TIBBİ BİYOKİMYADA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Editör:
SEMA MISIR

BİDGE

BİDGE Yayınları

TIBBİ BİYOKİMYADA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Editör: SEMA MISIR

ISBN: 978-625-5057-26-6

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

ÖNSÖZ

Tıp ve sağlık bilimlerinde yaşanan hızlı bilimsel ve teknolojik gelişmeler, hastalıkların moleküler düzeyde anlaşılmasına, tanı süreçlerinin geliştirilmesine ve tedavi yaklaşımlarının daha etkin hâle getirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Bu gelişmelerin merkezinde yer alan tıbbi biyokimya, biyomoleküllerin yapısını, işlevlerini ve metabolik süreçlerdeki rollerini inceleyerek temel bilimler ile klinik uygulamalar arasında güçlü bir köprü oluşturmaktadır.

"Tıbbi Biyokimyada Güncel Yaklaşımlar: Moleküler Mekanizmalar ve Klinik Uygulamalar" başlıklı bu eser, tıbbi biyokimya alanındaki güncel bilimsel gelişmeleri, hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmaları ve bunların klinik uygulamalara yansımalarını kapsamlı bir perspektifle ele almayı amaçlamaktadır. Kitabın, temel biyokimyasal süreçlerin daha iyi anlaşılmasına, güncel bilimsel bilgilerin paylaşılmasına ve araştırma ile klinik uygulamalar arasındaki etkileşimin güçlendirilmesine katkı sağlaması hedeflenmektedir.

Bu kitapta sunulan bilimsel değerlendirmelerin, söz konusu gelişmelerin anlaşılmasına ve farklı disiplinler arasında bilgi paylaşımının güçlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu eserin hazırlanmasına bilimsel bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan değerli bölüm yazarlarına ve yayın sürecinde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Editör

Doç. Dr. Sema MISIR

İÇİNDEKİLER

KANSER TEDAVİSİNDE GLUTAMİNOLİZ YOLAĞININ HEDEFLENMESİ VE OLASI TEDAVİ STRATEJİLERİ 1
ÖNER SÖNMEZ, ABDULLAH YALÇIN

FANTOM HCG: GEBELİK DIŞI POZİTİF B-HCG SONUÇLARININ BİYOKİMYASAL TEMELLERİ, İMMÜNOASSAY İNTERFERANSLARI VE TANISAL YAKLAŞIM 23
EMİNE EMSAL DURUSOY, NURULLAH AY

POLİENDOKRİN METABOLİK OVER SENDROMUNDA OKSİDATİF STRES VE REDOKS DENGESİZLİĞİ 54
YASEMİN ATICI, ZEYNEP SOMDAŞ

EMBRİYONİK SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ: BİYOKİMYASAL MEKANİZMALAR VE HİSTOLOJİK BULGULAR 74
ZEYNEP EKER KURT

SEMAGLUTİD VE TİRZEPATİDİN BİYOKİMYASAL ETKİ MEKANİZMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI 101
DİLARA ÜLGER ÖZBEK

BESİN YAŞAM DÖNGÜSÜ VE ONKOLOJİK RİSK ÇERÇEVESİ ULUSLARARASI SINIFLANDIRMALAR (NOVA, IARC), KARSİNOJENLER VE NUTRİSYONEL YAKLAŞIMLAR 125
HALİL İBRAHİM AKBAY

BÖLÜM 1

KANSER TEDAVİSİNDE GLUTAMİNOLİZ YOLAĞININ HEDEFLENMESİ VE OLASI TEDAVİ STRATEJİLERİ

ÖNER SÖNMEZ[1]
ABDULLAH YALÇIN[2]

Giriş

Hücresel proliferasyon denetim mekanizmalarının bozulması, apoptozdan kaçış ve metastatik yayılımla seyreden neoplastik hastalıklar, küresel ölçekte en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır (Hanahan, 2026). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) bünyesindeki GLOBOCAN verilerine göre; 2024 yılı itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 20,6 milyon yeni vaka teşhis edilmiş; 9,8 milyon kişi kanser sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Demografik dinamikler göz önüne alındığında, yıllık vaka sayısının 2050 yılında %67 artarak 34,4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Sung et al., 2026). Akciğer ve meme kanserlerinin yanı sıra kolorektal kanser ve pankreatik duktal

[1] Araştırma Görevlisi, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0062-3542
[2] Profesör Doktor, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8519-8375

adenokarsinom gibi agresif gastrointestinal maligniteler, hem tanı anında ileri evrede saptanmaları hem de mevcut tedavi protokollerine dirençleri sebebiyle yüksek mortalite sergilemektedir (Mizrahi et al., 2020; Sung et al., 2026). Tümör içi heterojenite ile mutasyonel kaçış mekanizmalarının yol açtığı bu direnç profili, kanser hücresinin metabolik altyapısına odaklanan yeni yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Drosten & Barbacid, 2025; Pavlova & Thompson, 2016).

Malign transformasyonun temel belirteçleri arasında tanımlanan metabolik yeniden programlama, yetersiz vaskülarize ve besin açısından kısıtlı mikro çevre koşullarında hücrenin canlılığını korumasına olanak tanır (Hanahan, 2026). Kanser hücreleri, Otto Warburg'un tanımladığı aerobik glikoliz aracılığıyla glukozu hızla laktata dönüştürürken, pentoz fosfat yolağı üzerinden nükleotit sentezi için gerekli karbon iskeletlerini temin eder (Warburg, 1956; Vander Heiden et al., 2009). Bununla birlikte glukoz katabolizması; hızlı prolifere olan bir tümör hücresinin pürin, pirimidin, poliamin ve esansiyel olmayan amino asit sentezi için ihtiyaç duyduğu indirgenmiş azot gereksinimini karşılayamaz. Bu noktada dolaşımda en bol bulunan serbest amino asit olan L-glutamin, tümör hücresinin hem karbon hem de azot gereksinimini dengeleyen anahtar metabolit olarak devreye girer (Altman et al., 2016; Choi & Park, 2018).

Sağlıklı dokularda esansiyel olmayan L-glutaminin neoplastik hücrelerdeki tüketim hızı endojen sentez kapasitesinin çok üzerine çıkmakta; bu durum amino asidi koşullu esansiyel konuma taşımaktadır. Literatürde ‘glutamin bağımlılığı’ olarak tanımlanan bu tablo; trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ara ürün havuzunun α-ketoglutarat (α-KG) üzerinden beslenmesini (anapleroz), nükleotit biyosentezine amit azotu aktarılmasını ve indirgenmiş glutatyon (GSH) sentezi yoluyla hücresel redoks dengesinin korunmasını sağlar (Altman et al., 2016; Son et al.,

2013). Malign hücrelerin glutamin katabolizmasına gösterdiği bu zorunlu bağımlılık, metabolik bir zayıflık noktası oluşturmaktadır. Glutaminolizin mitokondriyal ilk basamağını katalizleyen glutaminaz (GLS) enziminin farmakolojik olarak hedeflenmesi, kanser metabolizmasına dayalı rasyonel tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde güçlü bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (Matés et al., 2020; Wang et al., 2010).

Kanser Hücresinde Glutamin Taşınması ve Biyokimyasal İşlevleri

Dolaşımdaki serbest L-glutaminin katabolizması, plazma membranındaki sodyum bağımlı nötral amino asit taşıyıcısı ASCT2 (SLC1A5) aracılığıyla sitoplazmaya alınmasıyla başlar (Scalise et al., 2018). Hücre içine giren glutamin, SLC7A5 (LAT1) antiporteri üzerinden dışarı verilirken karşılığında lösin gibi dallı zincirli amino asitlerin alımını sağlayarak mTORC1 kompleksini uyarır ve anabolik büyümeyi tetikler (Nicklin et al., 2009). Katabolik süreç ve anaplerotik akış amacıyla mitokondriye yönlendirilen glutamin, matriks yerleşimli GLS enzimi tarafından deamine edilerek L-glutamata ve serbest amonyum iyonuna (NH_4^+) hidroliz edilir (Altman et al., 2016). Açığa çıkan glutamat; glutamat dehidrogenaz 1 (GLUD1) veya mitokondriyal transaminazlar (GOT2/GPT2) vasıtasıyla α-KG'ye dönüştürülerek TCA döngüsüne katılır (Jin et al., 2015; Son et al., 2013). Oluşan α-KG; süksinil-KoA, fumarat ve malat üzerinden döngüdeki ara ürün havuzunu sürekli yeniler; döngüden ayrılan malat ise malik enzim 1 (ME1) aracılığıyla pirüvata çevrilirken lipit biyosentezi ve redoks dengesi için zorunlu olan NADPH'yi üretir (Son et al., 2013). Hipoksik veya solunum zincirinin baskılandığı mikroçevre koşullarında ise α-KG, izositrat dehidrogenaz (IDH1/2) tarafından redüktif karboksilasyonla sitrata ve asetil-KoA'ya dönüştürülerek de novo lipit sentezinin devamlılığını temin eder (Mullen et al., 2012).

Glutamin metabolizmasının hücresel sağkalım açısından bir diğer vazgeçilmez işlevi, hücresel redoks dengesinin sürdürülmesi ve antioksidan kapasitenin korunmasıdır (Altman et al., 2016). Mitokondride glutaminaz aktivitesiyle üretilen glutamat, sitozole geçerek temel antioksidan olan GSH sentezinde doğrudan öncül olarak kullanılır. Eş zamanlı olarak sitozolik glutamat, plazma membranında yer alan sistin/glutamat antiporteri xCT (SLC7A11) üzerinden hücre dışına verilirken, hücre içine sistin girişini sağlar (Dixon et al., 2012; Koppula et al., 2021). Sitozole alınan sistin hızla sisteine indirgenir ve GSH sentezinin hız sınırlayıcı substratını oluşturur (Dixon et al., 2012). Sentezlenen GSH, glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) enziminin toksik membran lipit hidroperoksitlerini indirgeyerek hücreyi ferroptotik ölümden koruması için zorunlu kofaktördür. Bu biyokimyasal bağlantı, glutaminaz aktivitesinin baskılanmasının yalnızca metabolik bir yakıt krizine yol açmakla kalmayıp, sistin alımını ve GSH havuzunu baskılayarak tümör hücrelerini kontrolsüz lipit peroksidasyonuna ve ferroptoza son derece duyarlı hale getirdiğini kanıtlamaktadır (Yang et al., 2014).

Glutaminaz Enzim Ailesi: İzoformlar, Yapısal Biyoloji ve Onkojenik Regülasyon

Memelilerde glutaminaz aktivitesi, farklı kromozomlarda kodlanan GLS1 (böbrek tipi) ve GLS2 (karaciğer tipi) genleri tarafından yürütülmekte olup, malign transformasyonda baş rolü GLS1 geninin alternatif uç birleştirmesiyle (alternative splicing) üretilen KGA ve bilhassa katalitik kinetiği çok daha yüksek olan GAC izoformu üstlenmektedir (Cassago et al., 2012; Matés et al., 2020). Yapısal biyoloji analizleri, GLS1 enziminin sitozolde inaktif dimerler halinde sentezlendiğini ve mitokondriyal matrikste inorganik fosfat varlığında fonksiyonel homotetramerik mimariye dönüşerek enzimatik aktivite kazandığını ortaya koymuştur

(Cassago et al., 2012). Kanser hücrelerinde bu enzimatik yapının aşırı ekspresyonu ve tetramerik aktivasyonu doğrudan onkojenik ağlar tarafından koordine edilir; onkojen c-MYC, genin baskılayıcısı olan miR-23a/b'yi transkripsiyonel düzeyde susturarak GLS1 translasyonunu artırırken (Gao et al., 2009), mutant KRAS sinyali glutamin katabolizmasını transaminazlar üzerinden yönlendirmekte (Son et al., 2013) ve Rho-GTPaz kaskatları GAC'nin tetramerik stabilizasyonunu indüklemektedir (Wang et al., 2010). GLS1 enziminin dimer-dimer arayüzünde saptanan allosterik bağlanma cebi ise BPTES ve klinik aşamalara taşınan CB-839 (telaglenastat) gibi küçük moleküllü allosterik inhibitörlerin enzimi inaktif konformasyonda kilitleyerek anti tümöral etkinlik göstermesine rasyonel temel oluşturmuştur (Jin et al., 2016).

Glutaminaz İnhibitörlerinin Gelişim Süreci

Glutamin metabolizmasının terapötik amaçla hedeflenmesi, tarihsel olarak glutaminin yapısal analogları olan klasik anti metabolitlerin geliştirilmesiyle başlamıştır (Matés et al., 2020). Bu grubun prototipleri olan 6-diazo-5-okso-L-norlösin (DON), azaserin ve acivicin; glutaminazın yanı sıra nükleotit ve amino asit biyosentezinde glutamin tüketen çok sayıda amidotransferaz enzimini de kompetitif olarak inhibe eder (Leone et al., 2019; Matés et al., 2020). Ancak bu erken dönem analogların sergilediği hedef dışı geniş etki profili özellikle gastrointestinal mukoza epitelinde ve hematopoetik sistemde şiddetli doza bağlı sistemik toksisiteye yol açarak klinik kullanımlarını engellemiştir (Matés et al., 2020). Bu farmakolojik bariyer, araştırmacıları aktif substrat cebi yerine enzimin regülasyon bölgelerini hedefleyen izoforma özgü allosterik inhibitör arayışına yöneltmiştir (DeLaBarre et al., 2011). Bu alandaki ilk dönüm noktası BPTES [bis-2-(5-phenylacetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide] bileşiğinin keşfi olmuştur (Robinson et al., 2007). BPTES, GLS1'in dimer-dimer ara yüzündeki

hidrofobik allosterik cebe bağlanarak fosfat aracılı aktivasyon döngüsünü engellemekte ve enzimi katalitik olarak inaktif tetramer konformasyonunda kilitlemektedir (DeLaBarre et al., 2011). Benzer şekilde geliştirilen bir diğer küçük molekül olan Compound 968 ise farklı bir allosterik temas yüzeyine bağlanarak özellikle GAC izoformunun fosfata bağımlı aktivasyonunu inhibe etmiştir (Wang et al., 2010). Ancak gerek BPTES'in son derece düşük sulu çözünürlüğü ve zayıf oral biyoyararlanımı gerekse Compound 968'in sınırlı farmakokinetik özellikleri bu bileşiklerin klinik araştırmalara taşınmasına imkan vermemiştir (Gross et al., 2014).

CB-839, BPTES ile aynı allosterik bölgeden etki göstermekle birlikte ondan belirgin biçimde daha potent olan, oral biyoyarlanımı iyi bir glutaminaz inhibitörüdür. Enzime yavaş bağlanıp yavaş ayrılan ve ağırlıklı olarak non-kompetitif bir profil sergileyen molekül, GLS geninin her iki kırpılma varyantını da inhibe ederken GLS2 enzimine etki etmemesi bu enzim ailesi içinde selektiflik gösterdiğinin bir kanıtıdır (Gross et al., 2014). Allosterik inhibitörlerin yanı sıra son yıllarda, geniş spektrumlu glutamin blokajının anti tümöral gücünden yararlanıp sistemik toksisiteyi önlemek amacıyla yeni nesil tümör hedefli ön ilaç yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu stratejinin erken örneği olan JHU-083'ün ardından geliştirilen DRP-104 (sirpiglenastat), dolaşımda inaktif formda kalarak özellikle tümör mikro çevresindeki zengin enzimler tarafından aktif DON molekülüne dönüştürülmekte; böylece hem tümör hücresinde glutamin bağımlı yolakları çok basamaklı olarak baskılamakta hem de anti tümöral immün yanıtı canlandırmaktadır (Leone et al., 2019; Rais et al., 2022).

Klinik Araştırmalar ve Translasyonel Zorluklar

Klinik öncesi modellerde elde edilen güçlü verilerin ardından, birinci sınıf (first-in-class) allosterik GLS1 inhibitörü olan CB-839'un (telaglenastat) klinik değerlendirmesi ileri evre solid

tümörlü hastalarda yürütülen Faz 1 doz artırma ve genişletme çalışmalarıyla başlatılmıştır. Bu çalışmada telaglenastat; dolaşımdaki trombositlerde %90'ın, eşleştirilmiş tümör biyopsilerinde ise %75'in üzerinde GLS inhibisyonu sağlayarak hedefe yönelik güçlü bir farmakodinamik baskılama sergilemiş ve önerilen Faz 2 dozu günde iki kez oral 800 mg olarak belirlenmiştir. Ancak tolere edilebilir güvenlilik profiline ve hedefin etkin biçimde baskılanmasına karşın, CB-839'un monoterapi şeklinde anti tümöral etkinliğinin ağırlıklı olarak sınırlı kaldığı; tümör regresyonundan ziyade yalnızca stabil hastalık tablosu oluşturduğu gözlenmiştir (Harding et al., 2021). Bu translasyonel bariyer, araştırmacıları telaglenastatın standart onkolojik rejimlerle kombine edildiği klinik denemelere yöneltmiştir. Nitekim önceden tirozin kinaz inhibitörleri ve immün kontrol noktası blokörleri almış metastatik berrak hücreli renal hücreli karsinomlu (mRCC) hastalarda yürütülen randomize, çift-kör, Faz 2 ENTRATA çalışmasında; telaglenastat ile mTOR inhibitörü everolimus kombinasyonunun, plasebo ve everolimus grubuna kıyasla medyan progresyonsuz sağkalımda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan ancak sayısal olarak ılımlı bir uzama eğilimi sağladığı bildirilmiştir (Lee et al., 2022).

ENTRATA çalışmasından elde edilen bu ılımlı klinik sinyale rağmen, telaglenastatın terapötik değerini test eden ilk pivotal çalışma olan randomize, çift-kör Faz 2 CANTATA denemesi olumsuz sonuçlanmıştır. İleri evre mRCC tanılı 444 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, telaglenastatın çoklu kinaz inhibitörü kabozantinib ile kombinasyonu plasebo artı kabozantinib koluyla karşılaştırılmış; ancak medyan progresyonsuz sağkalımda hiçbir klinik veya istatistiksel üstünlük sağlanamamıştır (Tannir et al., 2022). Benzer şekilde, preklinik in vivo pankreatik duktal adenokarsinom modellerinde de BPTES veya CB-839 gibi GLS1 inhibitörleri tek başlarına uygulandıklarında anti tümörijenik

etkinliklerinin ılımlı düzeyde kaldığı ya da hiç bulunmadığı rapor edilmiştir (Biancur et al., 2017; Chakrabarti et al., 2015). Bu klinik ve translasyonel sonuçlar, kanser hücrelerinin tek bir metabolik yolak baskılandığında süratle alternatif adaptasyon mekanizmalarını devreye soktuğunu kanıtlamaktadır (Biancur et al., 2017). Dolayısıyla glutaminolizin terapötik bir zayıflık olarak kullanılabilmesi, yalnızca GLS1'in baskılanmasına değil; tümör hücresinin bu baskılamaya karşı geliştirdiği adaptif kaçış yolaklarının eşzamanlı olarak hedeflenmesine, yani hücreyi metabolik ve redoks açıdan kırılganlaştıran rasyonel kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesine bağlı görünmektedir (Biancur et al., 2017; Chakrabarti et al., 2015).

Metabolik Esneklik ve Direnç Mekanizmaları

Farmakolojik veya genetik olarak GLS1 aktivitesinin baskılanması, hücrenin mitokondriyal matriksteki glutamin bağımlı anaplerotik akışını (α-ketoglutarat girişini) ani bir kesintiye uğratsa da, kanser hücreleri hızla alternatif karbon kaynaklarını devreye sokarak TCA döngüsünün devamlılığını sağlar (Biancur et al., 2017; Cheng et al., 2011). Bu kompanse edici mekanizmaların başında, piruvat karboksilaz (PC) protein düzeyindeki artışla yürütülen glukoz bağımlı anapleroz gelmektedir. GLS1 inhibisyonu sonucunda mitokondriyal glutamat ve α-ketoglutarat havuzu daraldığında hücreler, glikolizden gelen piruvatı doğrudan oksaloasetata çeviren PC yolağına yönelerek glutaminden bağımsız bir adaptasyon kazanmaktadır (Cheng et al., 2011). Piruvatın bu anaplerotik rolü hücre dışı kaynaklar için de geçerlidir. Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde fizyolojik derişimlerdeki ekstraselüler piruvat, CB-839'un potensini yüz kattan fazla azaltabilmekte ve bu etki monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1) inhibisyonuyla geri döndürülebilmektedir (Singleton et al., 2020). Glutaminoliz blokajına dirençte rol oynayan diğer kritik eksen ise hücresel besin

kurtarma (nutrient salvage) ve amino asit geri kazanım ağlarıdır. Onkojenik KRAS mutasyonu taşıyan pankreatik duktal adenokarsinom hücrelerinde, Ras sinyali tarafından yapısal olarak sürdürülen makropinositoz, ekstrasellüler sıvıdaki çözünmüş proteinlerin ve serum albümininin içeri alınmasını sağlar; bu proteinler lizozomal hidroliz yoluyla parçalanarak glutamin de dahil olmak üzere hücre içi serbest amino asit havuzunu yeniler. Nitekim düşük glutamin koşullarında albümin takviyesi, bu hücrelerin bozulan proliferasyonunu geri kazandırmakta; makropinositozun farmakolojik inhibisyonu ise hem bu etkiyi ortadan kaldırmakta hem de zenogref tümör büyümesini baskılamaktadır (Commisso et al., 2013). Benzer biçimde, glutamin bağımsızlığı kazanan veya CB-839'a dirençli hale gelen hücrelerde asparajin kritik bir düğüm noktası olarak öne çıkmaktadır. Bu hücreler proliferasyonlarını sürdürebilmek için dışarıdan asparajine bağımlı hale gelmekte, asparajin ise bir amino asit değişim faktörü olarak mTORC1 sinyalizasyonunu, protein ve nükleotid sentezini desteklemektedir (Krall et al., 2016). Bu durum, GLS inhibisyonunun asparajin kısıtlamasıyla birleştirilmesinin etkinliği artırabileceğini düşündürmektedir. Özetle, neoplastik hücrelerin sergilediği bu metabolik plastisite, GLS1 inhibisyonunun monoterapi olarak neden yetersiz kaldığını mekanistik düzeyde açıklamakta ve tedavi başarısının, hücrenin kaçış yolaklarını eşzamanlı olarak hedefleyen rasyonel kombinasyon stratejilerine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Kombinasyon Stratejileri ve Rasyonel Sinerji Yaklaşımları

Glutaminaz inhibitörlerinin monoterapi olarak kısıtlı yanıt üretmesi ve tümör hücrelerinin kompanse edici adaptasyonlarla sağkalımlarını sürdürmesi, birbirini tamamlayan savunma eksenlerinin eş zamanlı hedeflenmesini zorunlu kılmaktadır (Altman et al., 2016; Biancur et al., 2017). Bu arayışın en yerleşik hattı,

glutamin metabolizmasının onkojenik sinyal iletimiyle birlikte baskılanmasıdır. mTOR inhibisyonu glukoz kullanımını kısıtlarken hücreleri kompensatuvar biçimde glutamin kaynaklı anapleroza yöneltmekte, GLS'nin eş zamanlı baskılanması ise bu kaçış yolunu kapatarak sinerjik etki oluşturmaktadır (Tanaka et al., 2015). İlişki ters yönde de kurulabilmekte; GLS inhibisyonu mTOR aktivitesini düşürüp stres yanıtını indükleyerek mTOR inhibitörlerine duyarlılığı artırmaktadır (Lampa et al., 2017).

Kaçış yalnızca sinyal düzeyinde değil, hücre popülasyonları düzeyinde de gerçekleşmektedir. Pankreas kanseri modellerinde GLS inhibisyonu aktif bölünen hücreleri baskılarken hipoksik alt popülasyon glikolize yönelerek tedaviden kurtulmakta, bu popülasyonu hedefleyen metforminin eklenmesi ise belirgin tümör gerilemesi sağlamaktadır (Elgogary et al., 2016). Benzer bir mantık ölüm eşiğinin düşürülmesinde de işlemekte, akut myeloid lösemide GLS1 inhibisyonu mitokondriyal solunumu baskılayarak hücreleri selektif BCL-2 inhibitörüne duyarlı hale getirmektedir (Jacque et al., 2015). Müdahale tümör hücresiyle de sınırlı kalmamaktadır. Geniş spektrumlu bir glutamin antagonistiyle sağlanan metabolik baskı, tümör mikroçevresini efektör T hücreleri lehine yeniden şekillendirerek anti-PD1 tedavisinin etkinliğini artırmaktadır (Leone et al., 2019).

Redoks dengesinin hedeflenmesi ise kavramsal çekiciliğine karşın daha dikkatli ele alınmayı gerektirmektedir. Glutatyon, hücreleri ferroptozdan koruyan GPX4 için zorunlu kofaktör olduğundan glutatyon havuzunun tüketilmesi ferroptoz indükleyicilerine duyarlılığı belirgin biçimde artırmakta, geniş hücre hattı panellerinde ise diffüz büyük B hücreli lenfoma ve renal hücreli karsinom hatları bu ölüm biçimine en duyarlı gruplar olarak öne çıkmaktadır (Dixon et al., 2012; Yang et al., 2014). Ancak glutaminolizin bu eksenle ilişkisi tek yönlü değildir. Glutamat,

glutatyon sentezinin öncülü olmakla birlikte glutaminin α-ketoglutarata dönüşümü ferroptoz için de gereklidir ve bu dönüşümün engellenmesi hücreleri ölümden koruyabilmektedir (Dixon et al., 2012). Buna karşılık glutamin metabolizmasının ferroptoz indükleyicileriyle birlikte hedeflenmesi somut bir dayanak sunmaktadır. Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom modellerinde glutamin blokajı, otofaji üzerinden çoklu doymamış yağ asitlerini biriktirerek hücreleri GPX4'e bağımlı hale getirmekte; GPX4 inhibisyonu bu koşulda hem hücre kültüründe hem zenogref modellerinde belirgin ferroptotik ölüm oluşturmaktadır (Allevato et al., 2024). Redoks dengesini doğrudan bozan ajanlarla kurulan kombinasyonlar için ise GLS1 inhibitörleriyle elde edilmiş kanıt mevcuttur (Chakrabarti et al., 2015). Bütün bu veriler, GLS1 hedeflemesinin tek başına direnç mekanizmalarına takılan bir monoterapi olmaktan çıkarılıp tamamlayıcı eksenlerle birleştirildiğinde anlam kazandığını; klinik karşılığının ise uygun terapötik ajanın ve biyobelirteçle tanımlanmış hasta popülasyonunun seçimine bağlı olduğunu göstermektedir (Altman et al., 2016).

Gelecek Perspektifleri ve Sonuç

Tümör metabolizmasının hücresel ve mikroçevresel düzeydeki plastisitesi, tek ajanlı glutaminaz blokajı karşısında neoplastik hücrelerin pirüvat karboksilaz aracılı glukoz anaplerozunu ve makropinositoz gibi alternatif besin kurtarma ağlarını devreye sokarak monoterapi protokollerini sınırlandırdığını göstermiştir (Biancur et al., 2017; Halama & Suhre, 2022). Bu translasyonel bariyer, glutaminoliz inhibitörlerinin klinik onkolojide başarılı olabilmesi için monoterapi arayışından çıkarılarak hücrenin kompanse edemeyeceği çoklu metabolik ve redoks açıklarını eş zamanlı hedefleyen rasyonel sentetik letalite perspektiflerine entegre edilmesini zorunlu kılmaktadır (Lei et al., 2022; Stockwell, 2022).

Bu bağlamda, glutamin katabolizmasının baskılanmasıyla tetiklenen GSH tükenmesi; kanser hücrelerini gerek oksidatif fosforilasyon inhibitörleri, gerekse membran lipit peroksidasyonunu tetikleyen ferroptotik hücre ölümü indükleyicileri karşısında savunmasız bırakarak tedavi direncini aşmada güçlü bir zemin sunmaktadır (Lei et al., 2022; Stockwell, 2022). Gelecekte bu stratejilerin klinik başarıya ulaşması ise öncelikle tedaviden yanıt alma olasılığı yüksek hasta kohortlarının belirlenmesine bağlıdır. Nitekim preklinik çalışmalar KEAP1/NRF2 gibi yolak değişikliklerinin tümörlerde glutamin bağımlılığını ve GLS1 inhibitör duyarlılığını artıran temel bir genetik zemin oluşturduğunu gösterirken (Galan-Cobo et al., 2019), klinik başarısızlıkların önüne geçilebilmesi için geniş hasta popülasyonları yerine tümörün metabolik fenotipini dikkate alan hedefe yönelik hasta sınıflandırmasının zorunlu olduğu vurgulanmaktadır (Halama & Suhre, 2022). Eş zamanlı olarak, ^{13}C izotop işaretli metabolik akı analizleri ve glutamin temelli PET görüntüleme yaklaşımları tümör içi metabolik heterojeniteyi ve anaplerotik akışı in vivo düzeyde haritalandırma imkanı sağlarken (Matés et al., 2020; Yang et al., 2017), yalnızca tümör dokusunda aktifleşen DRP-104 gibi yeni nesil ön ilaç tasarımları sistemik hedef dışı toksisiteyi önleyip anti tümöral immün yanıtı koruyarak metabolik hassasiyeti uygulanabilir kılmaktadır (Leone et al., 2019; Rais et al., 2022).

Kaynakça

Allevato, M. M., Trinh, S., Koshizuka, K., Nachmanson, D., Nguyen, T.-T. C., Yokoyama, Y., Wu, X., Andres, A., Wang, Z., Watrous, J., Molinolo, A. A., Mali, P., Harismendy, O., Jain, M., Wild, R., & Gutkind, J. S. (2024). A genome-wide CRISPR screen reveals that antagonism of glutamine metabolism sensitizes head and neck squamous cell carcinoma to ferroptotic cell death. *Cancer Letters*, *598*, 217089. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217089

Altman, B. J., Stine, Z. E., & Dang, C. V. (2016). From Krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, *16*(10), 619–634. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.71

Biancur, D. E., Paulo, J. A., Małachowska, B., Quiles Del Rey, M., Sousa, C. M., Wang, X., Sohn, A. S. W., Chu, G. C., Gygi, S. P., Harper, J. W., Fendler, W., Mancias, J. D., & Kimmelman, A. C. (2017). Compensatory metabolic networks in pancreatic cancers upon perturbation of glutamine metabolism. *Nature Communications*, *8*(1), 15965. https://doi.org/10.1038/ncomms15965

Cassago, A., Ferreira, A. P. S., Ferreira, I. M., Fornezari, C., Gomes, E. R. M., Greene, K. S., Pereira, H. M., Garratt, R. C., Dias, S. M. G., & Ambrosio, A. L. B. (2012). Mitochondrial localization and structure-based phosphate activation mechanism of glutaminase C with implications for cancer metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(4), 1092–1097. https://doi.org/10.1073/pnas.1112495109

Chakrabarti, G., Moore, Z. R., Luo, X., Ilcheva, M., Ali, A., Padanad, M., Zhou, Y., Xie, Y., Burma, S., Scaglioni, P. P., Cantley, L. C., DeBerardinis, R. J., Kimmelman, A. C., Lyssiotis, C. A., & Boothman, D. A. (2015). Targeting glutamine metabolism sensitizes pancreatic cancer to PARP-driven metabolic catastrophe induced by β-lapachone. *Cancer & Metabolism*, *3*(1), 12. https://doi.org/10.1186/s40170-015-0137-1

Cheng, T., Sudderth, J., Yang, C., Mullen, A. R., Jin, E. S., Matés, J. M., & DeBerardinis, R. J. (2011). Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(21), 8674–8679. https://doi.org/10.1073/pnas.1016627108

Choi, Y.-K., & Park, K.-G. (2018). Targeting glutamine metabolism for cancer treatment. *Biomolecules & Therapeutics*, *26*(1), 19–28. https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.178

Commisso, C., Davidson, S. M., Soydaner-Azeloglu, R. G., Parker, S. J., Kamphorst, J. J., Hackett, S., Grabocka, E., Nofal, M., Drebin, J. A., Thompson, C. B., Rabinowitz, J. D., Metallo, C. M., Vander Heiden, M. G., & Bar-Sagi, D. (2013). Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells. *Nature*, *497*(7451), 633–637. https://doi.org/10.1038/nature12138

DeLaBarre, B., Gross, S., Fang, C., Gao, Y., Jha, A., Jiang, F., Song, J., Wei, W., & Hurov, J. B. (2011). Full-length human glutaminase in complex with an allosteric inhibitor. *Biochemistry*, *50*(50), 10764–10770. https://doi.org/10.1021/bi201613d

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A.

M., Yang, W. S., Morrison, B., & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, *149*(5), 1060–1072. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042

Drosten, M., & Barbacid, M. (2025). The rapidly growing landscape of RAS inhibitors: From selective allele blockade to broad inhibition strategies. *Molecular Oncology*, *19*(11), 2991–2995. https://doi.org/10.1002/1878-0261.70149

Elgogary, A., Xu, Q., Poore, B., Alt, J., Zimmermann, S. C., Zhao, L., Fu, J., Chen, B., Xia, S., Liu, Y., Neisser, M., Nguyen, C., Lee, R., Park, J. K., Reyes, J., Hartung, T., Rojas, C., Rais, R., Tsukamoto, T., . . . Le, A. (2016). Combination therapy with BPTES nanoparticles and metformin targets the metabolic heterogeneity of pancreatic cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(36), E5328–E5336. https://doi.org/10.1073/pnas.1611406113

Galan-Cobo, A., Sitthideatphaiboon, P., Qu, X., Poteete, A., Pisegna, M. A., Tong, P., Chen, P.-H., Boroughs, L. K., Rodriguez, M. L. M., Zhang, W., Parlati, F., Wang, J., Gandhi, V., Skoulidis, F., DeBerardinis, R. J., Minna, J. D., & Heymach, J. V. (2019). LKB1 and KEAP1/NRF2 pathways cooperatively promote metabolic reprogramming with enhanced glutamine dependence in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Research*, *79*(13), 3251–3267. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3527

Gao, P., Tchernyshyov, I., Chang, T.-C., Lee, Y.-S., Kita, K., Ochi, T., Zeller, K. I., De Marzo, A. M., Van Eyk, J. E., Mendell, J. T., & Dang, C. V. (2009). c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and

glutamine metabolism. *Nature*, *458*(7239), 762–765. https://doi.org/10.1038/nature07823

Gross, M. I., Demo, S. D., Dennison, J. B., Chen, L., Chernov-Rogan, T., Goyal, B., Janes, J. R., Laidig, G. J., Lewis, E. R., Li, J., MacKinnon, A. L., Parlati, F., Rodriguez, M. L. M., Shwonek, P. J., Sjogren, E. B., Stanton, T. F., Wang, T., Yang, J., Zhao, F., & Bennett, M. K. (2014). Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, *13*(4), 890–901. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0870

Halama, A., & Suhre, K. (2022). Advancing cancer treatment by targeting glutamine metabolism—A roadmap. *Cancers*, *14*(3), 553. https://doi.org/10.3390/cancers14030553

Hanahan, D. (2026). Hallmarks of cancer—Then and now, and beyond. *Cell*, *189*(8), 2254–2277. https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.049

Harding, J. J., Telli, M., Munster, P., Voss, M. H., Infante, J. R., DeMichele, A., Dunphy, M., Le, M. H., Molineaux, C., Orford, K., Parlati, F., Whiting, S. H., Bennett, M. K., Tannir, N. M., & Meric-Bernstam, F. (2021). A phase I dose-escalation and expansion study of telaglenastat in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Clinical Cancer Research*, *27*(18), 4994–5003. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1204

Jacque, N., Ronchetti, A. M., Larrue, C., Meunier, G., Birsen, R., Willems, L., Saland, E., Decroocq, J., Maciel, T. T., Lambert, M., Poulain, L., Hospital, M. A., Sujobert, P., Joseph, L., Chapuis, N., Lacombe, C., Moura, I. C., Demo, S., Sarry, J. E., . . . Bouscary, D. (2015). Targeting glutaminolysis has

antileukemic activity in acute myeloid leukemia and synergizes with BCL-2 inhibition. *Blood*, *126*(11), 1346–1356. https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621870

Jin, L., Alesi, G. N., & Kang, S. (2016). Glutaminolysis as a target for cancer therapy. *Oncogene*, *35*(28), 3619–3625. https://doi.org/10.1038/onc.2015.447

Jin, L., Li, D., Alesi, G. N., Fan, J., Kang, H.-B., Lu, Z., Boggon, T. J., Jin, P., Yi, H., Wright, E. R., Duong, D., Seyfried, N. T., Egnatchik, R., DeBerardinis, R. J., Magliocca, K. R., He, C., Arellano, M. L., Khoury, H. J., Shin, D. M., . . . Kang, S. (2015). Glutamate dehydrogenase 1 signals through antioxidant glutathione peroxidase 1 to regulate redox homeostasis and tumor growth. *Cancer Cell*, *27*(2), 257–270. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.12.006

Koppula, P., Zhuang, L., & Gan, B. (2021). Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein & Cell*, *12*(8), 599–620. https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5

Krall, A. S., Xu, S., Graeber, T. G., Braas, D., & Christofk, H. R. (2016). Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor. *Nature Communications*, *7*(1), 11457. https://doi.org/10.1038/ncomms11457

Lampa, M., Arlt, H., He, T., Ospina, B., Reeves, J., Zhang, B., Murtie, J., Deng, G., Barberis, C., Hoffmann, D., Cheng, H., Pollard, J., Winter, C., Richon, V., Garcia-Escheverria, C., Adrian, F., Wiederschain, D., & Srinivasan, L. (2017). Glutaminase is essential for the growth of triple-negative breast cancer cells with a deregulated glutamine metabolism

pathway and its suppression synergizes with mTOR inhibition. *PLOS ONE*, *12*(9), e0185092. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185092

Lee, C.-H., Motzer, R., Emamekhoo, H., Matrana, M., Percent, I., Hsieh, J. J., Hussain, A., Vaishampayan, U., Liu, S., McCune, S., Patel, V., Shaheen, M., Bendell, J., Fan, A. C., Gartrell, B. A., Goodman, O. B., Nikolinakos, P. G., Kalebasty, A. R., Zakharia, Y., . . . Tannir, N. M. (2022). Telaglenastat plus everolimus in advanced renal cell carcinoma: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase II ENTRATA trial. *Clinical Cancer Research*, *28*(15), 3248–3255. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0061

Lei, G., Zhuang, L., & Gan, B. (2022). Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nature Reviews Cancer*, *22*(7), 381–396. https://doi.org/10.1038/s41568-022-00459-0

Leone, R. D., Zhao, L., Englert, J. M., Sun, I.-M., Oh, M.-H., Sun, I.-H., Arwood, M. L., Bettencourt, I. A., Patel, C. H., Wen, J., Tam, A., Blosser, R. L., Prchalova, E., Alt, J., Rais, R., Slusher, B. S., & Powell, J. D. (2019). Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion. *Science*, *366*(6468), 1013–1021. https://doi.org/10.1126/science.aav2588

Matés, J. M., Di Paola, F. J., Campos-Sandoval, J. A., Mazurek, S., & Márquez, J. (2020). Therapeutic targeting of glutaminolysis as an essential strategy to combat cancer. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *98*, 34–43. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.012

Mizrahi, J. D., Surana, R., Valle, J. W., & Shroff, R. T. (2020). Pancreatic cancer. *The Lancet*, *395*(10242), 2008–2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0

Mullen, A. R., Wheaton, W. W., Jin, E. S., Chen, P.-H., Sullivan, L. B., Cheng, T., Yang, Y., Linehan, W. M., Chandel, N. S., & DeBerardinis, R. J. (2012). Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature*, *481*(7381), 385–388. https://doi.org/10.1038/nature10642

Nicklin, P., Bergman, P., Zhang, B., Triantafellow, E., Wang, H., Nyfeler, B., Yang, H., Hild, M., Kung, C., Wilson, C., Myer, V. E., MacKeigan, J. P., Porter, J. A., Wang, Y. K., Cantley, L. C., Finan, P. M., & Murphy, L. O. (2009). Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell*, *136*(3), 521–534. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.044

Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*, *23*(1), 27–47. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006

Rais, R., Lemberg, K. M., Tenora, L., Arwood, M. L., Pal, A., Alt, J., Wu, Y., Lam, J., Aguilar, J. M. H., Zhao, L., Peters, D. E., Tallon, C., Pandey, R., Thomas, A. G., Dash, R. P., Seiwert, T., Majer, P., Leone, R. D., Powell, J. D., & Slusher, B. S. (2022). Discovery of DRP-104, a tumor-targeted metabolic inhibitor prodrug. *Science Advances*, *8*(46), eabq5925. https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5925

Robinson, M. M., McBryant, S. J., Tsukamoto, T., Rojas, C., Ferraris, D. V., Hamilton, S. K., Hansen, J. C., & Curthoys, N. P. (2007). Novel mechanism of inhibition of rat kidney-type glutaminase by bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-

thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide (BPTES). *Biochemical Journal*, *406*(3), 407–414. https://doi.org/10.1042/BJ20070039

Scalise, M., Pochini, L., Console, L., Losso, M. A., & Indiveri, C. (2018). The human SLC1A5 (ASCT2) amino acid transporter: From function to structure and role in cell biology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *6*, 96. https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00096

Singleton, D. C., Dechaume, A.-L., Murray, P. M., Katt, W. P., Baguley, B. C., & Leung, E. Y. (2020). Pyruvate anaplerosis is a mechanism of resistance to pharmacological glutaminase inhibition in triple-receptor negative breast cancer. *BMC Cancer*, *20*(1), 470. https://doi.org/10.1186/s12885-020-06885-3

Son, J., Lyssiotis, C. A., Ying, H., Wang, X., Hua, S., Ligorio, M., Perera, R. M., Ferrone, C. R., Mullarky, E., Shyh-Chang, N., Kang, Y., Fleming, J. B., Bardeesy, N., Asara, J. M., Haigis, M. C., DePinho, R. A., Cantley, L. C., & Kimmelman, A. C. (2013). Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature*, *496*(7443), 101–105. https://doi.org/10.1038/nature12040

Stockwell, B. R. (2022). Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, *185*(14), 2401–2421. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003

Sung, H., Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2026). Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA:*

A Cancer Journal for Clinicians, *76*(4), e70090. https://doi.org/10.3322/caac.70090

Tanaka, K., Sasayama, T., Irino, Y., Takata, K., Nagashima, H., Satoh, N., Kyotani, K., Mizowaki, T., Imahori, T., Ejima, Y., Masui, K., Gini, B., Yang, H., Hosoda, K., Sasaki, R., Mischel, P. S., & Kohmura, E. (2015). Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment. *Journal of Clinical Investigation*, *125*(4), 1591–1602. https://doi.org/10.1172/JCI78239

Tannir, N. M., Agarwal, N., Porta, C., Lawrence, N. J., Motzer, R., McGregor, B., Lee, R. J., Jain, R. K., Davis, N., Appleman, L. J., Goodman, O., Stadler, W. M., Gandhi, S., Geynisman, D. M., Iacovelli, R., Mellado, B., Sepúlveda Sánchez, J. M., Figlin, R., Powles, T., . . . Escudier, B. (2022). Efficacy and safety of telaglenastat plus cabozantinib vs placebo plus cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma: The CANTATA randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, *8*(10), 1411–1418. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3511

Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, *324*(5930), 1029–1033. https://doi.org/10.1126/science.1160809

Wang, J.-B., Erickson, J. W., Fuji, R., Ramachandran, S., Gao, P., Dinavahi, R., Wilson, K. F., Ambrosio, A. L. B., Dias, S. M. G., Dang, C. V., & Cerione, R. A. (2010). Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell*, *18*(3), 207–219. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.08.009

Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science*, *123*(3191), 309–314. https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309

Yang, L., Venneti, S., & Nagrath, D. (2017). Glutaminolysis: A hallmark of cancer metabolism. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *19*(1), 163–194. https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044546

Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., Cheah, J. H., Clemons, P. A., Shamji, A. F., Clish, C. B., Brown, L. M., Girotti, A. W., Cornish, V. W., Schreiber, S. L., & Stockwell, B. R. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, *156*(1–2), 317–331. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010

BÖLÜM 2

FANTOM hCG: GEBELİK DIŞI POZİTİF β-hCG SONUÇLARININ BİYOKİMYASAL TEMELLERİ, İMMÜNOASSAY İNTERFERANSLARI VE TANISAL YAKLAŞIM

EMİNE EMSAL DURUSOY[1]
NURULLAH AY[2]

Giriş

İnsan koryonik gonadotropininin (hCG) ölçümü obstetrik pratiğin en yaygın biyokimyasal incelemelerinden biridir. hCG'nin implantasyonu takiben erken gebelik döneminde yükselmeye başlaması, serumda kantitatif olarak ölçülebilmesi ve idrarda saptanabilmesi, bu hormonu gebeliğin erken tanısında ve gebelik sürecinin izlenmesinde klinik açıdan önemli bir biyokimyasal belirteç hâline getirmektedir. Bununla birlikte hCG, yalnızca gebeliği işaret eden tek biçimli bir molekül değildir. Farklı hücrelerden salınan, farklı glikozilasyon örüntüleri taşıyan veya parçalanmış çeşitli hCG formları kan ve idrarda bulunabilir.

[1] Op. Dr., Mudanya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Medicalpark Hastanesi Bursa, Kadın Hastalıklarıu ve Doğum, ORCID: 0009-0003-9077-4906
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Mudanya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Medicalpark Hastanesi Bursa, Tıbbi Biyokimya, ORCID: 0000-0002-0122-5725

Kullanılan immünoassay yöntemlerinin bu formları farklı derecede tanıması, klinikte önemli yöntemler arası uyuşmazlıklara yol açabilir. (Oyatogun et al., 2021; Stenman et al., 2006; Whittington et al., 2010)

Gebelik düşünülmeyen bir hastada, özellikle düşük düzeyde ve süreklilik gösteren serum hCG pozitifliği klinisyeni ektopik gebelik, gestasyonel trofoblastik neoplazi ya da malignite yönünden araştırmaya sevk edebilir. Oysa analitik interferans, fizyolojik hipofizer üretim veya diğer iyi huylu nedenler benzer laboratuvar örüntüleriyle karşımıza çıkabilir. Sorunun önemi yanlış tanının ötesindedir: olgu serilerinde yalancı pozitif hCG sonuçlarının gereksiz kemoterapi ve cerrahi uygulamalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Bolstad et al., 2013; Braunstein, 2002; Rotmensch & Cole, 2000)

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından Şubat 2026'da yayımlanan 11 numaralı Klinik Uzlaşı Belgesi, 2002 tarihli Komite Görüşü'nün yerini alarak gebelik ve jinekolojik malignitelerin dışlandığı olgularda persistan hCG yüksekliğinin değerlendirilmesine yönelik güncel, sistematik ve kanıta dayalı bir yaklaşım ortaya koymuştur. Bu uzlaşı belgesinde, özellikle "fantom hCG" kavramının analitik özgüllüğü vurgulanmış; heterofil antikorlar başta olmak üzere immünoassay interferanslarından kaynaklanan yalancı pozitif sonuçlar ile hipofizer hCG sekresyonu, ailesel hCG sendromu ve diğer gebelik dışı biyolojik nedenlere bağlı gerçek hCG yüksekliği arasında belirgin bir ayrım yapılmıştır. Böylece persistan hCG pozitifliğinin değerlendirilmesinde analitik interferansların sistematik olarak araştırılması, alternatif ölçüm yöntemleriyle sonuçların doğrulanması ve gereksiz tanısal veya terapötik girişimlerin önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2002, 2026).

hCG'nin moleküler yapısı, sentezi ve biyolojik etkileri

Alt birimler ve glikozilasyon

hCG, birbirine kovalent olmayan etkileşimlerle bağlanan α ve β alt birimlerinden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. α alt birimi LH, FSH ve TSH ile büyük ölçüde ortak yapısal özellikler taşırken β alt birimi özgüllüğü belirler. Bununla birlikte hCGβ ile LHβ arasında belirgin dizi benzerliği bulunmaktadır; hCGβ'nin C-terminal peptit bölgesi, hCG'nin LH'den analitik olarak ayrılmasında önemlidir. Bu moleküler özellikler, ticari testlerde hedeflenen epitopların seçimini ve istenmeyen çapraz tepkimeleri etkiler. (Fournier et al., 2015; Oyatogun et al., 2021; Stenman et al., 2006)

hCG'nin N- ve O-bağlı karbonhidrat zincirleri molekülün biyolojik davranışını, serumda kalışını, reseptör etkileşimlerini ve bazı antikorlarla tanınmasını etkiler. Glikozilasyondaki farklılıklar tek bir hormonun farklı fizyolojik ve patolojik bağlamlarda değişik moleküler formlar halinde görülmesini sağlar. Bu nedenle "total hCG", "intakt hCG" ve "serbest β-hCG" ifadeleri özdeş analitler değildir; laboratuvar raporunda kullanılan yöntemin gerçekte hangi formları saptadığı belirleyicidir. (Cole, 2010; Fournier et al., 2015; Stenman et al., 2006)

Gebelikte üretim ve fizyolojik rol

Erken implantasyon döneminde primitif ve ekstravillöz trofoblastların ürettiği hiperglikozile hCG, trofoblast proliferasyonu ve invazyonu ile ilişkilidir. Plasental gelişim ilerledikçe sinsityotrofoblast kaynaklı intakt hCG öne çıkar. İntakt hCG, LH/hCG reseptörü üzerinden korpus luteumun progesteron sentezini sürdürmesini destekler. Gebelikte serum konsantrasyonları başlangıçta hızla yükselse de tek bir hCG değerinden gebeliğin yerleşimi ya da viabilitesi güvenle çıkarılamaz. Dinamik değişimin ve ultrasonografinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. (American

College of Obstetricians and Gynecologists, 2018; Nwabuobi et al., 2017; Oyatogun et al., 2021)

Gebelik dışı gerçek hCG üretimi

Gonadotrop hücrelerden kaynaklanan düşük düzey hipofizer hCG salınımı, özellikle perimenopoz ve menopoz döneminde fizyolojik olabilir. Ayrıca bazı trofoblastik neoplaziler, germ hücreli tümörler ve nadiren trofoblast dışı maligniteler hCG veya serbest β-alt birimini üretebilir. Dolayısıyla ölçümde gerçek hCG varlığı mutlaka gebelik anlamına gelmediği gibi, her gebelik dışı hCG artışını "fantom" olarak adlandırmak da doğru değildir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; El Hage & Hatipoglu, 2021; Stenman et al., 2004)

hCG'nin moleküler varyantları ve analitik önemi

Klinik laboratuvarların kullandığı testler hCG moleküler heterojenliğinden farklı biçimde etkilenir. WHO referans reaktiflerinin geliştirilmesi ölçüm standardizasyonu için önemli bir adım olmakla birlikte, ticari sistemlerin tüm varyantları eşmolar düzeyde tanıdığı varsayılamaz. Sturgeon ve çalışma arkadaşları ile Whittington ve arkadaşlarının yöntem karşılaştırmaları, izoform tanınmasında belirgin farklılıklar bulunduğunu göstermiştir. (Sturgeon et al., 2009; Sturgeon & Ellis, 2007; Whittington et al., 2010)

Tablo 1. Başlıca hCG formları, kaynakları ve laboratuvar açısından önemleri.

Moleküler form	**Başlıca kaynak / bağlam**	**Ölçümsel ve klinik önem**
İntakt heterodimerik hCG	Sinsityotrofoblast; bazı trofoblastik hastalıklar	Gebelik izleminde temel form; yöntemlerin antikor kombinasyonları farklıdır.

Moleküler form	Başlıca kaynak / bağlam	Ölçümsel ve klinik önem
Hiperglikozile hCG (hCG-H)	Erken implantasyon, invaziv trofoblast	Erken gebelik ve aktif trofoblastik süreçlerde önemlidir; rutin total hCG testlerinde kapsama değişebilir.
Serbest β-hCG	Trofoblastik dokular; bazı germ hücreli ve non-trofoblastik tümörler	Onkolojik bağlamda ayrı tayin gerekebilir; total hCG ile eşdeğer değildir.
Nicked hCG / nicked serbest β	Proteolitik olarak değişmiş formlar	Epitop kaybı ve yöntemler arası farklara yol açabilir.
β-core fragment (hCGβcf)	Başlıca idrarda hCG metabolizmasının ürünü	Bazı idrar testlerinde yalancı negatifliğe veya değişken tanınmaya neden olabilir.
Sülfatlanmış / hipofizer hCG	Hipofiz gonadotrop hücreleri	Özellikle menopoza yakın dönem ve menopozda düşük düzey gerçek pozitiflik.
Modifiye C-terminal yapılı hCG	Nadir ailesel hCG sendromu	Bazı testlerde saptanır, bazılarında saptanmaz; ayırıcı tanıda alternatif yöntem önemlidir.

Kaynak: (Stenman et al., 2006).

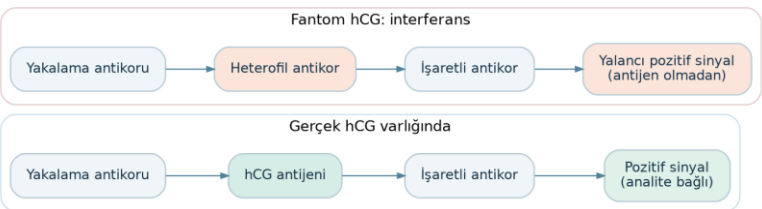
İdrarda hCGβ-core fragment düzeyinin yüksek olması, bazı lateral akış testlerinde beklenmedik yalancı negatif sonuçlar verebilir. Bu durum heterofil antikorların serumdaki yalancı pozitif etkisinden farklı bir mekanizmadır. Böylece eş zamanlı serum ve idrar testlerinin uyumsuzluğu, tek başına ve test duyarlılığından bağımsız olarak yorumlanmamalıdır. (Gnoth & Johnson, 2014; Gronowski et al., 2009; Koczula & Gallotta, 2016)

Serum ve idrarda hCG ölçüm yöntemleri

İki bölgeli immünometrik analizler

Otomatize serum hCG testlerinin çoğu iki bölgeli (sandwich) immünoassay ilkesini kullanır. Yüzeye bağlı yakalama antikoru hCG'nin bir epitopunu, işaretli ikinci antikor başka bir epitopunu tanır. Oluşan kompleksin ölçülen sinyali belirli analitik aralıkta hCG konsantrasyonuyla ilişkili olacak biçimde kalibre edilir. Bu tasarım yüksek analitik duyarlılık sağlasa da immünoglobulin kaynaklı interferanslara açıktır. Ölçüm platformlarının farklı antikor çiftleri, blokaj bileşenleri, kalibratörleri ve varyant özgüllükleri vardır. (Bolstad et al., 2013; Ghazal et al., 2022; Oyatogun et al., 2021)

Şekil 1. Sandwich hCG immünoassayinde gerçek pozitif sinyal ve antijen olmaksızın heterofil antikor aracılı yalancı pozitif sinyalin özgün şematik karşılaştırması.



Kaynak: Oyatogun et al. (2021) ve Ghazal et al. (2022).

İdrar testleri ve analitik sınırlılıklar

İdrar gebelik testleri çoğunlukla lateral akış immünokromatografik yöntemlere dayanır; bazı laboratuvarlarda kantitatif idrar ölçümleri de kullanılabilir. İdrar hCG'si numune konsantrasyonundan, sıvı alımından, örnekleme zamanından, test eşiğinden ve tespit edilen hCG varyantlarından etkilenir. Serumda saptanabilir düzeyde hCG bulunmasına karşın düşük serum konsantrasyonlarında idrar testi negatif kalabilir. Bu nedenle "idrar negatif" sonucu, analitik eşik ve numune koşulları belirtilmeden

“serum sonuçları kesinlikle yanlıştır” şeklinde yorumlanmamalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Gnoth & Johnson, 2014; Gronowski et al., 2009)

ACOG’un 2026 uzlaşısında, serum hCG düzeyi 50 mIU/mL’nin üzerindeyken eş zamanlı idrar hCG ölçümü yapılması önerilmektedir. Serumda pozitiflik saptanmasına karşın idrar sonucunun negatif olması, heterofil antikor interferansını güçlü biçimde düşündürür. Yine de bu bulgu yorumlanırken idrarın seyrelmiş olması, testin duyarlılığı ve saptayabildiği hCG formları dikkate alınmalıdır. Serum ve idrar sonuçları arasındaki uyumsuzluk bu etkenlerle açıklanamıyorsa, aynı örneğin farklı bir platformda ölçülmesi, seri dilüsyon ve heterofil antikor blokajı ile inceleme sürdürülmelidir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Gronowski et al., 2009; Jara-Aguirre et al., 2019)

Sonuçların standardizasyonu ve izlemde yöntem sürekliliği

hCG birimleri raporlarda genellikle mIU/mL veya IU/L olarak yer alır; sayısal olarak 1 mIU/mL = 1 IU/L’dir. Bununla birlikte aynı birimin kullanılması yöntemlerin farklı izoformlara karşı eşdeğer yanıt verdiğini göstermez. Kanser veya trofoblastik hastalık izlemlerinde trendlerin mümkün olduğunca aynı platformda değerlendirilmesi, platform değişikliğinin laboratuvar tarafından kayda alınması ve gerektiğinde paralel ölçüm yapılması önerilir. İki yöntemdeki farklılık, ancak yöntem özgüllüğü ve klinik bağlam ışığında yorumlanabilir. (Ngan et al., 2025; Sturgeon et al., 2009; Whittington et al., 2010)

Fantom hCG: Tanım ve immünoassay interferans mekanizmaları

Kavramsal sınırlar

Fantom hCG, "gebelik olmadan pozitif hCG" ifadesinin genel eş anlamlısı değildir. Dar ve doğru kullanımda; ölçümde gerçekte bulunmayan veya bildirilen düzeyi yansıtmayan hCG varlığının, çoğunlukla endojen antikorların analiz reaktifleriyle etkileşmesi sonucunda yalancı pozitif raporlanmasıdır. Gerçek hipofizer hCG, renal klirens azalması veya tümör kaynaklı hCG pozitifliği analitik fantom hCG tanımına sokulmamalıdır. 2026 ACOG uzlaşısı, analitik yalancı pozitiflik ile gebelik dışı gerçek hCG yüksekliğini ayrı ayırıcı tanı başlıkları altında değerlendirmektedir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Oyatogun et al., 2021)

Heterofil antikorlar ve HAMA

Heterofil antikorlar farklı hayvan kaynaklı immünoglobulinlerle zayıf veya polispesifik etkileşim gösterebilen insan antikorlarıdır. İnsan anti-hayvan antikorları (human anti-animal antibodies, HAAA), kimi zaman belirli tür antijenlerine daha özgül ve güçlü bağlanma gösterir; en iyi bilinen örnek insan anti-fare antikorudur (HAMA). Antikorların kaynağı klinik öyküyle bazen ilişkilendirilebilir; ancak bir hastada belirgin temas öyküsünün bulunmaması interferansı dışlamaz. (Bolstad et al., 2013; Kricka, 1999; Tate & Ward, 2004)

İki bölgeli analizlerde interferan antikorlar yakalama ve işaretleme antikorlarını analit yokken birbirine bağlayarak ölçüm sinyali meydana getirebilir. Bu, pozitif yönde analitik sapmanın klasik mekanizmasıdır. Daha seyrek olarak bağlanma bölgelerinin engellenmesiyle yalancı düşük veya negatif ölçümler de oluşabilir. İnterferans derecesi antikor konsantrasyonuna, afiniteye, kullanılan testin antikor çiftine, matris bileşenlerine ve üreticinin blokaj

önlemlerine bağlıdır. (Bolstad et al., 2013; Ghazal et al., 2022; Kricka, 1999)

Diğer analitik girişimler

Romatoid faktör, anti-analit antikorları, heterojen serum proteinleri, belirgin hemoliz/lipemi/ikter ve yöntem tasarımına özgü girişimler de sonuçları etkileyebilir. Çok yüksek analit miktarlarında ortaya çıkabilen yüksek doz "hook" etkisi bazı sandwich testlerde beklenmedik düşük ölçümlere yol açarken, bazı idrar testlerinde hCGβcf fazlalığı yalancı negatifliğe neden olabilir. Bu mekanizmalar fantom hCG ile karıştırılmamalıdır. (Ghazal et al., 2022; Gronowski et al., 2009; Tate & Ward, 2004)

Biyotin-streptavidin bileşenini kullanan duyarlı immünoassaylerde yüksek doz biyotin alımı yöntem ve analiz formatına göre pozitif veya negatif sapmaya neden olabilir. Sandwich testlerde tipik etki yalancı düşük sonuç olmakla birlikte, bu genelleme belirli bir hCG sistemi için kit dokümanı incelenmeden uygulanmamalıdır. Biyotin ancak yöntem gerçekten biyotin-streptavidin mimarisi kullanıyorsa hedefli interferans değerlendirmesinin parçasıdır. (Ghazal et al., 2022; Li et al., 2017; U.S. Food and Drug Administration, 2020)

Neden tek interferans testi yeterli değildir?

Seri dilüsyonda beklenen doğrusal yanıtın elde edilememesi veya heterofil antikor blokajından sonra hCG düzeyinin belirgin düşmesi, interferans olasılığını destekler. Ancak bazı interferan antikorlar dilüsyon sırasında doğrusal yanıt verebilir; blokaj reaktifleri de her antikorun etkisini gideremeyebilir. Jara-Aguirre ve arkadaşlarının 2019 tarihli çalışmasında, seçilmiş hCG interferansı olgularının bir bölümünde blokajın yeterli olmadığı ve farklı platformlarda ölçüm ile seri dilüsyonun birlikte değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca testler, hCG varyantlarını farklı düzeylerde tanıdığından yöntemler arasında belirgin sonuç farkları

görülebilir. Bu nedenle tek bir incelemeye dayanmak yerine, elde edilen bulgular birlikte yorumlanmalıdır. (Bolstad et al., 2013; Ghazal et al., 2022; Jara-Aguirre et al., 2019)

Gebelik dışında gerçek hCG yüksekliğinin nedenleri

Hipofiz kaynaklı hCG ve gonadal yetersizlik

Perimenopoz ve menopoz dönemlerinde östrojenin negatif geri bildirim etkisi azalır. Buna bağlı olarak gonadotropin salınımı artarken bazı kadınlarda düşük düzeyde hipofizer hCG üretimi de görülebilir. Serum hCG düzeyinin düşük ve kararlı seyretmesine FSH ve LH yüksekliğinin eşlik etmesi, hipofizer kaynağı düşündürür. ACOG'un 2026 uzlaşısı ve Cleveland Clinic yaklaşımına göre, menopozal bir hastada hCG <14 IU/L ve FSH ≥40 IU/L bulunması, klinik durum da uyumluysa ileri inceleme gerektirmeyebilir. Bu sınırlar yaş, menopoz durumu, ölçüm yöntemi ve gebelik olasılığı dikkate alınarak kullanılmalı; üreme çağındaki hastalara doğrudan uygulanmamalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; El Hage & Hatipoglu, 2021)

Hipofizer kaynaktan kuşkulanılan seçilmiş olgularda, östrojen içeren tedavi sonrasında hCG'nin baskılanması tanıyı destekleyebilir. Ancak bu uygulama öncesinde hormon tedavisine engel bir durum bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir. Tedaviye yalnızca laboratuvar sonucuna dayanılarak başlanmamalı; kullanılacak şema ve süre, tek bir standart uygulama varsayılmadan, ilgili uzman tarafından hastanın klinik özelliklerine göre belirlenmelidir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; El Hage & Hatipoglu, 2021)

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Böbrek fonksiyonlarındaki azalma, hCG'nin dolaşımdan uzaklaştırılmasını etkileyerek serum düzeyinde hafif yükselmeye katkıda bulunabilir. Bu etki, ileri yaştaki ve hipofizer hCG

üretiminin de söz konusu olabileceği hastalarda özellikle dikkate alınmalıdır. Azimi ve arkadaşları, 40 yaş üzerindeki kadınlarda böbrek fonksiyonlarının azalması ile düşük düzeyde hCG yüksekliği arasında ilişki bildirmiştir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğunun bulunması gebeliği ya da maligniteyi dışlamaz. Sonuçlar, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), hastanın yaşı ve klinik bulgularıyla birlikte yorumlanmalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Azimi et al., 2021)

Ekzojen hCG kullanımı ve ailesel hCG sendromu

Ovülasyonu tetiklemek için uygulanan hCG preparatları, son dozdan sonra bir süre serum ve idrarda saptanabilir. Bu nedenle hastanın infertilite tedavileri yanında destek ürünü veya performans artırma amacıyla kullandığı preparatlar da sorgulanmalıdır. Ailesel hCG sendromunda ise biyolojik olarak inaktif ya da yapısal farklılık gösteren hCG ile ilişkili formlar, aynı ailenin birden fazla üyesinde kalıcı olarak bulunabilir. Farklı test yöntemleriyle elde edilen sonuçların uyuşmaması ve benzer bulguların aile üyelerinde de görülmesi, bu nadir durumun tanınmasına yardımcı olur. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Cole, 2012; Oyatogun et al., 2021)

Gestasyonel trofoblastik hastalık ve sessiz hastalık

Molar gebelik ve gestasyonel trofoblastik neoplazilerde hCG, tanının yanı sıra tedavi yanıtının izlenmesinde de kullanılır. Önceki bir gebelik veya trofoblastik hastalık tedavisi sonrasında hCG'nin düşük ve görece kararlı düzeylerde kalması, sessiz (quiescent) trofoblastik hastalık yönünden izlem gerektirebilir. Ancak tek bir düşük pozitif sonuç bu tanıyı koydurmaz. Önce gebelik, analitik interferans ve diğer gerçek hCG kaynakları araştırılmalıdır. FIGO'nun 2025 güncellemesinde, trofoblastik neoplazi izleminde farklı hCG formlarını saptayabilen testlerin kullanılması ve beklenmedik düşük pozitif sonuçların gerektiğinde

idrar testi ya da alternatif bir ölçüm yöntemiyle doğrulanması önerilmektedir. (Cole & Khanlian, 2004; Ngan et al., 2025; Oyatogun et al., 2021)

Trofoblastik hastalıkta hCG'nin zaman içindeki değişimi; klinik bulgular, histopatoloji ve gerektiğinde görüntüleme sonuçlarıyla birlikte değerlendirilir. hCG seyrinin veya hastanın belirtilerinin aktif maligniteyi düşündürdüğü durumlarda, incelemenin yalnızca analitik interferans olasılığıyla sınırlandırılması tanıyı geciktirebilir. Doğrulama çalışmalarının, gerçek hastalığın tanınmasını sağlarken yalancı pozitif sonuçlara bağlı gereksiz tedavileri de önlemesi beklenir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Cole & Khanlian, 2004; Ngan et al., 2025)

Trofoblast dışı maligniteler ve serbest β-hCG

Bazı trofoblast dışı malignitelerde özellikle serbest β-hCG alt birimi üretilebilir. Bu olgularda total hCG ve serbest β-hCG testlerinin aynı moleküler yapıları ölçmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Meme, akciğer, böbrek ve gastrointestinal sistem malignileri, hCG üretimi açısından ayırıcı tanıda ele alınan hastalıklar arasındadır. Ancak yalnızca hCG düzeyine bakılarak belirli bir organa yönelik tarama başlatılması uygun değildir. Diğer nedenlerle açıklanamayan ve yükselmeyi sürdüren hCG düzeylerinde, hastanın öyküsü ve klinik bulguları doğrultusunda onkolojik inceleme planlanmalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Oyatogun et al., 2021; Stenman et al., 2004)

Ürolojik girişimler ve diğer nadir durumlar

ACOG'un 2026 uzlaşısında, mesanenin bağırsak segmenti kullanılarak büyütüldüğü enterosistoplasti sonrasında, özellikle idrarda beklenmedik hCG pozitifliği görülebileceği belirtilmektedir. Açıklanamayan bir idrar hCG pozitifliği araştırılırken geçirilmiş

ürolojik girişimlerin sorgulanması, bu nadir durumun fark edilmesini sağlayabilir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Vasquez et al., 2022)

Tablo 2. Gebelik dışı hCG pozitifliğinde temel ayırıcı tanı yaklaşımı.

Olası neden	Serum/idrar örüntüsü	Doğrulamada öncelik
Fantom hCG (antikor interferansı)	Serum pozitif; idrar sıklıkla negatif; yöntemler arasında fark olabilir	Alternatif platform, seri dilüsyon, uygun blokaj; test eşiklerini sorgula
Hipofizer gerçek hCG	Düşük ve stabil hCG; FSH/LH sıklıkla yüksek	Yaş, menopoz durumu, FSH; seçilmiş olguda klinik baskılama testi
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Hafif serum artışı; idrar ölçümü güvenilir olmayabilir	eGFR, yaş ve laboratuvar yöntemi
Ekzojen hCG	Serum ve/veya idrarda gerçek hCG; uygulama öyküsü	İlaç/tedavi öyküsü ve seri değerler
Ailesel hCG sendromu	Kalıcı, yönteme bağlı farklı pozitiflik	Aile öyküsü, alternatif test, referans laboratuvar
GTD / GTN ve quiescent GTD	Dinamik artış veya görece stabil düşük artış; bağlam belirleyici	Önce interferansı dışla; öykü, seri hCG ve uzman izlem
Trofoblast dışı tümör	Değişken düzey; bazen serbest β-hCG ağırlıklı	Serbest β-hCG, klinik şüpheye uygun görüntüleme/onkoloji

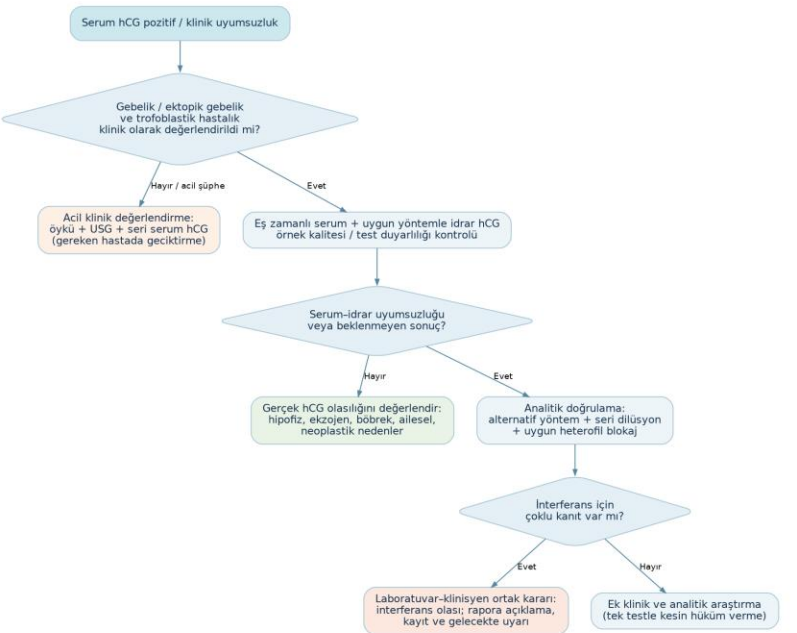
Kaynak: (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026).

Fantom hCG şüphesinde aşamalı tanısal algoritma

Açıklanamayan hCG pozitifliğinde doğru sıra yaşamsaldır. Karın ağrısı, kanama, hemodinamik bozulma, ektopik gebelik riski veya yakın gebelik öyküsü varsa laboratuvar interferans araştırması acil gebelik değerlendirmesini geciktirmemelidir. Gebelik ve trofoblastik süreçler klinik olarak değerlendirilirken serum sonuçlarının yönteme bağlı olabileceği de akılda tutulmalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018;

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Ngan et al., 2025)

Şekil 2. Gebelik dışı veya klinikle uyumsuz pozitif serum hCG sonucuna özgün çok basamaklı yaklaşım.



Kaynak: Oyatogun et al. (2021), ACOG (2026) ve Ngan et al. (2025).

Klinik bilgiler ve preanalitik kontrol

Laboratuvar uzmanı değerlendirmeye hasta kimliği, örnek tipi, önceki hCG kayıtları, örnek toplama zamanı, antikoagülan ve tüp uygunluğu, numune saklama koşulları, cihaz uyarıları, kalite kontrol ve yeniden ölçüm sonuçlarını doğrulayarak başlamalıdır. Gebelik olasılığı, son gebelik/düşük, infertilite tedavisi, menopoz, cerrahi girişimler, böbrek hastalığı ve kullanılmış biyolojik ilaçlar/hayvan maruziyeti gibi bilgiler analitik yorumun parçasıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002;

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Ghazal et al., 2022)

Eş zamanlı serum ve idrar değerlendirmesi

Aynı klinik zaman diliminde alınan serum ve idrar örneklerinin uygun yöntemlerle analizi, heterofil antikor interferansı için değerli bir başlangıç testidir. Serumda belirgin pozitiflik bulunmasına karşın iyi konsantre idrarda yeterli duyarlılığa sahip testin negatif olması interferans şüphesini artırır. Ancak düşük düzey serum hCG, idrarın dilüe olması, erken gebelik, idrarın tespit edilemeyen hCG varyantlarını içermesi veya testin kendine özgü sınırlılıkları yorumda hesaba katılmalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Gronowski et al., 2009; Oyatogun et al., 2021)

Alternatif analiz yöntemi

Önceki ölçümle aynı örneğin, farklı antikor epitopları ve mümkünse farklı platform mimarisi kullanan başka bir sistemde yeniden ölçülmesi güçlü bir doğrulama basamağıdır. Başka cihazda daha düşük veya negatif sonuç bulunması interferansı düşündürür; ancak platformların farklı hCG varyantlarını eşit tanımaması nedeniyle küçük veya orta büyüklükteki farklar tek başına tanı koydurmaz. Örnekler arası zamanda gerçek biyolojik değişimin etkisini dışlamak için mümkünse aynı aliquot kullanılmalıdır. (Jara-Aguirre et al., 2019; Sturgeon et al., 2009; Whittington et al., 2010)

Seri dilüsyon ve paralellik incelemesi

Seri dilüsyon ile, örnek seyreltildiğinde ölçülen hCG konsantrasyonunun beklenen oranda azalıp azalmadığı incelenir. Başlangıç değeri 80 mIU/mL olan bir serum örneğinde, 1:2 dilüsyon sonrası yaklaşık 40 mIU/mL, 1:5 sonrası 16 mIU/mL ve 1:10 sonrası 8 mIU/mL ham cihaz okuması beklenir. Bunlar teorik değerlerdir; örnek matrisi, ölçüm belirsizliği ve yöntemin sınırları nedeniyle

ölçülen değerlerin bunlarla tam olarak örtüşmesi beklenmez. Geri kazanım yüzdesi, [(dilüe örneğin ham sonucu × dilüsyon faktörü) / başlangıç sonucu] × 100 formülüyle hesaplanır. (Jara-Aguirre et al., 2019; Oyatogun et al., 2021; Tate & Ward, 2004)

Oyatogun ve arkadaşlarının 2021 tarihli derlemesinde, doğrusal geri kazanım için %80–120 aralığı örnek olarak kullanılmıştır. Bu aralık, bütün platformlarda geçerli ve doğrulanmış bir kabul sınırı olarak alınmamalıdır. Dilüsyon, üreticinin uygun gördüğü dilüentle, yöntemin analitik ölçüm aralığı içinde ve laboratuvarın doğruladığı koşullarda yapılmalıdır. Seyreltme sonrasında alt ölçüm sınırına yaklaşan sonuçlarla güvenilir bir geri kazanım hesabı yapılamayabilir. Ayrıca doğrusal yanıt alınması, interferans olasılığını tümüyle ortadan kaldırmaz. (Ghazal et al., 2022; Jara-Aguirre et al., 2019; Oyatogun et al., 2021)

Heterofil antikor blokajı ve diğer tamamlayıcı testler

Heterofil antikor blokajında kullanılan reaktifler, örnekteki olası interferan antikorların etkisini azaltmayı amaçlar. Aynı örnek blokaj öncesinde ve sonrasında ölçülerek sonuçlar karşılaştırılır. hCG düzeyindeki belirgin düşüş interferansı desteklese de blokajın yetersiz kalabileceği veya işlemin örnek matrisini değiştirebileceği hesaba katılmalıdır. Sonucun açıklanamadığı karmaşık olgularda, referans laboratuvar desteğiyle immünoglobulin uzaklaştırma ya da başka doğrulama yöntemleri değerlendirilebilir. (Bolstad et al., 2013; Ghazal et al., 2022; Jara-Aguirre et al., 2019)

Bulguların birlikte değerlendirilmesi ve raporlama

Heterofil antikor interferansına ilişkin son karar; klinik uyumsuzluk, serum ve idrar karşılaştırması, alternatif yöntem, dilüsyon ve blokaj çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanmalıdır. Bir incelemenin interferansı desteklememesi, diğer bulguları geçersiz kılmaz ve gerçek hCG yüksekliğinin nedenlerini araştırma gereğini ortadan kaldırmaz. İnterferansın güçlü biçimde

desteklendiği olgularda, bulguların sağlık kayıtlarına eklenmesi daha sonraki başvurularda aynı sonucun yeniden yanlış yorumlanmasını önleyebilir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Jara-Aguirre et al., 2019)

Klinik biyokimya laboratuvarında doğrulama süreci

İnterferans araştırmasının laboratuvarda yazılı bir talimatla yürütülmesi, benzer olguların tutarlı biçimde değerlendirilmesini sağlar. İncelemeye, laboratuvar bilgi sistemindeki önceki hCG sonuçları ile kalibrasyon ve iç kalite kontrol kayıtları gözden geçirilerek başlanır; mevcut örneğin hemoliz, lipemi ve ikter durumu da kontrol edilir. Klinisyenle görüşülerek gebelik olasılığı ve değerlendirmenin aciliyeti belirlendikten sonra, mümkünse eş zamanlı serum ve idrar ölçümü ile alternatif platformda analiz planlanır. Uygun dilüent kullanılarak seri dilüsyon yapılır ve gerekli olgularda heterofil antikor blokajına başvurulur. Elde edilen sonuçlar, sorumlu tıbbi biyokimya uzmanının değerlendirmesiyle raporlanır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Ghazal et al., 2022; Jara-Aguirre et al., 2019)

Klinik değerlendirmede öncelikler ve laboratuvarla iletişim

Kalıcı hCG pozitifliği nedeniyle laboratuvara danışıldığında, önce gebelik veya ektopik gebelikle ilişkili acil bir bulgunun bulunup bulunmadığı öğrenilmelidir. Son gebelik ya da düşük, yardımcı üreme uygulamaları ve trofoblastik hastalık öyküsü de sorgulanır. Önceki hCG değerlerinin hangi yöntemle ölçüldüğü ve zaman içinde nasıl değiştiği, incelemenin yönünü belirleyen diğer bilgilerdir. Bu bilgilerin standart bir danışma veya uyarı sistemiyle paylaşılması klinik ekipler arasındaki iletişimi kolaylaştırabilir. Klinik öykü ve doğrulama bulguları yeterince değerlendirilmeden sonucun yalancı pozitif olarak bildirilmesi ise hatalı bir güven duygusuna yol açabilir. (American College of Obstetricians and

Gynecologists, 2002; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026)

Üreme çağındaki bir hastada alt karın ağrısı ve vajinal kanama varsa, hCG sonucunda interferanstan kuşkulanılması acil kadın hastalıkları ve doğum değerlendirmesini veya gerekli ultrasonografiyi geciktirmemelidir. Öte yandan, yakınması olmayan bir hastada aylar boyunca çok az değişen düşük hCG düzeyi de tek başına malignite göstergesi kabul edilmemelidir. Klinik değerlendirme ve laboratuvar doğrulaması birlikte yürütülerek hem acil hastalıkların gözden kaçması hem de hatalı bir sonuca bağlı gereksiz tedavi uygulanması önlenmelidir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Cole & Khanlian, 2004; Rotmensch & Cole, 2000)

Doğrulama çalışmalarında ölçüm belirsizliği

Seri dilüsyon, alternatif platform ve blokaj sonrası ölçümler karşılaştırılırken, kullanılan her yöntemin ölçüm belirsizliği dikkate alınmalıdır. Alt ölçüm sınırına yakın düzeylerde analitik değişkenliğin göreli etkisi artar; bu nedenle hesaplanan geri kazanım yüzdesi gerçekte olduğundan yüksek veya düşük görünebilir. Laboratuvar, analizörün otomatik dilüsyon özelliğini, manuel dilüsyonda kullanılabilecek dilüenti ve düşük konsantrasyonlardaki performansını belgelendirmelidir. Sonuçların ham okuma mı yoksa dilüsyon faktörüyle düzeltilmiş değer mi olarak verildiği de açık olmalıdır. Bu ayrıntılar, doğrulama çalışmasının kendisinden kaynaklanabilecek hataları önlemek için gereklidir. (Ghazal et al., 2022; Sturgeon et al., 2009; Whittington et al., 2010)

Örneğin 1:10 oranında seyreltildiği bir çalışmada, analizörün sonucu otomatik olarak on ile çarpıp çarpmadığı kaydedilmelidir. Ham okuma ile dilüsyon faktörüyle düzeltilmiş sonucun karıştırılması, geri kazanım hesabını doğrudan etkiler. Analizör

yalnızca düzeltilmiş konsantrasyonu gösteriyorsa ham değere nasıl ulaşılacağı ve dilüsyon faktörünün yazılıma hangi aşamada girildiği çalışma talimatında belirtilmelidir. Başlangıç hCG düzeyi çok düşük olan örneklerde ise yüksek dilüsyonlar yerine başka doğrulama yöntemleri tercih edilmelidir. (Ghazal et al., 2022; Jara-Aguirre et al., 2019)

Referans laboratuvara başvuru ve ileri incelemeler

Rutin doğrulama çalışmalarına rağmen serum hCG sonucu açıklanamıyorsa referans laboratuvara danışılabilir. Klinik soruya göre, belirli hCG varyantlarını seçici olarak ölçen testler, immünoglobulin azaltma işlemleri veya aynı örneğin başka analiz sistemlerinde çalışılması yararlı olabilir. Bu testlerin her merkezde bulunmaması nedeniyle, istenecek incelemeler ulaşılabilirlikleri ve klinik karara sağlayacakları katkı dikkate alınarak seçilmelidir. Sonucu değiştirmeyecek ek incelemelerle tanısal sürecin gereksiz yere uzatılmasından kaçınılmalıdır. (Jara-Aguirre et al., 2019; Stenman et al., 2006; Sturgeon et al., 2009)

Referans laboratuvara gönderilen örneğe, kısa bir klinik özetle birlikte önceki çalışmaların ayrıntıları da eklenmelidir. Dosyada serum ve idrarın alındığı ve ölçüldüğü tarihler, analizör ve testin tam adı, numune hacmi, uygulanan dilüsyonlar, ham ve düzeltilmiş sonuçlar ile kullanılan blokaj reaktifleri yer almalıdır. Örneklerin ayrılma zamanları ve saklama koşulları da mümkün olduğunca standart tutulmalı ve kaydedilmelidir. Bu bilgiler, referans laboratuvarın önceki bulguları değerlendirmesini ve gerektiğinde çalışmayı tekrarlamasını kolaylaştırır.

Şekil 3. Laboratuvarda interferans araştırmasının altı aşaması.



Kaynak: Ghazal et al. (2022) ve Jara-Aguirre et al. (2019).

Tablo 4. Fantom hCG şüphesinde kayıt ve doğrulama kontrol listesi.

Kontrol / işlem	**Kayıt edilmesi gereken bilgi**	**Yorum**
Hasta ve istem doğrulaması	İstem tarihi, klinik endikasyon, önceki hCG trendi	Kimlik ve klinik uyumsuzluk dışlanır
Numune uygunluğu ve QC	Numune tipi, numune indeksi, cihaz lot ve QC durumu	Preanalitik ve cihaz kaynaklı hata gözden geçirilir
Serum ve idrar	Zaman, yöntem, eşik/LoD, idrar numune özellikleri	Uyumsuzluğun analitik ve fizyolojik açıklaması tartışılır
Alternatif platform	Cihaz, analit tanımı, ham sonuç, birim	Yöntem farklılığının yönü ve boyutu kaydedilir
Seri dilüsyon	Faktör, dilüent, ham okuma, hesaplanan geri kazanım	Yöntem doğrulanmış çalışma aralığına göre değerlendirilir
Blokaj deneyi	Reaktif/lot, öncesi/sonrası ölçüm	Tamamlayıcı kanıt; tek başına dışlama/kanıt değildir
Sonuç ve geribildirim	Uzman yorumu, klinisyene bildirim ve LIS uyarısı	Gereksiz girişimleri önlemeye yönelik kayıt

Kaynak: Ghazal et al. (2022)

QC: kalite kontrol; LoD: saptama limiti; LIS: laboratuvar bilgi sistemi.

Temsili olgular üzerinden laboratuvar sonuçlarının yorumlanması

Olgu A: Kalıcı serum pozitifliği ve negatif idrar testi

Öğretim amacıyla oluşturulan bu olguda, üreme çağındaki bir hastanın serum hCG değerleri haftalar boyunca 65–80 mIU/mL arasında seyretmektedir. Eş zamanlı alınan idrar örneği yeterli duyarlılıktaki bir testle negatif bulunmuş; klinik değerlendirme ve ultrasonografide gebelik bulgusu saptanmamıştır. Aynı serum örneği alternatif platformda çalışıldığında çok düşük bir değer elde edilmesi, seri dilüsyonda paralelliğin bozulması ve blokaj sonrasında

belirgin düşüş görülmesi birlikte interferansı güçlü biçimde destekler. Bununla birlikte, idrarın konsantrasyonu ve test eşiği kontrol edilmeli; gebelik dışı gerçek hCG kaynakları da değerlendirilmelidir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Jara-Aguirre et al., 2019; Oyatogun et al., 2021)

Olgu B: Menopozda hafif ve stabil hCG

İkinci temsili olguda, 58 yaşındaki bir hastanın hCG değeri 9 IU/L, FSH değeri 64 IU/L'dir. İzlemde değerler değişmemekte; gebelik olasılığı veya buna ilişkin klinik bir belirti bulunmamaktadır. Bu bulgular menopoz sonrası hipofizer hCG üretimiyle uyumlu olabilir. Ölçülen hCG gerçek bir biyolojik kaynaktan gelebileceği için sonucun fantom hCG olarak adlandırılması uygun değildir. Yorum yapılırken hastanın menopoz durumu ve kullanılan testin referans aralığı dikkate alınmalıdır. Bu yaş grubunda düşük düzeyde hCG saptanması, tek başına malignite tanısı koydurmaz. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; El Hage & Hatipoglu, 2021)

Olgu C: Serumda düşük düzey hCG ve kronik böbrek hastalığı

Üçüncü temsili olgu, ileri yaştaki ve belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan bir hastada düşük düzeyde, kararlı hCG pozitifliğini ele almaktadır. Yaş ve FSH düzeyi hipofizer üretimi düşündürmekle birlikte, azalmış renal klirens de serum sonucuna katkıda bulunabilir. Bu durumda idrar hCG ölçümü tek başına ayırıcı tanı için yeterli olmayabilir; kreatinin, eGFR ve yöntemin performansı birlikte değerlendirilmelidir. İzlem sırasında hCG'de belirgin yükselme veya yeni klinik belirtiler görülürse diğer nedenlere yönelik inceleme genişletilir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Azimi et al., 2021)

Olgu D: Doğrusal dilüsyon yanıtının yorumlanması

Hesaplamayı göstermek için, serum hCG değerinin 60,7 mIU/mL ve 1:10 dilüsyon sonrasındaki ham cihaz okumasının 6,8 mIU/mL olduğu varsayılsın. Dilüsyonla düzeltilmiş konsantrasyon 6,8 × 10 = 68 mIU/mL, geri kazanım ise (68 / 60,7) × 100 ≈ %112'dir. Sonucun örnek olarak verilen %80–120 aralığında olması, interferansın dışlandığı anlamına gelmez. Öncelikle 6,8 mIU/mL'lik ham değerin yöntemin güvenilir ölçüm aralığında kaldığı ve uygun dilüent kullanıldığı doğrulanmalıdır. Klinik bulgularla uyumsuzluk devam ediyorsa alternatif platformda ölçüm, blokaj ve hCG varyantlarına yönelik değerlendirme sürdürülür. Buradaki sayılar yalnızca hesaplamayı açıklamak için kullanılmıştır; gerçek bir klinik olguya ait veri olarak sunulmamaktadır. (Ghazal et al., 2022; Jara-Aguirre et al., 2019; Oyatogun et al., 2021)

Sonuçların bildirilmesi ve klinik ekiple iletişim

Klinik bulgularla örtüşmeyen kalıcı hCG pozitifliğinde, test sonucunun nasıl yorumlanacağı klinik ekiple görüşülmelidir. Tıbbi biyokimya uzmanının kadın hastalıkları ve doğum, onkoloji ve gerektiğinde nefroloji ekipleriyle iletişimi, laboratuvar bulgularının hastanın durumuyla birlikte değerlendirilmesini sağlar. Özellikle kullanılan testlerin hangi hCG formlarını ölçtüğü ve farklı yöntemlerden elde edilen değerlerin ne ölçüde karşılaştırılabileceği raporda veya görüşmede açıkça belirtilmelidir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Ghazal et al., 2022; Sturgeon & Ellis, 2007)

Rapor yorumu, yapılan incelemelere ve elde edilen kanıta göre hazırlanmalıdır. Uygun bir olguda şu ifade kullanılabilir: "Serum hCG sonucu klinik bulgularla uyumsuz bulunduğundan interferans araştırılmıştır. Uygulanan alternatif yöntem, seri dilüsyon ve/veya heterofil antikor blokajı çalışmalarının sonuçları, ölçümü artıran analitik interferans olasılığını desteklemektedir. Bildirilen

değer dolaşımdaki gerçek hCG konsantrasyonunu yansıtmayabilir. Gebelik ve diğer gerçek hCG kaynaklarına yönelik klinik değerlendirmeye devam edilmesi önerilir.” Bu örnekteki ifadeler, yalnızca gerçekten uygulanan işlemleri ve ulaşılan kesinlik düzeyini yansıtacak biçimde her hasta için uyarlanmalıdır.

İnterferansın güçlü biçimde desteklendiği hastalarda kullanılan analizör ve testin adı, inceleme tarihi ve sonraki ölçümlerde izlenecek yaklaşım hasta kayıtlarına eklenebilir. Hastanın da durum hakkında bilgilendirilmesi, aynı bulgu nedeniyle tetkiklerin tekrarlanmasını ve gereksiz tedavi uygulanmasını önlemeye yardımcı olur. Kemoterapi veya cerrahi kararı yalnızca hCG değerine dayandırılmamalıdır. Trofoblastik hastalık için kullanılan kurumsal protokollerde, gerekli durumlarda başvurulacak hCG doğrulama basamakları da tanımlanmalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Cole & Khanlian, 2004; Rotmensch & Cole, 2000)

Güncel kılavuzların kapsamı ve uygulamada kullanımı

Oyatogun ve arkadaşlarının 2021 tarihli derlemesi, fantom hCG’nin yanı sıra gebelik dışı gerçek hCG üretiminin nedenlerini de ele almaktadır. ACOG’un 2026 tarihli 11 numaralı Klinik Uzlaşı Belgesi ise gebelik ve jinekolojik malignite dışlandıktan sonra devam eden hCG pozitifliğinin değerlendirilmesine odaklanır. Gestasyonel trofoblastik hastalığın ayrıntılı tanı ve tedavisi bu belgenin kapsamı dışındadır. Bu nedenle trofoblastik hastalıkların izleminde FIGO’nun 2021 ve 2025 güncellemelerine ayrıca başvurulmalıdır. Kaynaklar, değerlendirme sürecinde yanıt aranan klinik soruya göre kullanılmalıdır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Ngan et al., 2021; Ngan et al., 2025)

ACOG’un 2002 tarihli görüşünde yer alan serum ve idrar sonuçlarının karşılaştırılması, seri dilüsyon, serumun ön işleme

alınması ve alternatif yöntemle ölçüm gibi doğrulama basamakları geçerliliğini korumaktadır. Klinik değerlendirmede ise 2026 uzlaşısı dikkate alınmalıdır; bu belgede menopozla ilişkili hipofizer hCG üretimi ve böbrek fonksiyonları da değerlendirmeye katılmıştır. İnterferans araştırması boyunca hastanın belirtileri ve klinik seyri izlenmeli, laboratuvar doğrulaması gerekli müdahaleleri geciktirmeden yürütülmelidir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Azimi et al., 2021)

Geleceğe yönelik laboratuvar uygulamaları

Moleküler hCG varyantlarının farklı ölçüm platformlarında değişken tanınması halen tam standardizasyona engeldir. Önümüzdeki dönemde analizörlerin ölçtüğü izoformların daha şeffaf bildirilmesi, kitlerin idrar ve serum matriksinde performansının ayrı ayrı tanımlanması, şüpheli interferans vakaları için referans laboratuvar ağlarının oluşturulması ve laboratuvar bilgi sistemine uygun uyarı mekanizmalarının eklenmesi tanısal güvenliği artırabilir. Bu öneriler doğrudan yeni bir deneysel veriyi değil, mevcut kaynaklardan yapılan laboratuvar uygulaması çıkarımlarını temsil eder. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Ghazal et al., 2022; Sturgeon et al., 2009)

Kalite yönetimi açısından şüpheli hCG pozitifliklerinin sayısı, alternatif yöntem istem oranı, sonuca kadar geçen süre, klinisyene bildirim zamanı ve gereksiz test/işlemden kaçınılma gibi süreç göstergelerinin izlenmesi yararlı olabilir. Bu göstergelerin tanı güvenliğini ne ölçüde iyileştirdiği yerel kalite çalışmalarıyla değerlendirilmelidir. Böylece konu tek bir test sorunundan daha geniş bir hasta güvenliği ve laboratuvar-klinik iletişimi çerçevesine taşınabilir.

Kurumsal kalite göstergeleri ve olgu sınıflandırması

Fantom hCG kuşkusuyla incelenen olgular, kurumsal kayıtlar için eldeki kanıtın gücüne göre üç grupta toplanabilir. İlk grupta klinik uyumsuzluk bulunmasına rağmen henüz doğrulama yapılmamış olgular yer alır. İkinci grup, alternatif yöntem veya dilüsyon gibi tek bir incelemeyle desteklenen ancak belirsizliği süren olgulardan oluşur. Üçüncü grupta ise farklı doğrulama çalışmalarının birlikte interferansı güçlü biçimde desteklediği olgular bulunur. Burada önerilen gruplama, uluslararası bir zorunlu standart değildir; kurumsal kayıtların ve hata önleme çalışmalarının düzenlenmesi amacıyla kullanılabilir. Raporlarda da kanıtın hangi düzeyde olduğu belirtilerek klinik ekibin sonuçları buna göre yorumlaması sağlanmalıdır.

Numune tekrar oranı, doğrulama için ortalama tamamlanma süresi, alternatif platforma yönlendirme oranı, klinik ekibe iletişim kaydının bulunması ve hastanın daha sonraki başvurularında aynı interferansın tekrar saptanması gibi sonuçlar dönemsel olarak gözden geçirilebilir. Ancak "yüksek interferans oranı" gibi bir değerlendirme için olguların seçilmiş şüpheli örnekler mi yoksa tüm test başvuruları mı olduğu açıkça belirtilmelidir. Seçilmiş olgu serilerindeki yüzde değerler genel laboratuvar prevalansı gibi sunulmamalıdır. (Ghazal et al., 2022; Jara-Aguirre et al., 2019)

Sonuç

Fantom hCG, nadir görülmesine rağmen yanlış klinik kararların sonuçları ciddi olabilen önemli bir immünoassay interferansıdır. Doğru yaklaşım gebeliği, ektopik gebeliği ve trofoblastik hastalığı zamanında ele almak; buna karşılık klinik uyumsuzluk gösteren kalıcı pozitif sonuçlarda hCG'nin moleküler heterojenliğini, analiz yönteminin sınırlılıklarını ve gerçek gebelik dışı hCG kaynaklarını sistematik biçimde değerlendirmektir. Serum-idrar karşılaştırması, alternatif test yöntemi, seri dilüsyon ve antikor

blokajı birbirini tamamlayan doğrulama araçlarıdır; hiçbirinin tek başına bütün interferansları dışlayamayacağı bilinmelidir. Güncel ACOG ve FIGO yaklaşımlarının laboratuvar kalite sistemiyle bütünleştirilmesi, gereksiz kemoterapi veya cerrahi gibi ciddi zararların önlenmesine katkı sağlayabilir. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2026; Ngan et al., 2025; Oyatogun et al., 2021)

Kaynakça/References

American College of Obstetricians and Gynecologists (2002). Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results (Committee Opinion No. 278). *Obstetrics & Gynecology, 100*(5), 1057–1059. https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02515-2

American College of Obstetricians and Gynecologists (2018). Early pregnancy loss (Practice Bulletin No. 200). *Obstetrics & Gynecology, 132*(5), e197–e207. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002899

American College of Obstetricians and Gynecologists (2026). ACOG Clinical Consensus No. 11: Management of positive human chorionic gonadotropin test results in nonpregnant patients without gynecologic malignancy. *Obstetrics & Gynecology, 147*(2), e32–e38. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000006155

Azimi, V., Budelier, M. M., & Gronowski, A. M. (2021). Decreased renal function is associated with mild elevations of hCG in women >40 years of age. *Clinical Chemistry, 67*(11), 1567–1569. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab177

Bolstad, N., Warren, D. J., & Nustad, K. (2013). Heterophilic antibody interference in immunometric assays. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 27*(5), 647–661. https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.011

Braunstein, G. D. (2002). False-positive serum human chorionic gonadotropin results: Causes, characteristics, and recognition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 187*(1), 217–224. https://doi.org/10.1067/mob.2002.124284

Cole, L. A., & Khanlian, S. A. (2004). Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *Journal of Reproductive Medicine, 49*(6), 423–432.

Cole, L. A. (2010). Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reproductive Biology and Endocrinology, 8*, 102. https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-102

Cole, L. A. (2012). Familial HCG syndrome. *Journal of Reproductive Immunology, 93*(1), 52–57. https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.11.001

El Hage, L., & Hatipoglu, B. (2021). Elevated hCG can be a benign finding in perimenopausal and postmenopausal women. *Cleveland Clinic Journal of Medicine, 88*(11), 635–639. https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.18069

Fournier, T., Guibourdenche, J., & Evain-Brion, D. (2015). Review: hCGs: Different sources of production, different glycoforms and functions. *Placenta, 36*(Suppl. 1), S60–S65. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.002

Ghazal, K., Brabant, S., Prie, D., & Piketty, M.-L. (2022). Hormone immunoassay interference: A 2021 update. *Annals of Laboratory Medicine, 42*(1), 3–23. https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.1.3

Gnoth, C., & Johnson, S. (2014). Strips of hope: Accuracy of home pregnancy tests and new developments. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 74*(7), 661–669. https://doi.org/10.1055/s-0034-1368589

Gronowski, A. M., Cervinski, M., Stenman, U.-H., Woodworth, A., Ashby, L., & Scott, M. G. (2009). False-negative results in point-of-care qualitative human chorionic gonadotropin (hCG) devices due to excess hCG beta core fragment. *Clinical*

Chemistry, 55(7), 1389–1394. https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.121210

Jara-Aguirre, J. C., Baumann, N. A., Block, D. R., & Algeciras-Schimnich, A. (2019). Human chorionic gonadotropin suspected heterophile interference investigations in immunoassays: A recommended approach. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 57*(8), 1192–1196. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1142

Koczula, K. M., & Gallotta, A. (2016). Lateral flow assays. *Essays in Biochemistry, 60*(1), 111–120. https://doi.org/10.1042/EBC20150012

Kricka, L. J. (1999). Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clinical Chemistry, 45*(7), 942–956. https://doi.org/10.1093/clinchem/45.7.942

Li, D., Radulescu, A., Shrestha, R. T., Root, M., Karger, A. B., Killeen, A. A., Hodges, J. S., Fan, S.-L., Ferguson, A., Garg, U., Sokoll, L. J., & Burmeister, L. A. (2017). Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults. *JAMA, 318*(12), 1150–1160. https://doi.org/10.1001/jama.2017.13705

Ngan, H. Y. S., Seckl, M. J., Berkowitz, R. S., Xiang, Y., Golfier, F., Sekharan, P. K., Lurain, J. R., & Massuger, L. (2021). Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics, 155*(Suppl. 1), 86–93. https://doi.org/10.1002/ijgo.13877

Ngan, H. Y. S., Seckl, M. J., Berkowitz, R. S., Xiang, Y., Golfier, F., Sekharan, P. K., Braga, A., & Garrett, A. (2025). Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2025 update.

International Journal of Gynecology & Obstetrics, 171(Suppl. 1), 78–86. https://doi.org/10.1002/ijgo.70275

Nwabuobi, C., Arlier, S., Schatz, F., Guzeloglu-Kayisli, O., Lockwood, C. J., & Kayisli, U. A. (2017). hCG: Biological functions and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences, 18*(10), 2037. https://doi.org/10.3390/ijms18102037

Oyatogun, O., Sandhu, M., Barata-Kirby, S., Tuller, E., & Schust, D. J. (2021). A rational diagnostic approach to the "phantom hCG" and other clinical scenarios in which a patient is thought to be pregnant but is not. *Therapeutic Advances in Reproductive Health, 15*, 26334941211016412. https://doi.org/10.1177/26334941211016412

Rotmensch, S., & Cole, L. A. (2000). False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *The Lancet, 355*(9205), 712–715. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)01324-6

Stenman, U.-H., Alfthan, H., & Hotakainen, K. (2004). Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clinical Biochemistry, 37*(7), 549–561. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.05.008

Stenman, U.-H., Tiitinen, A., Alfthan, H., & Valmu, L. (2006). The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Human Reproduction Update, 12*(6), 769–784. https://doi.org/10.1093/humupd/dml029

Sturgeon, C. M., & Ellis, A. R. (2007). Standardization of FSH, LH and hCG—Current position and future prospects. *Molecular and Cellular Endocrinology, 260–262*, 301–309. https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.09.004

Sturgeon, C. M., Berger, P., Bidart, J.-M., Birken, S., Burns, C., Norman, R. J., & Stenman, U.-H. (2009). Differences in recognition of the 1st WHO international reference reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human chorionic gonadotropin. *Clinical Chemistry, 55*(8), 1484–1491. https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.124578

Tate, J., & Ward, G. (2004). Interferences in immunoassay. *Clinical Biochemist Reviews, 25*(2), 105–120.

U.S. Food and Drug Administration (2020). Testing for biotin interference in in vitro diagnostic devices: Guidance for industry. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/testing-biotin-interference-in-vitro-diagnostic-devices

Vasquez, E., Dillon, H., Hannallah, A., Wang, Y., & Baker, Z. (2022). False positive pregnancy tests in pediatric patients with augmentation enterocystoplasty. *Journal of Pediatric Urology, 18*(5), 615.e1–615.e6. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2022.09.008

Whittington, J., Fantz, C. R., Gronowski, A. M., McCudden, C., Mullins, R., Sokoll, L., Wiley, C., Wilson, A., & Grenache, D. G. (2010). The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO international reference reagents. *Clinica Chimica Acta, 411*(1–2), 81–85. https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.10.009

BÖLÜM 3

POLİENDOKRİN METABOLİK OVER SENDROMUNDA OKSİDATİF STRES VE REDOKS DENGESİZLİĞİ

YASEMİN ATICI[1]
ZEYNEP SOMDAŞ[2]

Giriş

Poliendokrin Metabolik Over Sendromu (PMOS), eski adıyla PCOS (Polikistik Over Sendromu) olarak bilinen, kadınlarda üreme çağında en sık görülen kapsamlı bir hormonal ve metabolik sağlık sorunudur. Son yıllarda, PMOS patofizyolojisinin anlaşılmasında hormonal ve metabolik değişikliklerin yanı sıra hücresel redoks dengesindeki bozulmaların da rol oynayabileceğine ilişkin kanıtlar artmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) üretimi ile antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesi arasındaki dengenin bozulması, hücresel enerji metabolizmasını, mitokondriyal işlevleri, inflamatuvar yanıtları ve over fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Özellikle mitokondriyal disfonksiyon ile oksidatif stres arasındaki çift yönlü etkileşim, hücresel işlevlerin düzenlenmesi ve PMOS'un üreme ve metabolik özelliklerinin ortaya çıkışında rol oynayabilecek mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir.

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD yasemin.atici@lokmanhekim.edu.tr ORCID iD: 0000-0003-1833-7595

[2] Tıp Fakültesi Dönem VI Öğrencisi, Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 211110088@lhu.edu.tr ORCID iD: 0009-0007-1714-2733

Bu bölümde, PMOS'ta oksidatif stres ve redoks dengesizliği; mitokondriyal disfonksiyon, ROS ve RNS oluşumu, oksidatif hasar ve antioksidan savunma sistemleri çerçevesinde ele alınmaktadır. Ayrıca nitrik oksit metabolizması ve hücresel enerji üretimiyle ilişkili süreçler incelenerek bu mekanizmaların hormonal düzensizlikler, insülin direnci ve inflamasyonla olası etkileşimleri bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmektedir. Bu çerçevede, redoks dengesizliğinin PMOS patofizyolojisindeki olası katkılarının ve üreme ile metabolik işlevler açısından taşıdığı önemin mevcut bilimsel kanıtlar doğrultusunda açıklanması amaçlanmaktadır.

Polikistik Over Sendromuna Genel Bakış

Poliendokrin Metabolik Over Sendromu (PMOS), reprodüktif dönemdeki kadınları etkileyen en yaygın ve karmaşık endokrinopatilerden biridir. Yakın zamana kadar Polikistik Over Sendromu (PCOS) olarak adlandırılan ve temelde reprodüktif bir disfonksiyon olarak ele alınan bu tablo, güncel tıp literatüründe ve uluslararası konsensüslerde üreme sağlığının çok ötesinde, sistemik bir metabolik ve hormonal bozukluk olarak kabul edilmektedir (Teede et al., 2026). İnsülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon triadının merkezinde yer aldığı PMOS; tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi uzun vadeli morbiditelerle doğrudan ilişkilidir. Tek bir organın sınırlarını aşarak multiorgan tutulumu gösteren bu heterojen sendromun etiyopatogenezini anlamak, erken tanı stratejilerini geliştirmek ve kişiselleştirilmiş çok yönlü tedavi protokollerini uygulamak, modern kadın sağlığı yaklaşımlarının en kritik önceliklerinden birini oluşturmaktadır.

PMOS'un toplumdaki prevalansı, kullanılan tanı kriterleri ve incelenen popülasyonun özelliklerine bağlı olarak değişmekte ve farklı çalışmalarda yaklaşık %5–25 arasında bildirilmektedir (Hajam et al., 2024). Bununla birlikte, Rotterdam kriterleri temel alındığında PMOS prevalansının dünya genelinde yaklaşık %10–13 olduğu bildirilmektedir (Teede et al., 2023).

PMOS tanısı; diğer olası etiyolojik nedenlerin dışlanmasının ardından hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over

morfolojisinden en az ikisinin bulunmasına dayanmaktadır (Chang & Dunaif, 2021). Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulgularla, ovulatuvar disfonksiyon menstruasyon düzensizlikleri ve seyrek ovulasyon gibi bulgularla değerlendirilirken, polikistik over morfolojisi temel olarak ultrasonografi ile belirlenmektedir. Erişkinlerde uygun koşullarda anti-Müllerian hormon (AMH), polikistik over morfolojisinin değerlendirilmesinde ultrasonografiye alternatif olarak kullanılabilmektedir (Piltonen et al., 2024). Bu tanısal çerçeve doğrultusunda hastalar arasında hiperandrojenizm düzeyi, ovulatuvar fonksiyon, over morfolojisi ve metabolik özellikler bakımından belirgin farklılıklar görülebilmektedir.

PMOS'un başlıca üreme sistemi sonuçlarından biri, kronik ovulasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen infertBunun yanında insülin direnci, kompansatuvar hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi ve kronik düşük dereceli inflamasyon gibi metabolik özellikler de sık görülmektedir (Liu et al., 2024; Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020). Bu özellikler, PMOS'un uzun dönemde metabolik ve kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili sistemik bir endokrin-metabolik bozukluk olarak değerlendirilmesini desteklemektedir (Anagnostis et al., 2018).

PMOS'un etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik yatkınlık, epigenetik düzenlemeler ve çevresel faktörlerin etkileşiminin yanı sıra hiperandrojenizm ve insülin direncinin temel rol oynadığı düşünülmektedir. Hiperinsülinemi over ve adrenal androjen üretimini artırabilirken, hiperandrojenizm yağ dağılımı, insülin duyarlılığı ve metabolik homeostaz üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir (Zhang et al., 2012). Obezite ve kronik inflamasyonun da bu süreçlere eşlik etmesi, metabolik dengenin daha fazla bozulmasına katkıda bulunabilir. Bu karmaşık hormonal, metabolik ve inflamatuvar ortamda oksidatif stresin de önemli bir biyolojik bileşen olduğu düşünülmektedir. PMOS'ta oksidan üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişebildiği ve bu durumun hem sistemik dolaşımda hem de over mikroçevresinde ortaya çıkabildiği bildirilmektedir (Bhattacharya et al., 2024; Cacciottola et al., 2021). Oksidatif stres ile hiperandrojenizm, insülin direnci, obezite ve inflamasyon arasındaki etkileşimlerin; foliküler gelişim, oosit fonksiyonu, steroidogenez ve metabolik homeostazı etkileyebileceği

öne sürülmektedir (Chazenbalk et al., 2012). Bu nedenle oksidatif stres, PMOS'un farklı patofizyolojik bileşenleri arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek potansiyel mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir.

PMOS'ta Oksidatif Stres ve Redoks Dengesizliği

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (reactive oxygen species, ROS) üretimi ile hücresel antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanmaktadır (Yan et al., 2024). ROS'lar arasında süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet -}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($^{\bullet}OH$) başta gelmektedir. Bu moleküller çoğunlukla aerobik metabolizma sırasında oluşmakla birlikte, fizyolojik düzeylerde yalnızca zararlı ürünler olarak değerlendirilmemelidir. Düşük ve kontrollü düzeylerde ROS; hücresel sinyal iletimi, immün yanıt, proliferasyon, farklılaşma ve hücre döngüsünün düzenlenmesi gibi birçok biyolojik süreçte görev almaktadır (de Almeida et al., 2022). Dolayısıyla ROS'un biyolojik etkileri, oluşan reaktif türlerin düzeyinden ziyade, bunların üretimi ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dinamik denge tarafından belirlenmektedir.

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik antioksidan sistemler ile glutatyon, C ve E vitaminleri gibi non-enzimatik antioksidanlar, hücresel redoks homeostazının korunmasında birlikte görev yapmaktadır (Jomova et al., 2024). Oksidan üretiminin antioksidan savunma kapasitesini aşması ise hücresel redoks homeostazının bozulmasına ve başta membran lipitleri olmak üzere proteinler ile nükleik asitlerde oksidatif hasarın gelişmesine neden olabilmektedir (S. Liu et al., 2025). Lipit peroksidasyonu hücre membranlarının yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozabilirken, proteinlerin oksidatif modifikasyonu enzimatik aktivitelerde ve hücresel sinyal iletiminde değişikliklere neden olabilir. Benzer şekilde DNA oksidasyonu, genetik bütünlüğü ve hücresel yanıtları etkileyebilir (Pizzino et al., 2017). Bu nedenle oksidatif stres, yalnızca tek bir molekülün artışı olarak değil, hücrenin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü etkileyebilen çok bileşenli bir süreç olarak değerlendirilmelidir.

Kadın üreme sistemi açısından da kontrollü ROS üretimi fizyolojik öneme sahiptir. Over dokusu ve foliküler mikroçevrede düşük düzeylerde ROS; folikülogenez, oosit maturasyonu, ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon gibi süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Agarwal et al., 2005; Das & Roychoudhury, 2022). Bununla birlikte, ROS üretiminin antioksidan kapasiteyi aşması durumunda ortaya çıkan redoks dengesizliği, özellikle metabolik aktivitenin yüksek olduğu over dokusunda hücresel fonksiyonları olumsuz etkileyebilmektedir. Dolayısıyla over dokusundaki oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin korunması, normal foliküler gelişim ve üreme fonksiyonlarının sürdürülmesi açısından önem taşımaktadır.

Son yıllarda elde edilen bulgular, bu redoks dengesizliğinin PMOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Bhattacharya et al., 2024; Cacciottola et al., 2021). PMOS'lu kadınlarda ROS ve malondialdehit (MDA) gibi lipit peroksidasyonu belirteçlerinin serum ve foliküler sıvı düzeylerinde arttığını bildiren çalışmaların yanı sıra, toplam oksidan durumdaki artış ve antioksidan savunma sistemlerindeki değişiklikler de redoks homeostazının bozulduğunu desteklemektedir (Danfeng et al., 2023; Yifu, 2023). Bu bulgular, oksidatif stresin PMOS'un hem sistemik metabolik özellikleri hem de over fonksiyonlarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

PMOS ile oksidatif stres arasındaki ilişki tek yönlü olmayıp karşılıklı bir etkileşim niteliğindedir. PMOS'un karakteristik özellikleri arasında yer alan insülin direnci, hiperandrojenizm, abdominal yağlanma ve obezite, metabolik süreçlerdeki bozulma ve inflamatuvar aktivitenin artışı üzerinden ROS üretimini artırabilmektedir (Uçkan et al., 2022). Özellikle insülin direnci ve buna eşlik eden metabolik stres, hücresel enerji metabolizmasında değişikliklere ve oksidan üretiminin artmasına katkıda bulunabilirken, adipoz dokunun artışı da proinflamatuvar süreçleri ve oksidatif yükü destekleyebilmektedir (Nono Nankam et al., 2021). Benzer şekilde, hiperandrojenizm ile oksidatif stres arasındaki etkileşimin over fonksiyonları ve metabolik homeostaz üzerinde karşılıklı etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. Buna karşılık, artmış oksidatif yükün kendisi de PMOS ile ilişkili hormonal ve metabolik bozuklukların sürdürülmesine katkıda bulunabilir. Artan ROS düzeyleri insülin

sinyalizasyonunu, steroidogenezi ve over hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek insülin direnci ve hiperandrojenizmin daha belirgin hale gelmesine neden olabilecek hücresel değişiklikleri destekleyebilir (H. Liu et al., 2025). Over dokusunda ve foliküler mikroçevrede redoks dengesinin bozulması ise oosit gelişimi, foliküler fonksiyonlar ve ovulasyon süreçlerini olumsuz etkileyebilir (Zhang et al., 2026). Bu nedenle PMOS'ta redoks dengesinin değerlendirilmesi, yalnızca ROS düzeylerinin ölçülmesiyle sınırlı tutulmamalıdır. ROS ve reaktif azot türleri (RNS) üretimi, antioksidan savunma, mitokondriyal fonksiyon, inflamasyon, insülin direnci ve hormonal değişikliklerin birlikte ele alınması, sendromun biyolojik özelliklerinin daha kapsamlı biçimde anlaşılmasını sağlayabilir.

PMOS'ta ROS ve RNS Üretiminin Artışı

Fizyolojik düzeylerde ROS; hücresel sinyal iletimi, immün yanıt, hücre proliferasyonu ve hücre döngüsünün düzenlenmesi gibi birçok biyolojik süreçte görev almaktadır. Bununla birlikte, ROS üretiminin antioksidan savunma kapasitesini aşması durumunda redoks homeostazı bozulmakta ve oksidatif stres gelişmektedir (Schieber & Chandel, 2014). PMOS'ta oksidatif yükün oluşumunda mitokondriyal elektron taşıma zinciri önemli bir kaynak olmakla birlikte, ROS üretimi yalnızca mitokondrilerle sınırlı değildir. Elektron taşıma zincirinde özellikle Kompleks I ve Kompleks III düzeyinde meydana gelen elektron kaçağı süperoksit oluşumuna yol açabilmekte ve PMOS'ta mitokondriyal işlevdeki bozulmaların bu süreci artırabileceği bildirilmektedir (Bezdíček et al., 2025). Bunun yanı sıra, NADPH oksidazlar, ksantin oksidaz, endoplazmik retikulumdaki redoks reaksiyonları ve sitokrom P450 enzimleri de hücresel oksidan üretimine katkıda bulunan önemli sistemlerdir.

NADPH oksidaz (NOX) ailesi, moleküler oksijeni kullanarak süperoksit ve diğer ROS türlerinin oluşumunu sağlayan başlıca enzimatik sistemlerden biridir. Özellikle hiperglisemi ve artmış serbest yağ asidi düzeyleri, membranla ilişkili NADPH oksidaz komplekslerini aktive ederek süperoksit üretimini ve buna eşlik eden inflamatuvar yanıtı artırabilir (Zeber-Lubecka et al., 2023). Bu nedenle metabolik bozukluklar

ile NOX kaynaklı oksidan üretim arasında karşılıklı bir etkileşim bulunabileceği düşünülmektedir. Sitokrom P450 enzimleri de katalitik döngüleri sırasında elektron transferinin tam olarak gerçekleşmemesi durumunda ROS oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (Awonuga et al., 2023).

Ksantin oksidaz ise pürin katabolizmasının son basamaklarında hipoksantinin ksantine ve ksantinin ürik aside oksidasyonunu katalizlemekte ve bu reaksiyonlar sırasında süperoksit ile hidrojen peroksit oluşabilmektedir. Bu nedenle ksantin oksidaz aktivitesindeki artış, mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve NADPH oksidaz kaynaklı oksidan üretimine ek olarak hücresel oksidatif yüke katkıda bulunabilir (H. Liu et al., 2025). Bununla birlikte, PMOS'ta ksantin oksidazın rolüne ilişkin kanıtların mitokondriyal disfonksiyon ve NADPH oksidaz aktivitesine ilişkin kanıtlara kıyasla daha sınırlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

PMOS'ta NO Metabolizması ve NOS–ADMA Ekseni

Reaktif oksijen türlerine (ROS) ek olarak, reaktif azot türleri (RNS) de hücresel redoks homeostazının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu gruptaki başlıca moleküllerden biri olan nitrik oksit (NO), endotelyal, indüklenebilir ve nöronal nitrik oksit sentaz (eNOS, iNOS ve nNOS) izoformları tarafından L-arjinin ve moleküler oksijenden sentezlenmektedir (Di Meo et al., 2016). NO'nun biyolojik etkileri; sentezlendiği hücresel bölgeye, konsantrasyonuna ve ilgili NOS izoformuna bağlı olarak değişmektedir. NO, vazodilatasyonun, hücresel sinyal iletiminin ve üreme fonksiyonlarının düzenlenmesine katkıda bulunurken, uygun olmayan koşullarda oksidatif ve nitrozatif hasarla da ilişkili olabilir (Andrabi et al., 2023). Bu nedenle NO metabolizmasındaki değişikliklerin incelenmesi, PMOS'un vasküler, metabolik ve üreme sistemiyle ilişkili özelliklerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

Over dokusunda NO; foliküler kan akımının düzenlenmesine, folikül seçimi ve maturasyonuna, oositin mayotik olgunlaşmasına ve gelişmekte olan foliküllerde apoptoz ile atrezi süreçlerinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Stringer et al., 2023). Deneysel çalışmalarda, iNOS inhibisyonunun ovulasyon oranını azalttığı ve bu etkinin NO donörleriyle

geri döndürülebildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, NO biyoyararlanımının ovulatuvar süreçlerin düzenlenmesindeki önemini desteklemektedir (Budani & Tiboni, 2021). Bununla birlikte, PMOS'lu kadınlarda NO düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Meng, 2019). Bu azalma, foliküler gelişim ve ovulasyonla ilişkili süreçlerdeki bozukluklara katkıda bulunabilir.

NO biyoyararlanımındaki azalmanın ovulatuvar disfonksiyon ve oosit kalitesindeki bozulmalarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu süreçte rol oynayabilecek mekanizmalardan biri, endojen bir NOS inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerindeki artıştır (Bodis et al., 2022). ADMA, NOS'un L-arjinin bağlanma bölgesinde kompetitif inhibisyona yol açarak NOS fonksiyonunu ve NO üretimini sınırlandırabilmektedir. Bu nedenle, PMOS'ta ADMA düzeylerindeki artışın NO üretimindeki azalmayla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

Üreme fonksiyonları açısından, foliküler sıvıda yüksek L-arjinin ve metilarjinin düzeylerinin daha düşük oosit ve embriyo sayılarıyla ilişkili olduğu; ayrıca daha az sayıda embriyo gelişen kadınlarda foliküler sıvı ADMA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kongsomnuan et al., 2026). Bu bulgular, ADMA–NOS–NO eksenindeki değişikliklerin ovulatuvar fonksiyon, oosit kalitesi ve genel üreme fonksiyonu ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (Awonuga et al., 2023).

PMOS'ta NO metabolizmasındaki değişiklikler yalnızca NO sentezindeki azalmayla sınırlı değildir. Obezite, insülin direnci ve kronik inflamasyon gibi PMOS ile ilişkili durumlar, özellikle iNOS ekspresyonunu artırarak bazı dokularda NO üretiminin artmasına yol açabilir. Buna karşılık, artmış süperoksit üretimi NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşumunu artırabilir ve fizyolojik sinyal iletiminde kullanılabilen NO miktarını azaltabilir (Zhao et al., 2023). Dolayısıyla NO sentezi belirli dokularda artmış olsa bile, NO'nun biyoyararlanımı aynı ölçüde artmayabilir. Oluşan peroksinitrit ise protein nitrasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı gibi oksidatif/nitrozatif hasar süreçlerine katkıda bulunabilir (Pacher et al., 2007).

NO metabolizmasının düzenlenmesinde NOS enzimlerinin işlevsel durumu da önem taşımaktadır. Oksidatif stres, NOS kofaktörlerinden özellikle tetrahidrobiyopterinin (BH_4) oksidasyonuna ve enzimin eşleşmesinin bozulmasına (NOS uncoupling) yol açabilir. Bu durumda NO sentezi azalırken süperoksit üretimi artabilir; böylece NO biyoyararlanımı daha da düşebilir ve peroksinitrit oluşumu kolaylaşabilir. ADMA düzeyleri ile NOS eşleşme durumu arasındaki olası etkileşim, PMOS'ta NO sinyalinin bozulmasına katkıda bulunabilecek mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (Kim & Lee, 2025).

Sonuç olarak, PMOS'ta NO metabolizmasını yalnızca artmış veya azalmış NO düzeyleri üzerinden değerlendirmek yeterli değildir. NO'nun sentezi ve biyoyararlanımı; NOS izoformlarının aktivitesi, ADMA düzeyleri, L-arjinin kullanılabilirliği, hücresel redoks durumu ve bireyin metabolik özellikleriyle birlikte ele alınmalıdır. Bu bütüncül yaklaşım, NO–NOS–ADMA eksenindeki değişikliklerin PMOS'ta üreme fonksiyonları, vasküler ve metabolik özellikler ile oksidatif/nitrozatif stres arasındaki olası bağlantıların anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

PMOS'ta Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres Döngüsü

Mitokondriler, hücresel enerji metabolizmasının temel organelleri olup ATP üretiminin yanı sıra redoks homeostazı, metabolik sinyalizasyon ve hücresel yaşamın sürdürülmesinde önemli rol oynar. Mitokondriyal enerji üretiminin temel mekanizması olan oksidatif fosforilasyon, iç mitokondriyal membranda yerleşik elektron taşıma zinciri (ETZ) kompleksleri ile ATP sentazın koordineli çalışması sonucunda gerçekleşir. NADH ve $FADH_2$ tarafından sağlanan yüksek enerjili elektronların ETZ boyunca aktarılması sırasında açığa çıkan enerji, protonların (H^+) mitokondriyal matriksten membranlar arası boşluğa pompalanmasını sağlar (Wang et al., 2025). Böylece iç mitokondriyal membran boyunca bir elektrokimyasal proton gradyanı, diğer bir ifadeyle proton itici kuvvet oluşturulur. Protonların ATP sentaz üzerinden matrikse geri akışı ise adenozin difosfat (ADP) ile inorganik fosfatın (Pi) birleştirilerek adenozin trifosfata (ATP) dönüştürülmesini sağlar. Bu mekanizma sayesinde besin

maddelerinin oksidasyonu sırasında açığa çıkan enerji, hücresel süreçlerde kullanılabilen kimyasal enerji formuna dönüştürülür (Marei, 2026).

Mitokondriyal işlev yalnızca ATP senteziyle sınırlı değildir. ETZ boyunca elektronların aktarılması sırasında meydana gelen sınırlı elektron kaçağı, moleküler oksijenin kısmen indirgenmesiyle reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasına neden olabilir (Zorov et al., 2014). Fizyolojik düzeylerde ROS; hücresel sinyal iletimi ve metabolik adaptasyon gibi süreçlerde görev alırken, üretimin antioksidan savunma kapasitesini aşması oksidatif stresle sonuçlanabilir. Bu nedenle mitokondriyal enerji metabolizması ile redoks homeostazı arasında yakın ve karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır (Aparicio-Trejo et al., 2025). ETZ işlevindeki bozulmalar ise elektron transferinin etkinliğini azaltarak elektron kaçağını ve buna bağlı ROS üretimini artırabilir (Devaux et al., 2023).

PMOS'ta mitokondriyal fonksiyonun çeşitli düzeylerde değişebildiğini gösteren bulgular giderek artmaktadır. Bu kapsamda mitokondriyal DNA (mtDNA) içeriğinde azalma, mitokondriyal biyogenezde bozulma, oksidatif fosforilasyon kapasitesinde değişiklik ve mitokondriyal ROS üretiminde artış bildirilmiştir (Shukla & Mukherjee, 2020). Bu değişiklikler, mitokondrilerin hem enerji üretme kapasitesini hem de redoks dengesini etkileyebilir. Özellikle enerji gereksinimi yüksek olan over dokusunda bu durumun biyolojik önemi daha belirgin olabilir. Folikülogenez, oosit maturasyonu ve ovulasyon; yeterli ATP üretimi ve kontrollü bir redoks ortamının sürdürülmesini gerektirdiğinden, granüloza hücreleri ve oositlerde mitokondriyal fonksiyonun korunması normal foliküler gelişim ve oosit kalitesi açısından önem taşımaktadır (Sreerangaraja Urs et al., 2020).

PMOS'lu kadınlardan elde edilen granüloza hücrelerinde artmış ROS düzeylerinin mitokondriyal membran potansiyelindeki ve ATP üretimindeki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mazloomi et al., 2023). Bu bulgu, over dokusunda oksidatif yük ile enerji metabolizmasındaki bozulmanın birlikte ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, bir PMOS fare modelinde mitokondriyal matrikste lokalize sirtuin 3 (SIRT3) ekspresyonunun azaldığı ve bu değişikliğin mitokondriyal solunum bozukluğu, artmış

mitokondriyal ROS üretimi ve insülin direnci ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Huang et al., 2025). SIRT3'ün mitokondriyal proteinlerin deasetilasyonu ve antioksidan savunmanın düzenlenmesindeki rolü dikkate alındığında, bu bulgular mitokondriyal metabolizma ile oksidatif stres arasındaki bağlantının PMOS'un metabolik özellikleri açısından önem taşıyabileceğini düşündürmektedir (Trinh et al., 2024).

Mitokondriyal ROS artışı, mtDNA, membran lipitleri ve solunum zinciri proteinlerinde hasara yol açabilir. Bu hasar, elektron taşıma zincirinin işlevini daha da bozarak ROS üretimini artırabilir ve mitokondriyal disfonksiyon ile oksidatif stres arasında kendini güçlendiren bir döngü oluşturabilir (Deer et al., 2025). Böylece mitokondriyal işlev bozukluğu ile oksidatif stres arasında birbirini güçlendiren bir geri besleme mekanizması ortaya çıkabilir.

Bu döngünün önemli sonuçlarından biri mitokondriyal membran potansiyelinin azalması ve membran geçirgenliğinin değişmesidir. İleri düzeyde mitokondriyal hasar, sitokrom c gibi proapoptotik moleküllerin sitozole salınmasını kolaylaştırarak apoptotik sinyal yolaklarının aktivasyonuna katkıda bulunabilir (Kowalczyk et al., 2021). Over dokusunda bu süreçler, granüloza hücrelerinin yaşamını ve foliküler mikroçevreyi etkileyerek foliküler gelişim ve oosit kalitesi üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir (Chauvin, 2025).

Mitokondriyal kalite kontrol mekanizmaları da bu süreçlerin sınırlandırılmasında önemli rol oynar. Mitofaji, hasarlı veya işlevini kaybetmiş mitokondrilerin seçici olarak uzaklaştırılmasını sağlayarak mitokondriyal kalite kontrolüne katkıda bulunur. Bu mekanizmanın yetersiz kalması, işlevsel olarak bozulmuş mitokondrilerin birikmesine ve oksidan üretiminin sürmesine yol açabilir. Ayrıca hasarlı mitokondrilerden salınan mtDNA ve diğer hasarla ilişkili moleküler örüntüler, NLRP3 inflamamazomu gibi doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını uyararak inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir (Wang et al., 2026). Böylece mitokondriyal hasar, oksidatif stres ve inflamasyon arasında birbirini destekleyen bir etkileşim ağı oluşabilir.

PMOS'un hormonal ve metabolik özellikleri de bu döngüyü etkileyebilir. İnsülin direnci, hiperglisemi ve artmış serbest yağ asidi düzeyleri hücresel enerji metabolizmasını değiştirerek mitokondriyal substrat yükünü ve oksidan üretimini artırabilir (Chen & Pang, 2021). Buna karşılık mitokondriyal işlev bozukluğu, yağ asidi oksidasyonu ve enerji kullanımındaki değişiklikler üzerinden metabolik homeostazın daha fazla bozulmasına katkıda bulunabilir. Böylece mitokondriyal disfonksiyon ile insülin direnci arasında karşılıklı bir ilişki ortaya çıkabilir (Tharayil & Shukla, 2025).

İnsülin direncine ek olarak, PMOS'ta görülen hiperandrojenizmin de oksidatif stres ve mitokondriyal işlev üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Fare iskelet kası hücrelerinde yüksek testosteron düzeylerinin androjen reseptörü–NOX4 sinyal yolu üzerinden ROS üretimini artırdığı, mitokondriyal işlevi bozduğu ve insülin direnciyle ilişkili değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Yao et al., 2022). N-asetilsistein uygulamasının ROS üretimini azaltarak mitokondriyal işlev ve insülin duyarlılığındaki bozulmayı kısmen iyileştirmesi, oksidatif stresin bu süreçte potansiyel bir aracı rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu bulguların hücre kültürü modelinden elde edilmiş olması nedeniyle PMOS'lu kadınlara doğrudan genellenmemesi gerekir.

NO metabolizmasındaki değişiklikler de mitokondriyal redoks dengesiyle etkileşim içerisinde olabilir. Azalmış NO biyoyararlanımı, artmış süperoksit ve peroksinitrit oluşumu protein, lipid ve DNA düzeyinde oksidatif/nitrozatif hasarı artırabilir. Mitokondriyal bileşenlerin bu hasardan etkilenmesi, mitokondriyal fonksiyonun daha fazla bozulmasına katkıda bulunabilir (Mikhed et al., 2015). Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, PMOS'ta mitokondriyal disfonksiyon ile oksidatif stresin birbirinden bağımsız süreçler olmadığı; enerji metabolizması, ROS/RNS üretimi, mitokondriyal kalite kontrol, inflamasyon, hiperandrojenizm ve insülin direncinin karşılıklı etkileşimiyle şekillenen dinamik bir sistem oluşturduğu görülmektedir (Yan et al., 2024). Başlangıçta bu bileşenlerden herhangi biri süreci tetikleyebilse de ilerleyen aşamalarda aralarındaki etkileşim mitokondriyal hasarın, oksidan üretimin ve metabolik bozuklukların sürdürülmesine katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, PMOS'ta mitokondriyal disfonksiyon; enerji metabolizması, redoks dengesi, mitokondriyal kalite kontrol ve inflamatuvar yanıtlar arasındaki etkileşimlerle ilişkili çok boyutlu bir süreçtir. Bu süreç, insülin direnci ve hiperandrojenizm gibi PMOS'un temel özellikleriyle karşılıklı etkileşim gösterebilir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların önemli bir bölümü deneysel modellerden ve sınırlı sayıdaki insan araştırmasından elde edildiğinden, mitokondriyal değişikliklerin PMOS patogenezindeki nedensel rolü henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bu değişikliklerin hastalığın başlangıcındaki ve ilerlemesindeki rolünün belirlenmesi için daha kapsamlı insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç

Oksidatif stresin metabolik ve üreme sistemi üzerindeki etkileri de çok boyutludur. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm ile redoks dengesizliği arasındaki karşılıklı etkileşim metabolik homeostazın bozulmasına katkıda bulunabilirken, over mikroçevresindeki oksidatif yükün oosit maturasyonu, foliküler gelişim ve hücresel yaşam süreçleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu ilişkilerin önemli bir bölümü gözlemsel veya deneysel çalışmalara dayandığından, oksidatif stresin PMOS patogenezindeki kesin nedensel rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle oksidatif stres belirteçlerinin PMOS için tek başına tanısal veya prognostik göstergeler olarak değerlendirilmesi yerine, klinik fenotip, metabolik özellikler, hormonal durum ve üreme sonuçlarıyla birlikte ele alınması daha uygun görünmektedir. Farklı biyolojik süreçleri temsil eden biyobelirteç panellerinin kullanılması, tek bir göstergenin sağlayabileceğinden daha kapsamlı bir redoks profili sunabilir. Sonuç olarak, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif/nitrozatif stres, inflamasyon, insülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki karşılıklı etkileşimler, PMOS'un karmaşık patofizyolojisini anlamak için bütüncül bir çerçeve oluşturmaktadır. Gelecekte yapılacak kapsamlı insan çalışmaları, moleküler ve biyokimyasal belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi ve uzunlamasına araştırmalar, bu mekanizmaların PMOS gelişimi ve ilerlemesindeki rollerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, mitokondriyal işlev ve redoks dengesini hedefleyen yaklaşımların klinik

açıdan anlamlı olup olmadığının belirlenmesi için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol. 2005 Jul 14;3:28.

Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. Metabolism. 2018;86:33-43.

Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. Adv Sci (Weinh). 2023;10(30):e2303259.

Aparicio-Trejo OE, Hernández-Cruz EY, Reyes-Fermín LM, et al. The role of redox signaling in mitochondria and endoplasmic reticulum regulation in kidney diseases. Archives of Toxicology. 2025;99(5):1865-91.

Awonuga AO, Camp OG, Abu-Soud HM. A review of nitric oxide and oxidative stress in typical ovulatory women and in the pathogenesis of ovulatory dysfunction in PCOS. Reprod Biol Endocrinol. 2023 Nov 23;21(1):111.

Bezdíček J, Sekaninová J, Janků M, et al. Reactive oxygen and nitrogen species: multifaceted regulators of ovarian activity†. Biol Reprod. 2025;112(5):789-806.

Bhattacharya K, Dey R, Sen D, et al. Polycystic ovary syndrome and its management: In view of oxidative stress. Biomol Concepts. 2024 Jan 19;15(1).

Bodis J, Farkas B, Nagy B, et al. The Role of L-Arginine-NO System in Female Reproduction: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2022;23(23).

Budani MC, Tiboni GM. Novel Insights on the Role of Nitric Oxide in the Ovary: A Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jan 22;18(3):980

Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Oxidative stress, mitochondria, and infertility: Is the relationship fully established? Fertil Steril. 2021 Aug;116(2):306-308.

Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Mar;50(1):11-23.

Chauvin S. Role of Granulosa Cell Dysfunction in Women Infertility Associated with Polycystic Ovary Syndrome and Obesity. Biomolecules. 2025;15(7).

Chazenbalk G, Chen YH, Heneidi S, et al. Abnormal expression of genes involved in inflammation, lipid metabolism, and Wnt signaling in the adipose tissue of polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May;97(5):E765-70.

Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. Metabolites. 2021 Dec 14;11(12):869.

Danfeng D, Ke D, Dengxuan F, et al. Oocyte quality is impaired in a hyperandrogenic PCOS mouse model by increased Foxo1 expression. Reprod Biol. 2023;23(4):100812.

Das A, Roychoudhury S. Reactive Oxygen Species in the Reproductive System: Sources and Physiological Roles. Adv Exp Med Biol. 2022;1358:9-40.

de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, da Silva Pontes LV, et al. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. Oxid Med Cell Longev. 2022 Oct 19;2022:1225578.

Deer E, LaMarca B, Reckelhoff JF, Shawky NM, et al. The Role of Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Women's Reproductive Disorders: Implications for Polycystic Ovary Syndrome and Preeclampsia. Int J Mol Sci. 2025 Jul 4;26(13):6439.

Devaux JBL, Hedges CP, Birch N, et al. Electron transfer and ROS production in brain mitochondria of intertidal and subtidal triplefin fish (Tripterygiidae). J Comp Physiol B. 2023 Aug;193(4):413-424.

Di Meo S, Reed TT, Venditti P, et al. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:1245049.

Hajam YA, Rather HA, Neelam, et al. A review on critical appraisal and pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. Endocrinol. Metab. Sci. 2024;14:100162.

Huang L, Qin X, Tian C, et al. Association between mitochondrial SIRTs (SIRT3, SIRT4, and SIRT5) and PCOS. Eur J Med Res. 2025 Jul 10;30(1):611.

Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. Arch Toxicol. 2024;98(5):1323-67.

Kim ME, Lee JS. Advances in the Regulation of Inflammatory Mediators in Nitric Oxide Synthase: Implications for Disease Modulation and Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2025;26(3).

Kongsomnuan S, Niransuk P, Singwongsa A, et al. Correlation between follicular fluid hormonal levels in PCOS women and embryo development in ART cycles. PLoS One. 2026 Feb 9;21(2):e0342463.

Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, et al. Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. Int J Mol Sci. 2021 Dec 13;22(24):13384.

Liu H, Jin L, Wang X, et al. Reactive oxygen species in polycystic ovary syndrome: Mechanistic insights into pathogenesis and therapeutic opportunities. Redox Biol. 2025 Sep;85:103776.

Liu H, Tu M, Yin Z, et al. Unraveling the complexity of polycystic ovary syndrome with animal models. J Genet Genomics. 2024 Feb;51(2):144-158.

Liu S, Liu J, Wang Y, et al. Oxidative Stress: Signaling Pathways, Biological Functions, and Disease. MedComm (2020). 2025 Jul 1;6(7):e70268.

Marei HE. Mitochondria at the heart of aging: structure, function, and failure. J Transl Med. 2026;24(1).

Mazloomi S, Farimani MS, Tavilani H, et al. Granulosa cells from immature follicles exhibit restricted glycolysis and reduced energy production: a dominant problem in polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. 2023 Feb;40(2):343-359.

Meng C. Nitric oxide (NO) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a meta-analysis. J Int Med Res. 2019;47(9):4083-94.

Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction. Int J Mol Sci. 2015;16(7):15918-53.

Nono Nankam PA, Nguelefack TB, Goedecke JH, et al. Contribution of Adipose Tissue Oxidative Stress to Obesity-Associated Diabetes Risk and Ethnic Differences: Focus on Women of African Ancestry. Antioxidants (Basel). 2021;10(4).

Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. 2007 Jan;87(1):315-424.

Piltonen TT, Viita-Aho J, Saarela U, et al. Utility of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurement as Part of Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis. Semin Reprod Med. 2024 Mar;42(1):49-59.

Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8416763.

Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. Mol Metab. 2020 May;35:100937.

Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. Curr Biol. 2014;24(10):R453-62.

Shukla P, Mukherjee S. Mitochondrial dysfunction: An emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Mitochondrion. 2020 May;52:24-39.

Sreerangaraja Urs DB, Wu WH, Komrskova K, et al. Mitochondrial Function in Modulating Human Granulosa Cell Steroidogenesis and Female Fertility. Int J Mol Sci. 2020 May 19;21(10):3592.

Stringer JM, Alesi LR, Winship AL, et al. Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life. Hum Reprod Update. 2023 Jul 5;29(4):434-456.

Teede HJ, Khomami MB, Morman R, Laven JSE, Joham AE, Costello MF, et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. Lancet. 2026;407(10545):2329-39.

Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Fertil Steril. 2023 Oct;120(4):767-793.

Tharayil SP, Shukla P. Connecting the Dots: Mitochondrial Dysfunction, PCOS, and Insulin Resistance-Insights and Therapeutic Advances. Int J Mol Sci. 2025 Jun 28;26(13):6233.

Trinh D, Al Halabi L, Brar H, et al. The role of SIRT3 in homeostasis and cellular health. Front Cell Neurosci. 2024;18:1434459.

Uçkan K, Demir H, Turan K, et al. Role of Oxidative Stress in Obese and Nonobese PCOS Patients. Int J Clin Pract. 2022;2022:4579831.

Wang L, Zhou X, Lu T. Role of mitochondria in physiological activities, diseases, and therapy. Mol Biomed. 2025 Jun 19;6(1):42.

Wang Q, Sun Y, Li TY, et al. Mitophagy in the pathogenesis and management of disease. Cell Res. 2026;36(1):11-37.

Yan H, Wang L, Zhang G, et al. Oxidative stress and energy metabolism abnormalities in polycystic ovary syndrome: from mechanisms to therapeutic strategies. Reprod Biol Endocrinol. 2024 Dec 26;22(1):159.

Yao Q, Zou X, Liu S, et al. Oxidative Stress as a Contributor to Insulin Resistance in the Skeletal Muscles of Mice with Polycystic Ovary Syndrome. Int J Mol Sci. 2022;23(19).

Yifu P. Evidence for causal effects of polycystic ovary syndrome on oxidative stress: a two-sample mendelian randomisation study. BMC Med Genomics. 2023;16(1):141.

Zeber-Lubecka N, Ciebiera M, Hennig EE. Polycystic Ovary Syndrome and Oxidative Stress-From Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2023 Sep 15;24(18):14126

Zhang J, Fan P, Liu H, et al. Apolipoprotein A-I and B levels, dyslipidemia and metabolic syndrome in south-west Chinese women with PCOS. Hum Reprod. 2012;27(8):2484-93.

Zhang S, Wang F, Yang H, et al. The Impact of Oxidative Stress Imbalance on Ovarian Function and Its Mechanisms. Int J Gen Med. 2026 Jun 30;19:616217.

Zhao H, Zhang J, Cheng X, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. J Ovarian Res. 2023 Jan 11;16(1):9.

Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. Physiol Rev. 2014 Jul;94(3):909-50.

BÖLÜM 4

EMBRİYONİK SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ: BİYOKİMYASAL MEKANİZMALAR VE HİSTOLOJİK BULGULAR

Zeynep Eker Kurt[1]

Özet

Embriyonik sinir sistemi gelişimi, hücre kaderinin belirlenmesi ile başlayan; nöral tüp morfogenezisi, nöroepitelyal çoğalma, nöronal göç, farklılaşma, sinaptik bağlantıların kurulması ve glial hücrelerin yerleşmesiyle devam eden çok aşamalı bir süreçtir. Bu dönemde reaktif oksijen türleri (ROS) yalnızca hücresel hasarın göstergesi değil, aynı zamanda proliferasyon, farklılaşma ve doku yeniden düzenlenmesini etkileyebilen sinyal aracılarındandır. ROS üretimi ile antioksidan tamponlama arasındaki dengenin bozulması ise DNA, protein ve membran lipitlerinin zarar görmesine, mitokondriyal işlev bozukluğuna ve gelişimsel süreçlerin aksamasına katkıda bulunabilir. Bu bölümde nöral tüp gelişimi, progenitör hücre metabolizması, mikroglial kolonizasyon ve histolojik olgunlaşma redoks biyolojisiyle birlikte ele alınmaktadır. Farklı türlerden elde edilen deneysel veriler ile insan embriyolojisine ilişkin çıkarımların sınırları özellikle vurgulanmaktadır. Ayrıca oksidatif hasar biyobelirteçlerinin histolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesine yönelik bir çerçeve sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Embriyogenez; nörogelişim; oksidatif stres; reaktif oksijen türleri; mitokondri; histoloji; nöral tüp

Giriş

Merkezî sinir sisteminin gelişimi, moleküler örüntüleme ile mekanik doku hareketlerinin birbirini sürekli etkilediği bir süreçtir. Nöral indüksiyon sırasında embriyonik ektodermin belirli bölgeleri nöroepitelyal kimlik kazanır; daha sonra nöral plak, nöral oluk ve

1Arş. Gör. Dr.; Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; ORCID: 0000-0002-2481-6616

nöral tüp morfolojileri ortaya çıkar. Bu değişim yalnızca hücrelerin yer değiştirmesiyle açıklanamaz. Hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi, apikal-bazal polarite, hücre-hücre bağlantıları ve hücre döngüsünün eşgüdümü zorunludur. Nöral tüp defektlerinin çok etkenli oluşu, bu ağın genetik ve çevresel değişkenlere duyarlılığını göstermektedir (Greene & Copp, 2014).

Embriyonik merkezi sinir sistemi, hücre çoğalmasının yoğun olduğu fakat doku mimarisinin henüz olgunlaşmadığı bir ortamda şekillenir. Bu dönemde oksijen kullanımı yalnızca ATP üretimiyle ilişkili değildir; büyüme faktörlerinin oluşturduğu sinyal ağları, hücre döngüsü geçişleri ve doku kutuplaşması da redoks durumundan etkilenir. Dolayısıyla oksidatif stresin gelişim üzerindeki etkisini değerlendirirken erişkin dokudaki hasar kavramını doğrudan embriyoya taşımak yeterli değildir. Aynı kimyasal tür, bir hücrede fizyolojik sinyal, başka bir hücrede DNA hasarı tetikleyicisi olabilir (Sies & Jones, 2020).

Bu bölümün temel yaklaşımı, biyokimyasal olay ile histolojik fenotip arasında izlenebilir bir neden-sonuç zinciri kurmaktır. Örneğin artmış lipid peroksidasyonu bir biyokimyasal sonlanımdır; buna eşlik eden apikal bağlantı kaybı, düzensiz mitoz veya nöral kıvrımın kapanamaması ise morfolojik sonlanımlardır. Bunlar birbiriyle ilişkili olabilse de tek başına eşdeğer kanıt değildir. Deneysel tasarımda her iki düzlemin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Nöral tüp defektlerinin çok etkenli yapısı, redoks mekanizmalarını tek belirleyici olarak sunmamayı gerektirir. Genetik yatkınlık, folat metabolizması, hücresel iskelet, mekanik kuvvetler ve maternal çevre birbirine bağlıdır. Oksidatif dengesizlik bu ağın kimi düğümlerini etkileyebilir; ancak her defektte aynı mekanizmanın işlediği varsayılamaz (Greene & Copp, 2014). Bu çok etkenli çerçeve, nörülasyon bozukluklarının gelişimsel sınıflandırılmasına ilişkin derlemelerle uyumludur (Copp & Greene, 2013; Greene & Copp, 2014).

Gelişim sırasında artan biyosentetik gereksinimler enerji metabolizmasını yeniden biçimlendirir. Reaktif oksijen türleri, mitokondri ve oksidaz sistemlerinin doğal ürünleri olarak ortaya çıkar. Bu moleküllerin tamamını toksik kabul etmek yanlıştır: özellikle sınırlı ve bölgesel hidrojen peroksit sinyalleri hücre içi proteinlerin oksidasyon durumunu değiştirerek düzenleyici işlev görebilir. Buna karşılık üretim ve uzaklaştırma arasındaki uyumsuzluk uzadığında hücresel hasar riski artar. Embriyogenezde bu ikili rolün değerlendirilmesi, tek bir oksidan ölçümünden daha kapsamlı bir yaklaşım gerektirir (Sies & Jones, 2020; Divvela et al., 2025).

Nöral indüksiyon, nörülasyon ve histolojik mimari

Nöral plak oluşumunu izleyen dönemde nöroepitelyal hücreler uzun, polarize bir görünüm kazanır. Apikal yüzeydeki bağlantı kompleksleri ve aktomiyozin ağının düzenlenmesi, hücrelerin kama biçimini almasına ve dokunun kıvrılmasına katkı verir. Nöral kıvrımların yaklaşması ve birleşmesi, embriyonun farklı eksenlerinde aynı anda gerçekleşmeyen dinamik olaylardır. Dolayısıyla nöral tüp kapanmasını bütün omurgalılarda tek bir sabit başlangıç noktasından ilerleyen doğrusal bir süreç gibi sunmak doğru değildir. İnsan embriyolojisine ilişkin gözlemler ile fare ve diğer model organizmalardan elde edilen mekanistik veriler ayrı değerlendirilmelidir (Greene & Copp, 2014).

Nöral plak oluşumunda yüzey ektoderminden ayrışan nöroepitel, apiko-bazal polarite gösteren psödostratifiye bir epitel görünümündedir. Çekirdeklerin hücre döngüsüyle ilişkili apikal-bazal hareketi, kesitlerde çok katlı izlenim yaratsa da hücreler bazal membran ve apikal yüzeyle ilişkilerini korur. Bu histolojik özellik, proliferasyonun değerlendirilmesinde yalnızca çekirdek sayısının neden yeterli olmadığını açıklar.

Nöral kıvrımların yükselmesi ve birleşmesi, aktomiyozin kontraksiyonu, hücre şekli değişimi ve yüzey epiteliyle koordineli yeniden düzenlenme gerektirir. Apikal konstriksiyonun bozulması,

nöroepitelyal bağlantı proteinlerinin dağılımındaki değişiklikler veya hücre ölümünün yanlış zamanda artması kapanma başarısını etkileyebilir. Bu süreçlerin türler arasında zamanlama ve kapanma noktaları bakımından farklılık gösterdiği unutulmamalıdır (Greene & Copp, 2014).

Histolojik incelemede hematoksilen-eozin kesitleri doku bütünlüğünü gösterirken ZO-1, N-kaderin ve F-aktin işaretlemeleri apikal kuşak ile sitoskeletal düzeni değerlendirebilir. Fosfo-histon H3 mitotik hücreleri, Ki-67 proliferatif havuzu ve aktif kaspaz-3 apoptotik hücreleri belirlemek için kullanılabilir. Her belirtecin yorumu embriyonun gelişim evresi ve kesit düzlemiyle birlikte yapılmalıdır.

İnsan gelişiminde nöral tüp kapanmasına ilişkin kesin günler, örnekleme yöntemleri ve gelişim evresi tanımlarıyla birlikte verilmelidir. Hayvan embriyosundan elde edilen bir kapanma takvimini insan için bire bir kullanmak metodolojik hata doğurur. Morfolojik karşılaştırmalar kronolojik yaştan çok evre eşleştirmesi üzerinden yapılmalıdır.

Histolojik kesitlerde kapanma öncesi nöral plak kalınlığı, hücrelerin apikal yüzeye göre yönelimi ve nöral kıvrımların geometrisi değerlendirilir. Kapanma sonrası ise lümen bütünlüğü, ventriküler yüzey sürekliliği ve çevre mezankimle sınırlar öne çıkar. Tek bir kesitte gözlenen açıklığın patolojik defekt mi, gelişim evresinin normal görünümü mü olduğuna karar vermek için embriyonun evresi ve kesitin anatomik düzeyi bilinmelidir. Seri kesitler ve üç boyutlu yeniden yapılandırmalar bu ayrımda yararlıdır.

Nöral tüp defektleri, genetik yatkınlık, beslenme durumu ve çevresel maruziyetlerin ortak etkisiyle oluşabilir. Folat metabolizmasının nükleotid biyosentezi ve tek karbon metabolizması üzerinden gelişimsel önemi iyi bilinmektedir; ancak her nöral tüp defektini yalnızca oksidatif strese veya folat eksikliğine bağlamak indirgemeci olur. Oksidatif stres, olası aracı

mekanizmalardan biridir; nedensellik, deneysel müdahale ve gelişim evresine özgü bulgularla desteklenmelidir (Greene & Copp, 2014; Divvela et al., 2025).

ROS üretimi ve redoks sinyallemesinin biyokimyası

Süperoksit ($O_2•^-$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) başlıca reaktif oksijen türleri arasındadır. Süperoksit, mitokondriyal elektron taşınması sırasında belirli bölgelerde oluşabilir; süperoksit dismutazlar bunu hidrojen peroksite dönüştürür. Hidrojen peroksit, uygun koşullarda sistein kalıntılarının geri dönüşümlü oksidasyonunu etkileyerek sinyal iletimine katılır. Bununla birlikte hidrojen peroksitin biyolojik etkisi, hücre içindeki dağılımına, süreye, yoğunluğa ve antioksidan sistemlerin kapasitesine bağlıdır. Hidroksil radikali gibi yüksek reaktiviteli türlerin oluşumu ise makromoleküler hasar riskini artırır (Sies & Jones, 2020).

Süperoksit anyonu ($O_2•^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (•OH) aynı biyolojik işlevi görmez. Süperoksit, elektron taşıma zinciri ve bazı oksidaz reaksiyonlarında oluşabilir; süperoksit dismutazlar tarafından H_2O_2'ye dönüştürülür. H_2O_2, belirli protein sistein kalıntılarında geri dönüşümlü oksidasyon oluşturarak sinyal iletebilir. Buna karşılık •OH yüksek reaktivitesi nedeniyle daha çok yerel moleküler hasarla ilişkilidir (Sies & Jones, 2020).

NOX ailesi enzimleri kontrollü ROS üretimine katkıda bulunurken mitokondriyal kompleksler metabolik koşullara duyarlı kaynaklardır. Üretim yeri önemlidir: mitokondri matriksindeki redoks değişimi ile plazma membranına yakın NOX kaynaklı H_2O_2 aynı hedef proteinlere erişmeyebilir. Bu nedenle yalnızca toplam ROS floresansına dayalı sonuçlar sinyalin hangi kompartımanda oluştuğunu açıklamaz.

Redoks sinyali büyüme faktörü reseptörleri, fosfatazlar, MAPK yolları ve hücre döngüsü düzenleyicileriyle etkileşebilir. Ancak belirli bir yolakta değişiklik saptanması, doğrudan oksidasyon hedefi gösterilmediği sürece mekanistik kanıt

sayılmamalıdır. Seçici inhibitörler, genetik susturma ve kompartıman hedefli sensörler birlikte kullanıldığında nedensellik daha güçlü değerlendirilebilir.

Nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit gibi türler reaktif azot türleri bağlamında ele alınmalıdır; NO doğrudan ROS sınıfına yerleştirilmemelidir. Embriyonik doku çalışmalarında oksidatif ve nitrozatif stres ayrımı, belirteçlerin özgüllüğü bakımından özellikle önemlidir.

NADPH oksidaz ailesi ve mitokondriler, redoks düzenlenmesinde birbirini dışlayan değil, bağlama göre etkileşen kaynaklardır. ROS üretimindeki artışın her zaman oksidatif stres anlamına gelmediği unutulmamalıdır. Fizyolojik redoks sinyali, belirli hedeflerin kontrollü modifikasyonunu içerirken oksidatif stres, oksidan yükün biyolojik kontrol mekanizmalarını aşmasıyla ilişkilidir. Embriyonik hücrelerde bu ayrım önemlidir; çünkü aynı ROS türü bir dokuda farklılaşmayı desteklerken başka bir doku veya zaman diliminde hasara eşlik edebilir (Divvela et al., 2025).

Antioksidan savunma, glutatyon ve hücresel tamponlama

Süperoksit dismutazlar, katalaz, glutatyon peroksidazlar ve peroksiredoksinler oksidan yükün kontrolünde rol oynar. Glutatyonun indirgenmiş (GSH) ve oksitlenmiş (GSSG) formları arasındaki denge, redoks durumunun yorumlanmasında kullanılabilse de tek başına tüm hücresel kompartımanları temsil etmez. Sitoplazma, mitokondri ve endoplazmik retikulumun redoks koşulları farklıdır; bu nedenle toplam doku homojenatında ölçülen bir belirteç, nöral tüpün belirli bir hücre tabakasındaki olayları maskeleyebilir (Sies & Jones, 2020).

Glutatyon sistemi, gelişen dokunun tiyol redoks tampon kapasitesinin önemli bir parçasıdır. GSH/GSSG oranı redoks durumuna ilişkin bilgi verse de örnek hazırlama sırasında oksidasyon, hücre tiplerinin karışması ve ölçüm yönteminin seçiciliği sonucu etkileyebilir. Glutatyon peroksidazlar peroksitleri

indirgerken glutatyon redüktaz NADPH kullanarak GSSG'yi yeniden GSH'ye dönüştürür.

Tiyoredoksin-peroksiredoksin ekseni, düşük düzeyli peroksit akışının kontrolünde ve redoks sinyalinin düzenlenmesinde işlev görür. Katalazın peroksizomal lokalizasyonu, SOD izoformlarının farklı kompartımanlarda bulunması ve peroksiredoksinlerin yaygın dağılımı, antioksidan savunmanın tek bir toplam kapasite ölçümüne indirgenemeyeceğini gösterir (Sies & Jones, 2020).

NADPH üretimi pentoz fosfat yolu ve diğer metabolik reaksiyonlarla desteklenir. Proliferatif nöroepitelde nükleotid sentezi ile antioksidan savunmanın aynı metabolik kaynaklara gereksinim duyması, büyüme ile stres toleransı arasında bağ kurar. Bu ilişkiyi sınamak için glukoz akışının izotop izleme yöntemleriyle değerlendirilmesi, yalnızca enzim ekspresyonu ölçmekten daha açıklayıcı olabilir.

Antioksidanların deneysel olarak verilmesi her zaman gelişimsel yarar anlamına gelmez. Fizyolojik H_2O_2 sinyalinin aşırı baskılanması farklılaşma ve göç yollarını değiştirebilir. Doz, uygulama penceresi, molekülün plasental geçişi ve embriyonun gelişim evresi belirtilmeden koruyucu etki genellemesi yapılmamalıdır.

Embriyogenezde antioksidan kapasite statik değildir. Hücrelerin farklılaşma aşaması, oksijenlenme düzeyi ve metabolik programı savunma sistemlerinin gereksinimini etkiler. Antioksidan yanıtın artması koruyucu bir uyumu gösterebilir; ancak aynı bulgu, artmış oksidan maruziyete ikincil bir yanıtı da yansıtabilir. Bu nedenle enzim etkinlikleri, redoks oranları ve histolojik hasar göstergeleri birlikte değerlendirilmelidir. Sadece bir antioksidan enzimin yüksek veya düşük bulunmasından embriyonun genel sağlık durumu çıkarılamaz (Divvela et al., 2025).

Mitokondriyal metabolizma ve nöral progenitör hücre kaderi

Nöral kök ve progenitör hücrelerin çoğalma ve farklılaşma süreçlerinde enerji üretimi, biyosentetik akış ve mitokondriyal dinamikler birlikte değişir. Glikoliz ve oksidatif fosforilasyon birbirinin basit alternatifi değildir; farklı hücre durumlarında değişen oranlarda katkı sağlar. Mitokondriyal füzyon, fisyon ve organel kalitesi kontrolü, yalnızca ATP üretimini değil hücre içi sinyalleri ve farklılaşma programlarını da etkiler. Nöral kök hücrelerin metabolik yeniden programlanmasına ilişkin kanıtlar, ROS düzeyindeki fizyolojik değişimlerin hücre kaderiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Garone et al., 2024).

Nöral kök ve progenitör hücrelerin metabolik tercihleri sabit değildir. Proliferatif durumda biyosentetik gereksinimler öne çıkarken farklılaşmayla birlikte mitokondriyal ağın organizasyonu, oksidatif fosforilasyon katkısı ve substrat kullanımı değişebilir. Bu değişim basit bir glikolizden oksidatif fosforilasyona anahtar çevrilmesi olarak değil, hücre tipi ve evreye göre yeniden programlanma olarak anlaşılmalıdır.

Mitokondriyal füzyon ve fisyon olayları organel dağılımını, kalite kontrolünü ve hücre kaderini etkileyebilir. Mitofaji hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılmasına yardım ederken aşırı veya yetersiz aktivasyon metabolik sürekliliği bozabilir. Membran potansiyeli ölçümleri, oksijen tüketim hızı ve mitokondri kütlesi birlikte değerlendirilmediğinde tek parametreden işlevsel sonuç çıkarılması sakıncalıdır.

Mitokondri kaynaklı ROS artışı, ATP azalması ve apoptoz arasındaki ilişki çift yönlü olabilir. Örneğin apoptoza giren hücrede mitokondriyal değişiklikler neden değil sonuç olarak da ortaya çıkabilir. Zaman serisi deneyleri ve metabolik kurtarma yaklaşımları bu ayrımı yapmak için değerlidir.

Gelişimsel model seçiminde insan kökenli nöral organoidler belirli hücresel etkileşimleri yansıtırken vaskülarizasyon ve maternal-fetal çevreyi tam temsil etmez. Organoid bulguları, in

vivo embriyonik gelişimin doğrudan karşılığı olarak sunulmamalıdır.

Nöral progenitörlerin erken dönemde çoğalma kapasitesini koruması, daha sonraki evrelerde nöronal ve glial soyların oluşması açısından önemlidir. Metabolik bozukluklar bu geçişlerin zamanlamasını değiştirebilir; ancak hücre sayısındaki azalmanın doğrudan ROS aracılı apoptozdan kaynaklandığı, ek deney olmaksızın söylenemez. Proliferasyon, hücre ölümü ve farklılaşma belirteçlerinin birlikte ölçülmesi, metabolik değişimlerin olası sonuçlarını ayırmaya yardımcı olur (Garone et al., 2024).

Nörogenez, göç ve kortikal tabakalaşmanın histolojik karşılığı

Gelişen beyinde ventriküler zon, progenitörlerin yoğun olarak bulunduğu erken bölmelerden biridir. Nöronal farklılaşmayla birlikte hücreler doğdukları bölgelerden ayrılır ve hedef alanlara göç eder. Histolojik düzeyde proliferatif zonun kalınlığı, mitotik hücrelerin dağılımı, göç eden hücrelerin yerleşimi ve erken nöronal katmanların düzeni incelenebilir. Bununla birlikte bu yapıların zamanlaması türlere ve beyin bölgelerine göre değişir; insan kortikogenezine ilişkin sonuçlar doğrudan kemirgen gelişim takviminden aktarılmamalıdır.

Nöroepitelyal hücrelerden radyal glia benzeri progenitörlere geçiş, germinal zon organizasyonunun değişmesiyle birliktedir. Ventriküler yüzeye komşu proliferatif bölgede mitotik aktivite belirgindir; yeni oluşan nöronlar daha yüzeyel alanlara göç ederek tabakalaşmaya katkı sağlar. Histolojik yorumda kortikal bölge, gelişim evresi ve tür farkı açıkça belirtilmelidir.

PAX6, SOX2 ve TBR2/EOMES gibi belirteçler progenitör alt gruplarının tanımlanmasına; DCX ve TUJ1/βIII-tübülin erken nöronal özelliklerin izlenmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte hiçbir tek belirteç tüm farklılaşma basamaklarını kesin olarak tanımlamaz. Çoklu işaretleme, morfoloji ve konumsal bilgi birlikte kullanılmalıdır.

Nöronal göç, sitoskeletal dinamizm ve hücre-hücre adezyonu gerektirir. Redoks değişimlerinin bu süreçlere etkisi teorik olarak mümkün olsa da belirli bir histolojik göç kusurunu yalnızca MDA artışına bağlamak uygun değildir. Göç mesafesi, hücre yönelimi ve canlı hücre görüntülemesi gibi doğrudan sonlanımlar eklenmelidir.

Sinaptogenez, akson uzaması, dendritik dallanma ve miyelinizasyon farklı zaman pencerelerinde kısmen örtüşen süreçlerdir. Bu olaylar tek çizgisel sıralama şeklinde sunulmamalı; bölgeye ve hücre tipine özgü gelişim örüntüleri dikkate alınmalıdır.

Redoks sinyallemesi hücre iskeleti ve farklılaşma ağlarıyla kesişebilir. Buna rağmen kortikal tabakalaşmada gözlenen her anormalliği oksidatif hasarın sonucu saymak uygun değildir. Genetik örüntüleme, hücre göçü mekanizmaları, ekstraselüler matriks ve metabolik ortam birlikte rol oynar. Histolojik bulgunun mekanizmayla ilişkilendirilmesi için oksidatif belirteçlerin ilgili anatomik bölgede ve uygun gelişim zamanında gösterilmesi gerekir (Garone et al., 2024; Divvela et al., 2025).

Embriyonik mikroglia: köken, yerleşim ve işlev

Mikroglia, nöronlar ve çoğu makroglial hücreden farklı olarak nöral tüp nöroepitelinden köken almaz. Erken yolk kesesi eritromiyeloid öncülleriyle ilişkili hücreler gelişen merkezi sinir sistemine göç ederek mikroglial popülasyonu oluşturur. Bu ontogenetik ayrım, histolojik yorum için temel önemdedir: gelişen beyinde görülen mikroglial hücreler, yalnızca geç dönemde oluşmuş inflamatuvar yanıtın göstergesi değildir. Embriyonik dönemde fizyolojik işlevleri bulunur (Hattori, 2023; Shimamura et al., 2025).

Mikroglianın kökeni nöroepitelyal nöral kök hücrelerden farklıdır. Soy izleme çalışmaları, mikroglial hücrelerin önemli bölümünün yolk kesesi kökenli erken miyeloid öncüllerden geliştiğini ortaya koymuştur (Ginhoux et al., 2010). Bu ayrım, embriyonik beyin kesitinde nöral hücrelerle mikroglial hücrelerin

aynı bölgeyi paylaşmasının ortak köken anlamına gelmediğini gösterir.

Gelişim sırasında mikroglia yalnızca inflamatuvar yanıt hücresi olarak ele alınmamalıdır. Hücresel artıkların uzaklaştırılması, gelişen devrelerin düzenlenmesi ve çevresel sinyallere yanıt gibi işlevler üstlenebilir. Bununla birlikte belirli bir işlevin her türde ve her evrede aynı ağırlıkta olduğu varsayılamaz.

İmmünohistokimyasal incelemede IBA1/AIF1 yaygın bir belirteçtir; ancak hücrelerin gelişimsel kimliğini ve aktivasyon durumunu tek başına kesinleştirmez. TMEM119 ve P2RY12 gibi belirteçlerin gelişimsel dönemde değişken ekspresyonu dikkate alınmalı, morfolojik ramifikasyon derecesi tek başına inflamasyon göstergesi olarak yorumlanmamalıdır.

Maternal inflamasyonun embriyonik mikroglial yanıt üzerindeki etkisi, plasental sinyaller, sitokinler ve gelişimsel zamanlama üzerinden değişebilir. Bu nedenle deneysel inflamasyon modeli, enfeksiyon etkeni ve embriyo yaşı belirtilmeden insan nörogelişim sonuçlarına doğrudan genelleme yapılmamalıdır.

Mikroglia, hücresel artıkların uzaklaştırılması yanında progenitör hücre havuzları, nöronal konumlanma ve vasküler gelişimle ilişkili süreçlere katılabilir. Hücrelerin morfolojisi ve moleküler durumu gelişimsel evreye göre değiştiğinden, erişkin beyindeki “istirahat/aktivasyon” ikiliğinin embriyoya aynen uygulanması yanıltıcıdır. Mikroglianın işlevsel çeşitliliği, erken beyin gelişimine ilişkin yeni derlemelerde özellikle vurgulanmaktadır (Catale & Garel, 2025).

Maternal inflamasyon ve bağışıklık uyarıları, gelişimsel mikroglial durumları etkileyebilir. Bununla birlikte hayvan modellerinde saptanan bir değişikliğin insanlarda belirli bir nörogelişimsel bozukluğa doğrudan yol açtığı sonucuna varmak için klinik ve mekanistik ek kanıt gerekir. Mikroglial yoğunluk, dağılım, morfoloji ve komşu hücrelerle ilişkiler, uygun gelişim

evresi ve anatomik bölge dikkate alınarak incelenmelidir (Shimamura et al., 2025).

Oksidatif hasarın hücresel ve doku düzeyindeki sonuçları

Kontrolsüz oksidan yük DNA bazlarında oksidatif değişikliklere, proteinlerin kimyasal modifikasyonuna ve membran lipitlerinde peroksidasyona katkıda bulunabilir. Bunun sonucunda hücre döngüsü kontrolü, membran bütünlüğü ve mitokondriyal işlevler etkilenebilir. Ancak 8-hidroksi-2′-deoksiguanozin (8-OHdG), malondialdehit (MDA) ve protein karbonilasyonu gibi ölçümlerin her biri farklı analitik sınırlılıklar taşır. Örneğin MDA lipid peroksidasyonuyla ilişkili bir ürün olup doğrudan ROS miktarının eşdeğeri değildir. Belirteç seçimi, örnek saklama koşulları ve kullanılan yöntem, sonuçların güvenilirliğini etkiler (Sies & Jones, 2020; Divvela et al., 2025).

Oksidatif hasarın histolojik karşılığı tek tip değildir. Hücre membranı bütünlüğünün bozulması, mitokondriyal şişme, kromatin yoğunlaşması, apoptoz veya nekrotik görünüm farklı süreçleri temsil edebilir. Rutin histoloji bu süreçleri düşündürebilir; ancak moleküler doğrulama olmadan belirli ölüm yolunun tanısı konulmamalıdır.

4-hidroksinonenal (4-HNE) ve malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonuyla ilişkili göstergelerdir. MDA doğrudan bir ROS türü değildir. 8-okso-2′-deoksiguanozin DNA oksidatif hasarı için kullanılabilir; fakat analitik özgüllük, örnek işleme ve antikor doğrulaması önemlidir. Protein karbonil düzeyi de oksidatif modifikasyonları yansıtabilir fakat kaynağın veya hücre tipinin tanımlanmasını sağlamaz.

Ferroptozun gelişimsel toksisite çalışmalarında incelenmesi, lipid peroksidasyonu ile demir metabolizmasını bir araya getirir. Ancak ferroptoz tanısı için yalnızca artmış MDA veya azalmış GPX4 düzeyi yeterli değildir; farmakolojik kurtarma, demire bağımlılık ve morfolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. 2024 tarihli bir deneysel çalışma, çinko oksit nanoparçacıklarının

embriyogenezde oksidatif stres ve eksik nöral tüp kapanmasıyla ilişkisini incelemiştir; bu sonuçlar doğrudan insan gebeliklerine genellenmemelidir (Yan et al., 2024).

Histolojik örneklemede kesit kalınlığı, fiksasyon süresi, antijen geri kazanımı ve anatomik düzey farklılıkları nicel sonuçları değiştirebilir. Özellikle nöral tüp çapı veya duvar kalınlığı gibi ölçümler, standartlaştırılmış kesit düzlemi olmadan karşılaştırılmamalıdır.

Histolojik olarak apoptoz, hücre kaybı, lümen düzensizliği ve doku bütünlüğünde bozulma gibi değişiklikler saptanabilir. Fakat morfolojik lezyon ile biyokimyasal belirteç arasında zamansal ve mekânsal ilişki kurulmadan nedensellik iddiası güçsüz kalır. Özellikle embriyoda fizyolojik programlı hücre ölümü bulunduğundan, apoptotik hücre varlığı tek başına patolojik oksidatif stres kanıtı değildir. Kontrol grubu, evre eşleştirmesi ve uygun anatomik örnekleme temel gerekliliklerdir.

Histolojik ve biyokimyasal yöntemlerin bütünleştirilmesi

Nöral tüp gelişiminin incelenmesinde hematoksilen-eozin boyama genel doku mimarisini; immünohistokimya ve immünofloresan yaklaşımları ise belirli hücre popülasyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Proliferasyon için Ki-67 veya fosfo-histon H3; programlı hücre ölümü için aktive kaspaz-3 ve uygun koşullarda TUNEL; progenitör kimliği için SOX2 ve belirli bölgesel belirteçler seçilebilir. Bu belirteçler bağlama göre yorumlanmalı, tek bir boyama ile hücre kaderi hakkında kesin hüküm verilmemelidir.

İyi tasarlanmış bir çalışma, birincil hipotezi önceden belirlemelidir: örneğin gelişimsel toksik maruziyetin nöral tüp kapanmasını bozup bozmadığı veya progenitör proliferasyonunu değiştirip değiştirmediği. Ardından morfolojik sonlanım, hücresel belirteç ve biyokimyasal sonlanım aynı gelişim penceresinde eşleştirilmelidir.

Biyokimyasal düzlemde GSH/GSSG, GPx aktivitesi, SOD izoformları, protein karbonilleri ve hedefli lipid peroksidasyon ürünleri ölçülebilir. Histolojik düzlemde H&E, apikal bağlantı belirteçleri, proliferasyon ve apoptoz işaretlemeleri uygulanabilir. Bu ölçümler farklı embriyolardan elde ediliyorsa eşleştirilmiş analiz yapıldığı izlenimi verilmemelidir.

Görüntü analizinde körleme, önceden tanımlanmış ilgi bölgeleri, biyolojik tekrar sayısı ve embriyo başına çoklu kesitlerin istatistiksel bağımlılığı dikkate alınmalıdır. Çok sayıda kesitin bağımsız örnek gibi kullanılması yalancı çoğaltma (pseudoreplication) sorununa yol açar. Birincil analiz birimi çoğu deneyde embriyo veya litter olabilir; seçim çalışma tasarımına göre gerekçelendirilmelidir.

ROS problarının özgüllüğü sınırlıdır. DCFH-DA floresansının artması belirli bir ROS türünü veya subselüler kaynağı kesin olarak göstermez. Genetik kodlu redoks sensörleri ve tamamlayıcı analitik ölçümler daha güçlü bir yorum sağlar. Negatif ve pozitif kontroller olmadan floresans yoğunluğunu doğrudan oksidatif stres düzeyi olarak adlandırmak uygun değildir.

Oksidatif hasar için 4-hidroksinonenal ilişkili boyamalar, 8-OHdG immünreaktivitesi veya doku homojenatında antioksidan enzim ölçümleri düşünülebilir. Her yöntemin özgüllük ve teknik artefakt riski vardır. İmmünohistokimyasal sinyal yoğunluğu antikor doğrulaması, negatif kontroller, doku fiksasyonu ve görüntü analizi standartları olmadan gruplar arasında güvenle karşılaştırılamaz. Biyokimyasal ölçümlerle histolojik görüntülerin aynı embriyo veya anatomik bölge düzeyinde ilişkilendirilmesi, yorum gücünü artırır.

Araştırma tasarımında gelişim evresi, örnekleme zamanı, anneye ait metabolik ve çevresel değişkenler, doku işleme gecikmesi ve biyolojik tekrar sayısı önceden tanımlanmalıdır. Deney birimi tek bir mikroskop alanı değil, çoğu tasarımda embriyo veya uygun hiyerarşik düzeydir. Aynı embriyodan alınan

çok sayıda kesiti bağımsız örnek saymak yalancı tekrar sorununa yol açabilir. Bu nedenle nicel histomorfometri, biyolojik birime uygun istatistiksel modellerle desteklenmelidir.

Maternal çevre, gelişimsel pencereler ve translasyonel sınırlar

Embriyonik sinir sisteminin duyarlılığı gelişim evresine göre değişir. Maternal beslenme, metabolik hastalıklar, hipoksi ve inflamatuvar maruziyetler embriyonik çevreyi etkileyebilir. Bununla birlikte bu etkenlerin tümü tek bir oksidatif stres mekanizmasına indirgenemez. Nöral tüp kapanmasının gerçekleştiği erken dönem ile sinaptik ağların olgunlaştığı sonraki dönemler biyolojik olarak farklıdır; aynı maruziyetin etkisi, zamanlama ve doza bağlı olarak değişebilir (Greene & Copp, 2014; Divvela et al., 2025).

Maternal metabolik durum, beslenme, hiperglisemi, inflamasyon ve bazı çevresel maruziyetler gelişen embriyonun biyokimyasal ortamını etkileyebilir. Bununla birlikte maternal kan belirtecinin artması, embriyonik nöral dokuda aynı moleküler olayın gerçekleştiğini kanıtlamaz. Plasenta, fetal dolaşım ve dokuya özgü metabolizma aracılık eden önemli katmanlardır.

Folat desteğinin nöral tüp defektlerini önlemedeki halk sağlığı değeri iyi tanımlanmıştır; ancak bu etkiyi yalnızca ROS azalmasına indirgemek yanlıştır. Tek karbon metabolizması, nükleotid sentezi ve metilasyon süreçleri de mekanistik çerçevenin parçalarıdır (Greene & Copp, 2014).

Hayvan çalışmalarında maruziyet dozu, uygulama yolu, maternal toksisite ve gelişim evresi ayrıntılı verilmelidir. Maternal toksisiteye bağlı büyüme geriliği, doğrudan embriyotoksik etkiyle karıştırılmamalıdır. İnsanlara aktarımda maruziyetin gerçekçi düzeyi ve türler arası metabolik farklılıklar değerlendirilmelidir.

Fetal ve neonatal dönemde oksidatif stresin değerlendirilmesi, embriyogenezle ilgili kavramların yaşamın sonraki evrelerine uzanan etkilerini tartışmak için yararlıdır; ancak neonatal bulgular erken embriyoda doğrudan kanıt yerine

kullanılamaz. Özellikle deneysel hayvan verileri, insan doku verileri ve klinik gözlemsel çalışmalar farklı kanıt düzeyleri sunar. Bu ayrım, nörogelişimsel hastalıkların patogenezini yorumlarken gereklidir (Perrone et al., 2024).

Gelecek araştırma yönelimleri

Güncel çalışmaların önemli gereksinimlerinden biri, redoks sinyalinin hangi hücrede, hangi gelişim evresinde ve hangi kompartımanda etkili olduğunun belirlenmesidir. Tek hücreli transkriptomik yaklaşımlar, mekânsal analizler ve canlı görüntüleme teknikleri, klasik histolojinin sağlayamadığı hücre durumu bilgilerini tamamlayabilir. Buna karşılık transkript düzeyindeki değişimin enzim etkinliği veya ROS akışıyla eşdeğer olmadığı göz önünde tutulmalıdır.

Gelecekteki araştırmalarda mekânsal transkriptomik, tek hücreli proteomik ve metabolomik verilerin histolojik haritalarla bütünleştirilmesi önemlidir. Bu yaklaşımlar bir sinyalin hangi hücre grubunda yoğunlaştığını gösterebilir; ancak metabolit düzeyi ile protein aktivitesi arasında otomatik eşdeğerlik kurulamaz.

Organoidler, embriyo benzeri modeller ve mikroakışkan sistemler deneysel erişilebilirliği artırabilir. Buna karşılık erken insan gelişimine ilişkin etik ve yöntemsel sınırlamalar açıkça belirtilmelidir. Çoklu model doğrulaması, tek bir sistemden elde edilen çarpıcı fakat bağlama bağımlı sonuçların genellenmesini önler.

Klinik araştırmalarda maternal oksidatif stres belirteçlerinin nöral tüp defekti riskini öngörme kapasitesi değerlendirilecekse prospektif örnekleme, uygun karıştırıcı kontrolü, dış doğrulama ve kalibrasyon analizi gerekir. Bir biyobelirtecin grup ortalamalarında farklı olması klinik tarama testi olduğu anlamına gelmez.

İnsan kökenli organoidler ve kök hücre temelli modeller, belirli gelişimsel süreçleri incelemeyi kolaylaştırsa da tam embriyonik dolaşım, maternal-plasental etkileşim ve doku çevresini eksiksiz taklit etmez. Bu nedenle bulguların birden fazla modelle

sınanması ve mümkün olduğunda insan doku gözlemleriyle karşılaştırılması önemlidir. Metabolik akış analizlerinin yüksek çözünürlüklü histolojik ölçümlerle bütünleştirilmesi, redoks değişimlerinin yalnızca eşlik eden belirteç mi yoksa işlevsel düzenleyici mi olduğunu ayırt etmeye yardımcı olabilir (Garone et al., 2024; Divvela et al., 2025).

Redoks sinyalinin nöral progenitör hücre kaderine etkisi

Nöral kök ve progenitör hücrelerde redoks ortamı, yalnızca oksidatif hasarın göstergesi değildir; proliferasyon, farklılaşma ve hücresel yenilenme arasında geçişleri düzenleyen bir sinyal katmanıdır. NAD(P)H havuzunun dinamikleri, hücre içi oksidanların oluştuğu kompartıman ve tiyol temelli redoks çiftlerinin durumu, hücre kaderi üzerindeki etkinin yönünü belirler. Dolayısıyla tek bir toplam ROS ölçümünden gelişimsel bir fenotipin mekanizması çıkarılamaz (Iqbal & Eftekharpour, 2017; Olguín-Albuerne & Morán, 2018).

Biyokimyasal değerlendirmede NADPH/NADP+ ve GSH/GSSG dengelerinin, mitokondriyal solunum parametreleri ve redoks-duyarlı sinyal proteinleriyle birlikte incelenmesi anlamlıdır. Histolojik olarak aynı deney düzeninde SOX2 ve PAX6 gibi progenitör belirteçleri, Ki-67 ile proliferasyon, TBR2/EOMES ile ara progenitörler ve DCX gibi erken nöronal belirteçler değerlendirilmelidir. Bu belirteçler tek başına hücre soyunu kesinleştirmediğinden, zaman dizisi ve uygun hücre-soy izleme deneyleriyle desteklenmelidir. Redoks düzenlemesinin epigenetik süreçlerle ilişkisi, nöral kök hücre durumunun değerlendirilmesinde ek bir açıklama katmanı oluşturur (Iqbal & Eftekharpour, 2017).

Nöral tüp kapanmasının morfolojik ve metabolik bütünlüğü

Nöral tüp kapanması, nöroepitelyal hücrelerin şekil değiştirmesi, apikal daralması, doku bükülmesi ve orta hat boyunca birleşmesi gibi eşgüdümlü olayları içerir. Nöral tüp defektleri tek bir biyokimyasal yola indirgenemez; genetik yatkınlık, folat metabolizması ve çevresel maruziyetler dâhil birden fazla etkenin

gelişimsel süreçlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıkabilir. İnsan embriyosunda kapanmanın zamansal örüntüsü ile deney hayvanlarındaki süreçler bire bir özdeş kabul edilmemelidir (Copp et al., 2013; Greene & Copp, 2014).

Histolojik incelemede kapanma bölgesinin seri kesitlerle değerlendirilmesi, apikal-bazal polaritenin, aktomiyozin organizasyonunun ve hücre ölümünün uzamsal dağılımının gösterilmesi önem taşır. Biyokimyasal bir oksidatif stres göstergesi yüksek bulunsa bile bu bulgu, tek başına nöral tüp kapanma kusurunun doğrudan nedeni olduğunu göstermez. Nedensellik için maruziyetin gelişim evresine özgü uygulanması, doku morfolojisinin kantitatif değerlendirilmesi ve mümkünse hedefe yönelik müdahale veya kurtarma deneyleri gerekir (Copp et al., 2013; Greene & Copp, 2014).

Mikroglia: embriyonik köken ve histolojik yorum

Mikroglia, merkezi sinir sistemindeki diğer başlıca glial soylarla aynı kökenden gelişmez. Soy izleme çalışmaları, mikroglial hücrelerin erken embriyonik dönemde ortaya çıkan ilkel makrofaj popülasyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ayrım, mikroglianın nöral tüp kaynaklı nöroepitelyal progenitörlerden doğrudan türediği biçimindeki hatalı yorumların önlenmesi açısından önemlidir (Ginhoux et al., 2010).

Gelişen beyinde mikroglial hücrelerin sayısı ve morfolojisi kadar, doku içindeki yerleşimleri ve komşu hücrelerle ilişkileri de önemlidir. IBA1 gibi belirteçlerle saptanan immünpozitif hücrelerin yalnızca toplam yoğunluğu üzerinden aktivasyon durumu veya işlevi kesin olarak belirlenemez. Histolojik analizde hücre gövdesi büyüklüğü, uzantı morfolojisi, kortikal bölgelere göre dağılım ve eşzamanlı nöronal/progenitör göstergeleri birlikte ele alınmalıdır (Ginhoux et al., 2010).

Redoks bulgularının metodolojik sınırları

Reaktif oksijen türlerinin kısa ömürlü ve kompartımana özgü doğası, ölçüm sonuçlarının yorumunu güçleştirir. Genel

oksidasyon duyarlı floresan problar, oksidanın tam kimyasal türünü ve üretildiği hücresel bölgeyi her zaman ayırt edemez. Protein karbonilasyonu, lipid peroksidasyon ürünleri ve okside nükleik asit belirteçleri ise farklı hasar yollarına işaret eder; bunların eşdeğer biyobelirteçler gibi sunulması metodolojik açıdan sakıncalıdır. ROS'un gelişimde fizyolojik sinyal işlevi ile patolojik oksidatif stresin ayrımı bu nedenle korunmalıdır (Sies & Jones, 2020; Olguín-Albuerne & Morán, 2018).

Biyokimyasal sonuçlar histolojik ölçütlerle eşleştirildiğinde, bir değişimin hücre sayısındaki azalma, hücre başına sinyal değişimi veya dokunun hücresel bileşimindeki farklılıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı daha iyi anlaşılabilir. Örnekleme zamanı, kesit düzlemi, görüntüleme eşikleri, kör değerlendirme ve biyolojik tekrar sayısı raporlanmalıdır. İn vitro nöral progenitör sistemlerinde gözlenen redoks yanıtlarının, bütün embriyonun maternal ve vasküler çevresine doğrudan genellenmemesi gerekir (Iqbal & Eftekharpour, 2017; Sies & Jones, 2020).

Güncel literatür ışığında nöral kök hücre metabolizması

Nöral kök hücrelerin metabolik durumu, yalnızca enerji gereksinimini karşılayan pasif bir değişken değildir; proliferasyon, sessizlik ve farklılaşma arasında geçişi düzenleyen bir sinyal katmanıdır. Mitokondriyal substrat oksidasyonu, organel biyogenezi ve redoks işaretleri, gelişimsel evreye ve hücre soyuna göre farklı işlevler üstlenir. Scandella ve ark. (2023), embriyonik ve erişkin nöral kök hücreleri birlikte değerlendirerek mitokondrilerin hücre kaderi kararlarındaki rolünü ve metabolik imzaların tek hücre düzeyinde incelenmesinin önemini vurgulamıştır.

Histolojik açıdan bu metabolik geçişler, nöroepitelyal progenitör havuzunun genişlemesi, hücre döngüsünden çıkış ve farklılaşmış nöronların ortaya çıkışıyla birlikte yorumlanmalıdır. Bir dokuda mitokondriyal belirteç yoğunluğunun artması, hücre

başına mitokondri sayısının arttığı anlamına gelebileceği gibi hücre tiplerinin oranının değişmesinden de kaynaklanabilir. Bu nedenle SOX2 ve PAX6 gibi progenitör belirteçleri ile TBR2/EOMES, DCX ve MAP2 gibi soy ve olgunlaşma belirteçlerinin uygun gelişimsel evrelerde birlikte incelenmesi daha güçlü yorum sağlar.

Glukoz ve keton cisimlerinin metabolik ilişkisi de gelişen nöral dokuda yalnızca yakıt seçimi olarak ele alınmamalıdır. Molloy ve Barry (2024), nöral kök hücre metabolizmasında bu substratların birbirini tamamlayan rollerini tartışmaktadır. Bununla birlikte in vitro metabolik bulguların insan embriyosundaki hücrelere doğrudan genellenmesi uygun değildir; tür, gebelik haftası, oksijen gerilimi ve kültür koşulları kritik değişkenlerdir.

Embriyonik mikroglianın yerleşimi ve doku bağlamı

Embriyonik mikroglia, erişkin dönemdeki immün gözetim işlevinin öncülü olmanın ötesinde gelişen beyin dokusunun yapısal organizasyonuna katılır. Yolk kesesi kökenli progenitörlerin beyne giriş yolları, proliferasyonları ve yerel nişin kapasitesi mikroglial dağılımı etkiler. Barry-Carroll ve Gomez-Nicola (2024), bu süreçleri hücresel göç, çoğalma ve mikroçevresel sınırlamalarla ilişkilendirmiştir.

Histolojik kesitlerde IBA1 pozitif hücre sayısının tek başına “mikroglial aktivasyon” olarak yorumlanması doğru değildir. Hücre morfolojisi, anatomik bölge, gelişimsel zaman ve eşlik eden hücresel yoğunluk birlikte değerlendirilmelidir. Embriyonik dokuda dallanma örüntüsü ve hareketlilik erişkin mikroglia için kullanılan morfolojik sınıflandırmalarla bire bir örtüşmeyebilir. Hattori (2023), mikroglianın nöral soy hücreleri ve damar yapılarıyla gelişimsel etkileşimlerine dikkat çekmektedir.

Mikroglia–redoks ilişkisi çift yönlüdür: mikroglial metabolik durum doku içi sinyalleri etkileyebilir; oksidatif çevre de mikroglial fenotipi değiştirebilir. Bununla birlikte oksidatif hasar belirteçlerinin yükselmesi tek başına mikroglianın nedensel rolünü

kanıtlamaz. Nedensellik için hücreye özgü müdahale, zamansal izlem ve eşzamanlı morfometrik ölçümler gereklidir.

Güncel literatürle bütünleştirilmiş biyokimyasal ve histolojik değerlendirme

Nöral tüpün kapanması, yalnızca nöral kıvrımların mekanik birleşmesi değildir. Apikal aktomiyozin kasılması, planar hücre polaritesi, konverjan uzama ve epitel bütünlüğünün eşgüdümü nöral plak geometrisini belirler. Bu süreçlerin türler ve kraniokaudal düzeyler arasında farklılık gösterebildiği, özellikle insan embriyosuna ilişkin kapanma modellerinin deney hayvanlarından doğrudan aktarılmaması gerektiği vurgulanmalıdır (Nikolopoulou et al., 2017; Juriloff & Harris, 2018; Wilde et al., 2014).

Histolojik olarak nöral plak kıvrılması sırasında apikal yüzeyde F-aktin ve miyozin II organizasyonu ile nöroepitelyal hücrelerin kama biçimli dönüşümü birlikte incelenebilir. Ancak tek bir kesitte görülen kıvrılma açısı, kapanma hızını doğrudan ölçmez; farklı gelişim evrelerinin üç boyutlu görüntüleme ve seri kesitlerle karşılaştırılması gerekir (Nikolopoulou et al., 2017).

Nöral tüp gelişiminde folat bağımlı tek karbon metabolizması, timidilat ve pürin sentezi ile metilasyon döngülerini birbirine bağlar. Mitokondriyal serin/glisin katabolizmasından üretilen formiatın sitozolik tek karbon havuzuna katkısı, nöral progenitörlerin yüksek nükleotid gereksinimi açısından önemlidir. Bununla birlikte folatın koruyucu etkisini yalnızca antioksidan etkiye indirgemek biyokimyasal olarak doğru değildir (Beaudin & Stover, 2007; Momb & Appling, 2014; Steele et al., 2020; Li et al., 2016).

NADPH oksidazlar tarafından üretilen reaktif oksijen türleri, fizyolojik düzeylerde büyüme konisi yönelimi, nöronal uzantı oluşumu ve sitoskeletal yeniden düzenleme için sinyal işlevi görebilir. Dolayısıyla NOX aktivitesindeki artışın yorumu, oksidatif hasar belirteçleri ve hücre canlılığı ile birlikte

yapılmalıdır; enzimin aktivitesi tek başına patolojik oksidatif stres kanıtı değildir (Terzi & Suter, 2020).

Nöral kök hücre kaderi, NAD(P)H redoks çiftlerinin dinamikleri ve sistein kalıntılarındaki geri dönüşümlü oksidasyon üzerinden de düzenlenir. Redoks sensörleri, metabolik yeniden programlanma ve transkripsiyonel yanıtlar arasında çift yönlü ilişki bulunduğu için hücre içi toplam ROS ölçümü, proliferasyon ve farklılaşma sonucunu tek başına açıklayamaz (Prozorovski et al., 2015; Hwang et al., 2021).

Gelişen serebral kortekste radyal glia hücrelerinin apikal-bazal polaritesi hem kök hücre bölünmesi hem de nöron göçü için yapısal bir eksen oluşturur. İnterkinetik nükleer göçte mikrotübül motorlarının rolü ve radyal glial bazal uzantının göç eden nöronlara kılavuzluk etmesi, histolojik analizde hücre konumu ile hücre kaderinin ayrı ölçülmesini gerektirir (Wimmer & Baffet, 2023; Meyerink et al., 2021).

Embriyonik mikroglianın beyin gelişimindeki işlevleri, immün gözetimle sınırlı değildir; gelişimsel hücre temizliği, progenitör mikroçevresi ve nöral devrelerin olgunlaşması ile de ilişkilidir. Maternal inflamasyon ve erken yaşam stresi üzerine çalışmalar, mikroglial fenotipin gelişimsel evreye göre değiştiğini göstermektedir. Bu bulgular insan embriyosunda nedensel etki kanıtı olarak değil, mekanistik hipotezleri destekleyen deneysel literatür olarak değerlendirilmelidir (Smail & Lenz, 2024).

Tablo 1. Gelişimsel süreçlerin biyokimyasal ve histolojik eşleştirilmesi

Gelişimsel süreç	Biyokimyasal değerlendirme	Histolojik değerlendirme
Nörülasyon	GSH/GSSG, H_2O_2 sinyali, lipid peroksidasyonu	Nöral kıvrım kapanması, ZO-1, F-aktin
Proliferasyon	NADPH dengesi, metabolik akış	Ki-67, pHH3, germinal zon kalınlığı
Nöronal farklılaşma	Mitokondriyal işlev, oksijen tüketimi	SOX2, TBR2, DCX, TUJ1
Hücre ölümü	4-HNE, protein karbonil, kaspaz aktivitesi	Aktif kaspaz-3, TUNEL, hücre morfolojisi

Mikroglial yerleşim	Sitokinler ve redoks göstergeleri	IBA1, konum ve morfometri

Tablo 2. Ölçüm yöntemleri ve temel yorum sınırları

Yöntem	Ölçülen özellik	Başlıca sınırlılık
DCFH-DA	Genel oksidasyonla ilişkili floresans	ROS türü ve kaynağına özgü değildir
GSH/GSSG	Tiyol redoks durumu	Örnek hazırlamada oksidasyona duyarlı
MDA / 4-HNE	Lipid peroksidasyonuyla ilişkili ürünler	Doğrudan ROS ölçümü değildir
TUNEL	DNA parçalanması	Tek başına apoptotik ölüm tanısı koydurmaz
Ki-67 / pHH3	Proliferasyon / mitoz	Farklı hücre döngüsü aşamalarını gösterir

Sonuç

Embriyonik sinir sistemi gelişiminde ROS biyolojisi, fizyolojik sinyal ile patolojik oksidatif yük arasındaki bağlama bağımlı denge üzerinden anlaşılmalıdır. Nöral tüp morfogenezisi, progenitör metabolizması, nöronal farklılaşma ve mikroglial yerleşim birbirinden kopuk olaylar değildir; ortak gelişimsel çevrenin farklı düzeylerini temsil eder. Biyokimyasal ölçümler tek başına doku hasarını kanıtlamadığı gibi histolojik değişiklikler de tek başına oksidatif mekanizmayı doğrulamaz. En güvenilir yaklaşım, evreye özgü örnekleme, uygun histomorfometri, redoks belirteçleri ve mekanistik doğrulamayı birlikte kullanmaktır. Böyle bir çerçeve, nörogelişimsel anomalilerin çok etkenli doğasını korurken oksidatif stresin gerçek katkısını daha isabetli biçimde değerlendirmeye olanak sağlar.

Biyokimyasal bakış açısı ROS'un kimyasal türünü, kaynağını, miktarını ve savunma sistemleriyle ilişkisini ortaya koyar. Histolojik bakış açısı ise aynı sürecin hücre düzeni, proliferasyon, polarite, göç ve doku bütünlüğü üzerindeki karşılığını sınar. İki yaklaşımın birlikte kullanılması, yalnızca biyobelirteç değişikliğine dayanan açıklamalardan daha güçlü bir gelişimsel biyoloji modeli oluşturur.

Bölümün temel sonucu, redoks biyolojisinin embriyoda tek yönlü zararlı bir mekanizma olmadığıdır. Fizyolojik redoks sinyali

gelişimin parçasıyken süreğen veya yanlış kompartımanda oluşan oksidatif yük doku organizasyonunu bozabilir. Nedensellik iddiası, biyokimyasal kanıt, histolojik fenotip ve uygun müdahale deneyleriyle desteklenmelidir. Hidrojen peroksitin hücresel sinyaldeki işlevi ile aşırı oksidasyonun oluşturduğu hasar birbirinden ayrılmalıdır (Sies, 2020; Sies & Jones, 2020).

Kaynakça/References

Barry-Carroll, L., & Gomez-Nicola, D. (2024). The molecular determinants of microglial developmental dynamics. Nature Reviews Neuroscience, 25, 414–427. https://doi.org/10.1038/s41583-024-00813-1

Beaudin, A. E., & Stover, P. J. (2007). Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: Balancing genome synthesis and gene expression. Birth Defects Research Part C: Embryo Today, 81(3), 183–203. https://doi.org/10.1002/bdrc.20100

Catale, C., & Garel, S. (2025). Microglia in early brain development: A window of opportunity. Current Opinion in Neurobiology, 93, 103062. https://doi.org/10.1016/j.conb.2025.103062

Copp, A. J., & Greene, N. D. E. (2013). Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology, 2(2), 213–227. https://doi.org/10.1002/wdev.71

Copp, A. J., Stanier, P., & Greene, N. D. E. (2013). Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions and controversies. The Lancet Neurology, 12(8), 799–810. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70110-8

Divvela, S. S. K., Gallorini, M., Gellisch, M., Patel, G. D., Saso, L., & Brand-Saberi, B. (2025). Navigating redox imbalance: The role of oxidative stress in embryonic development and long-term health outcomes. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 13, 1521336. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1521336

Garone, C., De Giorgio, F., & Carli, S. (2024). Mitochondrial metabolism in neural stem cells and implications for neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. Journal of Translational Medicine, 22, 238. https://doi.org/10.1186/s12967-024-05041-w

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. Science, 330(6005), 841–845. https://doi.org/10.1126/science.1194637

Greene, N. D. E., & Copp, A. J. (2014). Neural tube defects. Annual Review of Neuroscience, 37, 221–242. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170354

Hattori, Y. (2023). The multifaceted roles of embryonic microglia in the developing brain. Frontiers in Cellular Neuroscience, 17, 988952. https://doi.org/10.3389/fncel.2023.988952

Hwang, I., Tang, D., & Paik, J. (2021). Oxidative stress sensing and response in neural stem cell fate. Free Radical Biology and Medicine, 169, 74–83. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.043

Iqbal, M. A., & Eftekharpour, E. (2017). Regulatory role of redox balance in determination of neural precursor cell fate. Stem Cells International, 2017, Article 9209127. https://doi.org/10.1155/2017/9209127

Juriloff, D. M., & Harris, M. J. (2018). Insights into the etiology of mammalian neural tube closure defects from developmental, genetic and evolutionary studies. Journal of Developmental Biology, 6(3), 22. https://doi.org/10.3390/jdb6030022

Li, K., Wahlqvist, M. L., & Li, D. (2016). Nutrition, one-carbon metabolism and neural tube defects: A review. Nutrients, 8(11), 741. https://doi.org/10.3390/nu8110741

Meyerink, B. L., Tiwari, N. K., & Pilaz, L.-J. (2021). Ariadne's thread in the developing cerebral cortex: Mechanisms enabling the guiding role of the radial glia basal process during neuron migration. Cells, 10(1), 3. https://doi.org/10.3390/cells10010003

Molloy, J. W., & Barry, D. (2024). The interplay between glucose and ketone bodies in neural stem cell metabolism. Journal of Neuroscience Research, 102(5), e25342. https://doi.org/10.1002/jnr.25342

Momb, J., & Appling, D. R. (2014). Mitochondrial one-carbon metabolism and neural tube defects. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 100(8), 576–583. https://doi.org/10.1002/bdra.23268

Nikolopoulou, E., Galea, G. L., Rolo, A., Greene, N. D. E., & Copp, A. J. (2017). Neural tube closure: Cellular, molecular and biomechanical mechanisms. Development, 144(4), 552–566. https://doi.org/10.1242/dev.145904

Olguín-Albuerne, M., & Morán, J. (2018). Redox signaling mechanisms in nervous system development. Antioxidants & Redox Signaling, 28(18), 1603–1625. https://doi.org/10.1089/ars.2017.7284

Perrone, S., Tataranno, M. L., Beretta, V., Buonocore, G., & Gitto, E. (2024). Oxidative stress in fetuses and newborns. Antioxidants, 13(10), Article 1157. https://doi.org/10.3390/antiox13101157

Prozorovski, T., Schneider, R., Berndt, C., Hartung, H.-P., & Aktas, O. (2015). Redox-regulated fate of neural stem progenitor cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1850(8), 1543–1554. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.01.022

Scandella, V., Petrelli, F., Moore, D. L., Braun, S. M. G., & Knobloch, M. (2023). Neural stem cell metabolism revisited: A critical role for mitochondria. Trends in Endocrinology & Metabolism, 34(8), 446–461. https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.05.008

Shimamura, T., Kitashiba, M., Nishizawa, K., & Hattori, Y. (2025). Physiological roles of embryonic microglia and their perturbation by maternal inflammation. Frontiers in Cellular Neuroscience, 19, 1552241. https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1552241

Sies, H. (2020). Findings in redox biology: From H_2O_2 to oxidative stress. Journal of Biological Chemistry, 295(39), 13458–13473. https://doi.org/10.1074/jbc.X120.015651

Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 21, 363–383. https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3

Smail, M. A., & Lenz, K. M. (2024). Developmental functions of microglia: Impact of psychosocial and physiological early life stress. Neuropharmacology, 258, 110084. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110084

Steele, J. W., Kim, S.-E., & Finnell, R. H. (2020). One-carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? Biochimie, 173, 27–32. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.005

Terzi, A., & Suter, D. M. (2020). The role of NADPH oxidases in neuronal development. Free Radical Biology and Medicine, 154, 33–47. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.027

Wilde, J. J., Petersen, J. R., & Niswander, L. (2014). Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. Annual Review of Genetics, 48, 583–611. https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092208

Wimmer, R., & Baffet, A. D. (2023). The microtubule cytoskeleton of radial glial progenitor cells. Current Opinion in Neurobiology, 80, 102709. https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102709

BÖLÜM 5

SEMAGLUTİD VE TİRZEPATİDİN BİYOKİMYASAL ETKİ MEKANİZMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DİLARA ÜLGER ÖZBEK[1]

Giriş

İnkretin sistemi, glukoz homeostazının fizyolojik düzenlenmesinde temel bir rol oynamakta ve modern metabolik tıbbın en önemli terapötik hedeflerinden birini oluşturmaktadır. İnkretin etkisi, oral yolla uygulanan glukozun, intravenöz yolla uygulanan eşdeğer miktardaki glukoza kıyasla daha yüksek insülin yanıtı oluşturmasını ifade etmektedir. Bu durum, gastrointestinal hormonların yemek sonrası insülin salgılanmasına katkısını yansıtmaktadır. Bu etkiden sorumlu iki temel inkretin hormonu, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) olarak bilinmektedir. Besin alımını takiben bağırsaktaki enteroendokrin hücrelerden salgılanan bu hormonlar, kendilerine özgü reseptörler aracılığıyla etki göstererek glukoz ve enerji homeostazında görev alan pankreatik ve pankreas

[1]Öğr. Gör. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Orcid: 0000-0002-6834-020X.

dışı yanıtların koordinasyonunu sağlamaktadır (Reed ve diğerleri, 2024).

GLP-1, proglukagon öncül proteininden türetilmekte ve ağırlıklı olarak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanmaktadır. GIP ise başlıca ince bağırsağın proksimal bölümünde bulunan K hücrelerinden salınmaktadır. Her iki hormon da pankreatik β-hücrelerinden glukoza bağımlı insülin salgılanmasını artırarak düşük glukoz konsantrasyonlarında uygunsuz insülin salınımı riskini sınırlandırmaktadır. Benzer insülinotropik özelliklere sahip olmalarına rağmen GLP-1 ve GIP, birbirinden farklı ve kısmen tamamlayıcı fizyolojik etkiler göstermektedir. GLP-1, hiperglisemi sırasında glukagon salgılanmasının baskılanmasına katkıda bulunmakta, mide boşalmasını geciktirmekte ve periferik ve merkezi mekanizmalar aracılığıyla iştahı ve besin alımını düzenlemektedir (Holst, 2024). GIP ise insülin salgılanmasını güçlendirmenin yanı sıra glukagon salgılanmasının, adipoz doku metabolizmasının ve besin öğelerinin metabolik kullanımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu tamamlayıcı etkiler, inkretin sistemini besin alımı, pankreatik hormon salgılanması, enerji dengesi ve sistemik metabolizma arasında önemli bir düzenleyici mekanizma hâline getirmektedir (Gasbjerg ve diğerleri, 2018).

GLP-1 ve GIP'nin biyolojik etkileri sırasıyla GLP-1 reseptörü (GLP-1R) ve GIP reseptörü (GIPR) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Her iki reseptör de G proteinine kenetli reseptörlerin (GPCR) B1 sınıfına aittir. Ligandın reseptöre bağlanmasıyla meydana gelen konformasyonel değişiklikler, reseptörün ağırlıklı olarak uyarıcı G proteini Gαs ile kenetlenmesini sağlamakta, böylece adenilat siklaz aktivasyonu ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) birikimi gerçekleşmektedir. Artan cAMP düzeyleri, başta protein kinaz A (PKA) ve doğrudan cAMP tarafından aktive edilen değişim proteini 2 (Epac2) olmak üzere aşağı akış sinyal efektörlerini aktive etmektedir. Bu efektörler, hücre

içi Ca^{2+} bağımlı süreçler ve ekzositoz mekanizmalarıyla etkileşime girerek insülin granüllerinin salınımını artırmaktadır. Klasik G proteini bağımlı sinyalizasyona ek olarak GLP-1R ve GIPR aktivitesi; reseptör fosforilasyonu, β-arrestinlerin reseptöre bağlanması, reseptör içselleştirilmesi, geri dönüşümü ve diğer hücre içi taşınma süreçleri tarafından düzenlenmektedir. Dolayısıyla inkretin temelli bir ilaca verilen biyolojik yanıt, yalnızca hangi reseptörün aktive edildiğine değil, aynı zamanda reseptör aktivasyonunu takiben oluşan sinyalin büyüklüğüne, süresine ve hücre içindeki iletim özelliklerine de bağlıdır (Liu Q. , 2024).

İnkretin sisteminin terapötik amaçlarla kullanılması, glisemik kontrol ve vücut ağırlığı üzerinde belirgin etkiler gösteren uzun etkili inkretin temelli agonistlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Semaglutid, GLP-1R'yi seçici olarak aktive eden uzun etkili bir GLP-1 analoğudur. Enzimatik yıkıma karşı direnci artıran ve albümine geri dönüşümlü bağlanmayı destekleyen yapısal modifikasyonlar, semaglutidin sistemik dolaşımda kalış süresini belirgin şekilde uzatarak GLP-1R'nin sürekli farmakolojik aktivasyonuna olanak tanımaktadır. Hücresel düzeyde semaglutid aracılı GLP-1R aktivasyonu, Gαs–adenilat siklaz-cAMP sinyal eksenini ve bunun aşağı akış efektörlerini harekete geçirerek reseptör aktivasyonunun insülinotropik ve daha geniş kapsamlı metabolik yanıtlara dönüşmesini sağlamaktadır (Knudsen & Lau, 2019).

Tirzepatid, hem GIPR hem de GLP-1R'yi aktive edebilen tek bir peptid molekülü olması nedeniyle inkretin farmakolojisinde daha ileri bir gelişmeyi temsil etmektedir. Tirzepatid, iki bağımsız inkretin etkisinin basit bir birleşiminden ziyade, kendine özgü bir moleküler farmakolojik profil sergilemektedir. Deneysel çalışmalar, tirzepatidin GLP-1R'ye kıyasla GIPR üzerinde daha güçlü fonksiyonel aktivite gösterdiğini ortaya koymuş ve bu durum, tirzepatidin dengesiz çift reseptör agonisti olarak tanımlanmasını

desteklemiştir. Ayrıca tirzepatid, GLP-1R düzeyinde β-arrestinlerin reseptöre bağlanmasına kıyasla G proteini aracılı cAMP üretimini tercihli olarak artırmakta ve doğal GLP-1'e göre daha düşük düzeyde reseptör içselleştirilmesine neden olmaktadır. Bu bulgular, sinyal yanlı agonizm (biased agonism) kavramını tirzepatid farmakolojisinin potansiyel olarak önemli bir bileşeni hâline getirmiş ve reseptör aktivasyonu ile hücre içi taşınma süreçlerindeki farklılıkların, aşağı akış biyolojik yanıtların farklılaşmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (Sun ve diğerleri, 2022).

Bu nedenle semaglutid ve tirzepatid, bazı ortak hücre içi sinyal bileşenleri üzerinden etki göstermelerine rağmen reseptör farmakolojileri açısından temel farklılıklar taşımaktadır. Semaglutid esas olarak seçici GLP-1R agonizmini temsil ederken tirzepatid, GIPR ve GLP-1R aktivasyonunu kendine özgü sinyalizasyon ve reseptör taşınma özellikleriyle birleştirmektedir. Bu farklılıkların anlaşılması, yalnızca klinik etkilerin değerlendirilmesiyle sınırlı kalmayıp reseptör bağlanması, G proteini ile kenetlenme, ikinci haberci oluşumu, aşağı akış kinaz aktivasyonu, β-arrestinlerin reseptöre bağlanması ve reseptörün hücre içi taşınması gibi moleküler düzeydeki süreçlerin incelenmesini gerektirmektedir (Liu ve diğerleri, 2025).

Bu doğrultuda, bu derleme bölümünün amacı, semaglutid ve tirzepatidin moleküler etki mekanizmalarını karşılaştırmalı olarak incelemektir. Bu kapsamda özellikle GLP-1R ve GIPR aktivasyonu, Gαs–adenilat siklaz-cAMP sinyalizasyonu, PKA ve Epac2 yolakları, hücre içi Ca^{2+} düzenlenmesi, β-arrestin bağımlı sinyalizasyon, reseptör içselleştirilmesi ve sinyal yanlı agonizm üzerinde durulmaktadır. Söz konusu moleküler süreçlerin birlikte değerlendirilmesiyle, seçici ve çift inkretin reseptör agonizminin hücresel ve metabolik düzeyde nasıl farklı yanıtlar oluşturduğunun açıklığa kavuşturulması hedeflenmektedir.

İnkretin Reseptör Sinyalizasyonunun Biyokimyasal Temelleri

İnkretin hormonları GLP-1 ve GIP'nin biyolojik etkileri, esas olarak kendilerine özgü reseptörleri olan GLP-1R ve GIPR aracılığıyla gerçekleşmektedir. Her iki reseptör de geniş bir hücre dışı N-terminal bölge, yedi transmembran α-heliks, hücre dışı ve hücre içi döngüler ile hücre içi C-terminal bölge içeren membran proteinlerinden oluşan G proteinine kenetli reseptörlerin (GPCR) B1 sınıfına aittir (Campbell & Drucker, 2013). Hücre dışı bölge, peptidlerin tanınmasına ve bağlanmasına katkıda bulunurken ligand bağlanmasını takiben transmembran bölgede meydana gelen konformasyonel değişiklikler, reseptörün hücre içi sinyal proteinleriyle etkileşime girmesini sağlamaktadır. GLP-1R ve GIPR önemli yapısal ve fonksiyonel benzerlikler göstermelerine rağmen ligand-reseptör etkileşimleri, sinyal iletim etkinliği ve reseptörün hücre içi taşınma süreçlerindeki farklılıklar, birbirinden farklı farmakolojik yanıtların oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Seino ve diğerleri, 2010).

GLP-1R ve GIPR Aktivasyonu

GLP-1'in veya farmakolojik bir GLP-1R agonistinin GLP-1R'ye bağlanması, reseptörün aktif konformasyonunu stabilize eden ve heterotrimerik G proteinleriyle kenetlenmesini sağlayan konformasyonel değişiklikleri başlatmaktadır. Benzer şekilde GIP veya bir GIPR agonistinin bağlanması da GIPR aktivasyonunu sağlamaktadır. Her iki reseptör de öncelikli olarak uyarıcı G proteini Gs ile kenetlenmektedir. Reseptör aktivasyonunun ardından Gαs alt birimine bağlı guanozin difosfat (GDP), guanozin trifosfat (GTP) ile yer değiştirmekte ve bunun sonucunda Gαs alt birimi Gβγ kompleksinden ayrılmaktadır. Aktive olan Gαs, plazma membranında bulunan adenilat siklaz ile etkileşime girerek adenozin trifosfatın (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) dönüşümünü uyarmaktadır (Voss & Müller, 2022).

Bu nedenle GLP-1R ve GIPR sinyal sistemleri, cAMP oluşumu düzeyinde ortak bir sinyal yolağında birleşmektedir. Bununla birlikte reseptör aktivasyonu, yalnızca aktif veya inaktif durumlarla sınırlı basit bir süreç olarak değerlendirilmemelidir. Sinyal iletiminin büyüklüğü ve süresi; liganda özgü reseptör konformasyonlarına, reseptör-G proteini kenetlenme etkinliğine, düzenleyici proteinlerin reseptöre bağlanmasına ve reseptörün hücre içi taşınma süreçlerine bağlıdır. Bu özellikler, farmakolojik inkretin agonistleri açısından özellikle önem taşımaktadır. Çünkü aynı reseptör üzerinde etki gösteren farklı ligandlar, niceliksel veya niteliksel açıdan birbirinden farklı hücre içi yanıtlar oluşturabilmektedir (Zaïmia ve diğerleri, 2023).

cAMP–PKA/Epac2 Sinyalizasyonu ve İnsülin Salgılanması

Hücre içi cAMP düzeyindeki artış, inkretin reseptör aktivasyonu ile pankreatik β-hücre fonksiyonları arasındaki temel biyokimyasal bağlantılardan birini oluşturmaktadır. cAMP, başlıca iki aşağı akış efektör sistemi üzerinden etki göstermektedir: protein kinaz A (PKA) ve doğrudan cAMP tarafından aktive edilen değişim proteini 2 (Epac2) (Robichaux III & Cheng, 2018).

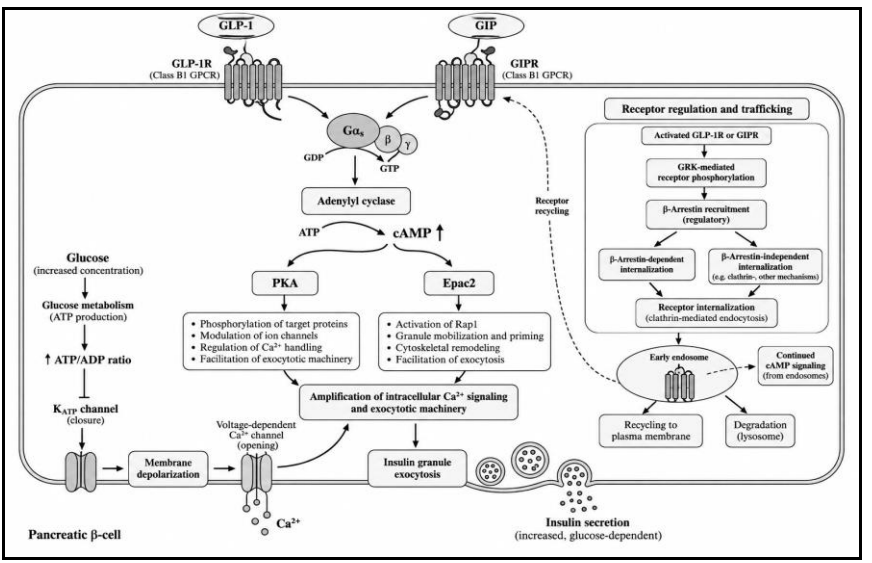
PKA aktivasyonu, β-hücrelerinin elektriksel aktivitesi, Ca^{2+} homeostazı ve salgı granüllerinin işlevlerinde rol oynayan çok sayıda proteinin fosforilasyonunu sağlamaktadır. cAMP tarafından düzenlenen bir guanin nükleotid değişim faktörü olan Epac2 ise küçük GTPazlar ve ekzositoz mekanizmasının bileşenleri üzerinden etki göstererek insülin granüllerinin mobilizasyonunu, ekzositoza hazırlanmasını ve plazma membranıyla füzyonunu kolaylaştırmaktadır. Böylece PKA ve Epac2 bağımlı sinyal yolakları, glukozla uyarılan insülin salgılanmasını artırmak üzere paralel olarak işlev görmektedir (Tengholm & Gylfe, 2017) .

İnkretin reseptör sinyalizasyonu, glukoz metabolizmasıyla yakından ilişkilidir. Hücre içi glukoz metabolizmasının artması,

ATP/ADP oranını yükselterek ATP'ye duyarlı potasyum (KATP) kanallarının kapanmasına ve β-hücre membranının depolarizasyonuna neden olmaktadır. Membran depolarizasyonunu takiben voltaja bağımlı Ca^{2+} kanalları açılmakta ve sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonu artmaktadır. GLP-1R ve GIPR aracılığıyla oluşan cAMP sinyali, PKA ve Epac2 bağımlı mekanizmalar üzerinden bu süreci güçlendirerek Ca^{2+} bağımlı insülin granülü ekzositozunu artırmaktadır. Bu etkileşim, inkretin hormonlarının insülin salgılanmasını artırıcı etkilerinin glukoza bağımlı olmasını açıklamaktadır (Chiang ve diğerleri, 2012).

İnkretin reseptör sinyalizasyonunun ortak biyokimyasal mekanizması Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Pankreatik β-hücrelerinde GLP-1R ve GIPR'nin genel biyokimyasal sinyal yolakları.



Açıklama: Şekilde GLP-1R ve GIPR aktivasyonunu izleyen hücre içi sinyal yolakları gösterilmektedir. GLP-1R ve GIPR aktivasyonu, Gαs aracılı adenilat siklaz aktivitesini uyararak hücre içi cAMP düzeylerini artırmakta ve PKA ile Epac2'nin aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu sinyal yolakları, Ca^{2+} bağımlı insülin granülü ekzositozunu ve glukozla uyarılan insülin salgılanmasını güçlendirmektedir. İnkretin reseptör sinyalizasyonu ayrıca β-arrestinlerin

reseptöre bağlanması, reseptör içselleştirilmesi, endozomal taşınma, geri dönüşüm ve yıkım süreçleri aracılığıyla düzenlenmektedir.

Kaynak: Marzok ve diğerleri (2021), Mayendraraj ve diğerleri (2022) ve Leech ve diğerleri (2011) tarafından açıklanan moleküler mekanizmalar esas alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur.

G proteini bağımlı sinyalizasyona ek olarak aktive olmuş inkretin reseptörleri, β-arrestinler gibi düzenleyici proteinlerle etkileşime girmektedir. β-Arrestinlerin reseptöre bağlanması; reseptör duyarsızlaşması, içselleştirilmesi, hücre içi taşınması ve endozomal bölmelerden gerçekleşen sinyal iletimine katkıda bulunabilmektedir. İçselleştirilen reseptörler daha sonra plazma membranına geri dönüştürülebilmekte veya diğer hücre içi yolaklara yönlendirilebilmektedir. Dolayısıyla bir inkretin agonistine verilen hücresel yanıt, yalnızca cAMP düzeyini artırma kapasitesine değil, aynı zamanda G proteini aktivasyonu, β-arrestinlerin reseptöre bağlanması, reseptör içselleştirilmesi ve geri dönüşümü arasındaki dengeye de bağlıdır (Marzook ve diğerleri, 2021).

Bu yaklaşım, semaglutid ve tirzepatidin karşılaştırılmasında özellikle önem taşımaktadır. Semaglutid GLP-1R'yi seçici olarak aktive ederken tirzepatid, GIPR ve GLP-1R'yi eş zamanlı olarak aktive etmekte ve bu reseptörlerde farklı sinyalizasyon özellikleri sergilemektedir. Bu nedenle GLP-1R/GIPR sinyalizasyonunun ortak moleküler yapısının anlaşılması, söz konusu iki farmakolojik ajan arasındaki reseptör seçiciliği, sinyal yanlılığı ve hücre içi taşınma farklılıklarının yorumlanması için biyokimyasal bir temel oluşturmaktadır (Sun ve diğerleri, 2022).

Semaglutidin Moleküler Etki Mekanizması

Semaglutid, doğal insan GLP-1'i ile yaklaşık %94 oranında amino asit dizisi benzerliği gösteren uzun etkili bir GLP-1 analoğudur. Moleküler yapısında, endojen GLP-1'in kısa biyolojik yarı ömrünü uzatmak amacıyla geliştirilmiş özgül modifikasyonlar bulunmaktadır. Sekizinci pozisyondaki alanin amino asidinin α-

aminoizobütirik asit ile değiştirilmesi, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından gerçekleştirilen enzimatik yıkıma karşı direnci artırırken C18 yağ diasidi yan zincirinin eklenmesi, albümine geri dönüşümlü bağlanmayı desteklemektedir. Bu yapısal modifikasyonlar birlikte değerlendirildiğinde, enzimatik yıkımı ve renal klirensi azaltarak semaglutidin sistemik dolaşımda kalış süresini uzatmakta ve haftada bir kez uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Önemli olarak, söz konusu yapısal değişiklikler semaglutidin GLP-1R'yi seçici olarak aktive etme özelliğini korumaktadır (Holst & Madsbad, 2017).

GLP-1R Aktivasyonu ve Hücre İçi Sinyalizasyon

Semaglutidin GLP-1R'ye bağlanması, reseptörün aktif konformasyonunu stabilize ederek ağırlıklı olarak uyarıcı G proteini Gs ile kenetlenmesini sağlamaktadır. Gαs alt biriminin aktivasyonu, adenilat siklazı uyararak hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırmaktadır. Daha önce açıklandığı üzere cAMP, GLP-1R sinyalizasyonunun başlıca hücre içi efektörleri olan PKA ve Epac2'yi aktive etmektedir (Zhou ve diğerleri, 2025).

Pankreatik β-hücrelerinde PKA aracılı fosforilasyon, iyon kanallarını ve Ca^{2+} homeostazı ile salgı granüllerinin işlevlerinde görev alan proteinleri düzenlemektedir. Buna paralel olarak Epac2, başta Rap1 olmak üzere küçük GTPazları aktive etmekte ve ekzositoz mekanizmasının bileşenleriyle etkileşime girmektedir. Bu süreçler, insülin içeren granüllerin mobilizasyonunu ve ekzositoza hazırlanmasını artırarak granüllerin Ca^{2+} bağımlı olarak plazma membranıyla füzyonunu kolaylaştırmaktadır. Dolayısıyla semaglutid, glukoz varlığından bağımsız olarak insülin salınımını başlatmak yerine, glukoz metabolizması tarafından başlatılan insülin salgılama yanıtını güçlendirmektedir (Stozer ve diğerleri, 2021).

Semaglutidin pankreatik β-hücrelerindeki temel sinyal yolağı aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Semaglutid → GLP-1R → Gαs → Adenilat siklaz → ↑cAMP →PKA/Epac2→ Ca^{2+} sinyalizasyonunun ve ekzositoz mekanizmalarının güçlendirilmesi → ↑ Glukoza bağımlı insülin salgılanması.

Pankreatik β-hücrelerinin ötesinde GLP-1R aktivasyonu, semaglutidin daha geniş kapsamlı metabolik etkilerine de katkıda bulunmaktadır. İştahın düzenlenmesinde görev alan nöronal devrelerdeki GLP-1R sinyalizasyonu, tokluk hissini artırarak enerji alımını azaltırken gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri, özellikle tedavinin erken döneminde mide boşalmasının gecikmesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle semaglutidin genel farmakolojik yanıtı, yalnızca pankreatik sinyalizasyondan değil, farklı dokularda gerçekleşen koordineli GLP-1R aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (Jones & Brierley, 2025).

GLP-1R Regülasyonu, İçselleştirilmesi ve Sinyal Dinamikleri

Semaglutid aracılı sinyalizasyonun süresi ve büyüklüğü, yalnızca ligand-reseptör bağlanmasından değil, aynı zamanda GLP-1R'nin aktivasyon sonrası düzenlenmesinden ve hücre içi taşınma süreçlerinden de etkilenmektedir. Agonist aracılı aktivasyonun ardından GLP-1R, G proteinine kenetli reseptör kinazları (GRK'ler) tarafından fosforile edilebilmekte ve bu sürece β-arrestinler ile diğer düzenleyici proteinlerin etkileşimleri eşlik edebilmektedir. Bu mekanizmalar, G proteini aracılı sinyal iletimini, reseptör duyarsızlaşmasını, endositozu ve hücre içi taşınma süreçlerini düzenlemektedir (Zhou ve diğerleri, 2025).

Güncel bulgular, GLP-1R içselleştirilmesinin birçok G proteinine kenetli reseptör için tanımlanan klasik β-arrestin bağımlı modelden daha karmaşık olduğunu göstermektedir. GLP-1R endositozu, β-arrestinlerin bulunmadığı koşullarda dahi GRK, klatrin ve kaveola ilişkili mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşebilmektedir (Cary ve diğerleri, 2025). İçselleştirilen

reseptörler endozomal bölmelere taşınmakta ve buradan yeniden plazma membranına yönlendirilebilmekte veya yıkım süreçlerine aktarılabilmektedir. Önemli olarak, içselleştirilen GLP-1R sinyal iletme yeteneğini koruyabilmekte ve böylece hücre içi bölmelerden cAMP üretiminin devam etmesine olanak tanımaktadır. Bu durum, reseptör sinyalizasyonuna mekânsal ve zamansal boyutlar kazandırmaktadır (Novikoff ve diğerleri, 2021).

Farklı GLP-1R agonistleri, reseptör aktivasyonu, içselleştirilmesi, geri dönüşümü ve yıkımı açısından birbirinden farklı düzenleyici profiller oluşturabilmektedir. Semaglutid, düzenleyici proteinler ve reseptör taşınma yolaklarıyla ölçülebilir düzeyde etkileşimini sürdürmekte ve GLP-1R içselleştirilmesini uyarmaktadır. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, semaglutidin belirgin düzeyde sinyal yanlılığı gösteren bir GLP-1R agonisti olarak kesin biçimde sınıflandırılmasını desteklememektedir. Bu ayrım, semaglutidin G proteini aracılı sinyalizasyon, β-arrestinlerin reseptöre bağlanması ve GLP-1R'nin hücre içi taşınması arasındaki denge bakımından farklı bir profil sergileyen tirzepatid ile karşılaştırılmasında özellikle önem kazanmaktadır. Dolayısıyla liganda özgü reseptör sinyalizasyonunun düzenlenmesi, seçici GLP-1R agonizmi ile çift inkretin reseptör agonizminin birbirinden farklılaşabileceği ek bir biyokimyasal düzeyi temsil etmektedir (Mayendraraj ve diğerleri, 2022).

Tirzepatidin Moleküler Etki Mekanizması

Tirzepatid, glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid reseptörü (GIPR) ve glukagon benzeri peptid-1 reseptörü (GLP-1R) agonizmini tek bir molekülde birleştiren uzun etkili sentetik bir peptiddir. Amino asit dizisi büyük ölçüde GIP peptidinin temel yapısına dayanmakta olup her iki inkretin reseptöründe de aktivite göstermesini sağlayan yapısal modifikasyonlar içermektedir. Ayrıca C20 yağ diasidi grubunun eklenmesi, albümine bağlanmayı artırarak

sistemik dolaşımda kalış süresini uzatmakta ve haftada bir kez uygulanmasına olanak tanımaktadır (Sweta ve diğerleri, 2024). Yalnızca GLP-1R'yi hedefleyen semaglutidden farklı olarak tirzepatid, B1 sınıfına ait iki G proteinine kenetli reseptörü eş zamanlı olarak aktive etmekte ve böylece GIPR ve GLP-1R bağımlı sinyal yolaklarını bir araya getirmektedir (Mondoh ve diğerleri, 2025).

Çift GIPR/GLP-1R Agonizmi ve Hücre İçi Sinyalizasyon

GIPR ve GLP-1R, ağırlıklı olarak uyarıcı G proteini Gs ile kenetlenmektedir. Dolayısıyla tirzepatidin bu reseptörlerden herhangi birini aktive etmesi, Gαs bağımlı adenilat siklaz aktivitesini uyararak hücre içi cAMP konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır. Ortak bir ikinci haberci olan cAMP, PKA ve Epac2'yi aktive ederek Ca^{2+} bağımlı salgılama mekanizmalarını güçlendirmekte ve pankreatik β-hücrelerinde glukozla uyarılan insülin salgılanmasını artırmaktadır (Lymperopoulos ve diğerleri, 2025).

Bu nedenle çift reseptör aracılı sinyal mekanizması, ortak bir hücre içi yolakta birleşen iki farklı reseptör üzerinden aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Tirzepatid → GIPR → Gαs → Adenilat siklaz → ↑cAMP → PKA/Epac2 → Ca^{2+} bağımlı insülin salgılanmasının güçlendirilmesi
2. Tirzepatid → GLP-1R → Gαs → Adenilat siklaz → ↑cAMP → PKA/Epac2→Ca^{2+} bağımlı insülin salgılanmasının güçlendirilmesi.

Bu sinyal yolakları cAMP oluşumu düzeyinde birleşmesine rağmen tirzepatidin iki reseptör üzerindeki farmakolojik aktivitesi eşdeğer değildir. Deneysel çalışmalar, tirzepatidin GIPR üzerinde doğal GIP'ye benzer bir aktivite gösterdiğini, buna karşılık GLP-1R

üzerindeki aktivitesinin doğal GLP-1'den farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle tirzepatidin biyokimyasal etkileri, aşağı akışta aynı sinyal yolaklarını aktive eden iki bağımsız mekanizmanın basit bir toplamı olarak açıklanamamaktadır (Gasbjerg ve diğerleri, 2018).

Dengesiz ve Sinyal Yanlı Agonizm

Tirzepatidin ayırt edici özelliklerinden biri, dengesiz çift reseptör agonizmi göstermesidir. Reseptör doluluğu ve sinyal iletimine yönelik çalışmalar, tirzepatidin GLP-1R'ye kıyasla GIPR üzerinde daha güçlü fonksiyonel aktivite sergilediğini göstermektedir. Tirzepatid, GIPR üzerinde genel olarak doğal GIP'nin sinyalizasyon özelliklerine benzeyen bir profil ortaya koyarken GLP-1R üzerindeki farmakolojik davranışı endojen liganddan belirgin şekilde farklılaşmaktadır.

Bu farklılık, sinyal yanlı agonizm (biased agonism) kavramıyla yakından ilişkilidir. G proteinine kenetli reseptörlerin aktivasyonu, her zaman tek tip bir hücre içi yanıt oluşturmamaktadır. Farklı ligandlar, reseptörün farklı konformasyonlarını stabilize ederek belirli aşağı akış sinyal yolaklarını tercihli olarak aktive edebilmektedir. Dolayısıyla aynı reseptöre bağlanan iki agonist, G proteinlerini aktive etme, β-arrestinlerin reseptöre bağlanmasını sağlama veya reseptör içselleştirilmesini uyarma kapasiteleri bakımından farklılık gösterebilmektedir (Willard ve diğerleri, 2020).

Tirzepatid, GLP-1R üzerinde β-arrestinlerin reseptöre bağlanmasına kıyasla G proteini aracılı cAMP üretimini tercihli olarak desteklemektedir. Deneysel çalışmalar, tirzepatidin belirgin düzeyde cAMP sinyalizasyonunu sürdürürken doğal GLP-1'e kıyasla daha zayıf β-arrestin bağlanmasına ve daha düşük düzeyde GLP-1R içselleştirilmesine neden olduğunu göstermiştir. Bu farmakolojik profil, yaygın olarak G proteini yanlı GLP-1R agonizmi şeklinde tanımlanmaktadır (Douros ve diğerleri, 2024).

Bu sinyalizasyon farklılığı kavramsal olarak aşağıdaki şekilde gösterilebilir:

Tirzepatid + GLP-1R

- Gαs/cAMP sinyalizasyonunun korunması
- β-arrestinlerin reseptöre bağlanmasının göreceli olarak azalması
- Reseptör içselleştirilmesinin azalması

Bu sinyal yanlılığı, reseptör aktivitesinin hem büyüklüğünü hem de süresini etkileyebilmektedir. β-Arrestin etkileşiminin azalması, reseptör duyarsızlaşmasını ve içselleştirilmesini sınırlandırarak G proteini bağımlı cAMP sinyalizasyonunun daha uzun süre devam etmesine olanak sağlayabilmektedir. Pankreatik adacıklarda β-arrestin1'in GLP-1'e verilen insülinotropik yanıtı sınırlandırdığı, buna karşılık bu sınırlayıcı etkinin tirzepatid için daha az belirgin olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla tirzepatidin oluşturduğu farklı sinyalizasyon dengesi, inkretin reseptör sinyalizasyonunun sürdürülmesine ve insülin salgılama yanıtlarının güçlendirilmesine katkıda bulunabilmektedir (Willard ve diğerleri, 2020).

Sinyal yanlı agonizm kavramının, β-arrestin aracılı sinyalizasyonun tamamen ortadan kalkması şeklinde yorumlanmaması önemlidir. Bu kavram, bir ligandın uygun bir referans agonistle karşılaştırıldığında belirli bir sinyal yolağını diğerine göre tercihli olarak aktive etmesini ifade etmektedir. Tirzepatid açısından temel farklılık, GLP-1R üzerinde daha zayıf β-arrestin bağlanmasına karşılık G proteini/cAMP sinyalizasyonunun göreceli olarak korunmasıdır (Douros ve diğerleri, 2024).

Reseptör İçselleştirilmesi ve Hücre İçi Taşınma Dinamikleri

Tirzepatidin kendine özgü sinyalizasyon özellikleri, inkretin reseptörlerinin hücre içi taşınma süreçlerine de yansımaktadır. GLP-

1R ve GIPR, aktivasyonlarının ardından içselleştirilerek endozomal bölmelere taşınabilmektedir. Bu bölmelerde reseptörler sinyal iletimini sürdürebilmekte, yeniden plazma membranına yönlendirilebilmekte veya yıkım süreçlerine aktarılabilmektedir. Bu mekanizmalar, reseptörlerin hücre yüzeyindeki kullanılabilirliğini belirlemekte ve inkretin sinyalizasyonunun zamansal düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.

Tekli ve çift inkretin reseptör agonistlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar, tirzepatidin doğal inkretin peptidleri ve semaglutid gibi seçici GLP-1R agonistlerinden farklı reseptör taşınma profilleri oluşturduğunu göstermiştir. Tirzepatid, kısmi Gαs bağlanmasına ve ligand aracılı reseptör içselleştirilmesinin göreceli olarak azalmasına rağmen güçlü cAMP üretimini sürdürebilmektedir. Bu bulgular, reseptör aktivasyonu, ikinci haberci oluşumu ve reseptörün hücre içi taşınma süreçlerinin her zaman birbirleriyle orantılı olmadığını göstermektedir (Zhao ve diğerleri, 2022).

Reseptör içselleştirilmesinin azalması, hücre yüzeyinde daha fazla reseptörün kullanılabilir durumda kalmasını sağlayabilirken geri dönüşüm dinamiklerindeki değişiklikler, hücre içi sinyalizasyonun süresini ve gerçekleştiği hücresel bölgeleri etkileyebilmektedir. Dolayısıyla tirzepatidin farmakolojik etkileri, birbiriyle ilişkili üç temel moleküler özelliğin bütünleşmesinden kaynaklanmaktadır: çift GIPR/GLP-1R aktivasyonu, GIPR'nin tercihli olarak aktive edilmesi ve değişmiş reseptör taşınma özellikleriyle birlikte GLP-1R üzerinde sinyal yanlı agonizm sergilenmesi (Novikoff ve diğerleri, 2021).

Bu özellikler, tirzepatidi semaglutid gibi seçici GLP-1R agonistlerinden ayırmaktadır. Her iki ajan da sonuçta cAMP, PKA, Epac2 ve Ca^{2+} bağımlı salgılama mekanizmaları gibi temel hücre içi efektörler üzerinden etki göstermesine rağmen reseptörlerle etkileşimleri ve reseptör aktivasyonunu takiben gerçekleşen sinyalizasyonun düzenlenmesi bakımından önemli farklılıklar taşımaktadır. Bu farklılıklar, semaglutid ve tirzepatidin reseptör

düzeyinde ve hücre içi sinyal iletim mekanizmaları açısından doğrudan karşılaştırılabilmesi için biyokimyasal bir temel oluşturmaktadır (Robichaux III & Cheng, 2018).

Semaglutid ve Tirzepatidin Biyokimyasal Sinyalizasyonunun Karşılaştırılması

Semaglutid ve tirzepatid, ortak bir hücre içi sinyalizasyon mekanizmasını paylaşmalarına rağmen reseptör düzeyinde ve aşağı akış sinyal iletiminin düzenlenmesi bakımından önemli farklılıklar göstermektedir. Semaglutid, seçici bir GLP-1R agonisti olarak etki gösterirken tirzepatid, GIPR ve GLP-1R'yi eş zamanlı olarak aktive etmektedir. B1 sınıfına ait bu G proteinine kenetli reseptörlerin aktivasyonu, ağırlıklı olarak Gαs ile kenetlenmeyi sağlayarak adenilat siklazı uyarmakta, hücre içi cAMP düzeylerini artırmakta ve PKA ile Epac2'yi aktive etmektedir. Sonuç olarak her iki ajan da Ca^{2+} bağımlı insülin granülü ekzositozunu ve glukoza bağımlı insülin salgılanmasını artırmaktadır (Campbell & Drucker, 2013).

Dolayısıyla iki ajan arasındaki temel biyokimyasal farklılık, cAMP bağımlı ana sinyal yolağından ziyade reseptörlerin nasıl aktive edildiği ve oluşan sinyallerin nasıl düzenlendiği ile ilişkilidir. Semaglutid, GLP-1R'nin uzun süreli ve seçici aktivasyonunu sağlarken tirzepatid, GIPR ağırlıklı çift reseptör agonizmini GLP-1R üzerinde kendine özgü bir sinyalizasyon profiliyle birleştirmektedir. Özellikle tirzepatid, doğal GLP-1 ile karşılaştırıldığında belirgin G proteini/cAMP sinyalizasyonunu korurken β-arrestinlerin reseptöre bağlanmasını ve GLP-1R içselleştirilmesini göreceli olarak azaltmaktadır. Bu özellikler, tirzepatidin GLP-1R üzerinde G proteini yanlı sinyalizasyon gösteren, GIPR/GLP-1R dengesiz çift reseptör agonisti olarak sınıflandırılmasını desteklemektedir (Willard ve diğerleri, 2020).

Bu nedenle semaglutid ve tirzepatid arasındaki farmakolojik farklılık, yalnızca tekli veya çift reseptör hedeflenmesinden ibaret

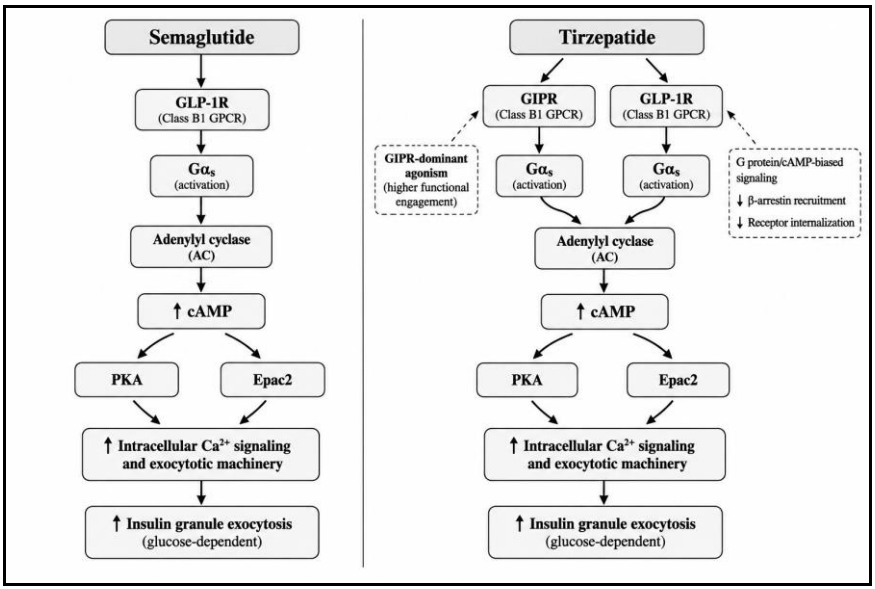
değildir. Aynı zamanda liganda özgü reseptör konformasyonlarını, sinyal yanlılığını ve reseptörün hücre içi taşınma dinamiklerini de kapsamaktadır. Bu moleküler farklılıklar, ortak aşağı akış efektörleri üzerinden etki gösterilmesine rağmen inkretin reseptör sinyalizasyonunun farklı düzeylerde düzenlenmesiyle birbirinden farklı farmakolojik profillerin ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Tablo 1) (Novikoff ve diğerleri, 2021).

Tablo 1. Semaglutid ve tirzepatidin karşılaştırmalı biyokimyasal özellikleri

Farmakolojik sınıf	**GLP-1 analoğu**	**GIPR/GLP-1R agonisti**
Temel reseptör hedefleri	GLP-1R	GIPR + GLP-1R
Reseptör ailesi	B1 sınıfı GPCR	B1 sınıfı GPCR
Baskın G proteini kenetlenmesi	Gαs	Gαs
Adenilat siklaz aktivitesi	↑	↑
Hücre içi cAMP düzeyi	↑	↑
PKA/Epac2 sinyalizasyonu	Aktive edilir	Aktive edilir
Ca^{2+} bağımlı insülin ekzositozu	Artar	Artar
GIPR aktivasyonu	Yok	Var
Çift reseptör agonizmi	Yok	Var
Dengesiz agonizm	Uygulanamaz	GIPR ağırlıklı
GLP-1R'ye β-arrestin bağlanması	Mevcut	Doğal GLP-1'e kıyasla belirgin şekilde azalmış
GLP-1R içselleştirilmesi	Mevcut	Doğal GLP-1'e kıyasla göreceli olarak azalmış
GLP-1R sinyal yanlılığı	Karşılaştırılabilir düzeyde güçlü bir sinyal yanlılığı ortaya konmamıştır	G proteini/cAMP yanlı
Genel sinyalizasyon stratejisi	Seçici GLP-1R sinyalizasyonu	Çift reseptör aktivasyonu ve GLP-1R üzerinde sinyal yanlılığı

Marzook ve diğerleri (2020), Novikoff ve diğerleri (2021) ve Douros ve diğerleri (2024) esas alınarak yazar tarafından derlenmiştir.

Şekil 2. Semaglutid ve tirzepatidin karşılaştırmalı biyokimyasal sinyal mekanizmaları



Açıklama: Semaglutid, GLP-1R'yi seçici olarak aktive ederken tirzepatid hem GIPR hem de GLP-1R'yi aktive etmektedir. Her iki ajan da Gαs–adenilat siklaz-cAMP-PKA/Epac2 sinyal yolağında birleşmesine rağmen tirzepatid, GIPR ağırlıklı çift reseptör agonizmi ve GLP-1R üzerinde β-arrestin bağlanması ile reseptör içselleştirilmesinin göreceli olarak azalmasıyla karakterize farklı bir sinyalizasyon profili sergilemektedir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Semaglutid ve tirzepatid, inkretin sisteminin farmakolojik olarak düzenlenmesinde iki farklı moleküler yaklaşımı temsil etmektedir. Semaglutid, GLP-1R'nin seçici aktivasyonu yoluyla uzun süreli metabolik sinyalizasyon sağlarken tirzepatid, GIPR/GLP-1R çift reseptör agonizmi ve GLP-1R'ye özgü farklı sinyalizasyon özellikleri aracılığıyla bu mekanizmanın kapsamını genişletmektedir. Her iki ajan da Gαs–adenilat siklaz–cAMP sinyal ekseni ve bu eksenin aşağı akışında yer alan PKA/Epac2 bağımlı yolaklar üzerinden etki göstermesine rağmen reseptörlerle

etkileşimleri, sinyal yanlılığı, β-arrestinlerin reseptöre bağlanması ve reseptörlerin hücre içi taşınma süreçleri bakımından farklılıklar sergilemektedir. Bu durum, inkretin farmakolojisinin yalnızca reseptör aktivasyonu üzerinden açıklanamayacağını ortaya koymaktadır. Aksine, reseptör aktivasyonu sonucunda oluşan sinyallerin büyüklüğü, süresi, hücresel konumu ve hücre içindeki yönlendirilme süreçleri, ortaya çıkan hücresel yanıtı birlikte belirlemektedir (Willard ve diğerleri, 2020).

Bu moleküler ilkeler, yeni nesil inkretin temelli tedavilerin geliştirilmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Gelecekteki tedavi stratejileri, geleneksel tek reseptör agonizminin ötesine geçerek çift ve üçlü reseptör agonistlerine ve belirli hücre içi sinyal yolaklarını seçici olarak düzenlemek üzere tasarlanmış ligandlara yönelmektedir. Liganda özgü reseptör konformasyonlarının, sinyal yanlı agonizmin, reseptörlerin hücre içi taşınma süreçlerinin ve dokuya bağımlı sinyalizasyon mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılması, farmakolojik özellikleri daha hassas biçimde kontrol edilebilen inkretin agonistlerinin rasyonel olarak tasarlanmasına olanak sağlayabilir. Bu bağlamda semaglutid ve tirzepatid, yalnızca önemli terapötik ajanlar değil, aynı zamanda gelecekteki metabolik tedavilerin geliştirilmesinde reseptör seçiciliğinden ve hücre içi sinyalizasyonun organizasyonundan nasıl yararlanılabileceğini anlamak açısından değerli moleküler modellerdir (Aronne ve diğerleri, 2025).

Kaynakça

Aronne, L., Horn, D., le Roux, C., Ho, W., Falcon, B., Gomez Valderas, E., . . . Surmount-5 Trial Investigators. (2025). Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine, 393*(1), 26-36. doi:10.1056/NEJMoa2416394

Campbell, J., & Drucker, D. (2013). Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab, 17*(6), 819-837. doi:10.1016/j.cmet.2013.04.008

Cary, B., Hager, M., Mariam, Z., Morris, R., Belousoff, M., Deganutti, G., . . . Gellman, S. (2025). Prolonged signaling of backbone-modified glucagon-like peptide-1 analogues with diverse receptor trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A, 122*(14), e2407574122. doi:10.1073/pnas.2407574122

Chiang, Y., Ip, W., & Jin, T. (2012). The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function. *Front Physiol, 3*, 273. doi:10.3389/fphys.2012.00273

Douros, J., Mokrosinski, J., & Finan, B. (2024). The GLP-1R as a model for understanding and exploiting biased agonism in next-generation medicines. *Journal of Endocrinology, 261*(2). doi:10.1530/JOE-23-0226

Gasbjerg, L., Gabe, M., Hartmann, B., Christensen, M., Knop, F., Holst, J., & Rosenkilde, M. (2018). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor antagonists as anti-diabetic agents. *Peptides, 100*, 173-181. doi:10.1016/j.peptides.2017.11.021

Holst, J. (2024). GLP-1 physiology in obesity and development of incretin-based drugs for chronic weight management. *Nat Metab, 6*(10), 1866-1885. doi:10.1038/s42255-024-01113-9

Holst, J., & Madsbad, S. (2017). Semaglutide seems to be more effective the other GLP-1Ras. *Annals of Translational Medicine, 5*(24), 505. doi:10.21037/atm.2017.11.10

Jones, L., & Brierley, D. (2025). GLP-1 and the Neurobiology of Eating Control: Recent Advances. *Endocrinology, 166*(2), bqae167. doi:10.1210/endocr/bqae167

Knudsen, L., & Lau, J. (2019). The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne), 10*, 155. doi:10.3389/fendo.2019.00155

Leech, C., Dzhura, I., Chepurny, O., Kang, G., Schwede, F., Genieser, H., & Holz, G. (2011). Molecular physiology of glucagon-like peptide-1 insulin secretagogue action in pancreatic beta cells. *Prog Biophys Mol Biol, 107*(2), 236-47. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.005

Liu, Q. (2024). Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne), 15*, 1431292. doi:10.3389/fendo.2024.1431292

Liu, Z., Yu, S., Jin, X., Sheng, L., YanMu, M., Gao, J., . . . Lei, T. (2025). The Clinical Application of GLP-1RAs and GLP-1/GIP Dual Receptor Agonists Based on Pharmacological Mechanisms: A Review. *Drug Des Devel Ther, 19*, 10383-10409. doi:10.2147/DDDT.S559919

Lymperopoulos, A., Altsman, V., & Stoicovy, R. (2025). Glucagon-like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) Signaling: Making the Case for a Functionally G(s) Protein-Selective GPCR. *Int J Mol Sci, 26*(15), 7239. doi:10.3390/ijms26157239

Marzook, A., Tomas, A., & Jones, B. (2021). The Interplay of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Trafficking and

Signalling in Pancreatic Beta Cells. *Front Endocrinol (Lausanne), 12*, 678055. doi:10.3389/fendo.2021.678055

Mayendraraj, A., Rosenkilde, M., & Gasbjerg, L. (2022). GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells - A review of receptor interactions and co-stimulation. *Peptides, 151*, 170749. doi:10.1016/j.peptides.2022.170749

Mondoh, A., Crotty, M., & le Roux, C. (2025). Tirzepatide vs. semaglutide: clinical decision-making in the GLP-1 landscape. *Expert Opin Pharmacother, 26*(17), 1841-1854. doi:10.1080/14656566.2025.2601060

Novikoff, A., O'Brien, S., Bernecker, M., Grandl, G., Kleinert, M., Knerr, P., . . . Muller, T. (2021). Spatiotemporal GLP-1 and GIP receptor signaling and trafficking/recycling dynamics induced by selected receptor mono- and dual-agonists. *Mol Metab, 49*, 101181. doi:10.1016/j.molmet.2021.101181

Reed, J., Bain, S., & Kanamarlapudi, V. (2024). The Regulation of Metabolic Homeostasis by Incretins and the Metabolic Hormones Produced by Pancreatic Islets. *Diabetes Metab Syndr Obes, 17*, 2419-2456. doi:10.2147/DMSO.S415934

Robichaux III, W., & Cheng, X. (2018). Intracellular cAMP sensor EPAC: physiology, pathophysiology, and therapeutics development. *Physiological reviews, 98*(2), 919-1053.

Seino, Y., Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig, 1*(1-2), 8-23. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x

Stozer, A., Paradiz Leitgeb, E., Pohorec, V., Dolensek, J., Krizancic Bombek, L., Gosak, M., & Skelin Klemen, M. (2021). The Role of cAMP in Beta Cell Stimulus-Secretion and

Intercellular Coupling. *Cells, 10*(7), 1658. doi:10.3390/cells10071658

Sun, B., Willard, F., Feng, D., Alsina-Fernandez, J., Chen, Q., Vieth, M., . . . Sloop, K. (2022). Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. *Proc Natl Acad Sci U S A, 119*(13), e2116506119. doi:10.1073/pnas.2116506119

Sweta, Gupta, S., Bansal, S., Devi, S., Sharma, S., Laxmi, & Deepa. (2024). Tirzepatide a novel anti diabetic molecule unfold dual action. *Discover Public Health, 21*(1), 75. doi:10.1186/s12982-024-00200-2

Tengholm, A., & Gylfe, E. (2017). cAMP signalling in insulin and glucagon secretion. *Diabetes Obes Metab, 19 Suppl 1*, 42-53. doi:10.1111/dom.12993

Voss, J., & Müller, C. (2022). Heterotrimeric G protein α-subunits-structures, peptide-derived inhibitors, and mechanisms. *Current Medicinal Chemistry, 29*(42), 6359-6378.

Willard, F., Douros, J., Gabe, M., Showalter, A., Wainscott, D., Suter, T., . . . Sloop, K. (2020). Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *Jci Insight, 5*(17), e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532

Zaïmia, N., Obeid, J., Varrault, A., Sabatier, J., Broca, C., Gilon, P., . . . Ravier, M. (2023). GLP-1 and GIP receptors signal through distinct β-arrestin 2-dependent pathways to regulate pancreatic β cell function. *Cell reports, 42*(11).

Zhao, F., Zhou, Q., Cong, Z., Hang, K., Zou, X., Zhang, C., . . . Ming, Q. (2022). Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nature Communications, 13*(1), 1057.

Zhou, Q., Zhao, F., Zhang, Y., Yang, D., & Wang, M. (2025). Structural pharmacology and mechanisms of GLP-1R signaling. *Trends Pharmacol Sci, 46*(5), 422-436. doi:10.1016/j.tips.2025.03.003

BÖLÜM 6

BESİN YAŞAM DÖNGÜSÜ VE ONKOLOJİK RİSK ÇERÇEVESİ: ULUSLARARASI SINIFLANDIRMALAR (NOVA, IARC), KARSİNOJENLER VE NUTRİSYONEL YAKLAŞIMLAR

HALİL İBRAHİM AKBAY[1]

Giriş

Bu bölüm, gıdanın tarımsal üretimden hücresel metabolizmaya kadar geçirdiği tüm fizikokimyasal evreleri kapsayan "besin yaşam döngüsü" (food life cycle) kavramını merkeze alarak diyet kaynaklı onkolojik riskleri bütüncül bir çerçevede incelemektedir. Modern gıda sistemlerinde endüstriyel işlenme derecesinin artması, gıdaların yalnızca makro ve mikro besin ögesi içerikleriyle değerlendirilmesinin yetersiz kaldığını ortaya koymuştur (Fardet & Rock, 2019). Bu bölümde, gıdaların işlenme özelliklerini değerlendiren NOVA sistemi ile kimyasal ve diğer ajanların karsinojenik tehlikelerini sınıflandıran Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer [IARC]) monografları birlikte ele alınmaktadır. Farklı amaç

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-4303-7837

ve metodolojilere sahip bu sistemler, doğrudan bir risk puanlaması oluşturmaksızın, besin yaşam döngüsündeki olası maruziyetlerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı araçlar olarak incelenmektedir (IARC, 2019; Monteiro et al., 2019).

Tarladan çatala uzanan süreçte pestisitler, ısıl işlem kontaminantları (akrilamid, heterosiklik aromatik aminler, N-nitrozaminler), gıda katkı maddeleri ve ambalaj migrasyonları gibi ksenobiyotiklerin organizmaya giriş yolları ve moleküler etkileri sistematik olarak ele alınmaktadır. Ultra işlenmiş gıdalar (ultra-processed foods, UPF; NOVA Grup 4), epidemiyolojik çalışmalarda bazı kanser türleriyle ilişkili bulunmaları ve katkı maddeleri, işlem kaynaklı kontaminantlar ile ambalaj bileşenlerine maruziyetin olası kaynaklarından biri olabilmeleri nedeniyle ayrıca tartışılmaktadır. Kabul edilebilir günlük alım (acceptable daily intake, ADI) ve tolere edilebilir günlük alım (tolerable daily intake, TDI) gibi toksikolojik eşik değerler ile genotoksik ajanlar için kullanılan maruziyet marjı (margin of exposure, MOE) yaklaşımı tartışılmakta (EFSA Scientific Committee, 2019); Türkiye'deki beslenme geçişi ve gıda güvenliği mevzuatı ulusal veriler ışığında değerlendirilmektedir.

Bölüm son olarak, Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (WCRF/AICR) önerileri ile Avrupa Kanser Önleme Kodu'nun koruyucu potansiyelini özetlemekte ve nutrisyonel onkolojide multiomik (nutrigenetik, metabolomik, mikrobiyom) yaklaşımların gelecekteki yerini tartışmaktadır (Leitzmann et al., 2026; World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research [WCRF/AICR], 2018). Mevcut kanıtlar, diyet kaynaklı kanser riskinin tekil kimyasal bileşenlerin yanı sıra gıda matriksi, işlenme özellikleri ve genel diyet örüntüsüyle birlikte değerlendirilmesini desteklemektedir.

Temel Kavramlar ve Bölümün Amacı

Kanser etiyolojisinde çevresel faktörlerin, özellikle diyet örüntülerinin rolü epidemiyolojik olarak uzun süredir bilinmektedir (WCRF/AICR, 2018). Buna karşın karsinojenlerin hücresel süreçler ve metabolik düzenleme üzerindeki moleküler etkileşimlerinin sistematik biçimde sınıflandırılması nispeten yenidir (Smith et al., 2016). Modern onkoloji ve koruyucu hekimlik araştırmalarında gıdaların yalnızca makro ve mikro besin ögeleri üzerinden değerlendirilmesi yetersiz kalmaktadır.

Gıda güvenliği ile onkoloji disiplinleri arasındaki geleneksel ayrımı aşmayı hedefleyen bu çalışma, toksikolojik eşik değerleri, maruziyet limitlerini ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO), IARC, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority, EFSA) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization, FAO) gibi uluslararası otoritelerin güncel kılavuzlarını hücresel biyokimya perspektifiyle bir araya getirmektedir (EFSA Scientific Committee, 2019; IARC, 2019). Bu bağlamda NOVA sistemi ile IARC monografları birlikte incelenmektedir; ancak iki sınıflandırma arasında doğrudan kanıt düzeyinde bir ilişki bulunmamaktadır.

Bölümün temel amacı, besin yaşam döngüsü kavramını merkeze alarak NOVA gıda sınıflandırma sistemi ile IARC karsinojen sınıflandırmasını kavramsal bir çerçevede birlikte incelemek; tarladan çatala karsinojenik maruziyet dinamiklerini, ultra işlenmiş gıdaların patofizyolojik etkilerini ve uluslararası kılavuzların koruyucu potansiyelini değerlendirmektir. Mevcut bilimsel kanıtların sentezine dayanarak teorik bir çerçeve sunulmakta ve Türkiye özelinde düzenleyici çerçeveye ilişkin çıkarımlar tartışılmaktadır. Birincil veri üretimi söz konusu olmayıp mevcut kanıtların bütüncül yorumlanması esas alınmıştır. Sunulan yaklaşım, doğrulanmış bir risk tahmin modeli değil, mevcut sınıflandırmaların ve toksikolojik kanıtların birlikte yorumlanmasına yönelik kavramsal bir çerçevedir. Bu nedenle

sistemler arasındaki ilişkiler nedensellik veya nicel risk göstergesi olarak değerlendirilmemelidir.

Tanımlar: Beslenme, Diyet ve Yaşam Tarzı Arasındaki Sınırlar

Literatürde sıklıkla birbirinin yerine kullanılan beslenme (nutrition), diyet (diet) ve yaşam tarzı (lifestyle) kavramları, onkolojik patogenezi etkileyen hücresel süreçler açısından net biçimde ayrılmalıdır.

Beslenme, Türkiye Beslenme Rehberi'nde (TÜBER) fiziksel ve zihinsel büyüme ve gelişme, yaşamın sürdürülmesi, sağlığın ve yaşam kalitesinin korunup iyileştirilmesi ile üretkenliğin sağlanması için gerekli besin ögeleri ve biyoaktif bileşenlerin alınıp vücutta kullanılması olarak tanımlanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Biyokimyasal açıdan bu kavram, gastrointestinal lümenden mitokondriyal oksidatif fosforilasyona uzanan dinamik metabolik akışı ve substratların kullanımını ifade eder.

Diyet, bireyin veya toplumun belirli bir dönemde tükettiği yiyecek ve içeceklerin türünü, miktarını, sıklığını ve bileşimini kapsayan beslenme örüntüsüdür. Tüketilen gıdaların besin ögesi içeriği, matriks özellikleri ve işlenme derecesi, bu örüntünün metabolik ve fizyolojik etkilerini değiştirebilir (Fardet, 2018). Yaşam tarzı ise diyet örüntüsüne ek olarak sirkadiyen ritim, fiziksel aktivite, uyku düzeni ve tütün, alkol ya da çevresel ksenobiyotik maruziyeti gibi unsurları içeren daha geniş bir çerçevedir (WCRF/AICR, 2018).

Bu üç kavram birbirinden bağımsız değildir. Beslenme ve yaşam tarzıyla ilişkili çeşitli çevresel faktörler, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA ekspresyonu gibi epigenetik mekanizmaları etkileyebilir. Bu değişiklikler, hücresel gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve karsinogenezle ilişkili biyolojik süreçler üzerinde rol oynayabilir (Supic et al., 2013).

Obezite ve Kanser Patofizyolojisine Biyokimyasal Bakış

Artmış vücut yağlılığı ile kolorektal, postmenopozal meme, endometriyum, pankreas ve özofagus adenokarsinomu başta olmak üzere çok sayıda kanser türü arasındaki ilişki, geniş kohort çalışmaları ve meta-analizlerle tutarlı biçimde gösterilmiştir (Lauby-Secretan et al., 2016; Silveira et al., 2021). Bu ilişki yalnızca toplam vücut yağ oranıyla değil, özellikle abdominal/viseral yağ dokusunun metabolik ve inflamatuvar aktivitesiyle daha belirgin hâle gelmektedir (Silveira et al., 2021). Adipoz doku, normal fizyolojik koşullarda enerji depolama işlevinin yanı sıra endokrin ve parakrin aktiviteler gösteren metabolik olarak aktif bir organdır. Obezitede adiposit hipertrofisi, immün hücre infiltrasyonu ve adipokin sekresyonundaki değişiklikler, kronik inflamasyon ve insülin direnciyle ilişkili metabolik bozukluklara katkıda bulunmaktadır (Quail & Dannenberg, 2019). Bu değişiklikler başlıca üç patofizyolojik süreç üzerinden kanser gelişimiyle ilişkilendirilmektedir.

İnsülin Direnci ve IGF-1 Ekseni

Periferik insülin direncinin yol açtığı kronik hiperinsülinemi, hepatik cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini baskılayarak serbest endojen seks steroidlerinin dolaşımdaki fraksiyonunu artırabilir. Hiperinsülinemi ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerin (özellikle IGFBP-1 ve IGFBP-2) düzeylerini azaltarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) biyoyararlanımını etkileyebilir. Bununla birlikte obezitede toplam ve biyoaktif IGF-1 düzeyleri her zaman paralel değişmemekte, bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. İnsülin ve IGF-1'in reseptör tirozin kinazlarına (IR ve IGF-1R) bağlanması, fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K)/AKT/mTOR ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK)/ERK sinyal yolaklarını aktive eder. Bu kaskad, kaspaz bağımlı apoptozu baskılarken siklin bağımlı kinazlar

(CDK) üzerinden hücre döngüsünün G1/S geçişini hızlandırarak neoplastik proliferasyona zemin hazırlayabilir (Pollak, 2012).

Kronik Düşük Dereceli İnflamasyon

Hipertrofik adipositlerde vaskülarizasyonun yetersiz kalması, lokal doku hipoksisine ve hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1α) stabilizasyonuna neden olabilir. Hipoksik stres, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin sekresyonunu artırarak dolaşımdaki monositlerin adipoz dokuya infiltrasyonunu indükler. Obezitede adipoz dokuya monosit infiltrasyonu artarken makrofaj popülasyonlarında proinflamatuvar özellikler taşıyan fenotiplerin görece artışı gözlenebilir. Bununla birlikte makrofajların yalnızca M1 ve M2 olarak sınıflandırılması, in vivo fenotipik çeşitliliği tam olarak yansıtmamaktadır. Bu inflamatuvar mikroçevrede artan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve IL-1β gibi sitokinler, hücresel proliferasyon ve tümör ilerlemesiyle ilişkili sinyal yolaklarını etkileyebilir (Quail & Dannenberg, 2019).

Adipokin Disregülasyonu ve Metabolik Reprogramlama

Disfonksiyonel adipoz dokunun sekresyon profili onkolojik açıdan ikili bir risk oluşturur. Pro-anjiyojenik ve mitojenik karakterdeki leptinin sekresyonu artarken (hiperleptinemi), AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolağını uyararak antiproliferatif ve insülin duyarlılığını artırıcı etkiler gösteren adiponektin düzeyleri belirgin şekilde azalır. Obezitede artmış leptin ve azalmış adiponektin düzeyleri; inflamatuvar sinyal yolakları, insülin direnci ve hücresel proliferasyonla ilişkili metabolik değişikliklere katkıda bulunabilir. Bu değişiklikler tümör gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili metabolik yeniden programlamayı etkileyebilmekle birlikte, Warburg etkisi (aerobik glikoliz) ve immün kaçış gibi süreçler çok sayıda hücresel ve mikroçevresel faktörün ortak etkisi altında

gelişmektedir (Pérez-Hernández et al., 2014; Quail & Dannenberg, 2019).

Küresel Sağlık Otoriteleri ve Kılavuzlar

Kanser epidemiyolojisi, moleküler onkoloji ve gıda güvenliği alanlarındaki verilerin standardize edilerek küresel halk sağlığı politikalarına dönüştürülmesi, uluslararası otoritelerin koordineli çalışmasını gerektirmektedir. Bu süreç temelde "tehlike tanımlaması" (hazard identification) ve "risk değerlendirmesi" (risk assessment) olmak üzere birbirini tamamlayan iki bilimsel metodoloji üzerinden yürütülmektedir (IARC, 2019). Başlıca otoriteler ve bağlı kuruluşlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma ve Kontrol Organizasyonları

Kuruluş	**Hukuki Statü ve Merkez**	**Temel Misyon**	**Başlıca Bilimsel Çıktılar**
Dünya Sağlık Örgütü (WHO)	BM uzmanlık kuruluşu, Cenevre	Kanser önleme, erken tanı ve tedaviye yönelik küresel standartlar ve teknik rehberlik geliştirmek.	Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Küresel Eylem Planı; Serviks Kanseri Eliminasyon Stratejisi.
Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)	WHO'nun kanser araştırma ajansı, Lyon	Karsinogenez ve kanser kontrolüne yönelik uluslararası araştırmaları yürütmek ve koordine etmek.	IARC Monografları; Beş Kıtada Kanser İnsidansı (CI5); WHO Tümör Sınıflandırması.
Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF)	Uluslararası bağımsız araştırma ve fon kuruluşları ağı, Londra	Diyet, beslenme, fiziksel aktivite ve vücut ağırlığının kanserle ilişkisini araştırmak.	Continuous Update Project (CUP); kanıta dayalı kanser önleme önerileri.
Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC)	Uluslararası sivil toplum çatı örgütü, Cenevre	Kanser kontrolünü küresel sağlık gündemine entegre etmek ve sağlıkta eşitliği desteklemek.	TNM Malign Tümör Sınıflandırması; Dünya Kanser Günü.

Kuruluş	Hukuki Statü ve Merkez	Temel Misyon	Başlıca Bilimsel Çıktılar
ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)	Federal araştırma ajansı (NIH), Bethesda	Etiyoloji, tanı, önleme ve sağkalım odaklı kanser araştırmalarını fonlamak ve koordine etmek.	PDQ (Physician Data Query) veri tabanı; ulusal klinik araştırma ağları.
Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)	Mesleki organizasyon, ABD	Onkoloji eğitimini, klinik araştırma kalitesini ve kanıta dayalı bakım standartlarını geliştirmek.	ASCO Klinik Uygulama Kılavuzları; ASCO Değer Çerçevesi.
Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO)	Mesleki organizasyon, Lugano	Medikal onkoloji eğitimini ve klinik standartları geliştirmek.	ESMO Klinik Uygulama Kılavuzları; Klinik Fayda Büyüklüğü Ölçeği (ESMO-MCBS).
Amerikan Kanser Derneği (ACS)	Bağımsız sivil toplum ve fon kuruluşu, ABD	Kanser araştırmalarını fonlamak ve halk sağlığı politikalarını desteklemek.	Cancer Facts & Figures serisi; The Cancer Atlas.
Cancer Research UK (CRUK)	Bağımsız araştırma ve fon kuruluşu, Birleşik Krallık	Araştırma, erken tanı ve politika savunuculuğuyla kanser morbidite ve mortalitesini azaltmak.	Önleyici tıbba yönelik kanıt sentezleri; çok merkezli klinik araştırmalar.
Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC)	Uluslararası klinik araştırma organizasyonu, Brüksel	Translasyonel ve klinik araştırmaları koordine ederek yeni tedavileri değerlendirmek.	RECIST kriterlerinin geliştirilmesine katkı; yaşam kalitesi ölçüm araçları.

Kaynak: Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, Dünya Kanser Araştırma Fonu ve tabloda yer alan diğer kuruluşların resmî kurumsal web sayfalarındaki bilgiler esas alınarak yazar tarafından derlenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) Misyonu

WHO'nun kanser araştırmalarında uzmanlaşmış ajansı olan IARC, karsinojenik ajanların tanımlanmasında küresel bir referans

otoritedir. IARC'nin temel misyonu; kimyasal, fiziksel, biyolojik ajanların ve diyet kaynaklı maruziyetlerin karsinojenik potansiyelini kanıtların gücüne göre kalitatif olarak değerlendirmek, yani bir "tehlike tanımlaması" yapmaktır (IARC, 2019).

Toksikoloji ve koruyucu hekimlik perspektifinde tehlike (hazard) ile risk (risk) arasındaki ayrım kritik öneme sahiptir. Tehlike, bir ajanın doğasında var olan kanser yapabilme kapasitesini ifade ederken; risk, maruziyet dozu, süresi, biyoyararlanım ve genetik polimorfizmler gibi faktörlere bağlı olarak hastalığın ortaya çıkma olasılığını tanımlar. IARC monografları bir gıda bileşeninin karsinojenik tehlikesini tanımlarken, maruziyet senaryolarına dayalı risk değerlendirmesi ve mevzuat sınırlarının belirlenmesi EFSA ve Ortak FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) gibi kuruluşlara bırakılmaktadır (IARC, 2019; World Health Organization [WHO], 2023).

IARC Karsinojen Sınıflandırma Sistemi ve Biyokimyasal Temelleri

IARC Monografları; epidemiyolojik verilerin, uzun dönemli deney hayvanı çalışmalarının ve mekanistik kanıtların entegrasyonuyla oluşturulmaktadır. 2019 yılında güncellenen Önsöz (Preamble) ile değerlendirme metodolojisi köklü bir değişim geçirmiş; karsinojenlerin 10 temel özelliği (Key Characteristics of Carcinogens, KCC) kavramı sisteme entegre edilerek genotoksisite, epigenetik değişiklikler, oksidatif stres ve immünosüpresyon gibi mekanistik kanıtlara daha fazla ağırlık verilmiştir (IARC, 2019; Smith et al., 2016). Bu güncellemeyle ayrıca "Grup 4" (insanlar için muhtemelen karsinojen olmayanlar) kategorisi sistemden çıkarılmıştır.

Güncel sınıflandırma, kanıtların gücüne göre dört gruptan oluşmaktadır (IARC, 2019, 2026):

Grup 1 (İnsanlar için karsinojen): İnsanlarda karsinojeniteye ilişkin kanıtların "yeterli" (sufficient) düzeyde olduğu ya da deney hayvanlarındaki yeterli kanıtın maruz kalan insanlarda güçlü mekanistik kanıtla desteklendiği ajanlardır. Besin yaşam döngüsünde sıklıkla karşılaşılan aflatoksin B1 (CYP450 aracılı biyoaktivasyonla genotoksik 8,9-epoksit oluşumu), işlenmiş et (N-nitrozo bileşikleri ve hem demiri aracılı mekanizmalar), alkollü içecekler (asetaldehit aracılı DNA adükt oluşumu) ve benzo[a]piren bu gruptadır (Bouvard et al., 2015; IARC, 2012, 2026).

Grup 2A (İnsanlar için muhtemelen karsinojen): İnsan, deney hayvanı ve mekanistik kanıtların farklı birleşimlerine dayanarak karsinojenite açısından güçlü, ancak Grup 1 için yeterli olmayan kanıtların bulunduğu ajanları kapsar. Maillard reaksiyonu ürünü olan akrilamid, kırmızı et tüketimi, 65 °C'nin üzerindeki çok sıcak içecekler ve yüksek ısıda pişirme sırasında oluşan heterosiklik aromatik aminlerden IQ bu kategoriye örnektir (Bouvard et al., 2015; IARC, 2026; Loomis et al., 2016).

Grup 2B (İnsanlar için olası karsinojen): İnsan, deney hayvanı veya mekanistik kanıtların karsinojenik tehlikeyi düşündürdüğü, ancak Grup 1 veya Grup 2A sınıflandırması için yeterli olmadığı ajanları kapsar. Yapay tatlandırıcı aspartam (E951), insanlarda hepatoselüler karsinomaya ilişkin sınırlı kanıt nedeniyle 2023 yılında bu gruba alınmıştır; antioksidan katkı maddesi BHA (E320), PhIP ve MeIQx gibi bazı heterosiklik aromatik aminler ve bozunmuş karragenan (poligenan) da bu gruptadır (IARC, 2026; WHO, 2023).

Grup 3 (İnsanlar için karsinojenitesi sınıflandırılamayanlar): İnsan, hayvan ve mekanistik kanıtların bir nedensellik değerlendirmesi için yetersiz olduğu ajanları kapsar. Kahve tüketimi 2016 değerlendirmesinde Grup 3'te konumlandırılmıştır; ancak türünden bağımsız olarak 65 °C'nin

üzerinde tüketilen çok sıcak içecekler Grup 2A'da yer almaktadır (Loomis et al., 2016).

Küresel Gıda Güvenliği Otoriteleri ve Değerlendirme Yaklaşımları

IARC tarafından tanımlanan karsinojenlerin besin zincirindeki dolaşımı ve endüstriyel katkı maddelerinin güvenliği, toksikokinetik (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon [ADME]) verilerine dayanan risk değerlendirmeleriyle denetlenmektedir. Bu değerlendirmeler, farklı coğrafi bölgelerde yetkilendirilmiş otoriteler tarafından yürütülmektedir (Tablo 2; European Parliament & Council of the European Union, 2008; U.S. Food and Drug Administration [FDA], n.d.).

Tablo 2. Küresel Gıda Güvenliği Otoriteleri ve Değerlendirme Yaklaşımları

Kuruluş / Otorite	**Değerlendirme Sistemi / Yaklaşımı**	**Kapsam / Bölge**	**Temel İşlevi ve Odak Noktası**
Codex Alimentarius Komisyonu (FAO/WHO)	INS (Uluslararası Numaralandırma Sistemi)	Küresel	Uluslararası gıda ticaretinin referans standartlarını belirler; katkı maddeleri için INS ve Genel Gıda Katkı Maddeleri Standardı (GSFA) bu çerçevede yönetilir.
JECFA (Ortak FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi)	JECFA spesifikasyonları ve toksikolojik değerlendirmeler	Küresel	Katkı maddeleri ve kontaminantlar (ör. mikotoksinler, ağır metaller) için ADI/TDI gibi sağlık temelli rehber değerleri ve maruziyet değerlendirmelerini oluşturur; Codex'e bilimsel danışmanlık sağlar.

Kuruluş / Otorite	Değerlendirme Sistemi / Yaklaşımı	Kapsam / Bölge	Temel İşlevi ve Odak Noktası
EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)	Bilimsel risk değerlendirme görüşleri; tehlike karakterizasyonu, maruziyet değerlendirmesi, kabul edilebilir günlük alım (ADI) ve gerektiğinde maruziyet marjı (MOE) yaklaşımları	Avrupa Birliği (katkı maddeleri AB'de ve AB ile uyumlu Türk Gıda Kodeksi'nde E-kodlarıyla tanımlanır)	AB'de bilimsel risk değerlendirmesi yapar. İzin verme veya yasaklama kararları EFSA görüşleri temelinde Avrupa Komisyonu tarafından alınır (ör. titanyum dioksitin [E171] 2022'de yasaklanması).
FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi)	GRAS (Generally Recognized as Safe) ve gıda katkı maddesi onayı	Amerika Birleşik Devletleri	GRAS statüsü, ilgili kullanım koşullarında güvenliğin nitelikli uzmanlar arasında genel kabul görmesine dayanır. GRAS bildirimi gönüllü olup FDA'nın bir bildirime itiraz etmemesi resmî bir gıda katkı maddesi onayı anlamına gelmez. GRAS kapsamında olmayan gıda katkı maddeleri genel olarak piyasa öncesi onaya tabidir.

Kaynak: Codex Alimentarius Commission (1989), European Parliament ve Council of the European Union (2008), European Commission (2022) ve U.S. Food and Drug Administration (n.d.) kaynaklarından derlenmiştir.

Besin Yaşam Döngüsü: Tarladan Çatala Karsinojenik Maruziyet

Bu bölümde besin yaşam döngüsü (food life cycle), gıdanın tarımsal üretiminden işlenmesine, ambalajlanmasına, depolanmasına, hazırlanmasına ve tüketilmesine kadar uzanan aşamalar ile tüketim sonrasında gerçekleşen biyotransformasyon süreçlerini kapsayan bir inceleme çerçevesi olarak kullanılmaktadır. Her aşama, kimyasal kontaminantların gıdaya geçişi, işlem sırasında

yeni bileşiklerin oluşumu veya alınan bileşiklerin organizmada metabolize edilmesi bakımından farklı özellikler taşımaktadır. "Tarladan çatala" (farm-to-fork) yaklaşımı, bu nedenle yalnızca gıdanın doğal besin matriksini değil, döngünün farklı evrelerinde eklenen veya yeni oluşan bileşikleri de dikkate almayı gerektirir (Fardet & Rock, 2019).

Tarımsal Üretim Evresi

Bu evre; tarımsal verimliliği artırmak amacıyla kullanılan pestisitlerin, herbisitlerin ve fungisitlerin besin matriksine geçtiği ilk aşamadır. Bu bileşiklerin bir kısmı in vivo ortamda endokrin bozucu kimyasallar (endocrine-disrupting chemicals, EDC) olarak etki gösterebilir. Lipofilik karakterdeki EDC'ler adipoz dokuda biyobirikim gösterebilir. Biyokimyasal düzeyde EDC'ler östrojen reseptörü alfa (ER-α) veya androjen reseptörüne agonist/antagonist olarak kovalent olmayan bağlarla bağlanır ve bu ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerinin işlevini değiştirir. Bu etkileşim, meme, prostat ve over dokularında hücre proliferasyonunu indükleyen genlerin anormal ekspresyonuna yol açabilir (Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Macedo et al., 2023).

Son yıllardaki sistematik derlemeler, endokrin bozucu kimyasalların tiroid, meme ve prostat gibi hormona duyarlı dokularda neoplazi riskiyle ilişkisine dair kanıtların arttığını göstermektedir (Macedo et al., 2023). Örneğin, yaygın bir herbisit olan glifosat; insanlarda non-Hodgkin lenfomaya ilişkin sınırlı kanıt, deney hayvanlarında yeterli kanıt ve genotoksisite ile oksidatif strese ilişkin güçlü mekanistik kanıtlar temelinde IARC tarafından Grup 2A (insanlar için muhtemelen karsinojen) olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 2017).

Tarımsal Kimyasallarda Güncel Karsinojenite Değerlendirmeleri (IARC Monografları Cilt 140)

Epidemiyolojik ve mekanistik verilerin birikmesiyle besin yaşam döngüsünün üretim aşamasındaki karsinojenik tehlikelere ilişkin kanıtlar genişlemektedir. IARC, Ekim–Kasım 2025'te toplanan Cilt 140 çalışma grubunda herbisitler atrazin ve alakloru Grup 2A, fungisit vinklozolini ise Grup 2B olarak sınıflandırmıştır (Tablo 3). Atrazin için t(14;18) translokasyonu pozitif non-Hodgkin lenfoma, alaklor için larinks kanseri ile pozitif ilişkiler bildirilmiş; vinklozolinde insan verileri yetersiz bulunmakla birlikte deney hayvanlarında yeterli ve güçlü mekanistik kanıt saptanmıştır (Cattley et al., 2026; IARC, 2025). Bu değerlendirmeler, gıda ve içme suyundaki pestisit kalıntıları için belirlenen maksimum kalıntı limitlerinin (maximum residue limits, MRL) güncel karsinojenite verileri ışığında düzenli olarak gözden geçirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Tablo 3. IARC Monografları Cilt 140'ta Değerlendirilen Tarımsal Kimyasallar

Ajan	**Başlıca Kullanım Alanı**	**IARC Grubu**	**İnsanlarda Kanser Kanıtı**	**Deney Hayvanı / Mekanistik Kanıt**
Atrazin	Geniş spektrumlu herbisit (özellikle mısır tarımı, çim ve çimenlik alanlar)	Grup 2A	Sınırlı: t(14;18) translokasyonu pozitif non-Hodgkin lenfoma	Yeterli / güçlü
Alaklor	Herbisit (özellikle mısır ve soya tarımı)	Grup 2A	Sınırlı: larinks kanseri	Yeterli / güçlü
Vinklozolin	Fungisit (başta meyve ve sebzeler)	Grup 2B	Yetersiz	Yeterli / güçlü

Kaynak: Cattley et al. (2026) ve International Agency for Research on Cancer (2025) verilerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Gıda İşleme Evresi

Gıdaların raf ömrünü uzatmak, mikrobiyal güvenliğini sağlamak veya duyusal özelliklerini değiştirmek amacıyla uygulanan kızartma, fırınlama, ızgara ve kürleme gibi işlemler farklı fizikokimyasal reaksiyonlara neden olabilir. Özellikle yüksek sıcaklık uygulamalarında akrilamid, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve heterosiklik aromatik aminler gibi bazı potansiyel genotoksik bileşikler oluşabilmektedir (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain [EFSA CONTAM Panel], 2015; H. Wang et al., 2023).

Akrilamid: Nişasta içeriği yüksek gıdaların 120 °C'nin üzerinde işlenmesi sırasında, indirgen şekerler ile serbest asparajin arasında gerçekleşen enzimatik olmayan Maillard reaksiyonu sonucunda oluşur. IARC Grup 2A'da yer alan akrilamid, karaciğerde sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) aracılığıyla daha reaktif bir epoksit olan glisidamide oksitlenir; glisidamid, DNA pürin bazlarıyla kovalent adüktler oluşturur (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [JECFA], 2011). EFSA, akrilamid için hesaplanan MOE değerlerinin neoplastik etkiler açısından halk sağlığı kaygısına işaret ettiğini bildirmiştir (EFSA CONTAM Panel, 2015).

Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) ve Heterosiklik Aromatik Aminler (heterocyclic aromatic amines, HAA): HAA'lar kas dokusundaki amino asitler, kreatin(in) ve şekerlerin yüksek ısıda (ızgara, tava) reaksiyona girmesiyle; PAH'lar ise organik maddenin eksik yanması ve yağın aleve damlaması sonucunda oluşur. PAH'ların prototipi olan benzo[a]piren (IARC Grup 1), sitokrom P450 enzimleri ve epoksit hidrolaz aracılığıyla DNA ile kovalent adüktler oluşturabilen reaktif diol-epoksit türevlerine metabolize edilir. Bu bileşiklerin TP53 genindeki belirli bölgelerde oluşturduğu DNA adüktleri ve G→T transversiyonları, özellikle deneysel modellerde ve tütün dumanıyla ilişkili akciğer karsinogenezi bağlamında araştırılmıştır (Denissenko et al., 1996; IARC, 2012). Bu mekanistik bulgular,

diyet kaynaklı benzo[a]piren maruziyetinin insanlarda aynı mutasyon örüntüsünü oluşturduğunun doğrudan kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. HAA'lar ise başlıca hepatik CYP1A2 ile N-hidroksilasyona uğrayarak DNA ile adükt oluşturan reaktif ara ürünlere dönüşür (Sugimura et al., 2004). Güncel derlemeler, yüksek sıcaklıkta pişirilmiş ette oluşan HAA'ların DNA adükt oluşumu, oksidatif stres ve inflamasyon yoluyla karsinojeniteye katkıda bulunabileceğini desteklemekte ve maruziyeti azaltma stratejilerini tartışmaktadır (H. Wang et al., 2023).

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE): Enzimatik olmayan glikasyonla oluşan AGE'lerin (advanced glycation end products) bir bölümü, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (receptor for advanced glycation end products, RAGE) aracılığıyla hücre içi nükleer faktör-kappa B (nuclear factor kappa B, NF-κB) sinyal yolağını aktive edebilir. Bu etkileşimlerin, özellikle reseptör aracılı sinyal yolakları üzerinden oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir; diyetteki AGE içeriği pişirme yöntemlerine göre belirgin farklılık gösterir (Uribarri et al., 2010). Bununla birlikte diyet kaynaklı AGE maruziyetinin insanlarda kanser oluşumuna doğrudan katkısının büyüklüğü ve nedenselliği henüz yeterince belirlenmemiştir.

N-Nitrozaminler: İşlenmiş et ürünlerine (sosis, salam) antimikrobiyal ve renk sabitleyici ajan olarak eklenen sodyum nitrit (E250), mide lümeninin asidik ortamında veya ısıl işlem sırasında sekonder aminlerle reaksiyona girerek N-nitrozaminleri oluşturur. N-nitrozaminlerin bir bölümü, sitokrom P450 (CYP) enzimleri aracılığıyla metabolik aktivasyona uğrayarak DNA ile reaksiyona girebilen elektrofilik ara ürünler oluşturur. Örneğin N-nitrozodimetilamin (NDMA), başlıca CYP2E1 aracılı α-hidroksilasyon sonucunda metildiazonyum iyonu oluşturarak O^6-metilguanin gibi DNA adüktlerinin meydana gelmesine yol açabilir; onarılmayan O^6-metilguanin lezyonları G:C→A:T transizyon

mutasyonlarına neden olabilir. Bununla birlikte metabolik aktivasyon yolakları ve oluşan DNA adüktleri, N-nitrozaminlerin kimyasal yapılarına göre farklılık göstermektedir (EFSA CONTAM Panel, 2023). EFSA, gıdalardaki karsinojenik N-nitrozaminler için hesaplanan maruziyet marjlarının sağlık açısından kaygı verici olduğunu bildirmiş; geniş kohort verileri de işlenmiş et kaynaklı nitrat/nitrit alımını artmış mortaliteyle ilişkilendirmiştir (EFSA CONTAM Panel, 2023; Etemadi et al., 2017).

Formülasyon Evresi: Gıda Katkı Maddeleri (E-Kodları) ve Toksikolojik Riskler

Gıda sanayisinde reolojik özellikleri, raf ömrünü ve tat profilini standardize etmek amacıyla kullanılan katkı maddeleri, Avrupa Birliği'nde ve AB ile uyumlu Türk Gıda Kodeksi'nde E-kodları sistemiyle düzenlenmektedir (European Parliament & Council of the European Union, 2008). ADI değerleri dâhilinde onaylanan bu moleküllerin kronik maruziyeti, genetik polimorfizmlere bağlı bireysel toksikokinetik farklılıklar ve birden fazla ajanın bir arada bulunmasıyla ortaya çıkabilecek birleşik toksisite (kokteyl etkisi) potansiyeli, onkolojik risk analizlerini karmaşık hâle getirmektedir (EFSA Scientific Committee, 2019). Tablo 4'te seçilmiş katkı maddelerinin teknolojik işlevleri, toksikolojik değerlendirmeleri ve kanıt sınırlılıkları özetlenmiştir.

Aspartam (E951) ve Diğer Tatlandırıcılar: Gastrointestinal lümende fenilalanin, aspartik asit ve metanole hidrolize olan aspartamın metanol bileşeni karaciğerde formaldehite ve ardından formik aside oksitlenir. IARC, 2023 yılında insanlarda hepatoselüler karsinomaya ilişkin sınırlı kanıt ile deney hayvanlarında ve mekanistik çalışmalarda sınırlı kanıta dayanarak aspartamı Grup 2B'de sınıflandırmıştır. Aynı süreçte JECFA, mevcut verilerin daha önce belirlenen 40 mg/kg vücut ağırlığı/gün ADI değerini değiştirmeyi gerektirmediğine karar vermiştir (WHO,

2023). EFSA ise 2025 yılında asesülfam K'yı (E950) yeniden değerlendirerek genotoksisite açısından güvenlik kaygısı saptamamış ve ADI değerini 15 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak güncellemiştir (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings [EFSA FAF Panel], 2025).

Titanyum Dioksit (E171): Gıdalara beyazlık ve opaklık kazandıran, nanopartikül fraksiyonu içerebilen inorganik bir pigmenttir. EFSA, 2021 değerlendirmesinde E171 partiküllerinin bağırsaktan emiliminin düşük olmakla birlikte vücutta birikebildiğini ve genotoksisite kaygısının dışlanamadığını, bu nedenle güvenli bir ADI belirlenemeyeceğini bildirmiştir (EFSA FAF Panel, 2021). Bu görüş temelinde Avrupa Komisyonu E171'in gıda katkı maddesi olarak kullanımını 2022'de yasaklamıştır (European Commission, 2022). Türkiye'de de 2023 yılında yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği ile E171 izin verilen katkı maddeleri arasından çıkarılmıştır. Bununla birlikte önceki yönetmelik hükümlerine uygun olarak üretilmiş ve 1 Nisan 2024 tarihine kadar piyasaya arz edilmiş E171 içeren gıdaların, geçiş hükümleri kapsamında raf ömürleri boyunca piyasada bulunmasına izin verilmiştir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023). Buna karşın Avrupa İlaç Ajansı (EMA), uygun alternatiflerin bulunmaması nedeniyle titanyum dioksitin ilaçlardan çıkarılmasının ilaç tedarikini olumsuz etkileyebileceğini bildirmiş ve madde ilaç kaplamalarında kullanılmaya devam etmektedir (European Medicines Agency [EMA], 2021). Bu durum, gıda ve ilaç mevzuatı arasında bir asimetri oluşturmakta ve kümülatif maruziyetin değerlendirilmesi gereğini gündeme getirmektedir.

Tablo 4. Seçilmiş Gıda Katkı Maddeleri: Teknolojik İşlevleri, Toksikolojik Değerlendirmeleri ve Kanıt Sınırlılıkları

Fonksiyonel Sınıf (E-Kodu Aralığı)	**Örnekler**	**Onkolojik/Metabolik Açıdan Tartışmalı Ajanlar**	**Toksikolojik Değerlendirme ve Kanıt Sınırlılıkları**
Renklendiriciler (E100–E199)	Kurkumin (E100), karamel renkleri (E150a–d)	Titanyum dioksit (E171; gıda katkı maddesi olarak kullanımı AB'de 2022'de, Türkiye'de 2024'te sonlandırılmıştır; Türkiye'de geçiş hükümleri kapsamında raf ömrü istisnası bulunmaktadır)	Genotoksisite kaygısının dışlanamaması; partiküllerin dokuda birikim potansiyeli.
Koruyucular (E200–E299)	Sorbik asit (E200), benzoatlar (E210–E213)	Sodyum nitrit (E250), sodyum nitrat (E251)	Asidik ortamda sekonder aminlerle DNA alkilleyici N-nitrozaminlerin oluşumu.
Antioksidanlar (E300–E399)	Askorbik asit (E300), tokoferoller (E306)	BHA (E320; IARC Grup 2B), BHT (E321; IARC Grup 3)	BHA'nın yüksek doz hayvan deneylerinde ön mide tümörleri oluşturması; BHT için insan karsinojenitesine ilişkin kanıt yetersizdir.
Emülgatörler ve kıvam artırıcılar (E400–E499)	Agar (E406), karragenan (E407)	Karboksimetil selüloz (E466), polisorbat 80 (E433); bozunmuş karragenan (poligenan; IARC Grup 2B, katkı maddesi olarak izinli değildir)	Deney hayvanlarında mukus bariyerinin incelmesi, mikrobiyota disbiyozisi ve düşük dereceli inflamasyon; insan verileri sınırlıdır.

Fonksiyonel Sınıf (E-Kodu Aralığı)	Örnekler	Onkolojik/Metabolik Açıdan Tartışmalı Ajanlar	Toksikolojik Değerlendirme ve Kanıt Sınırlılıkları
Lezzet artırıcılar (E600–E699)	Glutamatlar (E620–E625), inosinatlar (E630–E633)	Monosodyum glutamat (E621)	Doğrudan mutajenik etkisi gösterilmemiştir; hiperfaji ve obeziteyle ilişkisine dair kanıtlar tartışmalıdır.
Tatlandırıcılar ve diğerleri (E900–E999)	Steviol glikozitleri (E960), sakarin (E954), sukraloz (E955)	Aspartam (E951; IARC Grup 2B)	İnsanlarda hepatoselüler karsinomaya ilişkin sınırlı kanıt; JECFA 40 mg/kg vücut ağırlığı/gün ADI değerini korumuştur.

Not. E-kodları, katkı maddelerinin tanımlanması ve düzenlenmesi amacıyla kullanılan kodlardır; tek başına toksisite veya karsinojenite göstergesi değildir. Tabloya dâhil edilen ajanların kanıt düzeyleri, değerlendirme yöntemleri ve izin durumları birbirinden farklıdır. Poligenan (bozunmuş karragenan) ile gıda katkı maddesi olarak kullanılan karragenan (E407) birbirinden ayrı değerlendirilmelidir.

Kaynak: European Parliament ve Council of the European Union (2008), Chassaing et al. (2015), EFSA FAF Panel (2021), IARC (2026) ve WHO (2023) kaynaklarından derlenmiştir.

Ambalajlama, Depolama ve Tüketim Evresi: Ambalaj Migrasyonları

Besin yaşam döngüsünün son evresi, gıdanın temas ettiği ambalaj materyallerinden (plastikler, epoksi reçineler) gıdaya gerçekleşen kimyasal geçişi (migrasyon) kapsar. Bu süreçteki difüzyon kinetiği; temas süresi, sıcaklık (ör. mikrodalgada ısıtma) ve gıdanın lipofilik/asidik niteliğine bağlı olarak artış gösterir (Muncke et al., 2020).

Bisfenol A (BPA): Polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin (ör. konserve kutu iç kaplamaları) üretiminde kullanılan, östrojenik aktivite gösteren bir monomerdir. Klasik doz-yanıt eğrilerinden sapan ve düşük dozlarda da etkili olabilen (non-

monotonik) yanıtlarla ER-α aracılı proliferatif sinyalleri uyarabileceği bildirilmiştir (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). EFSA'nın 2023 yeniden değerlendirmesinde BPA için TDI değeri 4 µg/kg vücut ağırlığı/gün'den 0,2 ng/kg vücut ağırlığı/gün'e düşürülmüş (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids [EFSA CEP Panel], 2023); bunun üzerine Avrupa Komisyonu, BPA'nın gıdayla temas eden materyallerde kullanımını kısıtlayan düzenlemeyi 2024 yılında yayımlamıştır (European Commission, 2024).

Fitalatlar: Polivinil klorür (polyvinyl chloride, PVC) ambalajlara esneklik kazandıran bu plastikleştiriciler, özellikle yağlı gıda matrikslerine daha yüksek oranda geçer. Anti-androjenik aktivitelerinin yanı sıra peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptörleri (PPAR) modüle ederek hepatik lipit metabolizmasını bozdukları ve oksidatif stresi artırdıkları gösterilmiştir (Y. Wang & Qian, 2021). IARC'nin Temmuz 2026'da duyurduğu Cilt 142 değerlendirmesinde bütil benzil fitalat (BBzP), dibütil fitalat (DBP) ve diizononil fitalat (DINP), insanlar için olası karsinojen (Grup 2B) olarak sınıflandırılmıştır. Her üç bileşik için insanlardaki kanıtlar yetersiz bulunurken sınıflandırma, deney hayvanlarındaki kanıtlara (BBzP ve DINP için yeterli, DBP için sınırlı) ve güçlü mekanistik kanıtlara dayanmaktadır (Sun et al., 2026). Bu değerlendirme, söz konusu ajanların gıdalardaki gerçek maruziyet düzeylerine bağlı kanser riskinin ayrıca araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Talk ve Akrilonitril (IARC Monografları Cilt 136): IARC, 2024 yılında asbest içermeyen talkı Grup 2A, akrilonitrili ise Grup 1 olarak sınıflandırmıştır. Talk için insanlarda over kanserine ilişkin sınırlı kanıt, deney hayvanlarında yeterli kanıt ve kronik inflamasyon başta olmak üzere güçlü mekanistik kanıt bildirilmiştir. Talk, plastik, kozmetik, ilaç ve gıda gibi pek çok sektörde kullanılmakla birlikte oral yolla alınan talkın emilimi ihmal edilebilir düzeydedir. Akrilonitrilin Grup 1 sınıflandırması ise başlıca mesleki

maruziyetle ilişkili akciğer kanseri verilerine dayanmaktadır; genel popülasyon için temel maruziyet kaynağı tütün dumanı olup bileşik, plastik ve reçine üretiminde monomer olarak kullanılmaktadır (Stayner et al., 2024). Talk ve akrilonitrilin IARC tarafından sınıflandırılması bu ajanların karsinojenik tehlikelerini ortaya koymaktadır; ancak sınıflandırmaya temel oluşturan maruziyet yolları, dozları ve kanser sonlanımları gıda kaynaklı maruziyetlerden farklılık gösterebilir. Bu nedenle söz konusu sınıflandırmaların doğrudan gıda ambalajlarıyla ilişkili kanser riski olarak yorumlanması uygun değildir (Stayner et al., 2024).

Gıda İşleme ve Sınıflandırma Sistemleri

Gıda işleme, gıdanın güvenliği ve raf ömrü açısından gerekli olmakla birlikte, işlemin derecesi ve amacı ürünün besinsel ve toksikolojik özelliklerini farklı biçimlerde etkileyebilir (Monteiro et al., 2019).

Geleneksel Sınıflandırmalardan İşlenme Odaklı Sınıflandırmalara Geçiş

Güncel beslenme ve kanser literatürü, gıdanın fiziksel matriks yapısını ve endüstriyel işlenme derecesini giderek daha fazla dikkate almaktadır. Gıda matriksi, besin ögelerinin birbiriyle kurduğu fiziksel ve kimyasal bağları kapsayan üç boyutlu yapıyı ifade eder. Endüstriyel işlemler, uygulanan yönteme ve gıdanın özelliklerine bağlı olarak matriks bütünlüğünü, sindirim kinetiğini, besin ögelerinin biyoyararlanımını ve metabolik yanıtları farklı düzeylerde etkileyebilir (Fardet, 2018; Monteiro et al., 2018).

Bu yaklaşım, karsinogenez ve metabolik disfonksiyon araştırmalarında gıdaların yalnızca besin ögesi içeriklerine göre değil, uygulanan endüstriyel işlemin niteliğine göre de değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Monteiro et al., 2018).

NOVA Sınıflandırma Sistemi ve Ultra İşlenmiş Gıdalar

Brezilya'daki São Paulo Üniversitesi araştırmacıları tarafından geliştirilen ve FAO raporlarında da kullanılan NOVA sınıflandırması, epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakta ve gıdaları endüstriyel işlemin doğasına, kapsamına ve amacına göre dört gruba ayırmaktadır (Monteiro et al., 2019):

Grup 1 (İşlenmemiş veya minimal işlenmiş gıdalar): Doğal yapı ve bileşimleri büyük ölçüde korunmuş, sınırlı fiziksel veya biyolojik işlemlerden geçirilmiş gıdalardır. Taze, kurutulmuş, dondurulmuş veya fermente edilmiş sebze, meyve, et, yumurta ve süt bu grupta yer alır. Uygulanan işlemler (pastörizasyon, vakumlama, kurutma), besinin yapısını büyük ölçüde korurken mikrobiyal güvenliği sağlamayı ve raf ömrünü uzatmayı hedefler.

Grup 2 (İşlenmiş mutfak malzemeleri): Grup 1 gıdalardan presleme, santrifüj, rafinasyon veya ekstraksiyon gibi yöntemlerle elde edilen bileşenlerdir (bitkisel yağlar, tereyağı, sofra tuzu, şeker). Tek başlarına tüketilmekten çok yemek hazırlamada kullanılırlar.

Grup 3 (İşlenmiş gıdalar): İntakt matriksin kısmi değişime uğradığı, genellikle Grup 1 gıdalara Grup 2 bileşenlerinin (tuz, şeker, yağ) eklenmesiyle üretilen az bileşenli ürünlerdir. Konserve sebzeler, tuzlanmış/tütsülenmiş balıklar, taze fırın ekmekleri ve geleneksel peynirler bu kategoridedir.

Grup 4 (Ultra işlenmiş gıdalar, UPF): Gıdalardan elde edilen fraksiyonların (kazein, peynir altı suyu izolatı, hidrojene yağlar, invert şeker, modifiye nişasta) endüstriyel tekniklerle çeşitli katkı maddeleriyle (emülgatörler, kıvam artırıcılar, yapay tatlandırıcılar, renklendiriciler) yeniden birleştirilmesiyle üretilen endüstriyel formülasyonlardır. Paketli atıştırmalıklar, gazlı içecekler, yeniden şekillendirilmiş et ürünleri (nugget, sosis) ve endüstriyel fırıncılık ürünleri bu gruba girer. Ultra işlenmiş gıdalar, endüstriyel formülasyon özellikleriyle tanımlanan heterojen bir gruptur. Bazı ürünlerde doğal gıda matriksinin belirgin değişimi, yüksek enerji

yoğunluğu ve aşırı lezzetlilik (hyper-palatability) gibi özellikler bulunabilir; ancak bunlar grubun bütün üyeleri için geçerli değildir (Monteiro et al., 2019).

Ultra İşlenmiş Gıdaların (UPF) Obezite ve Kanser ile Epidemiyolojik İlişkisi

Ultra işlenmiş gıda tüketimi ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamak için çok sayıda olası mekanizma önerilmektedir. NutriNet-Santé prospektif kohortunda diyetteki UPF oranındaki her %10'luk artış, genel kanser riskinde %12 ve meme kanseri riskinde %11 artışla ilişkili bulunmuştur (Fiolet et al., 2018). Meta-analizler, yüksek UPF tüketiminin genel kanser ile kolorektal, meme ve pankreas kanseri riskleriyle anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir (Isaksen & Dankel, 2023); ancak şemsiye derleme düzeyinde kanser sonlanımlarına ilişkin kanıtların inandırıcılık düzeyi, kardiyometabolik sonlanımlara göre daha sınırlı değerlendirilmektedir (Lane et al., 2024). Kontrollü bir beslenme çalışmasında ultra işlenmiş gıdalardan oluşan diyetin serbest (ad libitum) enerji alımını ve kısa dönem vücut ağırlığı artışını artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışma kanser gelişimini değerlendirmemiştir; elde edilen bulgular, obezite üzerinden gelişebilecek olası dolaylı ilişkiler bakımından değerlendirilmelidir (Hall et al., 2019).

Gıda Matriksindeki Değişiklikler ve Metabolik Yanıtlar

Ultra işlenmiş gıdaların bir bölümünde rafinasyon, ekstraksiyon ve yeniden formülasyon işlemleri, doğal gıda matriksinin yapısal bütünlüğünü değiştirebilir. Bu değişiklikler belirli ürünlerde sindirim hızını, besin ögelerinin biyoyararlanımını ve postprandiyal metabolik yanıtları etkileyebilir. Bununla birlikte ultra işlenmiş gıdalar heterojen bir gruptur ve bu özelliklerin tüm ürünlerde aynı ölçüde bulunduğu varsayılamaz (Fardet, 2018; Monteiro et al., 2019).

Mukozal Bariyer Disfonksiyonu ve Mikrobiyota Disbiyozisi

UPF formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan emülgatörler (ör. karboksimetil selüloz, polisorbat 80), deney hayvanı modellerinde intestinal epitel üzerindeki koruyucu müsin tabakasını inceltmektedir. Bu deterjan benzeri etki, enterositler arasındaki sıkı bağlantı proteinlerinin (ör. okludin, ZO-1) düzenlenmesini bozarak bağırsak geçirgenliğini artırır. Mukozal bariyerin zayıflaması, lümendeki bakteriyel lipopolisakkaritlerin (LPS) sistemik dolaşıma geçişine izin verir. LPS'nin makrofaj yüzeyindeki Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanması, NF-κB yolağı üzerinden "metabolik endotoksemi" ve tümör mikroçevresini destekleyen kronik düşük dereceli inflamasyon oluşturur (Chassaing et al., 2015). Bu mekanizmalar ağırlıklı olarak deneysel modellerde gösterilmiş olup, insanlarda rutin diyet maruziyetinin aynı biyolojik sonuçları oluşturduğu veya doğrudan kanser gelişimine neden olduğu henüz gösterilememiştir.

Çoklu Ksenobiyotik Maruziyeti ve Olası Etkileşimler

Gıdalar aracılığıyla farklı kimyasal bileşiklere eş zamanlı maruziyet gerçekleşebilmektedir. Birleşik maruziyetlerin toksikolojik değerlendirilmesinde doz toplamsallığı, bağımsız etki ve olası etkileşimler dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte ultra işlenmiş gıdalardaki çoklu kimyasal maruziyetin insanlarda sinerjistik karsinojenik etki oluşturduğu henüz doğrudan ve nicel olarak doğrulanmamıştır. EFSA, birleşik kimyasal maruziyetlerin değerlendirilmesi için metodolojik yaklaşımlar geliştirmiştir (EFSA Scientific Committee, 2019; Muncke et al., 2020).

NOVA, IARC ve EFSA Yaklaşımlarının Kavramsal Kesişimi

Gıdanın işlenme niteliği (NOVA), bir ajanın karsinojenik tehlikesine ilişkin kanıtların gücü (IARC) ve belirli maruziyet koşullarındaki sağlık riskleri (EFSA) farklı bilimsel soruları yanıtlamaktadır. Bu nedenle bir gıdanın NOVA Grup 4'te yer alması,

belirli bir IARC karsinojenine maruziyet miktarını veya bireysel kanser riskini doğrudan göstermez; benzer şekilde IARC Grup 1 sınıflandırması da kanıtın gücünü belirtir, maruziyet dozunu ya da risk büyüklüğünü göstermez (IARC, 2019). Bununla birlikte işlenme derecesi arttıkça bazı ürünlerde gıda matriksinin değişmesi ve formülasyona katkı maddeleri, işlem kaynaklı kontaminantlar ve ambalaj bileşenlerinin dâhil olması, ultra işlenmiş gıdaları olası maruziyet kaynaklarından biri hâline getirebilir (Fardet & Rock, 2019; Monteiro et al., 2019). Bu sistemlerin besin yaşam döngüsü bağlamındaki kavramsal ilişkileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Besin Yaşam Döngüsünde NOVA, IARC ve EFSA Yaklaşımlarının Kavramsal Karşılaştırılması

NOVA İşlenme Derecesi	**Tipik Gıdalar ve Uygulanan İşlemler**	**Örnek Ajanlar (IARC Grubu / Düzenleyici Durum)**	**Maruziyet ve Risk Değerlendirme Yaklaşımı (EFSA)**	**Olası Biyokimyasal Mekanizmalar ve Kanıt Sınırlılıkları**
Grup 1 (İşlenmemiş / minimal işlenmiş)	Taze sebze, meyve, çiğ kuruyemiş; pestisit kalıntıları, depolamaya bağlı küf kontaminasyonu	Glifosat, atrazin, alaklor (Grup 2A); aflatoksin B1 (Grup 1)	Pestisitler için ADI temelli bilimsel değerlendirme (MRL'ler düzenleyici otoritelerce belirlenir); aflatoksin B1 gibi genotoksik karsinojenler için MOE	Bazı pestisitler için endokrin bozucu veya genotoksik mekanizmalar bildirilmiştir; gerçek kalıntı düzeylerindeki klinik önemlerinin değerlendirilmesi ayrıca maruziyet verisi gerektirir.
Grup 2 (İşlenmiş mutfak malzemeleri)	Rafine bitkisel yağlar, tuz, şeker; rafinasyon, deodorizasyon, ekstraksiyon	Rafinasyon kaynaklı kontaminantlar (ör. glisidil esterleri)	Proses kontaminantları için tehlike ve maruziyet değerlendirmesi; maksimum limitler bu görüşler doğrultusunda yetkili düzenleyici otoritelerce belirlenir	Etkiler çoğunlukla tüketim miktarıyla ilişkilidir (ör. yüksek şeker alımında hiperinsülinemi, yüksek tuz alımında gastrik mukoza hasarı).
Grup 3 (İşlenmiş gıdalar)	Konserve sebze, tütsülenmiş balık, taze ekmek; ısıl işlem, tütsüleme, tuzlama	PAH'lar (benzo[a]piren: Grup 1), akrilamid (Grup 2A)	Akrilamid ve PAH'lar gibi genotoksik karsinojenler için MOE yaklaşımı	Epoksit ara ürünler üzerinden DNA adükt oluşumu deneysel olarak gösterilmiştir; insanlarda risk büyüklüğü bileşiğe ve doza göre değişir.
Grup 4 (Ultra işlenmiş gıdalar, UPF)	Endüstriyel sosis, aromalı içecekler, paketli atıştırmalıklar; nitrit ilavesi, emülsifikasyon, tatlandırma, plastik ambalaj	İşlenmiş et (Grup 1); N-nitrozaminler (sınıflandırma maddeye özgü); aspartam (Grup 2B); BPA (AB'de gıdayla temas eden materyallerde kısıtlı)	Katkı maddeleri için ADI; N-nitrozaminler için MOE; BPA için TDI; birleşik maruziyet için EFSA metodolojisi	Disbiyozis, metabolik endotoksemi, ER-α aktivasyonu ve DNA alkilasyonu önerilen mekanizmalardır; birleşik etkiler insanlarda nicel olarak doğrulanmamıştır.

Not. Tablo nicel bir kanser riski tahmini veya doğrulanmış bir risk algoritması değildir; IARC grupları karsinojenik tehlikenin kanıt gücünü, NOVA grupları işlenme özelliklerini, EFSA yaklaşımları ise belirli maruziyetlerin sağlık açısından

değerlendirilme yöntemini yansıtır ve sistemler arasında sayısal eşleştirme yapılmamalıdır. IARC tarafından Grup 1 olarak sınıflandırılan işlenmiş et ürünleri, bileşimlerine ve üretim yöntemlerine göre farklı NOVA gruplarında yer alabilir; bu nedenle işlenmiş etin IARC sınıflandırması yalnızca ultra işlenmiş gıdalara özgü değildir. Kaynak: Bouvard et al. (2015), IARC (2019, 2026), Monteiro et al. (2019), EFSA CONTAM Panel (2015, 2023), EFSA CEP Panel (2023) ve EFSA Scientific Committee (2019) temelinde yazar tarafından oluşturulmuştur.

Bu karşılaştırma, diyet kaynaklı maruziyetlerin tekil kimyasal bileşenlerin yanı sıra gıdanın işlenme özellikleri ve maruziyet koşullarıyla birlikte ele alınmasının yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Ancak tablo, sistemler arasında nedensel veya nicel bir ilişki kurmamakta; maruziyetlerin sistematik olarak tanımlanmasına yönelik kavramsal bir araç olarak kullanılmalıdır.

Uluslararası Koruyucu Kılavuzlar

WCRF/AICR Üçüncü Uzman Raporu, kanser önlemeye yönelik on öneri sunmaktadır: sağlıklı vücut ağırlığının korunması; fiziksel olarak aktif olunması; tam tahıllar, sebzeler, meyveler ve baklagillerden zengin beslenilmesi; yağ, nişasta veya şeker içeriği yüksek "fast food" ve diğer işlenmiş gıdaların sınırlandırılması; kırmızı etin sınırlandırılıp işlenmiş etin çok az tüketilmesi ya da hiç tüketilmemesi; şekerle tatlandırılmış içeceklerin sınırlandırılması; alkol tüketiminin sınırlandırılması (kanserden korunma açısından en uygun yaklaşımın alkol tüketmemek olduğu vurgulanmaktadır); kanser önleme amacıyla besin desteklerine başvurulmaması ve mümkünse emzirme. Kanser tanısı almış bireylerin de olanaklıysa bu önerilere uyması tavsiye edilmektedir (WCRF/AICR, 2018).

Avrupa Kanser Önleme Kodu'nun 2025 yılında yayımlanan 5. baskısı da tam tahıl, sebze, baklagil ve meyvelerin günlük diyetin ana bileşeni olmasını, kırmızı etin sınırlandırılmasını ve işlenmiş etten kaçınılmasını önermektedir. Kod ayrıca fazla kilo ve obeziteyi önleme başlığı altında kalori, şeker, yağ ve tuz içeriği yüksek gıdaların, şekerli içeceklerin ve ultra işlenmiş gıdaların sınırlandırılmasını tavsiye etmektedir. Bununla birlikte aynı değerlendirmede, işlenmiş et dışında gıda işlemenin doğrudan karsinojenik etkilerine ilişkin kanıtların sınırlı olduğu; ultra işlenmiş gıdaların kanserle ilişkisinin büyük ölçüde kilo artışı ve fazla vücut yağlılığı üzerinden değerlendirildiği belirtilmektedir (Leitzmann et al., 2026).

Türkiye Perspektifi: Beslenme Geçişi ve Düzenleyici Çerçeve

Türkiye'de beslenme geçişinin önemli göstergelerinden biri olan obezite sıklığı artış eğilimini sürdürmektedir. Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre 15 yaş ve üzeri bireylerde obezite oranı 2022'de %20,2 iken 2025'te %21,8'e yükselmiş; bu oran kadınlarda %24,8, erkeklerde %18,7 olarak saptanmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu [TÜİK], 2026). Ulusal düzeyde TÜBER sağlıklı beslenme önerilerini çerçevelemekte (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022), gıda katkı maddeleri ise AB mevzuatıyla uyumlu Türk Gıda Kodeksi hükümleriyle düzenlenmektedir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023).

Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği, ambalajlı gıdalarda beslenme bildirimini düzenlemekte; 2024 yılında yapılan değişiklikle gıda adı, net miktar ile şeker ve tatlandırıcı bilgilerinin görünürlüğüne ilişkin hükümler güçlendirilmiştir. Bununla birlikte mevzuat, zorunlu bir paket ön yüzü beslenme etiketi (front-of-pack labelling, FOPL) ya da gıdanın işlenme derecesine (ör. NOVA) ilişkin bir bilgilendirme öngörmemektedir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2017; Tarım ve Orman Bakanlığı, 2024). 2024 değişikliğine uyum için gıda işletmecilerine 31 Aralık 2026 tarihine kadar süre tanınmış; bu tarihten sonra değişikliklere uygun olmayan gıdaların piyasada bulunamayacağı hükme bağlanmıştır (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2024). Mevcut düzenlemeler, gıdaların NOVA sistemine göre işlenme derecesinin ambalaj ön yüzünde zorunlu olarak gösterilmesini öngörmemektedir. İşlenme derecesine ilişkin ilave bilgilendirme modellerinin geliştirilmesi, tüketicilerin gıda seçimlerini destekleyebilecek olası politika seçenekleri arasında değerlendirilebilir. Bununla birlikte bu tür uygulamaların sınıflandırma güvenilirliği, tüketici tarafından anlaşılabilirliği ve halk sağlığına katkısı ayrıca araştırılmalıdır.

Gelecek Perspektifleri: Nutrisyonel Onkolojide Multiomik Yaklaşımlar

Beslenme epidemiyolojisi ve klinik onkoloji, toplum temelli genel kılavuzların ötesine geçerek "hassas beslenme" (precision nutrition) stratejilerine yönelmektedir. Bireylerin aynı genotoksik ajana veya ultra işlenmiş gıdaya farklı metabolik ve patofizyolojik yanıtlar vermesi, sistem biyolojisi ve multiomik teknolojilerin (genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) entegrasyonuyla araştırılmaktadır (Ferguson et al., 2016).

Nutrigenetik ve Nutrigenomik

Bireylerin genetik polimorfizmlerinin (ör. faz I/faz II detoksifikasyon enzimlerindeki CYP1A2 veya GSTM1 varyasyonları, tek karbon metabolizmasını düzenleyen MTHFR polimorfizmleri) karsinojen metabolizması ve klirensi üzerindeki etkileri haritalandırılmaktadır. Eş zamanlı olarak, belirli diyet matrikslerinin ve biyoaktif moleküllerin epigenetik mekanizmalar (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA ekspresyonu) üzerinden tümör süpresör genleri veya onkogenleri nasıl düzenlediği analiz edilmektedir (Ferguson et al., 2016; Supic et al., 2013).

Metabolomik ve Biyogösterge Keşfi

Sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS), gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS), yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi (HRMS) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi temelli metabolomik analizler, diyet kaynaklı maruziyetlerle ilişkili metabolit profillerinin kan, idrar ve dokularda değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu yöntemlerle tanımlanan diyet alımı biyogöstergeleri, besin tüketim sıklığı anketlerinin (food frequency questionnaire, FFQ) yerini almaktan çok, hatırlama ve beyan hatalarına açık bu araçları nesnel ölçümlerle tamamlamaktadır (Guasch-Ferré et al., 2018).

Mikrobiyom Hedefli Yaklaşımlar

Bağırsak mikrobiyotası, lümendeki substratları koruyucu (ör. kısa zincirli yağ asitleri) veya genotoksik (ör. hidrojen sülfür) sekonder metabolitlere dönüştüren aktif bir metabolik organ olarak kabul edilmektedir (Garrett, 2015). Probiyotik ve postbiyotik yaklaşımlar, mikrobiyota aracılı biyolojik mekanizmalar bakımından araştırılmaktadır. Ancak bunların primer kanser korunmasında etkili olduğunu gösteren yeterli klinik kanıt bulunmamaktadır; bu nedenle uzun dönemli ve iyi tasarlanmış insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Postbiyotiklerin tanımı ve kapsamı uluslararası uzman görüş birliğiyle standardize edilmiştir (Salminen et al., 2021).

Sonuç

Besin yaşam döngüsünün farklı aşamalarında kimyasal kontaminantlar, işlem kaynaklı bileşikler ve ambalaj materyallerinden kaynaklanan maruziyetler ortaya çıkabilmektedir. Bu bileşiklerin karsinojenik tehlikeleri ile gerçek yaşam koşullarındaki sağlık riskleri birbirinden ayrı değerlendirilmelidir (IARC, 2019). Ultra işlenmiş gıda tüketimi ile bazı kanser türleri arasında epidemiyolojik ilişkiler bildirilmiş olmakla birlikte, bu ilişkilerde gıdanın besinsel bileşimi, işlenme özellikleri, toplam enerji alımı, obezite ve eşlik eden yaşam tarzı faktörlerinin katkıları tam olarak ayrıştırılamamıştır (Lane et al., 2024; Leitzmann et al., 2026). NOVA, IARC ve EFSA yaklaşımlarının birlikte incelenmesi maruziyetlerin sistematik olarak tanımlanmasına katkı sağlayabilir; ancak bu yaklaşım doğrudan bir risk hesaplama modeli olarak değerlendirilmemelidir. Türkiye'de işlenme derecesine ilişkin ilave tüketici bilgilendirme modelleri olası politika seçenekleri arasında değerlendirilebilir; ancak bu modellerin güvenilirliği ve halk sağlığına katkısı ayrıca araştırılmalıdır. Kanserden korunmada mevcut en güçlü uygulama temeli; yeterli kanıtla desteklenen

sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite, uygun vücut ağırlığının korunması ve bilinen karsinojenik maruziyetlerin azaltılmasına yönelik önerilerdir (Leitzmann et al., 2026; WCRF/AICR, 2018).

Kaynakça

Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology, 16*(16), 1599–1600. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1

Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature, 519*(7541), 92–96. https://doi.org/10.1038/nature14232

Cattley, R. C., De Roos, A. J., Mandrioli, D., Pearce, N., Pronk, A., Soshilov, A., Abarikwu, S. O., Baldi, I., Barr, D. B., Beane Freeman, L. E., Bortoli, S., Connolly, A., Dalvie, M. A., Ferreira, M. J. M., Genter, M. B., Le Hégarat, L., Lorenzetti, S., McLaughlin, J. R., Møller, P., . . . Schubauer-Berigan, M. K. (2026). Carcinogenicity of atrazine, alachlor, and vinclozolin. *The Lancet Oncology, 27*(1), 11–12. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00702-8

Codex Alimentarius Commission. (1989). *Class names and the International Numbering System for food additives* (CXG 36-1989). Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Health Organization.

Denissenko, M. F., Pao, A., Tang, M., & Pfeifer, G. P. (1996). Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science, 274*(5286), 430–432. https://doi.org/10.1126/science.274.5286.430

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society

scientific statement. *Endocrine Reviews, 30*(4), 293–342. https://doi.org/10.1210/er.2009-0002

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. (2015). Scientific opinion on acrylamide in food. *EFSA Journal, 13*(6), 4104. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4104

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. (2023). Risk assessment of N-nitrosamines in food. *EFSA Journal, 21*(3), e07884. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7884

EFSA Panel on Food Additives and Flavourings. (2021). Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA Journal, 19*(5), e06585. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585

EFSA Panel on Food Additives and Flavourings. (2025). Re-evaluation of acesulfame K (E 950) as food additive. *EFSA Journal, 23*(4), e9317. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9317

EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids. (2023). Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal, 21*(4), e06857. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.6857

EFSA Scientific Committee. (2019). Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal, 17*(3), e05634. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634

Etemadi, A., Sinha, R., Ward, M. H., Graubard, B. I., Inoue-Choi, M., Dawsey, S. M., & Abnet, C. C. (2017). Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: Population based cohort study. *BMJ, 357*, j1957. https://doi.org/10.1136/bmj.j1957

European Commission. (2022). Commission Regulation (EU) 2022/63 of 14 January 2022 amending Annexes II and III to

Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council as regards the food additive titanium dioxide (E 171). *Official Journal of the European Union, L 11*, 1–5. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/63/oj

European Commission. (2024). Commission Regulation (EU) 2024/3190 of 19 December 2024 on the use of bisphenol A (BPA) and other bisphenols and bisphenol derivatives with harmonised classification for specific hazardous properties in certain materials and articles intended to come into contact with food, amending Regulation (EU) No 10/2011 and repealing Regulation (EU) 2018/213. *Official Journal of the European Union*. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/3190/oj

European Medicines Agency. (2021). *Final feedback from European Medicine Agency (EMA) to the EU Commission request to evaluate the impact of the removal of titanium dioxide from the list of authorised food additives on medicinal products*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-feedback-european-medicine-agency-ema-eu-commission-request-evaluate-impact-removal-titanium_en.pdf

European Parliament & Council of the European Union. (2008). Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. *Official Journal of the European Union, L 354*, 16–33. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj

Fardet, A. (2018). Characterization of the degree of food processing in relation with its health potential and effects. *Advances in Food and Nutrition Research, 85*, 79–129. https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2018.02.002

Fardet, A., & Rock, E. (2019). Ultra-processed foods: A new holistic paradigm? *Trends in Food Science & Technology, 93*, 174–184. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.016

Ferguson, L. R., De Caterina, R., Görman, U., Allayee, H., Kohlmeier, M., Prasad, C., Choi, M. S., Curi, R., de Luis, D. A., Gil, Á., Kang, J. X., Martin, R. L., Milagro, F. I., Nicoletti, C. F., Nonino, C. B., Ordovas, J. M., Parslow, V. R., Portillo, M. P., Santos, J. L., . . . Martinez, J. A. (2016). Guide and position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on personalised nutrition: Part 1 – Fields of precision nutrition. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics, 9*(1), 12–27. https://doi.org/10.1159/000445350

Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., Beslay, M., Hercberg, S., Lavalette, C., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ, 360*, k322. https://doi.org/10.1136/bmj.k322

Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science, 348*(6230), 80–86. https://doi.org/10.1126/science.aaa4972

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. (2017, 26 Ocak). Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği. *Resmî Gazete* (Sayı: 29960, Mükerrer).

Guasch-Ferré, M., Bhupathiraju, S. N., & Hu, F. B. (2018). Use of metabolomics in improving assessment of dietary intake. *Clinical Chemistry, 64*(1), 82–98. https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.272344

Hall, K. D., Ayuketah, A., Brychta, R., Cai, H., Cassimatis, T., Chen, K. Y., Chung, S. T., Costa, E., Courville, A., Darcey, V., Fletcher, L. A., Forde, C. G., Gharib, A. M., Guo, J., Howard, R., Joseph, P. V., McGehee, S., Ouwerkerk, R., Raisinger, K., . . . Zhou, M. (2019).

Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: An inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metabolism, 30*(1), 67–77.e3. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008

International Agency for Research on Cancer. (2012). *Chemical agents and related occupations* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100F). World Health Organization.

International Agency for Research on Cancer. (2017). *Some organophosphate insecticides and herbicides* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 112). World Health Organization.

International Agency for Research on Cancer. (2019). *Preamble to the IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans*. World Health Organization. https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf

International Agency for Research on Cancer. (2025, November 21). *IARC Monographs evaluation of the carcinogenicity of atrazine, alachlor and vinclozolin* [News release]. https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-monographs-evaluation-of-the-carcinogenicity-of-atrazine-alachlor-and-vinclozolin

International Agency for Research on Cancer. (2026). *Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–142*. Retrieved October 28, 2026, from https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/

Isaksen, I. M., & Dankel, S. N. (2023). Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition, 42*(6), 919–928. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.018

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2011). *Evaluation of certain contaminants in food: Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (WHO Technical Report Series No. 959). World Health Organization.

Lane, M. M., Gamage, E., Du, S., Ashtree, D. N., McGuinness, A. J., Gauci, S., Baker, P., Lawrence, M., Rebholz, C. M., Srour, B., Touvier, M., Jacka, F. N., O'Neil, A., Segasby, T., & Marx, W. (2024). Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: Umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ, 384*, e077310. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077310

Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body fatness and cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England Journal of Medicine, 375*(8), 794–798. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1606602

Leitzmann, M. F., Bakogianni, I., Anderson, A. S., Bauld, L., Fernandez, E., Morris, S., Srour, B., Vardavas, C., Vlad, I., Vuik, S., Weijenberg, M., Roqué i Figuls, M., Rigau, D., Feliu, A., Zeeb, H., Schüz, J., D'Souza, E., Ritchie, D., Espina, C., & Riboli, E. (2026). European Code Against Cancer, 5th edition: Diet, excess body weight, physical activity, sedentary behavior, breastfeeding, and cancer. *Molecular Oncology, 20*(1), 28–48. https://doi.org/10.1002/1878-0261.70201

Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., & Straif, K. (2016). Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *The Lancet Oncology, 17*(7), 877–878. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30239-X

Macedo, S., Teixeira, E., Gaspar, T. B., Boaventura, P., Soares, M. A., Miranda-Alves, L., & Soares, P. (2023). Endocrine-disrupting

chemicals and endocrine neoplasia: A forty-year systematic review. *Environmental Research, 218*, 114869. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114869

Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J.-C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C., & Jaime, P. C. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutrition, 21*(1), 5–17. https://doi.org/10.1017/S1368980017000234

Monteiro, C. A., Cannon, G., Lawrence, M., Costa Louzada, M. L., & Pereira Machado, P. (2019). *Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system*. Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Muncke, J., Andersson, A.-M., Backhaus, T., Boucher, J. M., Carney Almroth, B., Castillo Castillo, A., Chevrier, J., Demeneix, B. A., Emmanuel, J. A., Fini, J.-B., Gee, D., Geueke, B., Groh, K., Heindel, J. J., Houlihan, J., Kassotis, C. D., Kwiatkowski, C. F., Lefferts, L. Y., Maffini, M. V., . . . Scheringer, M. (2020). Impacts of food contact chemicals on human health: A consensus statement. *Environmental Health, 19*(1), 25. https://doi.org/10.1186/s12940-020-0572-5

Pérez-Hernández, A. I., Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., & Frühbeck, G. (2014). Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Frontiers in Endocrinology, 5*, 65. https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00065

Pollak, M. (2012). The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update. *Nature Reviews Cancer, 12*(3), 159–169. https://doi.org/10.1038/nrc3215

Quail, D. F., & Dannenberg, A. J. (2019). The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nature Reviews Endocrinology, 15*(3), 139–154. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0126-x

Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 18*(9), 649–667. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6

Silveira, E. A., Kliemann, N., Noll, M., Sarrafzadegan, N., & de Oliveira, C. (2021). Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. *Obesity Reviews, 22*(1), e13088. https://doi.org/10.1111/obr.13088

Smith, M. T., Guyton, K. Z., Gibbons, C. F., Fritz, J. M., Portier, C. J., Rusyn, I., DeMarini, D. M., Caldwell, J. C., Kavlock, R. J., Lambert, P. F., Hecht, S. S., Bucher, J. R., Stewart, B. W., Baan, R. A., Cogliano, V. J., & Straif, K. (2016). Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives, 124*(6), 713–721. https://doi.org/10.1289/ehp.1509912

Stayner, L. T., Carreón-Valencia, T., Demers, P. A., Fritz, J. M., Sim, M. R., Stewart, P., Tsuda, H., Cardenas, A., Consonni, D., Davies, L., De Matteis, S., Felley-Bosco, E., Ghio, A. J., Göen, T., Grosse, Y., Gualtieri, A. F., Josephy, P. D., Koutros, S., Linhart, I., . . . Schubauer-Berigan, M. K. (2024). Carcinogenicity of talc and acrylonitrile. *The Lancet Oncology, 25*(8), 962–963. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00384-X

Sugimura, T., Wakabayashi, K., Nakagama, H., & Nagao, M. (2004). Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Science, 95*(4), 290–299. https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03205.x

Sun, M., Glass, D., Josephy, P. D., Mancini, F. R., Ogawa, K., Blanc, E. B., Borgatta, M., Ceballos, D. M., DeBono, N. L., Duca, R.-C., Kannan, K., Khelfi, A., Kolossa-Gehring, M., Kupsco, A., López-Carillo, L., Philippat, C., Pinello, K., Reeves, K. W., Schlezinger, J., . . . Madia, F. (2026). Carcinogenicity of butyl benzyl phthalate, dibutyl phthalate, and diisononyl phthalate. *The Lancet Oncology, 27*(8), 921–922. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(26)00334-7

Supic, G., Jagodic, M., & Magic, Z. (2013). Epigenetics: A new link between nutrition and cancer. *Nutrition and Cancer, 65*(6), 781–792. https://doi.org/10.1080/01635581.2013.805794

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye beslenme rehberi (TÜBER) 2022*. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. https://hsgm.saglik.gov.tr/media/attachments/2025/05/12/turkiye-beslenme-rehberi-2022.pdf

Tarım ve Orman Bakanlığı. (2023, 13 Ekim). Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. *Resmî Gazete* (Sayı: 32338 Mükerrer).

Tarım ve Orman Bakanlığı. (2024, 6 Nisan). Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. *Resmî Gazete* (Sayı: 32512).

Türkiye İstatistik Kurumu. (2026). *Türkiye sağlık araştırması, 2025* [Haber bülteni]. https://data.tuik.gov.tr

U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *How U.S. FDA's GRAS notification program works*. Retrieved October 28, 2026, from https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/how-us-fdas-gras-notification-program-works

Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G. E., & Vlassara, H. (2010). Advanced

glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association, 110*(6), 911–916.e12. https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018

Wang, H., Chu, X., Du, P., He, H., He, F., Liu, Y., Wang, W., Ma, Y., Wen, L., Wang, Y., Oz, F., & Abd El-Aty, A. M. (2023). Unveiling heterocyclic aromatic amines (HAAs) in thermally processed meat products: Formation, toxicity, and strategies for reduction – A comprehensive review. *Food Chemistry: X, 19*, 100833. https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100833

Wang, Y., & Qian, H. (2021). Phthalates and their impacts on human health. *Healthcare, 9*(5), 603. https://doi.org/10.3390/healthcare9050603

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective* (Continuous Update Project Expert Report 2018). https://www.dietandcancerreport.org

World Health Organization. (2023, July 14). *Aspartame hazard and risk assessment results released* [News release]. https://www.who.int/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released


BİDGE