığını artırır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA); günlük beslenme referans alımı olarak, toplam kilokalorinin %45 ila %65'inin karbonhidratlardan, %20 ila %35'inin yağdan gelmesini ve vücut ağırlığının kilogramı başına 0,83 g protein tüketilmesini önermektedir (Agostoni et al., 2012).

Kilo kaybı için günlük 500 kcal enerji açığı önerilir ve bu açığa enerji yoğunluğu yüksek gıdalardan kaçınarak ulaşılabilir. Yağ, yüksek enerjili bir makro besindir; karbonhidrat veya proteinin sağladığı enerjiden iki kat daha fazlasını sağlar. Bu nedenle, günlük yağ alımının azaltılması, günlük kalori alımını düşürmeye yardımcı olur (Sacks et al., 2009).

Düşük karbonhidratlı diyetler genellikle günde yaklaşık %40 oranında karbonhidrat içerir. En düşük karbonhidrat alımı ise, amacın karbonhidratı minimize etmek olduğu ketojenik diyetin bir parçasıdır. Karbonhidrat alımını mümkün olduğunca en aza indirmek amaçlanır. Epidemiyolojik veriler, günlük %50 ila %55 oranında karbonhidrat miktarının en düşük ölüm oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük karbonhidratlı diyetler kadar yüksek karbonhidratlı diyetler de ölüm riskini artırmaktadır (U-şekilli ilişki) (Seidelmann et al., 2018).

Taş devri diyeti veya paleo diyeti, düşük karbonhidratlı bir diyettir ancak tam olarak tanımlanmamış bir beslenme biçimidir. Genel olarak yüksek miktarda et ve protein içeren bir diyettir. Tahıllardan vazgeçilmesi nedeniyle gıda çeşitliliği sınırlıdır (Manheimer et al., 2015). Negatif bir enerji dengesi (kalori açığı) sağlandığı sürece, hem düşük karbonhidratlı hem de düşük yağlı konseptler kilo kaybı için etkilidir (Wiechert & Holzapfel, 2021).

2.2. Aralıklı Oruç

Aralıklı orucun birkaç farklı yaklaşımı vardır. 16:8 konsepti, bireylerin gün içinde 8 saatlik bir zaman diliminde yemek yediği ve kalan 16 saat boyunca oruç tuttuğu bir zaman kısıtlı beslenme biçimidir. 5:2 konsepti ise, haftanın 5 günü herhangi bir özel öneri veya kısıtlama olmaksızın normal bir beslenme düzeninden, kalan 2 günde ise yaklaşık 500 kcal enerji alımıyla yapılan oruçtan oluşur. Conley M. ve arkadaşları, 5:2 diyetini (haftada ardışık olmayan 2 gün 600 kcal ve 5 gün serbest enerji alımı) kalori kısıtlı standart bir diyetle karşılaştırmıştır. 6 aylık müdahalenin ardından, her iki grup da vücut ağırlıklarını benzer şekilde azaltmış (5:2 grubu 5,3 kg, standart grup 5,5 kg) ve aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir (Conley et al., 2018).

2.3. Kişiselleştirilmiş Beslenme

Son yıllarda, özellikle doğrudan tüketiciye yönelik genetik testler sunan ticari sağlayıcılar aracılığıyla, kişiselleştirilmiş beslenme kavramlarına daha fazla odaklanılmaktadır. Kişiselleştirilmiş diyet önerilerinin temel itici güçlerinden biri, standartlaştırılmış öğünlere verilen metabolik yanıttaki bireyler arası değişkenliktir; bu durum, kişiselleştirilmiş diyetlerin yükselmiş öğün sonrası kan şekerini ve bunun metabolik sonuçlarını başarılı bir şekilde değiştirebileceğini düşündürmektedir (Wiechert & Holzapfel, 2021).

3. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Farmakoterapi veya yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kullanılan obezite karşıtı ilaçlar, tek başına yaşam tarzı değişiklikleri ile karşılaştırıldığında daha fazla ve daha sürdürülebilir kilo kaybı sağlar. AACE/ACE kılavuzları, yaşam

tarzı terapisinin kilo alımını durdurmada başarısız olması durumunda, vücut kitle indeksi en az 27 olan tüm bireyler için bu kombinasyonun değerlendirilmesini önermektedir. Obezite karşıtı ilaç kullanımı ve seçimi; klinik kilo kaybı hedeflerine, kiloya bağlı durumlara, ilaç önlemlerine ve uyarılarına göre kişiselleştirilmelidir (Cornier, 2022).

Obezitenin farmakolojik tedavisi için iştahın azalmasına, mide boşalmasının yavaşlamasına, besin emiliminin düşmesine veya tokluk hissinin artmasına yol açan birkaç ajan bulunmaktadır. Bunların bir kısmı son altı yıl içinde pazarlama onayı almış, bir diğer kısmı ise halen geliştirme aşamasındadır (Pilitsi et al., 2019).

FDA tarafından kronik kilo yönetimi için onaylanan ilaçlar; Tirzepatit (Zepbound), Semaglutit (Wegovy), Liraglutit (Saxenda), Fentermin/Topiramat (Qsymia), Naltrekson/Bupropion (Contrave), Orlistat (Xenical) ve nadir genetik obezite durumları için reçete edilen Setmelanotid (Imcivree) isimli etken maddelerden oluşmaktadır (Tak & Lee, 2021).

Obeziteyi yönetmek için farmakoterapi kullanmanın amacı, hastanın yaşam tarzı değişikliklerine uyumunu artırmak ve kilo kaybıyla birlikte ortaya çıkan biyolojik adaptasyonların üstesinden gelmektir (Wiechert & Holzapfel, 2021).

3.1. Obezite İçin Farmakoterapötik İlaçlar

- **Orlistat (Xenical) ve Setilistat**

Gıda alımıyla birlikte mide-bağırsak sisteminden salgılanan enzimler, besinlerin sindirilmesinde önemli bir rol oynar. Pankreatik lipaz, diyetsel yağ moleküllerinin parçalanmasını katalize eden temel enzimdir. Bu enzim, alınan yağdaki trigliseritlerin monogliseritlere ve serbest yağ asitlerine parçalanmasını sağlar. Lipaz inhibitörleri; midede ve ince bağırsakta aktif lipaz ile kısmen birleşerek lipazın katalitik aktivitesini engeller ve böylece yağın sindirimini ve emilimini azaltır. Bu nedenle lipaz inhibitörleri, obezite tedavisinde ilaç adayı haline gelmiştir (Liu et al., 2020).

Orlistat ve setilistat, her ikisi de gastrointestinal lipaz inhibitörleridir. Bunlar, diyetsel yağın gastrointestinal kanalda yağ asitlerine ve monogliseride hidrolizini etkili bir şekilde engellerler. Orlistatın; lipit dağılımını, kan şekerini ve kan basıncını iyileştirirken aynı zamanda kilo kaybı sağlayabildiği bildirilmiştir. Ancak, altı yaygın gastrointestinal advers reaksiyonu bulunmaktadır: yağlı lekelenme, akıntılı gaz, dışkılama aciliyeti, yağlı dışkı, yağlı boşaltım ve dışkılama artışı. Ayrıca, orlistat alımından sonra yağda çözünen A, D, E ve K1 vitaminlerinin içeriği önemli ölçüde azalır. Bu nedenle, uygun takviye gereklidir. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2010 yılının Mayıs ayında ciddi karaciğer hasarına ilişkin daha ileri bir uyarı

yayınlanmıştır. Bu nedenle, obezite tedavisinde orlistat kullanımı zorlu bir konu olmaya devam etmektedir. Bir diğer pankreatik lipaz inhibitörü olan setilistat, orlistat ile benzer etkilere sahiptir ancak mide-bağırsak sistemine bağlı yan etkilerin görülme sıklığı daha düşüktür. Setilistat ile yapılan iki denemede, hastaların sadece %1.8–2.8'inde dışkı kaçırma, şişkinlik, yağlı boşaltım ve yağlı lekelenme gibi mide-bağırsak sistemiyle ilgili yan etkiler görülmüş ve doza bağlı ilaç bırakma durumu yaşanmamıştır. Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı setilistat kullanımında, orlistat kullanımına göre daha düşük gerçekleşmiştir (Tong et al., 2022).

Orlistatın diğer potansiyel yan etkileri arasında idrardaki oksalik asit içeriğinin artması yer alır ki bu da böbrek taşlarına neden olabilir; siklosporin veya tiroid hormonu ilaçlarıyla eş zamanlı olarak uygulandığında bu ilaçların etkinlikleri azalır; ve varfarin kullanan hastalara uygulandığında, K vitamini emiliminin azalması kan pıhtılaşmasında değişikliklere neden olur (*Genentech*, 2020).

Bununla birlikte, vücuda sadece küçük bir miktar orlistat emildiği için en güvenli obezite karşıtı ilaç ve ergenlerde kullanılabilen tek ilaç olarak kabul edilmektedir; yaşlı hastalarda veya karaciğer ya da böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda orlistatın güvenliğine dair yetersiz veri bulunmaktadır (Sacks et al., 2009).

- **Semaglutid (Wegovy)**

Semaglutid, doğal olarak üretilen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) hormonunun etkilerini taklit eden uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Başlangıçta Tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilen bu ajan, sadece kan şekeri kontrolünü iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda kilo kaybı üzerinde de klinik olarak anlamlı etkiler göstermiştir. Semaglutidin bu terapötik başarısı, hem merkezi sinir sistemi hem de sindirim sistemi üzerindeki çok yönlü etki mekanizmalarına dayanmaktadır (Salvador et al., 2025).

Bu ilaçların etki mekanizması; mide boşalmasını geciktirmeyi, hipotalamusa gönderilen sinyaller aracılığıyla iştahı baskılamayı ve tokluk hissini artırmayı kapsar. Tüm bu özellikler, GLP-1 agonistlerini diyabeti olan veya olmayan bireylerde obezite yönetimi için umut verici bir seçenek haline getirmektedir. İnce bağırsağın üst kısmında yer alan L-hücreleri, besin alımına tepki olarak GLP-1 hormonu salgılar. Bu hormon, bağırsak villuslarında ve karaciğer portal veninde bulunan kimyasal uyarıcıya duyarlı vagal sinirleri, ayrıca sindirim sistemini çevreleyen mekanik duyarlı sinirleri aktive eder. Büyük veya besin değeri yüksek öğünlerin ardından GLP-1 seviyeleri, sistemik dolaşıma girecek kadar yükselebilir. Bu durum, hormonun area postrema gibi beyindeki belirli

bölgelerde bulunan reseptörlere bağlanarak beyin üzerinde doğrudan bir etki oluşturmasını sağlar (Jones & Brierley, 2025).

Semaglutid (SMG), vücutta hem merkezi sinir sistemi hem de çevre dokular üzerindeki farklı mekanizmaları yöneterek kilo kaybı sağlar. Beynin hipotalamus bölgesindeki arkuat nükleusta bulunan ve iştahı kapatan nöronları (POMC ve CART) doğrudan uyarırken, açlık hissini tetikleyen nöronları (NPY ve AgRP) baskılar. Leptin hormonuyla etkileşim halinde gerçekleşen bu süreç, açlık hissinin azalmasına ve tokluk hissinin artmasına yol açarak besin alımını düşürür ve kalıcı kilo kaybına katkıda bulunur. Sürecin çevresel boyutunda ise semaglutid, midenin boşalma hızını yavaşlatarak sindirimi uzatır ve kişinin öğünlerde daha erken doymasını teşvik eder. Bu mekanizma sadece kalori alımını kısıtlamakla kalmaz, aynı zamanda yemek sonrası kan şekerinde görülen ani yükselmeleri de azaltarak metabolik kontrolü iyileştirir. Ayrıca bazı çalışmalar, GLP-1 reseptör agonistlerinin kahverengi yağ dokusunda ısı üretimini (termogenez) artırabileceğini ve bu sayede vücudun enerji harcamasını yükselterek yağ yakımına destek olabileceğini öne sürmektedir (Papakonstantinou et al., 2024).

Deri altı veya oral yolla uygulanan semaglutid, uzun dönemli glisemik kontrolün temel göstergesi olan glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) seviyelerini anlamlı ölçüde düşürmesinin yanı sıra; kardiyovasküler, renal ve hepatik değişkenler üzerinde de iyileştirici etkiler sergiler. Bu tedavi süreci, vücut ağırlığının azalmasında kritik bir rol oynamaktadır. Vücut kompozisyonu üzerindeki bu etkinin doza bağımlı olduğu ve daha yüksek dozların kilo kaybı üzerinde daha üstün bir etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Gözlemlenen değişim sadece mutlak kilo kaybıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda bel çevresinde de belirgin bir azalma sağlamaktadır (Kommu & Berg, 2024).

Her ilaçta olduğu gibi, semaglutid kullanımında da potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Semaglutidin en yaygın yan etkileri arasında mide bulantısı, kusma, ishal, safra taşı oluşumu (kolelitiazis) ve kabızlık yer almaktadır; bu belirtiler bu ilaç sınıfı için tipik kabul edilmektedir. Bununla birlikte, söz konusu yan etkilerin genellikle hafif ile orta şiddette olduğu, plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi yan etki veya ağır reaksiyon olasılığının anlamlı düzeyde yüksek olmadığı değerlendirilmektedir (Kommu & Berg, 2024).

Semaglutidin hormonal kontrasepsiyon gebelik veya emzirme üzerindeki potansiyel etkilerinin araştırılması da büyük önem taşımaktadır. Gebelik sırasında GLP-1 reseptör agonistlerine maruz kalan hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; fetal büyümede azalma ve anormallikler gibi olumsuz sonuçlar göstermiştir. Ancak, insanlarla yapılan çalışmalar doğum kusurlarının gelişimi açısından henüz anlamlı bir risk ortaya koymamıştır. Her ne kadar gebe kalma dönemine

yakın süreçte GLP-1 reseptör agonistlerine maruz kalmanın malformasyon riskini artırdığına dair bir bulgu olmasa da; fetal büyüme kısıtlılığı veya embriyonik ölüm gibi komplikasyonlara ilişkin veriler hala yetersizdir (Drummond et al., 2025).

- **Liraglutid (Saxenda)**

Liraglutid, tip 2 diyabet tedavisinde yıllardır başarıyla kullanılan glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistidir. Kilo verme, liraglutid tedavisinin ek bir faydası olarak iyi tanımlanmıştır; bu da üreticinin obezite tedavisi için özel olarak daha yüksek dozlu bir formülasyonu değerlendirmeye ve geliştirmesine yol açmıştır. Liraglutide 3 mg/gün, bu endikasyon için Aralık 2014'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylandı (Nuffer & Trujillo, 2015).

Yemekten sonra sindirilen besinlere tepki olarak bağırsaklarımızdan salgılanan GLP-1 hormonu, beynimize tokluk sinyali göndererek iştahımızı kontrol eder. Liraglutid ise bu doğal hormonun yapay bir versiyonudur. İnsan GLP-1 hormonu ile %97 oranında yapısal benzerlik gösteren bu ajan, doğal hormona kıyasla çok daha uzun bir yarı ömre sahiptir ve bu sayede terapötik etkisini gün boyu sürdürebilir. Liraglutidin temel etki mekanizması, hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sindirim süreçleri üzerindeki çift yönlü düzenleyici rolüne dayanmaktadır. Merkezi düzeyde liraglutid, beynin iştah kontrol merkezi olan hipotalamustaki GLP-1 reseptörlerini aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda, iştahı baskılayan ve tokluk sinyali gönderen proopiomelanokortin (POMC) ile kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) nöronlarını doğrudan uyarır. Eş zamanlı olarak, açlık hissini tetikleyen nöropeptid-Y (NPY) ve agouti ile ilişkili protein (AgRP) nöronlarını dolaylı yoldan inhibe ederek kalori alımını azaltır ve kilo kaybını teşvik eder. Periferik düzeyde ise liraglutid, mide boşalmasını geciktirerek besinlerin sindirim süresini uzatır ve bu sayede öğün sonrası tokluk hissinin daha erken oluşmasını sağlar. Ayrıca, pankreastan insülin salınımını artırıp glukagon salınımını baskılayarak kan şekeri dengesini optimize eder. Bu çok yönlü mekanizma, liraglutidi hem tip 2 diyabet yönetiminde hem de obezite tedavisinde etkili bir farmakolojik seçenek haline getirmektedir (Son & Kim, 2020).

Liraglutid, insanlarda vücut ağırlığını esas olarak yağ kütlesi kaybının, yağsız kütle (kas kütlesi) kaybından daha fazla olması yoluyla düşürür. Ek olarak, liraglutidin alkolsüz steatohepatit (NASH) hastalarında hepatik steatozu iyileştirdiği gösterilmiştir; ayrıca 26 haftalık bir müdahale sonrasında, polikistik over sendromu olan fazla kilolu kadınlarda 5,2 kg'lık bir kilo kaybı ile birlikte yumurtalık disfonksiyonunu düzelttiği saptanmıştır (Nylander et al., 2017).

Liraglutidin ana yan etkileri bulantı, ishal, kabızlık ve kusma gibi gastrointestinal semptomlardır ve bu advers olayların görülme sıklığını azaltmak için dozun kademeli olarak artırılması önerilir. Liraglutidin neden olduğu gecikmiş mide boşalması nedeniyle diğer ilaçların etkisi etkilenebilir. Ek olarak, liraglutid kullanımı safra kesesi taşlarına ve daha seyrek olarak akut pankreatite neden olabilir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Liraglutid kullanımı ile medüller tiroid kanseri ve multipl endokrin neoplazi arasındaki endişeler nedeniyle, geçmişinde veya ailesinde bu tür durumların öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Dahası, liraglutid kullanıldığında kalp hızı artabilir ve bu semptom devam ederse ilacın kesilmesi gerekebilir. Liraglutidin güvenliliği 75 yaşından büyük olanlarda kanıtlanmamıştır; bu nedenle bu popülasyonda önerilmemektedir (Cancino et al., 2023).

- **Tirzepatid (Zepbound)**

GIP(Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit) ve GLP-1(Glukagon Benzeri Peptid-1), besin alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve "inkretin etkisi" olarak bilinen postprandiyal insülin sekresyonunun %50-70'inden sorumlu olan temel peptit hormonlardır. GLP-1, pankreatik beta hücrelerinden glukoza bağımlı insülin salınımını stimüle edip glukagon sekresyonunu suprese ederken, gastrik boşalmayı geciktirerek ve merkezi sinir sistemindeki iştah merkezlerini modüle ederek tokluk hissi sağlar; GIP ise benzer insülinotropik etkilerinin yanı sıra yağ dokusunda lipid metabolizmasını düzenleyerek ve GLP-1 ile sinerjik bir etkileşime girerek enerji dengesinin optimizasyonuna katkıda bulunur. Tirzepatid gibi çift reseptör agonistleri, bu iki hormonun biyolojik aktivitelerini tek bir molekülde birleştirerek hem glisemik kontrolün sağlanmasında hem de vücut ağırlığının azaltılmasında tekli ajanlara kıyasla daha kapsamlı bir metabolik iyileşme protokolü sunar. Bahsi geçen bu fizyolojik süreçlerin farmakolojik bir yansıması olan tirzepatid, ilk çift etkili ve uzun etkili GIP/GLP-1 reseptör agonisti olarak; yetişkinlerde Tip 2 diyabet tedavisinde; obezite veya fazla kilosu olan ve en az bir kilo kaynaklı ek hastalığı bulunan yetişkinlerde fazla vücut ağırlığının azaltılması ve uzun vadeli kilo kaybının korunmasında; ayrıca obezitesi olan yetişkinlerde obstrüktif uyku apnesinin tedavisinde endike olan, uzun etkili glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) reseptörü ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptörü agonistidir. Son çalışmalar, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) üzerinde yararlı etkiler bulmuştur; Tip 2 diyabetli kişilerde kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri ile obezite/fazla kilolu kişilerde morbidite ve mortaliteyi azaltma potansiyeli ise halen araştırılmaktadır (Galindo et al., 2025).

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), bu sınıfının ilki olan ilacı; 2022 yılında tip 2 diyabet yönetimi için, 2023 yılında obezite veya aşırı kilolu yetişkinlerde kilo kaybı için ve 2024 yılında ise obezitesi olan bireylerde orta ila şiddetli obstrüktif uyku apnesi tedavisi için onaylamıştır (Burki, 2024).

Tirzepatid ile en sık görülen yan etkiler mide bulantısı, ishal ve kusma gibi gastrointestinal (mide-bağırsak) olaylardır. Bu durumun, ilacın mide boşalmasını yavaşlatma etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu etkiler genellikle tedavinin başlangıç dönemindeki doz artışlarıyla örtüşmektedir. Klinik çalışmalar, bu yan etkilerin zamanla azaldığını göstermektedir. Pazarlama sonrası raporlar, tirzepatid gibi ilaçların endoskopik prosedürler sırasında mide içeriğinin tam boşalmaması riskini artırabileceğini ve nadir durumlarda işlem sırasında aspirasyon riskine yol açabileceğini bildirmektedir. Ayrıca, tirzepatid tek başına kullanıldığında düşük şeker (hipoglisemi) riski oldukça düşük olsa da, insülin veya sülfonilüre grubu ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu riskin arttığı gözlemlenmiştir. Geleneksel varsayımların aksine, ulaşılan kilo kaybının sadece mide bulantısı veya kusma gibi yan etkilerle ilişkili olmadığı, asıl mekanizmanın iştah ve gıda alımının merkezi olarak düzenlenmesi olduğu vurgulanmaktadır (Galindo et al., 2025).

- **Naltrekson ER/Bupropion ER**

Bupropion ve naltrekson kombinasyonu, obezite tedavisinde hem nörolojik hem de metabolik yolları hedefleyen sinerjik bir farmakolojik yaklaşım sunar. Bir norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörü olan bupropion, temel olarak depresyon ve sigara bırakma tedavilerinde kullanılmasına rağmen, kilo yönetimi üzerinde de kritik bir rol oynar. Hipotalamustaki konsantrasyonu arttığında, iştahı baskılayan bir nöropeptid olan pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını aktive eder. Aynı zamanda, obezite hastalarında genellikle daha düşük seviyelerde seyreden dopamin aktivasyonunu destekleyerek beyindeki ödül sistemi üzerinden aşırı gıda alımını engeller ve enerji harcamasını artırır. Öte yandan naltrekson, opioid ve alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan bir mu-opioid reseptör antagonistidir. Naltreksonun kilo kaybındaki işlevi, kannabinoid-1 reseptör aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan ve iştah artırıcı etkisi olan beta-endorfinlerin bu etkisini bloke etmesine dayanır. Bu iki ajanın birlikte kullanımı, iştahın baskılanmasında tek başlarına gösterdikleri etkiden çok daha güçlü bir sinerji yaratır. Bu sinerjinin temel nedeni, bupropionun tetiklediği POMC aktivasyonunun, vücudun kendi endojen opioidleri tarafından bir "öz-baskılama" mekanizmasıyla zayıflatılabilmesidir. Bir opioid antagonisti olan naltreksonun sisteme dahil edilmesi, bu baskılayıcı geri bildirimi ortadan kaldırır. Böylece

bupropionun sağladığı iştah kapatıcı sinyallerin sürekliliği korunur ve metabolik fayda optimize edilir (Nissen et al., 2016).

Naltrekson ER/bupropion ER'nin ana yan etkisi bulantıdır; bu yan etki bazı hastalarda ilacın bırakılmasını gerektirecek kadar şiddetlidir. Nöbetler nadiren görülür. Bu yan etkileri önlemek için dozun kademeli olarak artırılması standarttır. Uykusuzluk da naltrekson ER/bupropion ER'nin yaygın bir yan etkisidir; bu nedenle, en azından tedavinin başlangıcında ilacın sabah alınması uygundur. Naltrekson ER/bupropion ER yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve 75 yaşından büyükler için önerilmemektedir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalardaki farmakokinetiği henüz yeterince incelenmemiştir. Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalar için naltrekson ER/bupropion ER gerekiyorsa günde en fazla bir hap uygulanabilir ve böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda maksimum doz günde iki haptır. İlaç, şiddetli karaciğer disfonksiyonu veya son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Naltrekson ER/bupropion ER kullanılırken, duygusal veya psikolojik bozuklukların varlığı dikkate alınmalıdır. Klinik çalışmalarda, özel tedavi gerektirmeyen hafif depresif ruh hali ve anksiyete, naltrekson ER/bupropion ER tedavi grubunda daha az görülmüştür; bu durum bupropionun etkilerine bağlanabilir. Bununla birlikte, bupropion alan 18 ila 24 yaş arasındaki bireylerde intihar düşüncesi riski FDA'ya bildirilmiştir ve bupropionun olumsuz zihinsel ve sinir sistemi tepkilerine neden olduğu vakalar rapor edilmiştir. Nöbet riski de bupropion uygulamasıyla doza bağlı olarak artar; bu risk geçirilmiş kafa travması, aşırı alkol alımı, kokain veya uyarıcı bağımlılığı, oral hipoglisemik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen diyabet ve nöbet eşiğini düşüren ilaçların (antipsikotikler, antidepresanlar, antimalaryal ilaçlar, tramadol, teofilin, steroidler, kinolonlar ve sedatif antihistaminikler) eşzamanlı kullanımı ile artış gösterir. Ek olarak, naltrekson ER/bupropion ER, konvülsif nöbet veya bipolar bozukluk öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Antipsikotik veya antidepresan kullanan duygusal veya psikolojik bozukluğu olan hastalar için, ilaç etkileşimi potansiyeli ve artan nöbet riski nedeniyle dikkatli olunması gerekir (Son & Kim, 2020).

Naltrekson ER/bupropion ER'nin kardiyovasküler güvenliği üzerine yapılan büyük ölçekli bir çalışma olan; eşlik eden obezite ve diz osteoartriti olan hastalarda öğün yerine geçen gıdalarla desteklenen grup bazlı diyet danışmanlığı ile uzun süreli müdahale (LIGHT) çalışması yürütülmüştür; ancak çalışma erken sonlandırılmış ve kardiyovasküler güvenliğe ilişkin sonuçlar sağlamamıştır (Nissen et al., 2016).

- **Fenteramin/topiramat CR (Qsymia)**

Fenteramin ve topiramat CR kombinasyonu, obezite tedavisinde hem iştah kontrolünü hem de metabolik süreçleri hedefleyen sinerjik bir farmakolojik yaklaşım sunar. Bu formülasyonun temel amacı, her iki ilacı da tek başlarına kullanıldıkları dozlardan daha düşük seviyelerde birleştirerek yan etki riskini azaltmak ve tedavi etkinliğini en üst düzeye çıkarmaktır. Kombinasyonun ilk bileşeni olan fenteramin, hipotalamusta epinefrin (adrenalin) salgısını artırarak çalışan güçlü bir iştah bastırıcıdır. Vücutta "savaş ya da kaç" tepkisine benzer bir mekanizmayı tetikleyerek açlık hissinin baskılanmasını sağlar ve geleneksel olarak obezite tedavisinde kısa süreli kullanım için tercih edilir. İkinci bileşen olan topiramat ise aslen epilepsi tedavisi ve migren profilaksisinde kullanılan çok yönlü bir sinir sistemi ilacıdır. Bir GABA agonisti ve glutamat antagonisti olarak işlev gören bu ajanın obezite üzerindeki kesin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, kilo kaybına katkısı belirgindir. Topiramat; tokluk hissini artırma, vücudun enerji harcamasını yükseltme ve kalori alımını kısıtlama gibi etkilerin yanı sıra, tat alma duyusunda yarattığı değişiklikler aracılığıyla besinlere duyulan ilgiyi azaltarak zayıflama sürecini destekler. Bu iki etken maddenin bir araya getirilmesi, düşük dozlarla bile güçlü bir kilo kaybı etkisi yaratarak modern obezite yönetiminde önemli bir seçenek oluşturmaktadır (Pilitsi et al., 2019).

Hamilelik sırasında topiramat kullanımı bebeklerde yarık damak riskini artırdığından, hamile kalma olasılığı olan kadınlarda fenteramin/topiramat CR başlangıcından önce ve kullanım süresince her ay hamilelik testi yapılmalıdır. Fenteramin için geçerli olan kontrendikasyonlar fenteramin/topiramat CR için de geçerlidir. Topiramatın birçok yan etkisi; metabolik asidoz, hipokalemi, böbrek taşları, dar açılı glokom, miyopi ve anhidroz (terleyememe) dahil olmak üzere karbonik anhidraz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkilidir. İlgili semptomlar dikkatle gözlemlenmeli ve semptomlar ortaya çıkar çıkmaz ilaç kesilmelidir. Önemli bir nokta olarak topiramat, karbonik anhidrazı inhibe eden diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Fenteramin/topiramat CR kullanımı depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, intihar düşüncesi ve konsantrasyon güçlüğü riskini artırır; intihar düşüncesi veya davranışı gözlemlenirse ilaç derhal durdurulmalıdır. Eğer hasta tehlikeli makineler kullanıyorsa ekstra dikkatli olunmalıdır. Ayrıca fenteramin/topiramat CR, doza bağlı bir şekilde tat alma bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Fenteramin/topiramat CR alınırken dozun kademeli olarak artırılması önerilir. Ayrıca, ani bırakma işlemi epilepsi öyküsü olmayanlarda bile bazı hastalarda nöbetlere neden olduğundan, tedaviyi tamamen durdurmadan önce en az 1 hafta boyunca gün aşırı doz alarak kullanımı kademeli olarak sonlandırmak istenir. Yakın zamanda kardiyo-serebrovasküler (kalp-beyin

damar) hastalığı olan hastaların bu ilacı almaması önerilse de, fenteramin/topiramat CR'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili güvenliği ve etkinliği üzerine büyük ölçekli çalışmalar bulunmamaktadır. Bu ilaç, kardiyovasküler hastalıklarla ilgili uzun vadeli güvenliğin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere ileri takip çalışmaları şartıyla FDA tarafından onaylandığından, bu sonuçlar elde edildikten sonra uzun vadeli güvenliğin daha doğru bir değerlendirmesi mümkün olacaktır (Son & Kim, 2020).

3.2. Obezitede Tedavisinde Yeni Ortaya Çıkan İlaçlar

- **Sedmelanotid**

Setmelanotid, sentetik bir melanokortin 4 reseptörü (MC4R) agonistidir; hipotalamusta iştah düzenlemesinde rol oynayan paraventriküler çekirdekteki MC4R'lere seçici olarak bağlanıp onları aktive ederek iştahı düzenler. Hipotalamustaki MC4R ile ilgili sinirsel devre, gıda tüketim davranışı ile ilgilidir (Kim et al., 2014).

Adipositlerde (yağ hücrelerinde) yağ asitlerinin birikmesi, tokluk hissi uyandıran bir hormon olan leptinin salgılanmasını artırır. Leptin, kan yoluyla hipotalamusa ulaşır ve hipotalamustaki nöronlarda bulunan leptin reseptörüne (LEPR) bağlanır. LEPR sinyal yolu leptin ile bağlanarak aktive edildiğinde, POMC nöronlarını uyararak iştahı kapatan alfa-melanosit uyarıcı hormonun (α-MSH) salınmasına neden olur. a -MSH, gıda tüketiminin azalmasına yol açan tokluk hissini tetiklemek üzere MC4R sinyal yolunu aktive etmek için diğer nöronlara salgılanır.MC4R ile ilgili sinirsel devrelerin üst yollarında yer alan LEPR ve POMC genleri eksikse, kişi tokluk hissedemez ve aşırı yemeye devam eder. Bu nedenle, setmelanotidin benzersiz etki mekanizması, bu nadir genetik bozukluklar nedeniyle obeziteye sahip bireylerde bu yolakta yukarı akışta meydana gelen genetik eksikliklerin etkilerinin üstesinden gelebilir. Setmelanotidin, faz 2 çalışmalarında POMC veya LEPR eksikliği nedeniyle obeziteye sahip bireylerde vücut ağırlığını ve açlığı azalttığı gösterilmiştir ve şu anda POMC ve LEPR eksikliği olan deneklerde faz 3 çalışmalarında araştırılmaktadır. Yakın tarihli bir faz 3 çalışmasında, setmelanotid tedavisi Bardet-Biedl sendromlu bireylerde 1 yıllık tedaviden sonra vücut ağırlığında ve açlık hissinde anlamlı bir azalmaya yol açmıştır. Setmelanotid tedavisiyle ilgili bildirilen advers reaksiyonlar; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, bulantı, kusma ve hiperpigmentasyondur. Bununla birlikte, setmelanotid ile ilişkili şiddetli advers reaksiyonlar veya kardiyovasküler yan etkiler bulunmamaktadır (Haws et al., 2020).

- **Tesofensin**

Tesofensine; serotonin, noradrenalin ve dopaminin sinaptik geri alımını eş zamanlı olarak inhibe eden üçlü bir monoamin geri alım inhibitörüdür. Başlangıçta Alzheimer ve Parkinson hastalığı için bir tedavi olarak geliştirilmişti ancak tedavi edici etkisi tatmin edici bulunmadı. Kilo kaybı bir yan etki olarak rapor edildiği için obezite üzerine klinik çalışmalar yürütüldü ve tesofensinin yemek yeme isteğini, gıda tüketimini ve ağırlığı azalttığı gözlemlendi. Tesofensinin kilo verme etkisi, gece boyunca artan enerji harcamasına ve yağ asidi oksidasyon oranına bağlanabilir. Ayrıca, tesofensine kullanımı bel çevresi, insülin direnci, adiponektin, lipid profilleri ve glisemik kontrolde olumlu değişikliklere neden olur. Bununla birlikte, tesofensinin yan etkileri arasında ağız kuruluğu, uykusuzluk, kabızlık, bulantı ve artmış kalp hızı yer alır. Yüksek dozlarda kan basıncında bir artış gözlemlendiğinden, tesofensinin güvenliliğinin büyük ölçekli bir klinik çalışmada kanıtlanması önemlidir. Dahası, şu anda faz 3 çalışmaları devam etmektedir (Son & Kim, 2020).

4.BARİYATRİK CERRAHİ (OBEZİTE CERRAHİSİ)

Bariyatrik cerrahi, şiddetli obezitesi olan kişiler için uygundur. Bariyatrik cerrahi endikasyonları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Çoğu ülkede bariyatrik cerrahiye erişim, örneğin, diğer kilo verme önlemlerinin başarısız olduğu kişilerle sınırlandırılmıştır. İki temel mekanizma vardır: alınan gıdanın kısıtlanması ve emiliminin bozulması. Kısıtlayıcı yaklaşım, mide boyutunu ve kapasitesini sınırlayarak gastrointestinal sistemin geri kalanını olduğu gibi bırakırken, fiziksel olarak tüketilebilecek gıda miktarını sınırlar. Kalori ve besinlerin emilim bozukluğu ise bir kısmın devre dışı bırakılması veya çıkarılmasıyla gerçekleşir. Alınan gıdalar bağırsakta daha kısa bir mesafede kaldığı için kilokaloriler ve besinler daha az emilebilir (Welbourn et al., 2018).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite; genetik, çevresel ve metabolik faktörlerin karmaşık etkileşimiyle ortaya çıkan çok faktörlü kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda, obezite tedavisinin temelini sürdürülebilir bir kalori kısıtlamasının oluşturduğu, aralıklı oruç ve kişiselleştirilmiş beslenme gibi güncel yaklaşımların ise standart diyetlere kıyasla henüz üstün bir klinik kanıta sahip olmadığı görülmüştür. Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda devreye giren farmakolojik tedavilerde ise geleneksel ve yeni nesil ajanlar arasında belirgin farklar mevcuttur. Lipaz inhibitörü Orlistat gastrointestinal yan etkileri nedeniyle hasta uyumunu zorlaştırırken, Naltrekson/Bupropion ve Fenteramin/Topiramat kombinasyonları etkili iştah baskılayıcılar olmalarına karşın nöro-psikiyatrik yan etkiler ve teratojenik riskler barındırmaktadır. Buna karşın yeni nesil inkretin bazlı tedavilerden Liraglutid, Semaglutid ve çift etkili Tirzepatid; iştah merkezlerini güçlü şekilde modüle edip mide boşalmasını geciktirerek besin alımını düşürmekte; yüksek oranda kilo kaybı sağlamanın yanı sıra bel çevresi, glisemik kontrol ve kardiyovasküler parametreleri iyileştirerek tedavide dönüm noktası oluşturmaktadır. Ayrıca nadir genetik obezite formlarında Setmelanotid gibi hedefe yönelik ajanlar öne çıkmaktadır. Sonuç olarak, obezite yönetiminde kalori kısıtlamasını temel alan yaşam tarzı müdahaleleri merkezde yer almalı; ancak bu müdahalelerin yetersiz kaldığı olgularda hastanın yandaş hastalıkları, genetik arka planı ve ilaçların yan etki profilleri gözetilerek bireyselleştirilmiş bir farmakoterapi yaklaşımı benimsenmeli, cerrahi dışı yöntemlerin başarısız olduğu şiddetli vakalarda ise bariyatrik cerrahi seçeneği değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

Agostoni, C., Bresson, J.-L., Fairweather-Tait, S., Flynn, A., Golly, I., Korhonen, H., Lagiou, P., Løvik, M., Marchelli, R., Martin, A., Moseley, B., Neuhäuser-Berthold, M., Przyrembel, H., Salminen, S., Sanz, Y., Strain, S., Strobel, S., Tetens, I., Tomé, D., … member Anja Brönstrup, staff. (2012). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal*, *10*(2), 2557. https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2012.2557;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;JOURNAL:JOURNAL:18314732;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Burki, T. (2024). Direct-to-consumer services: improving access to care for people with diabetes and obesity. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *12*(5), 305. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00106-2

Cancino, J. A. D., Alvarez, C. J. S., & Ramirez, K. A. Z. (2023). Use of liraglutide in the patient with obesity and type 2 diabetes mellitus: a literature review. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, *12*(5), 755–759. https://go.gale.com/ps/i.do?p=HRCA&sw=w&issn=23192003&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA765161654&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext

Conley, M., Le Fevre, L., Haywood, C., & Proietto, J. (2018). Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nutrition and Dietetics*, *75*(1), 65–72. https://doi.org/10.1111/1747-0080.12372;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:17470080;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Cornier, M. A. (2022). A Review of Current Guidelines for the Treatment of Obesity. *American Journal of Managed Care*, *28*(15), S288. https://doi.org/10.37765/AJMC.2022.89292

Drummond, R. F., Seif, K. E., & Reece, E. A. (2025). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *232*(1), 17–25. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.08.024

Galindo, R. J., Cheng, A. Y. Y., Longuet, C., Minrong, ·, Tamer Coskun, A. ·, Malik, R., Peleshok, J., Levine, J. A., Dunn, J. P., Galindo, R. J., Cheng, A. Y. Y., Longuet, C., Ai, M., Coskun, · T, Malik, · R, Peleshok, · J, Levine, J. A., & Dunn, · J P. (2025). Insights into the Mechanism of Action of Tirzepatide: A Narrative Review. *Diabetes Therapy 2025 17:1*, *17*(1), 19–40. https://doi.org/10.1007/s13300-025-01804-w

Genentech. (2020). https://www.gene.com/

Gjermeni, E., Kirstein, A. S., Kolbig, F., Kirchhof, M., Bundalian, L., Katzmann, J. L., Laufs, U., Blüher, M., Garten, A., & Le Duc, D. (2021). Obesity–An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules 2021, Vol. 11, Page 1426*, *11*(10), 1426. https://doi.org/10.3390/BIOM11101426

Haws, R., Brady, S., Davis, E., Fletty, K., Yuan, G., Gordon, G., Stewart, M., & Yanovski, J. (2020). Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *22*(11), 2133–2140. https://doi.org/10.1111/dom.14133

Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., & Yanovski, S. Z. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(25), 2985–3023. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2013.11.004

Jones, L. A., & Brierley, D. I. (2025). GLP-1 and the Neurobiology of Eating Control: Recent Advances. *Endocrinology*, *166*(2), 167. https://doi.org/10.1210/endocr/bqae167

Kim, G. W., Lin, J. E., Blomain, E. S., & Waldman, S. A. (2014). Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *95*(1), 53–66. https://doi.org/10.1038/clpt.2013.204

Kolb, R., Sutterwala, F. S., & Zhang, W. (2016). Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current Opinion in Pharmacology*, *29*, 77–89. https://doi.org/10.1016/J.COPH.2016.07.005

Kommu, S., & Berg, R. L. (2024). Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*, *25*(9), e13792. https://doi.org/10.1111/obr.13792

Krzysztoszek, J., Laudańska-Krzemińska, I., & Bronikowski, M. (2019). Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *26*(2), 341–349. https://doi.org/10.26444/AAEM/97226

Liu, T. T., Liu, X. T., Chen, Q. X., & Shi, Y. (2020). Lipase Inhibitors for Obesity: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *128*, 110314. https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.110314

Manheimer, E. W., Van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., & Pijl, H. (2015). Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *102*(4), 922–932. https://doi.org/10.3945/AJCN.115.113613

Nissen, S. E., Wolski, K. E., Prcela, L., Wadden, T., Buse, J. B., Bakris, G., Perez, A., & Smith, S. R. (2016). Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *315*(10), 990–1004. https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558

Nuffer, W. A., & Trujillo, J. M. (2015). Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy*, *35*(10), 926–934. https://doi.org/10.1002/phar.1639

Nylander, M., Frøssing, S., Clausen, H. V., Kistorp, C., Faber, J., & Skouby, S. O. (2017). Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reproductive Biomedicine Online*, *35*(1), 121–127. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.023

Papakonstantinou, I., Tsioufis, K., & Katsi, V. (2024). Spotlight on the Mechanism of Action of Semaglutide. *Current Issues in Molecular Biology 2024, Vol. 46, Pages 14514-14541*, *46*(12), 14514–14541. https://doi.org/10.3390/cimb46120872

Pilitsi, E., Farr, O. M., Polyzos, S. A., Perakakis, N., Nolen-Doerr, E., Papathanasiou, A. E., & Mantzoros, C. S. (2019). Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism - Clinical and Experimental*, *92*, 170–192. https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2018.10.010

Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., McManus, K., Champagne, C. M., Bishop, L. M., Laranjo, N., Leboff, M. S., Rood, J. C., de Jonge, L., Greenway, F. L., Loria, C. M., Obarzanek, E., & Williamson, D. A. (2009). Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates. *New England Journal of Medicine*, *360*(9), 859–873. https://doi.org/10.1056/NEJMOA0804748;WGROUP:STRING:MMS

Salvador, R., Moutinho, C. G., Sousa, C., Vinha, A. F., Carvalho, M., & Matos, C. (2025). Semaglutide as a GLP-1 Agonist: A Breakthrough in Obesity Treatment. *Pharmaceuticals 2025, Vol. 18, 18*(3). https://doi.org/10.3390/ph18030399

Seidelmann, S. B., Claggett, B., Cheng, S., Henglin, M., Shah, A., Steffen, L. M., Folsom, A. R., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Solomon, S. D. (2018). Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-

analysis. *The Lancet Public Health*, *3*(9), e419–e428. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X

Silventoinen, K., & Konttinen, H. (2020). Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *109*, 150–165. https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2019.12.012

Son, J. W., & Kim, S. (2020). Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes and Metabolism Journal*, *44*(6), 802–818. https://doi.org/10.4093/DMJ.2020.0258

Stigler, F. L., Lustig, R. H., & Ma, J. I. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England Journal of Medicine*, *376*(15), 1491. https://doi.org/10.1056/NEJMc1701944

Tak, Y. J., & Lee, S. Y. (2021). Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *The World Journal of Men's Health*, *39*(2), 208–221. https://doi.org/10.5534/WJMH.200010

Tong, Y., Xu, S., Huang, L., & Chen, C. (2022). Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment. *Drug Discovery Today*, *27*(3), 822–830. https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2021.11.001

Waxman, A. (2005). Why a global strategy on diet, physical activity and health? *World Review of Nutrition and Dietetics*, *95*, 162–166. https://doi.org/10.1159/000088302

Welbourn, R., Hollyman, M., Kinsman, R., Dixon, J., Liem, R., Ottosson, J., Ramos, A., Våge, V., Al-Sabah, S., Brown, W., Cohen, R., Walton, P., & Himpens, J. (2018). Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obesity Surgery 2018 29:3*, *29*(3), 782–795. https://doi.org/10.1007/S11695-018-3593-1

Wiechert, M., & Holzapfel, C. (2021). Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients 2022, Vol. 14, Page 169*, *14*(1), 169. https://doi.org/10.3390/NU14010169

11. Bölüm

Bir Kontrolden Daha Fazlası: Fizyoterapide Sham Uygulamaların Bilimsel ve Etik Boyutları

Şule ŞİMŞEK[1], Ayşe Nur OYMAK SOYSAL[2]

1. Giriş: Fizyoterapide Sham Uygulamaların Yeri ve Önemi

Fizyoterapide karmaşık fiziksel uygulamalar yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bu uygulamalara yönelik klinik çalışmalarda etkili bir körleme sağlayan güvenilir sham yöntemleri eksiktir. Körleme, klinik çalışma sonuçlarının kabul edilebilirliği açısından çok önemlidir. Buna rağmen, bir sham protokolü geliştirmeye yönelik sistematik bir süreç her zaman izlenmemektedir.

Karmaşık fiziksel müdahaleler için sham geliştirilmesinde izlenen geleneksel ve duruma özgü yaklaşımlar tekrarlanabilir nitelikte değildir; ayrıca bu yaklaşımlar genellikle net önerilerle sonuçlanmamış veya söz konusu sham yöntemlerinin çalışmalarda kabul görüp uygulanmasını sağlamamıştır. Bu durum, tek başına uygulanan duruma özgü yaklaşımların, sham geliştirme sürecinin karmaşıklığını ele almada yetersiz kaldığını gösterebilir. Sham geliştirmeye dair rehberlik eksikliği, fiziksel müdahale araştırmalarındaki protokol çeşitliliğini açıklayabilir; nitekim bu protokollerin büyük çoğunluğu katılımcı körlemesi açısından şüpheli bir başarı sergilemiş ve terapist körlemesi girişiminde bulunmamıştır. (1)

Fizyoterapi uygulamalarının etkinliğinin araştırılmasında sham uygulamaları büyük bir öneme sahiptir. Birçok çalışmada kontrol grubu olarak tedavi uygulanmayan grup oluşturulmaktadır. Araştırma kapsamındaki uygulamayı almayacaklarını bildiklerinde, hastalar çalışmaya katılmaktan kaçınabilir veya çalışmayı bırakabilirler. (2)

2. Kavramsal Çerçeve: Sham, Plasebo ve Bağlamsal Etkiler

2.1. Sham Uygulamanın Tanımı ve Amacı

Klinik araştırmalarda "sham" (sahte işlem/cihaz), test edilen aktif tedaviyle aynı görünüme ve hisse sahip olan ancak gerçekte herhangi bir etkisi bulunmayan bir işlem veya cihazdır. Bu yöntem, aktif tedavinin etkinliğini hiç tedavi uygulanmaması durumuyla karşılaştırmak amacıyla bir kontrol aracı olarak

1
2

kullanılır. Gözlemlenen etkilerin aktif bileşenden mi yoksa hasta katılımı, beklentiler veya motivasyondan mı kaynaklandığı konusunda netlik sağlamak amacıyla; yeniden test etkileri, ortalamaya gerileme, sosyal temas ve çalışma grupları arasındaki farklı motivasyon ve beklentiler dahil olmak üzere çeşitli faktörleri etkili bir şekilde ele alan sağlam bir "sham" kontrol grubu kullanılması gereklidir. Ancak sham uygulamanın tanımına dair terminolojide bazı çelişkiler bulunmaktadır; literatürde sham ve plasebo terimleri birbirinin yerine kullanılabilmekte ve bu durum çalışmalar arası karşılaştırmaları güçleştirmektedir. (3)

Plasebo ise test edilen aktif tedaviyle aynı görünüme ve hisse sahip olan, ancak hiçbir tedavi edici etkisi bulunmayan sahte bir hap veya diğer bir etkisiz maddedir. Plasebo, gözlemlenen etkilerin sadece hap alma eyleminin yarattığı psikolojik etkilerden mi, yoksa ilacın içeriğindeki belirli etken maddelerden mi kaynaklandığını belirlemek için kullanılır; dolayısıyla "Sham" ve plasebo birbirinden farklı kavramlardır. (2)

2.2. Plasebo Etkisi ile Plasebo Yanıtının Ayrımı

Evers ve ark., (4) plasebo etkilerini beklenti ve öğrenme ile ilişkili mekanizmalardan kaynaklanan değişiklikler olarak tanımlamış; bunları, doğal seyir ve ortalamaya gerileme dahil olmak üzere bir çalışmanın plasebo kolundaki tüm değişiklikleri kapsayan plasebo yanıtlarından ayırt etmişlerdir. Plasebo, terapötik değeri olmayan ve tablet, fiziksel, psikolojik ya da cerrahi dahil olmak üzere çeşitli biçimlerde uygulanabilen bir madde veya işlem olarak tanımlanmıştır. Tıp alanına ilk kez 18. yüzyılın sonlarında girmiştir. "Plasebo etkisi" ayrıca, hastanın söz konusu müdahaleye dair algısına bağlı olarak, sahte bir tedavinin kullanımıyla klinik durumda sağlanan bir iyileşme olarak tanımlanmıştır. Günümüzde, hastaya özgü altta yatan psikolojik faktörler ile sinirsel yollar arasındaki karmaşık bir etkileşim olarak kabul edilmektedir. (5)

Klinik araştırmalara plasebo dahil edilmesinin amacı, söz konusu ilacın etkisini, plasebonun varsayılan etkisizliğinden ayırt etmektir. Ancak, çalışma ilacı ve plasebo grupları arasında fark bulunmamasının, tedavinin etkisizliğinden ziyade; hastaların psikolojisiyle ilgili unsurlar ve devrede olan farmakolojik olmayan diğer mekanizmalar gibi başka faktörlerin bir göstergesi olabileceğine işaret eden yeni bir yaklaşım ortaya çıkmıştır. Hastaların tedavinin işe yarayacağına dair hissettikleri inanç ve beklenti sebebiyle ölçülebilir fizyolojik veya psikolojik iyileşme tepkiler verir. Bu tepkiler ‘Plasebo Yanıtı’ olarak adlandırılır. (6)

2.3. Bağlamsal Etkiler ve Nosebo

Plasebo etkilerinin bağlamsal faktörlerden ayırt edilmesi gerekir. Plasebo etkileri öncelikle beklenti ve öğrenme mekanizmalarıyla ilişkiliyken, bağlamsal faktörler sonuçları ek yollarla etkileyebilir. Bağlamsal faktörler arasında hastanın prognostik özellikleri (yaş, hastalık şiddeti), klinik ortam ve ilişki, sağlık hizmeti sunucusunun özellikleri ve dokunma gibi tedavi unsurları yer alır. Bağlamsal faktörler beklentiler aracılığıyla etki edebilse de, manuel terapide muhtemelen hastaların kendilerini güvende hissetmeleri, davranışlarını değiştirmeleri veya duygusal içerikli dokunmanın fizyolojik etkileri gibi mekanizmalar da rol oynamaktadır. (7)

Nosebo etkisi terimi, bir tedavinin farmakolojik özelliklerinden ziyade, kişilerin tedaviye ilişkin olumsuz inançları, beklentileri veya deneyimlerinden kaynaklanan zararlı sonuçları (semptomların kötüleşmesi, beklenen iyileşmenin görülmemesi veya advers olaylar) ifade eder. Hem aktif tedavi hem de sham/plasebo uygulaması sonrasında ortaya çıkabilir; tedavinin etkililiği ve güvenliliğine dair tahminleri yanıltabilir, tedavinin bırakılmasına veya araştırmadan çekilmeye yol açabilir.

Nosebo etkisi; klinik görüşme veya onam süreçlerinde sağlık uzmanlarının açıklamalarıyla, diğer hastalar, medya veya internetten edinilen bilgilerle kasıtsız olarak tetiklenebilir. Ayrıca, geçmişteki olumsuz deneyimlerin bir sonucu olarak öğrenme ve koşullanma süreçleriyle (hastanın bilinçli farkındalığı olmaksızın) ortaya çıkabilir. Klinik araştırma ortamlarında ise çalışma tasarımı (örneğin körleme yönteminin uygulanmaması) nosebo kaynaklı yanlılığa yol açabilir. Plasebo etkisinin aksine nosebo, araştırmacılar ve klinisyenler tarafından yeterince fark edilmemektedir. (8)

2.4. Sham, aktif kontrol ve tedavisiz kontrol arasındaki farklar

Tedavisiz Kontrol; araştırma kapsamındaki tedaviyi veya herhangi bir türde sham tedaviyi almayan gruptur. Tedavisiz bir kontrol grubunun kullanılması, tam körleme yapılmasını imkânsız kılar; çünkü hem katılımcılar hem de araştırmacılar tedavinin uygulanmadığını fark edebilirler. Ayrıca, sham kontrol grubunun sağlayabileceği bilgileri (sham etkilerinin varlığı ve niteliği) sunamaz. Bu nedenle kullanımı; ancak sham kontrolü veya körleme yöntemlerinin mümkün/uygun olmadığı durumlarda anlamlıdır. Tedavisiz grup içeren araştırmalara hasta dahil etmek ve devamlılığı sağlamak zordur. Sham Kontrol sırasında test edilen aktif tedaviyle aynı görünüme ve hisse sahip olan ancak gerçekte herhangi bir etkisi bulunmayan bir işlem veya cihazdır. Aktif Kontrol ise geleneksel klinik araştırmalarda aktif kontrol hem spesifik olmayan faktörleri hem de etken maddeyi içerir. Örneğin; Dijital terapötikler (DTx) için bir aktif

kontrol koşulu; kıyaslanabilir nitelikteki spesifik olmayan ve etkileşime dayalı faktörleri barındıran ve incelenen DTx'in aktif bileşeninden farklı bir aktif bileşen içeren bir tedavi yöntemi olacaktır. (3)

3. Sham Uygulamalarda Etki Mekanizmaları

3.1. Beklenti, Öğrenme ve Koşullanma

Beklentilerin, bağlamsal faktörlere dayalı sağlık yararlarında aracı bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Diğer plasebo mekanizmaları arasında, çeşitli semptom değiştirici nörobiyolojik yolların aktive edildiği ve tedavinin bağlamsal unsurlarına bağlı olan öğrenme ve koşullanma süreçleri yer alır. Sham bağlamsal etkileri; tedavi beklentilerini etkileyen sözel/sözel olmayan talimatlar veya durumsal işaretler aracılığıyla ortaya çıkabilen, beklentiye dayalı nörobiyolojik ve psikolojik mekanizmaları içerir. (9)

3.2. Hasta–Fizyoterapist İlişkisi ve Terapötik İletişim

Plasebo etkisine katkıda bulunan önemli unsurlardan biri terapötik etkileşim ve tedavinin hastalar için taşıdığı anlamdır. Sıkışma tipi idrar kaçırmada yapılan bir sham NMES çalışmasında, sham grubunda görülen iyileşmenin; yaşam tarzı önerilerine uyum, hasta-terapist etkileşimi ve hastaların bir cihazla yapılan tedaviye olan inancının artmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. (10) Kuru iğneleme üzerine yapılan bir çalıştayda ise, terapiste duyulan güvenin hastanın inancını manipüle etmek için güçlü bir strateji olduğunu belirtilmiştir; güven, sosyal yanlış yönlendirme (persuzyon/ikna) tekniklerinin temelidir. (1)

3.3. Dokunma, Tedavi Ritüeli ve Uygulama Ortamı

Manuel terapide gözlemlenen plasebo etkileri, dokunmanın nörofizyolojik ve fiziksel etkilerinin yanı sıra tedavi ortamı veya bağlamına (ortam, sözel iletişim, mesleki itibar, hasta beklentisi, terapötik temas) da atfedilebilir. Etki eden faktörler arasında ortam ve terapötik temas önemli yer tutar. Örneğin, bir sham ultrason grubundaki hastalar, bir tür temaslı tedavi (manuel uygulama) gördükleri için kendilerine daha fazla ilgi gösterildiği hissine kapılabilirler ve müdahale grubundakilere kıyasla daha fazla iyileşme algısına sahip olabilirler. Daha az ayrıntılı (basit) plasebolar daha zayıf plasebo etkileri yaratır; bu nedenle karmaşık müdahale araştırmaları, müdahalenin özelliklerini yansıtan karmaşık kontrol müdahaleleri gerektirir. Psikososyal tedavi ortamının hangi yönlerinin çalışmayı ne ölçüde etkilediği genellikle belirsizdir. (11)

3.4. Sham Uygulamaların Olası Fizyolojik Etkileri

Vücuda fiziksel müdahale (örneğin manuel uygulama) yoluyla gerçekleştirilen sahte tedavi kullanımı muhtemelen tamamen 'etkisiz veya inert bir teknik' değildir; zira basit ve hafif bir dokunuş bile birçok fizyolojik süreci tetikleyebilir. Sahte olarak tanımlansa bile, masaj, mobilizasyon veya manipülasyon sırasında dokunmanın mekanik etkisi, hafif basınçla bile ve uzaktan uygulandığında bile nörofizyolojik mekanizmaları tetikler. Dokunma; duygusal ve efektif tepkileri, fiziksel özellikleri ve analjezik modülasyonları kapsar. Sahte bir manuel "teknik", tıpkı "gerçek bir teknik" gibi aktif, yani etkisiz olmayan bir müdahaledir; bu nedenle bu grupta gözlemlenen etkileri "spesifik olmayan manuel etkiler" olarak adlandırmak literatürde önerilmektedir. Hage ve ark. (7) Girişimsel olmayan bir cihaz olan İnterferansiyel Akım ile yapılan bir çalışmada, sahte elektroterapi grubu içindeki karşılaştırma anlamlı bir artış (otonom veya algısal düzeyde) ortaya koymuştur. (12)

4. Fizyoterapide Sham Uygulama Örnekleri

4.1.Elektroterapi ve Diğer Cihaz Temelli Uygulamalar

İnterferansiyel Akım uygulamasında gözle görülür kas kasılmasından kaçınılarak "karıncalanma" hissi yaratılması gereken aktif interferansiyel akıma karşı; sham grubuna atanan deneklere işlem sırasında fark edilecek herhangi bir algı hakkında sözlü bilgi verilmemiş ve akım artırılmamıştır. Katılımcılar arasında etkileşim riskini önlemek amacıyla, iki grup ayrı odalarda değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, her iki grup da müdahalelerden sonra anlamlı farklılıklar göstermiştir. (12)

Primer Dismenoreli hastalarda aktif TENS cihazıyla birebir aynı görünüme sahip, elektriksel stimülasyon uygulamayan ancak aktif cihazla aynı ses ve ışık sinyallerini yayan sham cihazı kullanılmıştır. Bu çalışmada herhangi bir elektriksel uyarı algılanamadığı için tam katılımcı körlemesi sağlanamamış, inandırıcılığı kısıtlanmıştır. (13)

Kronik bel ağrısı olan hastalarda konvansiyonel ve burst transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS) anlık analjezik etkilerini karşılaştırmak ve değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada Sham grubuna (sahte elektriksel stimülasyon) diğer gruplarla benzer prosedürler uygulanmış; ancak akım genliği/yoğunluğu artırılmamıştır. Katılımcılara, elektrotların uygulandığı bölgede herhangi bir his algılayabilecekleri veya algılamayabilecekleri bilgisi verilmiştir. Müdahale gruplarında olumlu sonuçlar görülürken sham grubunda anlamlı değişiklik olmamıştır. (14)

İdrar kaçırma problemi için hastalara NMES uygulanan hasta grubunda Giyilebilir manşon ve harici elektrotlar yerleştirilmiş, sham NMES grubunda

elektrotlar aktif gruptaki gibi bağlanıp cihazın ışığı ve sesi açılmış; ancak akım artırılmamıştır. Sonuçlar sham grubu aleyhine olmuştur. (10)

Akut hamstring kas yaralanması olan atletlerde Radyal Şok Dalgası Tedavisi (rESWT) uygulanmış, gerçek cihazla aynı görünüm ve sese sahip olan, ancak şok dalgası (rESW) yaymayan özel tasarlanmış bir başlık ile de sham uygulama yapılmıştır. Bu işlem, merminin metal aplikatöre temas etmeden önce mekanik olarak engellenmesi ve böylece şok dalgası enerjisinin iletilmemesi yoluyla sağlanmıştır. Uygulayıcı aplikatörü cilde bastırır ancak cihaz basınç/enerji oluşturmamıştır. (15)

Pulsed Elektromanyetik Alan Tedavisi (PEMF) Total kalça protezi ameliyatı sonrasındaki rehabilitasyonda geleneksel fizyoterapiye ek olarak aktif PEMF ile sham PEMF cihazı uygulanmıştır. (16)

4.2. Manuel Terapi ve Yumuşak Doku Teknikleri

Nörodinamik Tekniklerin kullanıldığı Kübital Tünel Sendromlu hastalarda deney grubunda ulnar sinire yönelik kayma ve germe teknikleri uygulanırken; kontrol grubunda, ulnar sinire özgü nörodinamik sıralama izlenmeksizin, nörodinamik tekniklerin nötr pozisyonda gerçekleştirildiği bir sham tedavisi uygulanmıştır. Bulgular deney grubu lehine olmuştur. (17)

Gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde Masaj ve İskemik Kompresyonunun etkisinin araştırıldığı çalışmada aktif miyofasiyal tetik nokta masajına karşı sham olarak "devre dışı bırakılmış" (detuned) ultrason (US) cihazı kullanılmıştır. Cihaz işlevsel olmayan bir başlık kullanılarak; jelle birlikte, 1 W/cm² şiddetinde, 1 MHz frekans uygulanmıştır. Cihaz çalışıyor gösterilerek masaj uygulaması süresi kadar işlem sürmüştür. Bu çalışmada katılımcılar ve uygulayıcılar tüm tedavi gruplarından haberdardı ancak ultrason cihazının sham nitelikte olduğundan habersizdiler. (18)

Lomber disk hernisi olan hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış, manuel terapi grubuna stabilizasyon egzersizleri ile birlikte spinal mobilizasyon uygulanırken, egzersiz grubuna stabilizasyon egzersizlerine ek olarak sham spinal mobilizasyon uygulanmıştır. Bu sham uygulamada, omurga üzerinde yalnızca elle temas sağlanmış ancak herhangi bir mekanik kuvvet/basınç uygulanmamıştır. Sonuçlar manuel terapi grubu lehine olmuştur. (19)

4.3. Kuru İğneleme

Kuru iğneleme çalışmalarında kontrol amacıyla, cildi delmeden yerleştirilmek üzere tasarlanmış teleskopik yapıdaki özel plasebo iğneler kullanılarak sham tedavi uygulaması yapılmıştır. Hem kontrol hem de test gruplarında, iğnelerin yerleştirileceği noktalar hassas palpasyonla belirlenmiş ve

aynı konumlar kullanılmıştır. Belirlenen noktalara, ciltle aralarında mesafe oluşturacak özel halkalar yerleştirilir, teleskopik iğneler bu halkaların içinden geçirilerek diskler sabitlenmiştir. Böylece iğneler cilde nüfuz etmeden yüzeyde kalır ve gerçek tedaviyi taklit eden hafif hareketlerin yapılmasına olanak tanımış olur. (20)

4.4. Bantlama Uygulamaları

Subakromiyal Sıkışma Sendromu olan hastalarda kinesio bantlama (KT) sırasında terapötik KT protokolüne (gerilimli Y ve I şeritleri) karşı; sham-KT grubundaki katılımcılara, 5 cm genişliğinde standart bant kullanılarak, biri akromioklaviküler eklem üzerine, diğeri ise alt trapezius kası üzerine olmak üzere herhangi bir gerilim uygulanmaksızın iki şerit yapıştırılmıştır. Bulgular terapötik KT lehine sonuçlanmıştır. (21)

Üst Trapez Tetik Noktasına Çapraz Bantlama ve Kinesio bantalamanın etkisini ayırt etmek amacıyla yapılan çalışmada ise, sham grubuna herhangi bir terapötik özelliği olmayan düz "tıbbi yapışkan bant" (sahte grup) kullanılmıştır. (22)

4.5. Terapötik Egzersiz Araştırmalarında Sham Kontrolün Olanakları ve Sınırları

Terapötik egzersiz çalışmalarında ideal bir sham kontrol grubu oluşturmak, müdahalenin doğası gereği oldukça güçtür. Benatto ve ark. (23) tarafından migren hastalarında boyna özgü güçlendirme egzersizlerinin etkinliğini test etmek amacıyla yürütülen çalışmada, kontrol grubu olarak üst trapezius bölgesine uygulanmış etkisiz hale getirilmiş ultrason tedavisi tercih edilmiştir. Araştırmacılar, egzersiz yerine başka bir plasebo egzersiz formu seçmenin spesifik olmayan egzersiz etkileri nedeniyle karmaşa yaratacağını belirtmişlerdir. Ancak bu tasarım, literatürde ciddi metodolojik sınırlılıkları beraberinde getirmektedir:

- **Dikkat Yanlılığı:** Aktif egzersiz yapan hastalar ile cihaz başında pasif bekleyen sham grubu arasında terapistle geçirilen süre ve etkileşim düzeyi eşleşmemektedir. Bu durum dikkat yanlılığına sebep olabilir.
- **Körleme Yetersizliği:** Katılımcılar fiziksel bir egzersiz yapmadıklarının farkında oldukları için yalnızca plasebo ultrason cihazının niteliği konusunda kısmen körlenebilmektedir.
- **İlgi Algısı:** Cihaz temelli bir temas uygulaması alan hastalar kendilerine daha fazla ilgi gösterildiği hissine kapılarak iyileşme algılarını yukarı yönlü saptırabilmektedir.

5. Sham Kontrollü Araştırmaların Tasarımı ve Yöntemsel Güçlükler

5.1. Araştırma Sorusuna Uygun Kontrol Seçimi

Yüksek benzerlik gösteren kontrol tedavileri, tipik olarak etkililik veya mekanizmaya ilişkin soruları yanıtlamak amacıyla kullanılır. Katılımcıları körleştirmek, gruplar arası beklentileri/bağlamsal etkileri dengelemek ve müdahale bileşenlerini izole etmek hedeflenir. Örneğin; yüksek hızlı itme (manipülasyon) tekniğinin, itme hareketini içermeyen benzer bir kontrol uygulamasıyla karşılaştırılması, itme bileşeninin etkilerini izole eder. Yüksek Hızlı İtme uygulamasını etkisiz bir plasebo hapla karşılaştırmak; körleştirme, müdahale şekli veya klinisyenle geçirilen süre gibi eşleşmeyen bileşenlerden kaynaklanan metodolojik zorluklar yaratır. Diğer yandan manipülasyona karşı egzersiz veya standart tedavi uygulanması "karşılaştırmalı etkililik" tasarımıdır ve mekanizma çalışmalarından ayırt edilmelidir. (1)

5.2. Sham Uygulamanın Benzerliği ve İnandırıcılığı

Etkinlik çalışmalarında kontrol ve deneysel müdahaleler arasında yüksek derecede benzerlik (yapısal eşdeğerlik, ayırt edilemezlik, sham müdahale sadakati) olması yaygın olarak önerilmektedir; müdahaleye maruz kalma düzeyi, tedavi ortamı ve hasta deneyimi açısından benzerlik en önemli husustur. Manuel terapi çalışmalarında sıklıkla kullanılan "sham ultrason", asıl müdahaleden (örn. manuel terapi) büyük ölçüde farklılık gösteren düşük benzerlikli bir uygulamadır. Düşük benzerlik taşıyan bu sahte uygulamaların tasarlanması kolay olsa da körlemenin bozulması (maskelemenin açığa çıkması) açısından yüksek risk taşırlar ve sonucu etkileyen bilinmeyen bağlamsal faktörleri kontrol altına alamazlar. Benzerlik taşımayan kontrol yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar, tedavi etkinliğini olduğundan yüksek gösterir (aşırı tahmin eder). Güçlü hislere (karıncalanma, ağrı vb.) yol açan aktif elektroterapi veya rESWT gibi cihaz uygulamalarıyla kıyaslandığında, hiçbir his uyandırmayan sham uygulamaların inandırıcılığı sorgulanır. İnandırıcı olması için sham cihazın gerçek cihazla birebir aynı olması, aktifmiş izlenimi veren sesli ve görsel sinyaller yayması gerekir. (5,7,9)

5.3. Katılımcı, Uygulayıcı ve Değerlendirici Körlemesi

Körleme veya maskeleme; araştırmaya katılanların mevcut tedavilerden hangisini aldıklarını bilmelerinin engellenmesi anlamına gelir; böylece bu bilgi, katılımcıların beklentilerini etkilemez ve yanlılığa yol açmaz. Körleme yönteminin uygulanmadığı klinik araştırmalar daha yanlı etkiler gösterir. Fiziksel müdahale araştırmalarındaki protokollerin büyük çoğunluğu katılımcı körlemesi açısından şüpheli bir başarı sergilemiş ve terapist körlemesi girişiminde

bulunmamıştır. Eş Zamanlı Körleme Stratejisi: Katılımcı Eylem Araştırması temelli çalıştayda; disiplinler arası uzmanlar (fizyoterapist, metodolog, bilişsel bilimci ve algısal yanıltma uzmanı) bir araya gelerek kuru iğnelemede hem hastayı hem de "terapisti" eş zamanlı körleyecek entegre bilişsel ve çoklu duyusal stratejiler (klinik etkileşim, yanlış bilgilendirme ve duyum beklentilerinin manipülasyonu) geliştirmişlerdir. (1)

5.4. Uygulamanın Standardizasyonu ve Protokole Bağlılık

Fiziksel, psikolojik ve öz yönetim müdahalelerine yönelik etkinlik ve mekanizma çalışmalarını standartlaştırmak amacıyla CoPPS bildirimi geliştirilmiştir. CoPPS; kavramsal ve terminolojik hususları, kontrol müdahalelerinin tasarlanması, uygulanması ve raporlanmasına dair pratik rehberlikle birleştirmektedir. Önemli bir husus olarak CoPPS, yanlış yorumlanma potansiyelleri nedeniyle "sham" ve "plasebo" terimlerini kullanmaktan kaçınmaktadır. 'Etkisiz' kontrol müdahalesi fikri, manuel terapi veya cerrahi gibi karmaşık müdahalelerde büyük ölçüde terk edilmiştir. Bunun farkında olan CoPPS, bu tür çalışmalardan elde edilen etki büyüklüklerinin, plasebo kontrollü ilaç çalışmalarıyla kıyaslanamayabileceğine dikkat çekmektedir. (5,7,9)

5.5. Körleme Başarısının Değerlendirilmesi

Literatürde körleme etkinliğine nadiren yer verilmesi büyük bir eksikliktir; klinik çalışmalarda körleme etkinliğine dair rutin değerlendirmeler yapılması acil bir gerekliliktir. Körleme işleminin etkinliğini değerlendirmek amacıyla literatürde "Bang Körleme İndeksi" (Bang's blinding index) kullanılmakta ve katılımcıların gerçek/sahte müdahale atamasına ilişkin inanç ve tahminleri test edilmektedir. Ayrıca araştırmacıların, TIDieR-Placebo kontrol listesi gibi kılavuzlara uyum sağlayarak, kontrol müdahalelerinin kalitesini ve körleme süreçlerini şeffaf bir şekilde raporlaması gerekmektedir. (5,7,9)

5.6. Kontrol Uygulamasının Aktif Bileşenler İçermesi Sorunu

Sham olarak tasarlanan manuel uygulamalarda (masaj, mobilizasyon, hafif dokunuş), el teması veya hafif basınç dahi nörofizyolojik mekanizmaları, duygusal tepkileri ve analjezik modülasyonları tetikleyebildiğinden, kontrol uygulamasının kendisi "aktif " bir bileşen haline gelmektedir. Bu durum, kontrol grubunun etkisini saptırarak gerçek tedavinin net etki büyüklüğünün doğru tahmin edilmesini engeller ve araştırma sonuçlarında yanlılığa yol açar. Eğer kontrol uygulaması yanlışlıkla etken bileşene ait aktif unsurlar içeriyorsa, test edilen tedavi aslında etkili olmasına rağmen çalışma başarısızlıkla sonuçlanabilir. Çoklu fizyoterapi programlarında, kontrol grubuna inaktif ultrason/jel verilirken

aktif gruba manuel terapi, masaj, egzersiz gibi çoklu unsurlar uygulandığında; bir seansın zaman sınırları içinde birden fazla unsura odaklanmak her bir unsurun "etkisiz bir dozda" kalmasına yol açabilir ya da karma programlar olumsuz etkileşim riskini artırarak sham gruba karşı ek bir klinik fayda gösterilmesini engelleyebilir. (7)

6. Sham Kontrollü Araştırma Bulgularının Yorumlanması

6.1. Gruplar İçindeki İyileşme ile Gruplar Arasındaki Farkın Ayrılması

Sham kontrollü fizyoterapi araştırmaları yorumlanırken, grup içindeki iyileşme ile gruplar arasındaki tedavi farkının birbirinden ayrılması gerekir. Grup içi değişim, belirli bir gruptaki katılımcıların sonuçlarının başlangıçtan izleme kadar nasıl değiştiğini gösterir. Bu değişim, tek başına uygulanan müdahalenin nedensel etkisini ortaya koymaz. Bunun olası nedeni ana tedavi etkisinin yanısıra bağlamsal etkilerin de temel sonuç ölçümlerini etkilemesidir. Bu nedenle nedensel bir çıkarım yapmak doğru değişdir. Çalışmanın randomize kontrollü olarak planlanması tedavinin karşılaştırılan uygulamaya göre ek katkısını ortaya koyar. (24,25)

Grupların randomize kontrollü çalışmalarla karşılaştırılması, ağrı gibi zaman içinde dalgalanabilen sonuçlarda özellikle önemlidir. Katılımcıların belirtilerinin şiddetlendiği bir dönemde araştırmaya alınması, sonraki ölçümlerde ortalamaya dönüş nedeniyle iyileşme görülmesine yol açabilir. Hastalığın doğal seyri de başlangıç ve son ölçüm arasındaki değişime katkıda bulunabilir. Bu literatürde bağlamsal etki olarak tanımlanır. Dolayısıyla bir grupta gözlenen iyileşmenin tamamını müdahaleye bağlamak, tedavi etkisinin olduğundan büyük yorumlanmasına neden olabilir. (24)

Benzer şekilde, sham grubunda görülen iyileşmenin tamamının da plasebo etkisi olarak adlandırılması yanlıştır. Sham uygulamadan sonra gözlenen toplam değişim; beklenti ve öğrenmeyle ilişkili etkilerin yanı sıra doğal seyir ve ortalamaya dönüş gibi süreçleri de içerir. Bu nedenle plasebo yanıtı ile plasebo etkisi farklı kavramlardır. (26)

Bir diğer sık görülen yorum hatası ise, tedavi grubunda ilk değerlendirme ve tedavi sonrası değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın gözlenmesi buna karşın sham grubunda gözlenmemesi durumunda bu bulguyu tedavi üstünlüğünün kanıtı olarak yorumlamaktır. Bu bulgu gruplar arasındaki farkı doğrudan sınamaz. Bir sonucun anlamlı, diğerinin anlamsız olması, aralarındaki farkın anlamlı olduğunu göstermez. (24)

Sham grubunun tedavisiz kontrolle karşılaştırılması ise kontrol uygulamasının sağladığı ek değişimi değerlendirmeye yardımcı olabilir. Bir randomize kontrollü çalışmanın 3 grupla planlanması müdahale, sham müdahale ve müdahale

uygulanmayan 3 grubun olması hem tedavi etkilerini hem bağlamsal etkileri hem de plasebo cevabını gözlemlememizi sağlar. Saueressig ve arkadaşlarının kas-iskelet ağrısına yönelik konservatif müdahaleleri inceleyen sistematik derlemesi, 64 randomize araştırmada plasebo müdahalelerini tedavisiz kontrolle karşılaştırmıştır. Ağrı ve fiziksel işlev için küçük etkiler bildirilmiş, ancak bu sonuçlara ilişkin kanıt kesinliği çok düşük olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, sham grubundaki toplam iyileşmeyle tedavisiz kontrole göre ek yararın aynı büyüklük olmadığını anlamak açısından önemlidir. (27)

6.2. İstatistiksel Anlamlılık ve Klinik Önem

Sham kontrollü fizyoterapi araştırmalarında istatistiksel anlamlılık ile klinik önem birbirinden ayrılmalıdır. İstatistiksel anlamlılık, belirli bir analiz modeli altında gözlenen verilerin sıfır fark hipoteziyle ne ölçüde uyumlu olduğunu değerlendirmeye yardımcı olur. Ancak p değeri, tedavi etkisinin büyüklüğünü veya bu etkinin hastalar açısından değerini göstermez. Büyük örneklemlerde küçük farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunabilirken, daha küçük örneklemlerde önemli olabilecek etkiler belirsiz kalabilir. Bu nedenle sonuçlar yalnızca $p < 0,05$ ölçütüne göre yorumlanmamalıdır. (28)

Klinik yorumun merkezinde, araştırılan müdahalenin sham uygulamaya göre sağladığı ek yararın büyüklüğü bulunmalıdır. Ağrı, işlev veya yaşam kalitesindeki gruplar arası farkın kullanılan ölçeğin özgün birimleriyle sunulması, bulguların anlaşılmasını kolaylaştırır. Standartlaştırılmış etki büyüklükleri farklı ölçüm araçlarıyla elde edilen sonuçları karşılaştırmada yararlı olsa da, bunların "küçük", "orta" veya "büyük" olarak sınıflandırılması tek başına klinik önem hakkında karar vermek için yeterli değildir. (29) Etki büyüklüğünün, güven aralığıyla birlikte değerlendirilmesi klinik önemi netleştirir. Güven aralığının genişliği, tahminin kesinliği hakkında bilgi verir; aralığın kapsadığı değerler ise farklı klinik yorumlarla uyumlu olabilir. Örneğin güven aralığının hem önemsiz sayılabilecek farkları hem de önemli yarar sağlayabilecek farkları kapsaması, klinik önem konusunda belirsizliğin sürdüğünü gösterir. Bu nedenle yalnızca güven aralığının sıfırı içerip içermediğine bakmak yerine, aralığın uygun bir klinik önem eşiğine uyumu değerlendirilmelidir. (29)

Klinik önem eşiklerinin kullanımında, bireysel değişim ile gruplar arasındaki farkın ayrılması özellikle önemlidir. Bir hastanın başlangıca göre yaşadığı anlamlı iyileşmeyi tanımlayan eşik, tedavi ve sham gruplarının ortalama sonuçları arasındaki fark için doğrudan uygulanamaz. Ayrıca minimal önemli değişim ve minimal önemli fark gibi terimler literatürde her zaman aynı anlamda kullanılmamaktadır. Bu nedenle bir eşik kullanılmadan önce, hangi kavramı

temsil ettiği, hangi hasta grubunda ve hangi yöntemle belirlendiği açıklanmalıdır. (30)

Sham kontrollü araştırmalarda gruplar arasındaki ortalama farkın yanında, önceden tanımlanmış bir iyileşme ölçütüne ulaşan katılımcıların oranı da değerlendirilebilir. Bununla birlikte yanıt verenlerin oranındaki fark ile ortalama sonuçlardaki fark, farklı soruları yanıtlar. Klinik yorum; hastaların değerlendirmelerini ve tedavinin yarar, risk ve yüklerini birlikte dikkate almalıdır. Bu yaklaşım, klinik önemin yalnızca sayısal bir eşik üzerinden tanımlanmasını önler. (30)

Fizyoterapi araştırmalarında bu değerlendirmeleri yapabilmek için yeterli istatistiksel raporlama da gereklidir. Hernando ve arkadaşlarının, 2021 yılında yayımlanmış 100 fizyoterapi araştırmasını inceleyen çalışmasında, araştırmaların yaklaşık yarısında en az bir gruplar arası fark için güven aralığı raporlandığı belirlenmiştir. Bu bulgu, etki tahminlerinin belirsizliğini görünür kılan raporlamanın geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. (31)

Dolayısıyla bir müdahalenin sham'a göre istatistiksel olarak üstün bulunması, klinik değerlendirmeyi tamamlamaz. Sonuçların yorumlanmasında ek yararın büyüklüğü ve kesinliği kadar, bu yararın hastalar açısından anlamı ve elde edilmesi için gereken zaman, çaba, maliyet ve rahatsızlık da dikkate alınmalıdır. (29)

6.3. Sham'a Üstünlük Gösterilememesinin Anlamı

Sham kontrollü bir araştırmada, incelenen müdahale ile kontrol uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması, müdahalenin kesinlikle etkisiz olduğunu göstermez. Bununla birlikte bu sonuç, müdahalenin yararlı olduğunu da doğrulamaz. Üstünlük gösterilememesi; gerçek farkın küçük olması, tahminin yeterince kesin olmaması veya uygulamalar arasında beklenen ayrımın sağlanamaması gibi farklı durumlarla ilişkili olabilir. Bu nedenle sonuç, yalnızca p değerine göre değil, gruplar arası etki tahmini ve güven aralığı üzerinden değerlendirilmelidir. (29)

Burada önemli olan, belirsiz sonuç ile klinik açıdan önemli ek yararın bulunmadığına ilişkin kanıtı ayırmaktır. Güven aralığının hem önemli bir yararı hem de yararsızlığı veya zararı kapsaması, araştırmanın bu olasılıkları yeterince ayırt edemediğini gösterir. Buna karşılık, iyi yürütülmüş bir araştırmada dar güven aralığının klinik açıdan önemli yararla uyumlu değerleri dışlaması, müdahalenin sham'a göre önemli bir ek katkı sağlamadığı yönünde kanıt oluşturabilir. Dolayısıyla istatistiksel olarak anlamsız bütün sonuçlar aynı derecede belirsiz değildir. (32)

Örneklem büyüklüğü bu değerlendirmede önemlidir; ancak anlamlı fark bulunmamasını otomatik olarak küçük örnekleme bağlamak uygun değildir. Küçük örneklemler geniş güven aralıklarıyla ve düşük kesinlikle ilişkili olabilir. Yine de sonuçların değerlendirilmesinde, araştırmanın saptamayı amaçladığı farkın büyüklüğü ile elde edilen tahminin kesinliği birlikte incelenmelidir. (29)

Üstünlük gösterilememesi, eşdeğerlik kanıtı olarak da yorumlanmamalıdır. Üstünlük araştırmaları, uygulamalar arasında fark olup olmadığını değerlendirmek üzere tasarlanırken, eşdeğerlik araştırmaları farkın önceden belirlenmiş kabul edilebilir sınırlar içinde kalıp kalmadığını inceler. Eşdeğerlik sonucuna ulaşabilmek için uygun sınırların araştırma öncesinde belirlenmesi, tasarım ve örneklem büyüklüğünün bu amaca uygun olması ve güven aralığının eşdeğerlik sınırları içinde kalması gerekir. Bu nedenle yalnızca $p > 0,05$ bulunmasına dayanarak "tedavi ve sham eşdeğerdir" sonucuna varılamaz. (33)

Fizyoterapide sonuçların anlamı, sham uygulamanın içeriğine de bağlıdır. Özellikle manuel terapide dokunma, pozisyonlama, hareket ve terapistle etkileşim kontrol grubunda da bulunabilir. Bu bileşenler klinik sonuçlara katkıda bulunabileceğinden, sham'ın tamamen etkisiz olduğu varsayılmamalıdır. Test edilen müdahale sham'dan farklılaşmıyorsa sonuç, bazı durumlarda araştırılan bileşenin ortak bileşenlere ek katkısının sınırlı olduğunu düşündürebilir. Ancak bu yorum, test ve kontrol müdahalelerinin hangi yönlerden ayrıldığının açıkça tanımlanmasını gerektirir. (34)

Katılımcıların uygulamalara ilişkin beklentileri ve grup atamasını tahmin edebilmesi de değerlendirilmelidir. Aktif müdahale ile sham'ın duyusal özellikleri veya sunuluş biçimi farklı olduğunda körleme zayıflayabilir. Bu durum gruplar arasındaki karşılaştırmanın yorumunu güçleştirir. Bununla birlikte, olası bir körleme sorunu yalnızca sonuç beklenenden farklı olduğu için ileri sürülmemeli; araştırmada ölçülen beklenti ve körleme verileriyle desteklenmelidir. Kontrol uygulamasının inandırıcılığı ve uygulamalar arasındaki benzerlik, yöntemsel değerlendirmenin bir parçasıdır. (34)

Sonuç olarak sham'a üstünlük gösterilememesi, araştırılan müdahalenin belirli hasta grubunda, uygulama protokolünde, sonuç ölçütünde ve izlem süresinde sağladığı ek yarar hakkında bilgi verir. Belirsiz bir sonuç daha kesin araştırmalara duyulan gereksinimi gösterirken, önemli ek yararı dışlayan güvenilir sonuçlar tedavinin gerekçesinin ve klinik kullanımının yeniden değerlendirilmesini destekleyebilir. Bulgular, hem kesin etkisizlik iddiasından hem de her olumsuz sonucu yöntemsel yetersizlikle açıklama eğiliminden kaçınılarak yorumlanmalıdır.

6.4. Bulguların Klinik Uygulamaya Aktarılabilirliği

Sham kontrollü araştırmalar, fizyoterapi müdahalelerinin kontrol uygulamasına göre sağladığı ek yararı değerlendirmeye yardımcı olur. Bununla birlikte, araştırmada elde edilen sonuçların rutin klinik uygulamada aynı büyüklükte ve aynı süreyle ortaya çıkacağı varsayılamaz. Bulguların aktarılabilirliği; araştırmaya katılan hastaların özellikleri, müdahalenin uygulanma koşulları, karşılaştırma grubunun içeriği ve değerlendirilen sonuçlarla birlikte ele alınmalıdır. (35)

Öncelikle araştırma örnekleminin klinikte karşılaşılan hastaları ne ölçüde temsil ettiği değerlendirilmelidir. Yaş, belirtilerin süresi ve şiddeti, eşlik eden hastalıklar ve önceki tedaviler bakımından dar seçim ölçütleri kullanılan bir araştırmanın sonuçları, daha çeşitli özelliklere sahip hastalara doğrudan genellenemeyebilir. Benzer biçimde, araştırmaya katılmayı kabul eden ve seanslara düzenli devam edebilen bireylerden elde edilen sonuçların, tedaviye erişim veya devamlılık güçlüğü yaşayan hastalar için geçerliliği ayrıca sorgulanmalıdır. PRECIS-2 çerçevesi, katılımcıların seçimi, uygulama ortamı, tedavinin sunuluşu, katılımcı uyumu ve izlem gibi özelliklerin rutin bakım koşullarıyla ilişkisini değerlendirmeye yardımcı olur. (35)

Araştırmadaki uygulama koşulları ile klinik hizmetin koşulları arasındaki farklılıklar da önemlidir. Özel eğitim almış uygulayıcılar, yakından izlenen protokoller ve düzenli takip, müdahalenin araştırmada tutarlı biçimde sunulmasını sağlayabilir. Rutin fizyoterapide ise seans süresi, uygulayıcı deneyimi, hastanın ev programına katılımı ve diğer tedaviler değişebilir. Pragmatik araştırmalar, müdahaleleri rutin bakımın içinde veya rutin bakıma yakın koşullarda inceleyerek, araştırma sonuçları ile klinik kararlar arasındaki bağlantıyı güçlendirmeyi amaçlar. (36)

Sham kontrollü araştırmaların yanıtladığı soru ile klinikte tedavi seçerken yanıtlanması gereken soru da her zaman aynı değildir. Bir müdahalenin sham'a göre ek yarar sağlaması, mevcut etkili tedavilere göre daha yararlı, güvenli veya ekonomik olduğunu göstermez. Klinik seçim için aktif tedavilerle karşılaştırmalar ve rutin bakım koşullarını inceleyen çalışmalar da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle sham kontrollü ve pragmatik araştırmalar, birbirini tamamlayan kanıtlar olarak değerlendirilebilir. (36)

Ayrıca gruplar arasındaki farkın anlamı, kontrol uygulamasının içerdiği bileşenlere bağlıdır. Özellikle manuel terapide dokunma, hareket ve terapistle etkileşim sham grubunda da bulunabilir. Dolayısıyla sonuçlar, müdahalenin bütün klinik deneyimini değil, test ve kontrol uygulamalarının ayrıldığı bileşenlerin ek katkısını yansıtabilir. Bulguların klinik uygulamaya aktarılmasında bu ayrımın korunması gerekir. (34)

Klinik kararın yalnızca ağrı puanındaki kısa süreli değişime dayandırılması da sınırlı bir değerlendirme oluşturur. Fiziksel işlev, günlük yaşam aktiviteleri, yaşam kalitesi, hasta tarafından algılanan iyileşme ve yararın sürekliliği birlikte incelenmelidir. Ağrı araştırmalarına ilişkin IMMPACT önerileri, klinik önemin değerlendirilmesinde yararın büyüklüğünün yanında güvenlilik, tolerabilite, maliyet ve uygulama kolaylığı gibi özelliklerin de dikkate alınmasını önermektedir. (37)

Araştırma bulguları bireysel tedavi kararını desteklerken hastanın hedefleri ve tercihleriyle de ilişkilendirilmelidir. Ortalama olarak yararlı bulunan bir müdahale, her hastada aynı sonucu oluşturmayabilir. Beklenen yarar, belirsizlikler ve uygulamanın gerektirdiği yük hasta ile anlaşılır biçimde paylaşılmalı; tedavi hedeflerine ulaşılıp ulaşılmadığı izlenmelidir. Pragmatik ağrı araştırmaları, hasta açısından anlamlı sonuçları ve rutin bakımda karar vermeyi destekleyen karşılaştırmaları öne çıkarmaktadır. (36)

Sham grubunda iyileşme görülmesi ise rutin klinikte hastadan gizlenen sham uygulamalarının kullanılmasını doğrudan gerekçelendirmez. Bu bulgular, tedavinin sunulduğu bağlamın ve hasta–terapist etkileşiminin değerlendirilmesine katkıda bulunabilir; ancak araştırmada kullanılan kontrol işleminin klinik bir öneriye dönüşmesi ayrıca kanıt ve etik değerlendirme gerektirir. Bağlamsal etkiler, kanıta dayalı müdahalelerle birlikte ve hastanın güvenini koruyan bir yaklaşım içinde ele alınmalıdır. (34)

7. Sham Uygulamaların Etik Boyutları

Sham uygulamalar, fizyoterapi müdahalelerinin etkisini değerlendirmeye yardımcı olurken katılımcının özerkliği, güvenliği ve güven ilişkisi açısından etik sorular doğurur. Etik açıdan kabul edilebilir bir kontrol uygulaması, araştırma sorusuna uygun olmalı ve katılımcının haklarını korumalıdır. Bilimsel bilgi elde etme amacı, katılımcının sağlığı ve haklarının önüne geçmemelidir. (38)

7.1. Bilimsel Gereklilik ve Klinik Belirsizlik

Sham kullanımının ilk gerekçesi, araştırılan müdahalenin etkisine ilişkin anlamlı bir bilimsel belirsizliğin bulunmasıdır. Araştırmacılar, sham karşılaştırmasının hangi soruyu yanıtlayacağını ve neden başka bir kontrol yaklaşımının yeterli olmadığını açıklamalıdır. CoPPS bildirisi, kontrolün araştırma sorusuyla uyumlu biçimde geliştirilmesini ve uygulanabilirliğinin önceden değerlendirilmesini önermektedir. (39)

Kanıtlanmış etkili bir müdahalenin bulunması, kontrol seçimini daha hassas hâle getirir. Helsinki Bildirgesi'ne göre plasebo kullanımı, kanıtlanmış bir müdahale bulunmadığında veya zorlayıcı ve bilimsel açıdan geçerli yöntemsel

gerekçeler olduğunda kabul edilebilir. İkinci durumda, en iyi kanıtlanmış müdahaleyi almayan katılımcılar bunun sonucunda ek ciddi veya geri dönüşsüz zarar riskine maruz bırakılmamalıdır. (38)

Fizyoterapide bu ilkenin uygulanması, incelenen tekniğin gerekli bakımın bütünü mü yoksa mevcut bakıma eklenen bir bileşen mi olduğunun belirlenmesini gerektirir. Örneğin uygun olduğunda her iki gruba ortak temel bakım sağlanıp ek bileşenin sham ile karşılaştırılması düşünülebilir. Bunun etik uygunluğu, hastalık, riskler ve araştırma sorusu bakımından değerlendirilmelidir. (40)

7.2. Bilgilendirilmiş Onam ve Katılımcı Özerkliği

Katılımcılar araştırmanın amacı, rastgele gruplara atanma süreci, kontrol uygulaması alma olasılığı, beklenen yararlar ve riskler hakkında anlaşılır biçimde bilgilendirilmelidir. Katılım gönüllü olmalı; araştırmaya katılmama veya araştırmadan çekilme kararı kişinin bakımını olumsuz etkilememelidir. Onam, yalnızca bir formun imzalanması değil, kişinin bilgiyi anlayarak karar vermesidir. (38)

Sham kontrollü bir araştırmada körleme ile bilgilendirilmiş onam birbirini zorunlu olarak dışlamaz. Katılımcı, hangi grupta olduğunu bilmeden, test edilen müdahale veya belirli bileşeni içermeyen kontrol uygulamasına atanabileceğini bilerek araştırmaya katılabilir. CoPPS, kontrolün içeriğini açıklayan sade ve betimleyici bir dil kullanılmasını önermektedir. Bu yaklaşım, “sahte tedavi” gibi güveni zedeleyebilecek ifadeler yerine araştırmada hangi bileşenin incelendiğini anlatmaya yardımcı olabilir. (39)

7.3. Bilginin Sınırlandırılması ve Aldatma

Grup atamasının gizlenmesi, katılımcıya yanlış bilgi verilmesiyle aynı değildir. Araştırma için bazı bilgilerin geçici olarak sınırlandırılması gerektiğinde bunun gerekçesi protokolde açıklanmalı ve bağımsız etik kurul tarafından değerlendirilmelidir. CIOMS, onam sürecindeki değişiklikleri; araştırmanın bu değişiklik olmadan uygulanabilir olmaması, önemli toplumsal değer taşıması ve katılımcılar için minimal riskten fazlasını oluşturmaması gibi koşullara bağlamaktadır. (40)

Aldatma, bilgi vermemekten daha tartışmalı bir uygulamadır. Katılım kararını değiştirebilecek bilgilerin saklanması veya risklerin yanlış açıklanması kabul edilebilir bir körleme yöntemi olarak görülmemelidir. CIOMS, aldatmanın gerekli görüldüğü istisnai durumlarda alternatiflerin bulunmadığının gerekçelendirilmesini, etik kurul onayını ve araştırma sonrasında açıklama

yapılmasını öngörmektedir. İlgili koşullarda katılımcıya aldatma yoluyla elde edilen verilerinin kullanımını reddetme olanağı da tanınmalıdır. (40)

7.4. Risk–Yarar Dengesi ve Etkili Bakıma Erişim

Sham uygulama, incelenen bileşeni içermediği için otomatik olarak risksiz kabul edilmemelidir. Kontrolün içerdiği işlemler, tedavinin gecikmesi ve katılımın getirdiği yükler değerlendirilmelidir. Özellikle manuel terapide sham'ın dokunma ve hareket gibi etki oluşturabilecek bileşenler içermesi, hem yöntemsel hem de etik değerlendirmeyi gerektirir. (34)

Araştırma protokolünde riskleri azaltacak önlemler, belirtiler kötüleştiğinde izlenecek yol ve gerekli ek bakıma erişim açıklanmalıdır. Kontrol uygulamasının aktif müdahaleye benzemesi hedeflenirken, yalnızca körlemeyi güçlendirmek amacıyla gereksiz rahatsızlık veya risk oluşturulmamalıdır. Kontrolün bilimsel yeterliliği ile katılımcı açısından kabul edilebilirliği birlikte değerlendirilmelidir. (39)

7.5. Hasta–Fizyoterapist İlişkisi ve Rutin Klinik Kullanım

Araştırmada sham kullanılması ile rutin klinikte hastaya bilgisi dışında sham uygulanması farklı etik durumlardır. Araştırmadaki kontrol uygulaması belirli bir bilimsel soruyu yanıtlamak için kullanılır. Rutin bakımda ise amaç, hastanın gereksinimlerine uygun bir tedavi sunmaktır. Sham grubunda iyileşme görülmesi, gizlenen veya yanıltıcı biçimde sunulan klinik uygulamaları tek başına gerekçelendirmez.

Bağlamsal etkilerin klinik açıdan değer taşıması, bunlardan yararlanmak için hastanın aldatılmasını gerektirmez. Açık iletişim, gerçekçi beklentiler ve güven veren bir ilişki, kanıta dayalı tedavinin sunuluşuna katkıda bulunabilir. Etik yaklaşım, bu bileşenleri hastanın karar verme hakkını koruyarak kullanmayı gerektirir. (34)

7.6. Katılımcıların Görüşlerinin Araştırmaya Dahil Edilmesi

Sham uygulamanın kabul edilebilirliği yalnızca araştırmacıların değerlendirmesine bırakılmamalıdır. Katılımcıların kontrol uygulamasını nasıl anladıkları, hangi yükleri kabul edilebilir buldukları ve araştırma sonrasında nasıl bilgilendirilmek istedikleri araştırma geliştirilirken ele alınmalıdır. CoPPS, hasta katılımını ve kontrol uygulamalarının önceden denenmesini desteklemektedir. Böylece bilimsel açıdan uygun bir tasarımın katılımcılar açısından da anlaşılır ve kabul edilebilir olması sağlanabilir. (39)

8. Şeffaflık ve Raporlama Standartları

Sham kontrollü fizyoterapi araştırmalarında şeffaf raporlama, bulguların değerlendirilmesi ve uygulamaların yeniden üretilebilmesi için gereklidir. Araştırılan müdahalenin ayrıntılı biçimde açıklanmasına karşın kontrol uygulamasının yalnızca "sham" veya "plasebo" olarak adlandırılması, grupların gerçekte hangi yönlerden farklılaştığını belirsiz bırakır. Kontrol uygulamasının içeriği yeterince bilinmediğinde, gözlenen farkın hangi bileşenlerle ilişkili olduğunu değerlendirmek güçleşir. Bu nedenle test ve kontrol müdahaleleri benzer ayrıntı düzeyinde raporlanmalıdır. (41)

8.1. Sham Protokolünün Ayrıntılı Tanımlanması

Sham protokolünde; uygulamanın amacı, kullanılan materyaller, işlem basamakları, uygulayıcının özellikleri, uygulama ortamı, seans süresi ve sıklığı açıklanmalıdır. Katılımcıya yapılan açıklama ve uygulamanın sunuluş biçimi de kontrolün anlaşılmasına katkıda bulunur. Ayrıca test ve kontrol uygulamalarının ortak bileşenleri ile aralarındaki farklar yan yana gösterilmelidir. Bu yaklaşım, araştırmada hangi bileşenin etkisinin incelendiğini görünür kılar. (41)

Örneğin cihaz temelli bir uygulamada enerji çıkışının nasıl değiştirildiği; manuel terapide ise temas, pozisyonlama ve hareketin nasıl uygulandığı belirtilmelidir. Planlanan protokolün yanı sıra gerçekte sunulan uygulama, yapılan değişiklikler ve protokole bağlılık da açıklanmalıdır. Bu ayrıntılar, kontrolün inandırıcılığını ve incelenen müdahaleyle benzerliğini değerlendirmeyi kolaylaştırır. (41)

8.2. Körleme ve Kontrolün İnandırıcılığının Raporlanması

Körleme, yalnızca "tek kör" veya "çift kör" ifadeleriyle tanımlanmamalıdır. Katılımcılar, uygulayıcılar, sonuç değerlendiricileri ve veri analistlerinden hangilerinin grup atamasını bilmediği ve bunun nasıl sağlandığı açıklanmalıdır. CONSORT 2025, körlenen kişilerin ve kullanılan yöntemlerin açık biçimde raporlanmasını gerektiren genel çerçeveyi sunar. (42)

Fizyoterapide uygulayıcının körlenmesi her zaman mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda körlemenin sınırları ve gruplar arasında farklı iletişim veya davranış oluşmasını azaltmak için alınan önlemler belirtilmelidir. Katılımcı körlemesi hedeflenmişse, CoPPS körleme başarısının değerlendirilmesini ve raporlanmasını önermektedir. Kullanılan sorular, değerlendirme zamanı ve grup bazındaki sonuçlar açıklanmalı; ölçülmeyen bir körleme başarısı gerçekleşmiş gibi sunulmamalıdır. (39)

8.3. Raporlama Rehberlerinin Birlikte Kullanılması

Sham kontrollü araştırmalarda tek bir raporlama rehberi bütün gereksinimleri karşılamaz. CONSORT 2025, randomize araştırmanın genel tasarımı, yürütülmesi ve sonuçlarının raporlanmasına yönelik temel çerçeveyi sağlar. TIDieR-Placebo ise sham kontrolün bileşenlerinin, uygulama ortamının ve ölçülmüşse körleme başarısının açıklanmasına odaklanır. (41,42)

CoPPS, fiziksel, psikolojik ve öz yönetim müdahalelerinde kontrolün geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesini ele alır; TIDieR-Placebo ile bütünleştirilmiş ek raporlama önerileri de sunar. Bununla birlikte cihaz ve iğne temelli müdahaleler CoPPS'in kapsamı dışındadır. Bu nedenle rehberler, araştırılan uygulamanın özellikleri ve kapsamları dikkate alınarak kullanılmalıdır. (39)

8.4. İstenmeyen Etkilerin Raporlanması

Test ve sham gruplarındaki istenmeyen etkiler aynı dikkatle değerlendirilmelidir. Sham'ın incelenen bileşeni içermemesi, uygulamanın zarar oluşturamayacağı anlamına gelmez. CONSORT Harms, zararların nasıl tanımlandığının, hangi yöntemle ve ne zaman araştırıldığının, şiddetinin ve araştırmadan ayrılmayla ilişkisinin açıklanmasını destekler. (43)

İstenmeyen etkilerin yalnızca katılımcıların kendiliğinden bildirmesiyle mi yoksa sistematik sorgulamayla mı toplandığı belirtilmelidir. Gruplardaki olaylar ve etkilenen katılımcı sayıları uygun paydalarla sunulmalıdır. "İstenmeyen etki bildirilmedi" ifadesi ile "istenmeyen etkiler sistematik olarak araştırıldı ve saptanmadı" ifadesi aynı anlamı taşımaz. Veri toplama yönteminin açıklanması, güvenlilik bulgularının yorumlanması açısından önemlidir. (43)

8.5. Araştırma Kaydı, Protokol ve Sonuçların Açıklığı

Şeffaflık, yayımlanan makalenin yanı sıra araştırma kaydı ve protokolün erişilebilirliğini de kapsar. CONSORT 2025; kayıt bilgileri, protokol ve istatistiksel analiz planına erişim, veri paylaşımı, finansman ve çıkar çatışmaları için açık maddeler içerir. Önceden belirlenen sonuçlar veya analizler değiştirildiğinde, değişiklikler ve gerekçeleri açıklanmalıdır. (42)

Katılımcı akışı, araştırmadan ayrılmalar, eksik veriler ve analiz edilen katılımcı sayıları da grup bazında raporlanmalıdır. Yalnızca olumlu sonuçların öne çıkarılması yerine, önceden belirlenmiş sonuçların tamamının sunulması seçici yorumlamayı azaltır. Raporlama rehberlerine uygunluk, araştırmanın yöntemsel olarak kusursuz olduğunu garanti etmez; ancak okuyucunun güçlü yönleri, sınırlılıkları ve belirsizlikleri değerlendirebilmesini sağlar. (42)

9. Klinik Çıkarımlar ve Gelecek Araştırmalar

Sham kontrollü araştırmalar, fizyoterapi uygulamalarının özgül etkilerinin değerlendirilmesinin yanında, tedavinin sunulduğu bağlamın klinik sonuçlarla ilişkisini anlamaya katkı sağlar. Bu araştırmalardan elde edilen bilgilerin klinik değeri, hangi uygulamanın sham'a üstün olduğunu belirlemekle sınırlı değildir. Bulgular; hasta beklentilerinin yönetilmesi, terapötik iletişimin geliştirilmesi ve tedavi seçeneklerinin kanıtlar doğrultusunda değerlendirilmesi açısından da önem taşır. Bununla birlikte, araştırmalarda kullanılan sham müdahaleler ile klinik bakımda bağlamsal etkilerin etik biçimde desteklenmesi birbirinden ayrılmalıdır.

9.1. Kanıta dayalı fizyoterapide bağlamsal etkilerin değerlendirilmesi

Fizyoterapi sonuçları değerlendirilirken uygulanan yöntemin yanı sıra hastanın önceki deneyimleri, tedaviye ilişkin beklentileri, fizyoterapistle kurduğu ilişki ve bakım ortamı da dikkate alınmalıdır. Ancak bu etkenlerin önemsenmesi, bağlamsal etkilerin güçlü ve her hasta için öngörülebilir bir tedavi etkisi oluşturduğu anlamına gelmez. Kas-iskelet sistemi ağrılarında konservatif müdahaleleri inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analiz, plasebo müdahalelerinin tedavi uygulanmayan kontrol gruplarına kıyasla ortalama olarak küçük yararlar sağlayabildiğini, ancak kanıt kesinliğinin çok düşük olduğunu bildirmiştir. (27) Ayrıca sham grubunda gözlenen toplam iyileşme; doğal seyir, ortalamaya dönüş ve eş zamanlı bakım gibi süreçleri de içerebilir. Bu nedenle, bu iyileşmenin tamamı bağlamsal etkilere atfedilmemelidir.

Bu bulgular ışığında, klinik bakımda bağlamsal etkilerin desteklenmesi kanıta dayalı müdahalelerin sunumunu iyileştirme çerçevesinde ele alınmalıdır. Hastanın dinlenmesi, tedavi gerekçesinin anlaşılır biçimde açıklanması ve hedeflerin birlikte belirlenmesi bu yaklaşımın pratik bileşenleri olarak değerlendirilebilir. Bağlamsal etkilerin varlığı, özgül yararı gösterilmemiş bir uygulamanın kullanımını tek başına gerekçelendirmemelidir.

9.2. Gerçekçi beklentilerin oluşturulması ve nosebo etkilerinin azaltılması

Olumlu ve olumsuz tedavi beklentileri, belirtilerin algılanmasını ve tedavi deneyimini etkileyebilir. Bu nedenle fizyoterapist, hastanın tedaviden ne beklediğini değerlendirmeli; olası yararları, belirsizlikleri ve riskleri açık biçimde paylaşmalıdır. Beklentilerin yönetilmesinde amaç, kesin iyileşme vaat etmek değil, mevcut kanıtlarla uyumlu ve hasta için anlamlı hedefler oluşturmaktır. (44)

Nosebo etkilerinin azaltılması açısından bilgilendirmenin içeriği kadar kullanılan dil de önemlidir. Kaygıyı artırabilecek, bedeni kırılgan veya hareketi

tehlikeli gösteren ifadeler yerine, klinik durumu açıklayan ve hastanın baş etme kapasitesini destekleyen bir iletişim benimsenebilir. Bununla birlikte, olumlu çerçeveleme risklerin gizlenmesini içermemelidir. Örneğin, bir uygulama sonrasında gelişebilecek geçici rahatsızlık açıklanırken bunun olası süresi, nasıl izleneceği ve hangi durumda yeniden değerlendirme gerektiği belirtilebilir. Böylece hasta, tedavi sürecine ilişkin hem gerçekçi hem de güven verici bilgiye ulaşır. (44)

9.3. Hasta katılımıyla sham protokollerinin geliştirilmesi

Gelecekteki sham kontrollü araştırmalarda hasta katılımı, kontrol müdahalesinin kabul edilebilirliğinin ve araştırmanın klinik anlamının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. CoPPS bildirisi, kontrol müdahalelerinin geliştirilmesinde ilgili paydaşların katılımını ve protokollerin uygulanabilirliğinin değerlendirilmesini önerir. Sham'ın hangi bileşeni kontrol ettiği, aktif müdahaleyle hangi özellikleri paylaştığı ve kendisinin olası etkileri tasarım aşamasında açıklığa kavuşturulmalıdır. (39)

Bu doğrultuda hastalar; uygulamanın inandırıcılığı, oluşturduğu duyusal deneyim, seans yükü ve bilgilendirme metinlerinin anlaşılabilirliği hakkında görüş bildirebilir. Pilot çalışmalar, bu özelliklerin yanı sıra beklentileri ve körlemenin sürdürülebilirliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, inandırıcı bulunan bir sham'ın fizyolojik veya psikolojik açıdan etkisiz olduğu varsayılmamalıdır. Özellikle temas ve hareket içeren uygulamalarda, kontrol müdahalesinin olası etkin bileşenlerinin ayrıca tartışılması gerekir. (39)

9.4. Gelecekteki araştırmaların klinik açıdan öncelikleri

Araştırmaların, kısa süreli ağrı değişiminin ötesinde hastalar için anlamlı sonuçlara odaklanması önemlidir. Günlük yaşam aktiviteleri, fiziksel işlev, yaşam kalitesi, tedaviye katılım ve istenmeyen olaylar birlikte değerlendirilmelidir. Hasta bildirimli ölçümlerin uygun performans ölçümleriyle desteklenmesi, farklı sonuç alanlarının nasıl etkilendiğinin anlaşılmasını sağlayabilir. Daha uzun izlem süreleri ise erken dönemde gözlenen yararların kalıcılığını değerlendirmeye yardımcı olacaktır.

Sham kontrollü etkililik araştırmalarını, günlük klinik koşullarda yürütülen pragmatik çalışmaların tamamlaması da gereklidir. Sham karşılaştırmaları müdahalenin belirli bileşenlerinin katkısını araştırırken, pragmatik çalışmalar tedavi seçeneklerinin rutin bakım içindeki sonuçlarını değerlendirebilir. IMMPACT bildirisi, ağrı tedavilerinde pragmatik araştırmaların klinik kararları ve sağlık politikalarını bilgilendirme potansiyelini vurgulamaktadır. (36)

Bu çerçevede gelecek çalışmalar için önerilebilecek öncelikler; yeterli örneklem büyüklüğü, önceden belirlenmiş klinik açıdan önemli farklar ve farklı bakım ortamlarının temsili olarak sıralanabilir. Beklentiler, önceki tedavi deneyimleri ve terapist özellikleri gibi değişkenlerin önceden planlanmış analizlerle incelenmesi de yararlı olabilir. Böylece araştırmalar, ortalama etkinin yanında hangi koşullarda ve hangi hastalarda yarar sağlandığı sorusuna yaklaşabilir.

9.5. Açık etiketli plaseboların araştırma potansiyeli

Hastanın plasebo aldığını bildiği açık etiketli plasebo uygulamaları, gelecekteki araştırmalar için ayrı bir çalışma alanıdır. Bunlar, katılımcının grup atamasına körlendiği sham kontrollü tasarımlardan farklıdır. Kronik kas-iskelet sistemi ağrısında yapılan güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz, açık etiketli plaseboların hasta bildirimli ağrı ve işlev sonuçlarında küçük yararlar sağlayabileceğini; ancak bu sonuçlara ilişkin kanıt kesinliğinin düşük olduğunu bildirmiştir. Fiziksel işlev testlerinde ise yarar gösterilmemiştir. (45)

Bu sonuçlar, açık etiketli plaseboların rutin fizyoterapi bakımına alınması için yeterli değildir. Gelecek araştırmalarda uzun dönem yarar, hasta kabulü, maliyet ve standart bakıma ek katkı değerlendirilmelidir. Ayrıca plasebo tabletleriyle elde edilen bulguların sham manuel terapi veya cihaz uygulamalarına doğrudan aktarılabilir olduğu varsayılmamalıdır. Klinik açıdan temel hedef, etkili bakımın şeffaf ve hasta merkezli biçimde sunulmasını geliştirmek; araştırma açısından ise özgül ve bağlamsal katkıları daha güvenilir biçimde açıklamaktır.

10. Sonuç: Bilimsel Geçerlilik ile Etik Sorumluluğun Birlikte Ele Alınması

Fizyoterapide sham uygulamalar, tedavi sonuçlarını oluşturan farklı bileşenlerin anlaşılmasına katkı sağlayan araştırma araçlarıdır. Uygun biçimde tasarlanmış bir sham kontrolü, araştırılan müdahalenin belirli bileşenlerinin katkısını, gruplar arasında ortak olan tedavi deneyiminden ayırmaya yardımcı olabilir. Ancak bu katkının değerlendirilebilmesi, kontrol müdahalesinin hangi özellikleri taklit ettiğinin, hangi bileşenleri dışladığının ve kendisinin hangi etkileri oluşturabileceğinin açıkça tanımlanmasına bağlıdır. Özellikle temas, hareket ve terapötik etkileşim içeren fizyoterapi uygulamalarında sham'ın tamamen etkisiz olduğu varsayılmamalıdır. (39)

Bu bölümde ele alınan yöntemsel ilkeler birlikte değerlendirildiğinde, sham kontrollü araştırmaların yorumlanmasında birkaç temel ayrım öne çıkmaktadır. Gruplar içindeki iyileşme, müdahalenin özgül etkisini tek başına göstermez; istatistiksel anlamlılık, klinik açıdan önemli bir yararı garanti etmez. Benzer

biçimde, sham'a üstünlük gösterilememesi de müdahalelerin eşdeğer olduğu sonucuna doğrudan götürmez. Bulgular; gruplar arasındaki etki tahmini, güven aralıkları, klinik önem, araştırmanın yöntemsel yeterliliği ve kontrol müdahalesinin özellikleri birlikte değerlendirilerek yorumlanmalıdır. Böyle bir yaklaşım, araştırma sonuçlarından kanıtların desteklediği ölçüde klinik çıkarım yapılmasını sağlar.

Bilimsel geçerlilik, etik sorumluluğun da temel bir bileşenidir. Güvenilir ve anlamlı bilgi üretme olasılığı düşük bir araştırmada katılımcıların zaman, emek ve olası risklere maruz bırakılması güçlükle gerekçelendirilebilir. Helsinki Bildirgesi'nin 2024 revizyonu, insan katılımcılarla yürütülen araştırmaların bilimsel açıdan sağlam olması gerektiğini ve bilgi üretme amacının katılımcıların hakları ile çıkarlarının önüne geçemeyeceğini vurgular. Dolayısıyla sham kullanımının gerekçesi, araştırma sorusuna katkısı ve katılımcılara getirdiği yük birlikte değerlendirilmelidir. (38)

Sham kullanımının etik kabul edilebilirliği, gönüllü ve anlaşılır bilgilendirilmiş onamın sağlanmasını, risklerin azaltılmasını ve gerekli bakımın korunmasını gerektirir. Etkinliği kanıtlanmış bir müdahalenin bulunduğu durumlarda plasebo kullanımı, güçlü bilimsel ve yöntemsel gerekçelere dayanmalı; bu müdahaleden mahrum bırakılmak katılımcılarda ek ciddi veya geri dönüşsüz zarar riski oluşturmamalıdır. Araştırma öncesi etik kurul değerlendirmesi ve süreç boyunca güvenliğin izlenmesi bu sorumluluğun ayrılmaz parçalarıdır. (38)

Şeffaflık, bilimsel ve etik sorumluluk arasındaki bağı tamamlar. Aktif ve sham müdahalelerin ayrıntılı tanımlanması, körleme ve beklentilere ilişkin bilgilerin paylaşılması, protokolden sapmaların ve istenmeyen olayların açıklanması, araştırmanın eleştirel olarak değerlendirilebilmesini sağlar. Sonuçların olumlu, olumsuz veya belirsiz olmasına bakılmaksızın erişilebilir kılınması ise katılımcıların katkısının bilimsel bilgiye dönüşmesi açısından önemlidir. CoPPS önerileri ve Helsinki Bildirgesi, bu sorumlulukların yöntemsel ve etik dayanaklarını birlikte ortaya koymaktadır. (38,39)

Klinik uygulamada ise sham araştırmalarının öğrettikleri, hastaya açık ve kanıta dayalı bakım sunma çerçevesinde ele alınmalıdır. Beklentilerin değerlendirilmesi, gerçekçi hedefler oluşturulması ve destekleyici iletişim kurulması, tedavi bağlamını geliştirebilir. Ancak bağlamsal etkilerin öneminin kabul edilmesi, hastanın yanıltılmasını veya özgül yararı gösterilmemiş uygulamaların rutin kullanımını gerekçelendirmez. Beklentilerin yönetilmesi, yararlar ve belirsizlikler hakkında dürüst bilgilendirmeyle birlikte yürütülmelidir. (44)

Fizyoterapide sham uygulamaların değeri, müdahalelerin etkisini daha doğru açıklayabilmelerinde ve klinik kararların dayandığı kanıtları güçlendirebilmelerinde yatmaktadır. Bu değerin gerçekleşmesi; uygun araştırma tasarımı, ölçülü yorumlama, şeffaf raporlama ve katılımcı haklarının korunmasına bağlıdır. Bilimsel geçerlilik ile etik sorumluluğun birlikte ele alınması, fizyoterapinin hem güvenilir bilgi üretmesini hem de hastayla kurduğu güven ilişkisini korumasını sağlar.

KAYNAKLAR

1. Braithwaite FA, Walters JL, Moseley GL, Williams MT, McEvoy MP. A collaborative experiential problem-solving approach to develop shams for complex physical interventions: a case study of dry needling. *Physiotherapy*. 2021;113:177-187. doi:10.1016/j.physio.2021.08.004
2. Chin R, Lee BY. *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*. Academic Press; 2008.
3. Bos E, Preller KH, Kaur G, Malhotra P, Kharawala S, Motti D. Challenges with the use of digital sham: systematic review and recommendations. *J Med Internet Res*. 2023;25:e44764. doi:10.2196/44764
4. Evers AWM, Colloca L, Blease C, et al. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: expert consensus. *Psychother Psychosom*. 2018;87(4):204-210. doi:10.1159/000490354
5. Hohenschurz-Schmidt D, Vase L, Draper-Rodi J. From placebos and shams to high-quality control interventions in manual therapy trials to study efficacy and mechanisms. *J Man Manip Ther*. 2025;33(5):376-377. doi:10.1080/10669817.2025.2471477
6. Khneizer G, Desai R. Placebo use in medicine: use, abuse & therapy. *Mo Med*. 2022;119(6):524-528.
7. Hage R, Demoulin C, Puentedura EJ, Brismée JM. Sham treatment? Should it be redefined for its use in manual therapy clinical studies? *J Man Manip Ther*. 2025;33(1):1-3. doi:10.1080/10669817.2025.2448921
8. Wartolowska K. The nocebo effect as a source of bias in the assessment of treatment effects. *F1000Res*. 2019;8:5. doi:10.12688/f1000research.17611.2
9. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, et al. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article II): a meta-analysis relating methods to trial results. *Pain*. 2023;164(3):509-533. doi:10.1097/j.pain.0000000000002730
10. Kurt TB, Yilmaz B, Celenay ST. Effects of external neuromuscular electrical stimulation in women with urgency urinary incontinence: a randomized sham-controlled study. *World J Urol*. 2024;42(1):423. doi:10.1007/s00345-024-05126-7
11. Dagfinrud H, Moe RH, Østerås N. Commentary to: Multimodal physiotherapy may be no better than sham treatment for people with hip osteoarthritis. *J Physiother*. 2014;60(4):238. doi:10.1016/j.jphys.2014.08.016

12. Espejo-Antúnez L, Fernández-Morales C, Hernández-Sánchez S, Cardero-Durán MDLA, Toledo-Marhuenda JV, Albornoz-Cabello M. The impact on the stress-associated autonomic response of physiotherapy students receiving interferential current in an electrotherapy training session. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13348. doi:10.3390/ijerph192013348
13. Guy M, Foucher C, Juhel C, Rigaudier F, Mayeux G, Levesque A. Transcutaneous electrical neurostimulation relieves primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical study versus placebo. *Prog Urol*. 2022;32(7):487-497. doi:10.1016/j.purol.2022.01.005
14. Pivovarsky MLF, Gaideski F, de Macedo RM, et al. Immediate analgesic effect of two modes of transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eAO6027. doi:10.31744/einstein_journal/2021AO6027
15. Crupnik J, Silveti S, Wajnstein N, et al. Radial ESWT combined with a specific rehabilitation program (rESWT+RP) is more effective than sham rESWT+RP for acute hamstring muscle complex injury type 3b: a randomized, controlled trial. *Br Med Bull*. 2025;155(1):ldaf009. doi:10.1093/bmb/ldaf009
16. Gharjare A, Deshmukh M. Pulsed electromagnetic field therapy versus sham therapy as an adjunct to conventional physiotherapy on pain, functional disability, and quality of life in patients undergoing total hip arthroplasty: a randomized placebo controlled trial protocol. *Trials*. 2026;27(1):243. doi:10.1186/s13063-026-09554-1
17. Wolny T, Wieczorek M. Real versus sham-based neurodynamic techniques in the treatment of cubital tunnel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Med*. 2025;14(6):2096. doi:10.3390/jcm14062096
18. Moraska AF, Schmiege SJ, Mann JD, Butryn N, Krutsch JP. Responsiveness of myofascial trigger points to single and multiple trigger point release massages: a randomized, placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(9):639-645. doi:10.1097/PHM.0000000000000728
19. Taşkaya B, Taşkent İ, Çakıllı M, Yılmaz Ö. The effect of manual therapy on psychological factors and quality of life in lumbar disc herniation patients: a single blinded randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(9):1234. doi:10.3390/ijerph21091234

20. Rajfur J, Rajfur K, Kosowski Ł, et al. The effectiveness of dry needling in patients with chronic low back pain: a prospective, randomized, single-blinded study. *Sci Rep*. 2022;12(1):15803. doi:10.1038/s41598-022-19980-1
21. Demircioğlu G, Genç H. Immediate effects of Kinesio taping on pain, proprioception, and posture in round shoulder individuals with subacromial impingement syndrome: a randomized, double-blinded controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(50):e40498. doi:10.1097/md.0000000000040498
22. Halski T, Ptaszkowski K, Słupska L, et al. Short-term effects of Kinesio taping and cross taping application in the treatment of latent upper trapezius trigger points: a prospective, single-blind, randomized, sham-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:191925. doi:10.1155/2015/191925
23. Benatto MT, Florencio LL, Bragatto MM, Dach F, Fernández-de-Las-Peñas C, Bevilaqua-Grossi D. Neck-specific strengthening exercise compared with sham ultrasound when added to home-stretching exercise in patients with migraine: study protocol of a two-armed, parallel-groups randomized controlled trial. *Chiropr Man Therap*. 2020;28(1):22. doi:10.1186/s12998-020-00313-w
24. Bland JM, Altman DG. Comparisons against baseline within randomised groups are often used and can be highly misleading. *Trials*. 2011;12:264. doi:10.1186/1745-6215-12-264
25. Dahly DL, Morris TP. Study design 101: estimation of treatment effects in RCTs should be based on between-arm contrasts, not observed outcome changes within treatment arms. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(2):485-486. doi:10.14309/ajg.0000000000003034
26. Poulter D, Palese A, Rodeghiero L, et al. Contextual effects in musculoskeletal pain: are we overlooking essential factors? *Front Psychol*. 2025;16:1537242. doi:10.3389/fpsyg.2025.1537242
27. Saueressig T, Owen PJ, Pedder H, et al. The importance of context (placebo effects) in conservative interventions for musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J *Pain*. 2024;28(5):675-704. doi:10.1002/ejp.2222
28. Glaros AG. Statistical significance, clinical importance and effect sizes: enhancing understanding of a study's results. *J Oral Rehabil*. 2025;52(8):1185-1192. doi:10.1111/joor.13759
29. Elkins M. Research note: interpreting confidence intervals. *J Physiother*. 2024;70(4):319-323. doi:10.1016/j.jphys.2024.08.010

30. Dekker J, de Boer M, Ostelo R. Minimal important change and difference in health outcome: an overview of approaches, concepts, and methods. *Osteoarthritis Cartilage*. 2024;32(1):8-17. doi:10.1016/j.joca.2023.09.002
31. Fernández Hernando D, Elkins M, Freire APCF. Reporting of confidence intervals, achievement of intended sample size, and adjustment for multiple primary outcomes in randomised trials of physical therapy interventions: an analysis of 100 representatively sampled trials. *Braz J Phys Ther*. 2024;28(3):101079. doi:10.1016/j.bjpt.2024.101079
32. Perneger T, Gayet-Ageron A. Evidence of lack of treatment efficacy derived from statistically nonsignificant results of randomized clinical trials. *JAMA*. 2023;329(23):2050-2056. doi:10.1001/jama.2023.8549
33. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308(24):2594-2604. doi:10.1001/jama.2012.87802
34. Hohenschurz-Schmidt D, Liem T. Placebo effects in osteopathy and other manual therapies – what they are and why they matter to clinical practice, education, and research. *Int J Osteopath Med*. 2025;56:100762. doi:10.1016/j.ijosm.2025.100762
35. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 2015;350:h2147. doi:10.1136/bmj.h2147
36. Hohenschurz-Schmidt D, Cherkin D, Rice ASC, et al. Methods for pragmatic randomized clinical trials of pain therapies: IMMPACT statement. *Pain*. 2024;165(10):2165-2183. doi:10.1097/j.pain.0000000000003249
37. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2009;146(3):238-244. doi:10.1016/j.pain.2009.08.019
38. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki—ethical principles for medical research involving human participants. Updated October 2024. Accessed October 10, 2026. https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/
39. Hohenschurz-Schmidt D, Vase L, Scott W, et al. Recommendations for the development, implementation, and reporting of control interventions in efficacy and mechanistic trials of physical, psychological, and self-management therapies: the CoPPS Statement. *BMJ*. 2023;381:e072108. doi:10.1136/bmj-2022-072108

40. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. 4th ed. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016. doi:10.56759/rgxl7405
41. Howick J, Webster RK, Rees JL, et al. TIDieR-Placebo: a guide and checklist for reporting placebo and sham controls. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003294. doi:10.1371/journal.pmed.1003294
42. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ*. 2025;389:e081123. doi:10.1136/bmj-2024-081123
43. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, et al. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ*. 2023;381:e073725. doi:10.1136/bmj-2022-073725
44. Caliskan EB, Bingel U, Kunkel A. Translating knowledge on placebo and nocebo effects into clinical practice. *Pain Rep*. 2024;9(2):e1142. doi:10.1097/pr9.0000000000001142
45. Borg F, Gedin F, Franzén E, Grooten WJA. A systematic review and meta analysis of open label placebo effects in chronic musculoskeletal pain. *Sci Rep*. 2025;15(1):24007. doi:10.1038/s41598-025-09415-y