

BİDGE Yayınları

Farmakoloji Biliminde Yeni Güncel Konular

Editör: Prof. Dr. Ali Bilgili

ISBN: 978-625-372-419-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

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



İçindekiler

Hayvan Hastalıkları Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler	5
Ayten AKSOY	5
Seçil KARAHÜSEYİN	5
Büyüme Konisi Kollaps İnhibitörleri.....	36
Bilge ÖZCAN.....	36
Yaygın Kullanılan Bazı Herbisitler ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki	53
Dilan AŞKIN ÖZEK	53
Songül ÜNÜVAR.....	53
Katyon-Klorür-Kotransporterlar (Kkc)' Nin Yapısı, Fonksiyonları ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü	85
Sebahattin KARABULUT	85
Mustafa ERGÜL.....	85
Conventional and New Treatment Approaches in Gastric Ulcer.102	
Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ.....	102
Saç Dökülmesi Tedavisinde Anadolu'da Geleneksel Olarak Kullanılan Bitkiler.....	128
Aybeniz YILDIRIM	128
Çinko ve Sağlık: Metabolizma, Medikal Kullanım ve Takviye Uygulamaları.....	184
Başak GÖKÇE	184
Cansu YÜCEL.....	184
İnsan Beslenmesinde Akrilamid: Maruziyet, Metabolizma, Toksisite ve Gıdalardaki Akrilamid Seviyelerini Azaltma Stratejileri Üzerine Güncel Yaklaşımlar.....	209

Zeliha KESKİN ALKAÇ	209
Fatih Ahmet KORKAK.....	209
Pharmacological Properties And Therapeutic Potential Of Natural Psychedelics	265
Jale AKGÖL.....	265
Representation Of Women In Clinical Studies And Gender On Pharmacological Response	284
Jale AKGÖL.....	284

BÖLÜM I

Hayvan Hastalıkları Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler

Ayten AKSOY¹
Seçil KARAHÜSEYİN²

Giriş

Yaşamın devamı için bitkiler gerekli olan oksijen üretimini sağlar ve besin açısından zengin çeşitlilik sunar, ayrıca insan sağlığını korumaya yardımcı olmaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Bitkilerin hastalıklarda kullanımıyla ilgili bilgiler, geçmişten günümüze kullanım biçimindeki değişiklikler ve gelişmelerle birlikte kuşaktan kuşağa aktararak günümüze kadar gelmiştir. Tıbbi folklor ve veteriner hekimliği folkloru, geçmişin bilgelikliğini

¹ Ecz., Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD., Adana/Türkiye, aytenaksoy41@gmail.com

² Dr., Seçil Karahüseyin, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD., Adana/ Türkiye, Orcid: 0000-0002-3515-2974, skarahuneyin@cu.edu.tr/secilkarahuneyin88@gmail.com

günümüzle buluşturarak şifa ve hayvan bakımı uygulamalarına yeni bakış açıları sunuyor (Avcı ve Özen, 2016).

İnsanlığın bitkilerle olan ilişkisinin ilk somut kanıtları 1957-1961 yıllarında gerçekleştirilen kazı çalışmalarında elde edilen Neandertal insan kalıntıları yanında mezarlık alanında bulunan örneklerdir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Antik dönemlerden bu yana Kuzey Afrika, Çin, Ortadoğu, Orta ve Güney Amerika, Kuzey Afrika tıp uygulama alanlarında insanlığa önemli bir ilham kaynağı sunan yerler olmuştur (Yipel ve ark., 2020).

Bitkilerin insanlar için sağladığı değerlerin mitolojik bir boyutta ele alındığı ve tarih boyunca süregelen insan-bitki ilişkisinin, beslenme ve sağlık alanlarında kullanımının evrimi, deneme yanılma yöntemiyle edinilen bilgiler, yüzyıllar boyunca evrimleşerek günümüze ulaştı (Kendir ve Güvenç, 2010).

1996 yılında etnobotanik terimini ilk kez kullanan isim Botanikçi John W. Harsberger'dir. Etnobotanik terimi, insanların bitkilerden sağladığı faydaları inceleyen bir alan olarak tanımlanır ve ayrıcalıklı bir kısımdaki insanların hastalıklardan korunma, besin alma, soğuktan korunma ve ticaret gibi alanlarda kullandığı bitkileri araştıran bir disiplindir (Gürbüz, 2019).

Bir ülkedeki bitki çeşitliliği, o ülkedeki tür bitkilerin sayısıyla, farklı bitki türlerinin varlığı ve yayılışı ile ölçülebilir. Bizim ülkemizde dünya genelinde bitki popülasyonu bakımından oldukça çeşitli ve etkili etkileyici ülkeler arasında ilk sıralarda yer almaktadır (Hakverdi ve Nurcan, 2017). Ülkemizin bu denli zengin çeşitlilikte bulunmasının ana kaynağı olarak coğrafi konumumuz, jeolojik yapısı, çeşitli topografik özelliklere sahip olması ve farklı toprak

gruplarını bünyesinde barındırmasından ileri gelmektedir. Ülkemizin bulunduğu bu özelliklere ek olarak üç farklı fitocoğrafik bölgenin kesiştiği bir konumda bulunması önemli bir durumu doğurmuştur (Hakverdi ve Nurcan, 2017).

Etnobotanik geniş anlamda düşünülecek olur ise insan-bitki ilişkilerini evrim süreci içinde ele alırken,sınırlı bir bakış açısıyla düşünülecek olur ise bir bölgede yaşamını sürdüren halkın çevresindeki bitkilerden çeşitli ihtiyaçlarını gidermek için faydalanma yetisi ve bu bitkilerin tesiri olarak tanımlanabilir.Tıbbi bitki tanımlanacak olur ise doğal şifa kaynağı olarak bilinen, hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünlerdir (Altay ve Çelik, 2011).

Türkiye florası, endemik ve diğer bitki türleri bakımından oldukça zengindir. Bu bitkilerin önemli bir kısmı, yüksek tıbbi ve aromatik değerlere sahiptir. Ayrıca,yaklaşık beş yüz bitki türünün, etnotıp uygulamalarında da önemli bir yeri olduğu belirtilmektedir.Ancak, tıbbi bitkilerin de tıpkı kimyasal ilaçlar gibi bazı yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır.Birçok ilaç, doğanın mucizevi bitkilerinden elde edilen biyolojik olarak aktif bitki kimyasallarından (fitoekstraktlar) üretilmektedir. Bu ilaçlar, tıbbi kullanımlarını içeriğinde bulunan çeşitli aktif kimyasallara (fitokimyasallar) dayandırmaktadır.Sentetik ilaçlar, laboratuvarda tek bir aktif bileşikten üretilerek tek bir hedefe odaklanırken, bitkisel ilaçlar doğanın sunduğu karmaşık bir bileşik yelpazesini içerir. Bu bitkisel ilaçlar, dört yüz veya daha fazla bileşenden oluşabilmektedir.Tek bir bileşikten oluşan sentetik ilaçların işleyişini ve yan etkilerini anlamak nispeten kolaydır. Bilim insanları, bu ilaçların tek bir hedefe nasıl odaklandığını ve vücutta nasıl etki yarattığını net bir şekilde tanımlayabilir.Ancak, doğanın

sunduğu bitkisel ilaçlar bambaşka bir dünyayı temsil eder. Bu ilaçlar, yüzlerce veya binlerce farklı bileşenden oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu bileşenler, birbirleriyle karmaşık etkileşimlere girerek sinerjik bir etki yaratabilir. Bu da, bitkisel ilaçların tıbbi etkilerini ve yan etkilerini anlamayı zorlaştırır (Yipel ve ark., 2020).

Bu tez çalışmasında Türkiye’de hayvan hastalıklarında kullanılan bitkiler araştırılmış olup bulunan türler, kullanılan kısımları, kullanılış yöntemleri derlenmiştir.

Genel Bilgiler

Doğadaki her canlı, bitki ve insan, bir denge sisteminin parçasıdır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu 2011). Mitolojide, bitkiler insanlar için tanrıların en değerli hediyesi olarak kabul edilir. Doğanın sunmuş olduğu bitkiler, insanlığın varoluşundan itibaren onunla i içe bir ilişkiye sahiptir ve bu ilişki insanlığın hayatta kalması ve gelişmesi için hayati önem taşımaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Bitkiler, eski zamanlardan beri insanlar tarafından hem kendi verimlerini hem de hayvanların verimliliğini artırmak, sağlıklarını korumak ve hastalıklarını tedavi etmek için hayvansal ürünler ve minerallerle birlikte kullanılmaktadır (Yipel ve ark., 2020).

Dünya nüfusunun %80’i Dünya Sağlık  rg t  (WHO) tarafından belirtilene g re zellikle hızlı büyüyen ekonomilere sahip ülkeler sağlık sektöründe bitki kaynaklı ilaçlara güvenmektedir (Yipel ve ark., 2020).

 nsan var olduğu dönemden bu yana, çoğu hastalık ( rneğin sarılık, şeker hastalığı, nefes darlığı vb.) bitkisel tedavilerle hastalığı giderilmeye çalışılmış ve halen de çalışılmaya devam edilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Farklı ilaç türlerinin (bitkisel ve sentetik) eş zamanlı kullanımı, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri üzerinde potansiyel etkileşimler yaratarak istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Tek başına bitki veya ilaç kullanımında görülmeyen yeni etkiler ortaya çıkabilir. Bitkisel ilaçlar, geleneksel ilaçların etkinliğini artırabilir veya tam tersi şekilde azaltabilir (Yipel ve ark., 2020).

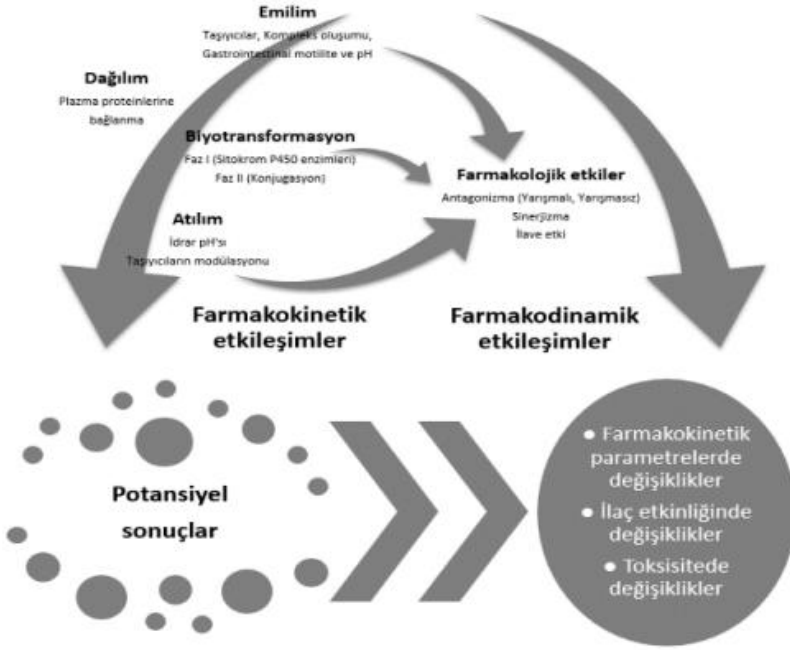
Dioscorides'in *De Materia Medica* adlı eseri, 500'den fazla tıbbi bitki ve bunlardan yapılan ilaçlar hakkında kapsamlı bilgiler içeren, ilk farmakope olarak kabul edilebilecek önemli bir kaynaktır. Anadolu topraklarında yetişen bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı, antik çağlardan beri Pedanios Dioskorides gibi önde gelen hekimler tarafından keşfedilmiş ve belgelenmiştir. Pedanios Dioskorides Anadolu'da yetişen tıbbi bitkiler hakkında kapsamlı bilgiler içeren ilk hekim olarak kabul edilmiştir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Tıbbi bitkilerin kesin tanımını yapmak mümkün değildir. Bugün, genellikle "tıbbi" ve "aromatik" bitkiler terimleri beraber kullanılmaktadır. Tıbbi ve aromatik bitkiler, insan sağlığı için önemli bir rol oynayarak hastalıkları önlemede, genel sağlığı korumada ve çeşitli hastalıkları tedavi etmede doğal ve etkili bir çözüm sunarlar (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

"Tıbbi ve aromatik bitkiler" terimi, bitkilerde bulunan, etken maddelerin ve tüketim alanlarının geniş bir yelpazesini içermektedir. Tıbbi ve aromatik bitkilerin sınıflandırılması, içerdikleri etken maddelere, kullanım şekillerine, terapötik işlevlerine ve farmakolojik etkilerine göre yapılmakta olup, günümüzde standart bir sistem olmamasına rağmen çeşitli kriterler

kullanılarak sınıflandırma gerçekleştirilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Bitki-ilaç etkileşimlerinin çoğu negatif etkilere yol açsa da, bazıları ilaç etkinliğini artırabilir veya potansiyel yan etkilerini azaltabilmektedir. Önemli olan, bazı bitki-ilaç etkileşimlerinin yararlı etkiye sahip olabileceğini bilmektir. Sarımsak ve kaptopril gibi farklı ilaçların kombinasyonu, kan basıncında düşüş ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu gibi sinerjistik etkileşimlere yol açarak tek başına kullanılan ilaçlara kıyasla daha güçlü bir tedavi sağlayabilir. Bitki-ilaç etkileşimleri, genellikle ilacın emiliminde azalmaya neden olurken, bazen artışlara da yol açabilmektedir. Bağırsak pH'sını düzenleyen ve gastrointestinal motiliteyi etkileyen ilaçların kullanımı, ilaç emilimini ve biyoyararlanımını optimize etmek için dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bitkisel ilaçlarda bulunan kalsiyum, tanenler ve polifenoller gibi bileşikler, metal katyonlarla kompleksler oluşturarak bu bileşiklerin emilimini ve dolayısıyla biyoyararlanımını engelleyebilir (Yipel ve ark., 2020).



Şekil 1: Bitki-ilaç etkileşim mekanizmaları

Kaynak: (Yipel ve ark., 2020)

Yüzyıllardır farklı toplumlarda tedavi amacıyla kullanılan belirli bitkiler, şunda dahil ilaçlara kıyasla daha ekonomik oldukları ve uygulanmalarının kolaylığı nedeniyle özellikle ekonomik olarak zor durumda olan hayvan yetiştiren işletmeleri açısından gerek Dünya genelinde gerekse Türkiye’de rağbet görmesine ve kullanılmasına sebep olmuştur (Özen, 2021).

Son yıllarda kendini gösteren, yiyecek ve içecek endüstrisinde insan sağlığını tehdit eden yapay bileşenlerin kullanımı, organik ve doğal ürünlere olan talebi tetikleyerek bilinçli tüketicilik anlayışını geliştirmektedir (Hakverdi ve Nurcan, 2017).

Tıp alanındaki araştırmacılar ve eğitimciler için bitki-ilaa etkinliğinin değerlendirilmesi, tartişılması ve araştırılması zorlu konular arasında yer almaktadır. Bunun yanında tıp alanında bitki-ilaa etkileşimi ile ilgili yeterli ve kolayca erişilebilir kaynakların bulunmaması önemli bir sorun teşkil etmektedir (Yipel ve ark. 2020).

Bitkisel rnler ve ilaalar arasındaki etkileşimlerin önceden kesin olarak belirlenmesi karmaşık bir durumdur. Ancak in vitro modeller, örneğin hepatik mikrozomlar ve kültürlenmiş hepatositler, bitkisel bileşiklerin sitokromların (CYP'ler) ve P-glikoprotein (P-gp)'nin ekspresyonu ve aktivitesi üzerindeki etkilerini değerlendirerek ilacın metabolizması üzerindeki etkisine dair önemli bilgiler sunarak tedaviye olan katkısını aydınlatmaktadır (Yipel ve ark., 2020).

Farmakodinamik etkileşim ise bitkisel ürünler ve ilaaların birlikte kullanımı, ilacın etkisini artıran veya azaltan sinerjik veya antagonistik farmakodinamik etkileşimlerin durumu olarak tanımlanabilir. İlaa ve bitkisel ürünlerin birlikte kullanımı, ilacın etkisini artıran veya azaltan sinerjistik veya antagonistik etkileşimlere yol aaabilir (Yipel ve ark., 2020).

Osmanlı döneminde aktarlardan temin edilen bitkisel karışımlar, yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmakta ve halk sağlığında önemli bir rol oynamaktaydı. 1868 yılındaki istatistikler, 45 eczaneye karşılık 2000 aktara sahip olmanın gösterdiği gibi, Osmanlı döneminde halkın tıbbi ihtiyaçlarının büyük kısmı aktarlardan karşılandığını aaıka ortaya koymaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Dünya Sağlık rgt'nün (DSÖ) verileri, dünya nüfusunun önemli bir bölümü olan yaklaşık 4 milyar insanın sağlık sorunlarını bitkisel

ilaçlarla tedavi etmeyi tercih ettiğini göstermektedir. Bu bilgilere ek olarak, gelişmiş ülkelerde reçeteye tabi olarak satılan ilaçların ortalama %25'i doğal kaynaklı yani bitkisel kökenli aktif bileşenlerden (örnek olarak,kinin, rezerpin, aspirin,vinbilastin vb.) oluştuğu verileri sunulmuştur (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

1990'lardan itibaren tıbbi ve aromatik bitkilerin yeni kullanım alanlarının keşfedilmesi ve doğal ürünlere olan ilginin artması, bu bitkilerin kullanımında önemli bir artışa yol açmıştır. Tahmini 60 milyar dolarlık büyüklüğüyle tıbbi bitki pazarı, günümüzde oldukça değerli ve hızla büyüyen bir sektör olarak öne çıkmaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Ege, Marmara, Akdeniz, Doğu Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri, zengin florası ve uygun iklim koşulları sayesinde Türkiye'nin en önemli tıbbi ve aromatik bitki kaynak alanları arasında yer almaktadır.Sürdürülebilir üretim ve pazar potansiyelinin tam olarak değerlendirilebilmesi için tıbbi ve aromatik bitkilerin istenilen miktarda ve kalitede üretilmesi kritik önem taşımaktadır. Tıbbi ve aromatik bitkilerin üretim ve pazar potansiyelinin artırılması için, tüketici ve endüstri taleplerine uygun kaliteli ve standart ürünler elde etmeyi sağlayacak ıslah çalışmaları, ekolojik koşulların belirlenmesi, sürdürülebilir toplama yöntemleri ve uygun işleme teknolojileri geliştirilmelidir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Hemen hemen hergün medya ve görsel basında sıklıkla tıbbi bitkilerin tartışıldığı yayınlara ve programlara denk gelinmektedir. Aynı zamanda,büyüyen nüfus, sağlık sistemleri üzerinde baskı oluşturarak sağlık harcamalarının yükselmesine yol açmaktadır. Tıbbi bitkilerin sağlık sistemlerinde daha fazla yer almasını teşvik

etmek ve sağlık harcamalarını azaltmak amacıyla birçok ülke, internet üzerinden de erişilebilen kapsamlı kampanyalar, tanıtımlar ve etkinlikler düzenlemektedir. Günümüzde tıbbi bitkiler, insanlar açısından hem geçim kaynaklı hem de sağlıklı kalmak amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır. Hastalıkların tedavisinde ve iyileşmesinde geleneksel yöntemlere ek olarak alternatif tedavi yöntemlerine olan ilgi, dünya nüfusunun yaklaşık %80'ini kapsamaktadır (Hakverdi ve Nurcan, 2017).

İnsan sağlığında kullanılan ilaçlar ve bitkilerin bir arada kullanımından kaynaklanan etkileşimler ve mekanizmalar, geniş bir literatürde incelenmiş olmasına rağmen, hayvanlarla ilgili kaynaklar sınırlıdır.İnsanlar ve hayvanlar arasında farmakokinetik düzeyde özellikle enzim inhibisyonu ve indüksiyonu açısından farklılıklar olduğu in vivo çalışmalarla belirlenmiştir (Yipel ve ark., 2020).

Gelişmekte olan ülkelerde hayvan hastalıklarının, toplam hayvansal üretimde %30'luk bir kayba neden olduğu belirtilmektedir. Bu durum, düşük verimlilik ve yüksek girdi maliyetleri ile mücadele eden bu ülkeler için hayvan hastalıklarının çözümünün önemliliğini ve aciliyetini vurgulamaktadır. Örneğin, İngiltere ve Fransa gibi gelişmiş ülkelerde, seçilen hastalıklara ilişkin mihrak sayılarının oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak Türkiye'de benzer hastalıklara ilişkin yüksek mihrak sayıları, bu olgunun ardındaki etkenlerin ve çözümlerin kapsamlı bir şekilde incelenmesini gerekli kılmaktadır (şentürk, 2015).

Tarım ve hayvancılık son yüzyılda büyük değişimler yaşamıştır ve bu süreçte tarım ve hayvancılıkta büyük bir genişleme gözlenmiştir. Bu genişleme, tarıma dayalı birçok endüstriyel alanın ortaya çıkmasına yol açmıştır, bu da çiftçilik ekipmanlarından bitki

retimine ve finansal hizmetlere kadar çeşitli sektörlerin gelişimini sağlamıştır. Tarımsal biyoteknoloji ise genetik mühendisliği gibi araçları kullanarak bitki ve hayvanlara ait özellikleri geliştirmeyi hedefleyen bir dizi yaklaşımı içermektedir (Demirel, 2020).

Son yüzyılda dünya nüfusunda yaşanan ciddi artış, artan nüfusun gıda ihtiyaını karşılama baskısını artırmıştır. Bu durum, tarımsal üretimde kullanılan kimyasal maddelerin kullanımıyla ilgili tüketiciler arasında gıda güvenliği endişeleri doğurmuştur. Artan tüketiciler endişelerine yanıt olarak ortaya çıkan organik üretim, günümüzde 63 milyar dolarlık küresel bir pazar haline gelmiştir. Organik retim uygulamalarına ilişkin düzenlemeler, üreticileri alternatif tedavi yöntemleri aramaya yönlendirmektedir (Tabaş ve Baydan, 2018).

Tüketicilerin bilinçli tercihleri ve artan çevresel duyarlılık, kimyasal madde kullanımının minimize edildiği, sürdürülebilir ve etik hayvancılık modellerinin benimsenmesini teşvik etmektedir. Gelişmiş ülkelerde, hayvan sağlığının korunması amacıyla çeşitli kimyasal malzemeler kullanılmaktadır. Fakat, bazı istenmeyen sonuçları nedeniyle bu kimyasalların yerine kullanılabilecek alternatif çözümler arayışı önem kazanmaktadır (Tabaş ve Baydan, 2018).

Hayvanlarda alternatif tedavi yönteminin kesin bir tanımı bulunmamasına rağmen, genellikle "Veteriner Hekimliği Fakülteleri mfredatınca onaylanmış olup uygulanan halk metotları dışında kalan tedavi yöntemi" olarak kabul görmektedir. Başka bir söyleyiş ile, bu yaklaşım okul tıbbının alternatifi olarak da adlandırılabilir (Tabaş ve Baydan, 2018).

Şu anki bulunduğumuz konumda hayvansal üretim standartları ve sistemleri devamlı olarak değişmektedir. Günümüzde toplum, kimyasal malzemeleri daha az tercih ederek veya kullanmayarak çevreye daha duyarlı ve hayvanların refahına önem veren üretim anlayışını desteklemektedir (Taçbaş ve Baydan, 2018). Günümüzde gelişmiş ekonomilere sahip ülkelerde hayvan sağlığını kontrol altında tutmak amacıyla çeşitli kimyasal maddelerden faydalanılmaktadır. Fakat, bu kimyasal maddelerin farklı olumsuz etkilerinden kaynaklı değişik çözüm yollarının incelenmesi önem kazanmıştır. Bu durumda, kimyasal kullanımdan kaçınan tarım uygulamaları geliştirilmeye çalışılmış ve çoğu ülkede özellikle kimyasal gübre kullanmadan yapılan bitkisel üretimin ardından organik hayvansal üretime geçiş aşaması başlamıştır (Taçbaş ve Baydan, 2018).

İnsan tıbbında ilaç ve bitki etkileşimleri hakkında önemli bir bilgi birikimi mevcutken, hayvanlarda bu etkileşimlerin temel mekanizmaları ve potansiyel riskleri yeterince aydınlatılamamaktadır. Öte yandan, özellikle farmakokinetik düzeyde insanlar ile hayvanlar arasında enzim inhibisyonu ve indüksiyonu açısından farklılıklar olduğu in vivo çalışmalarla belirlenmiştir. Aynı enzim veya enzim grubunu paylaşan bitki ve ilaçların birlikte kullanımı, metabolizma üzerinde istenmeyen etkileşimlere yol açabileceğinden dikkatli değerlendirilmelidir (Yipel ve ark., 2020).

İlaç etkisi, canlı organizmanın alt sistemlerinin ilaca verdiği biyokimyasal ve fizyolojik tepkiler bütünü olarak tanımlanabilir. İlaç etkileşimi, birden fazla maddenin birlikte kullanımı sonucu ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması veya atılımı gibi

farmakolojik süreçlerinde istenmeyen değişikliklerin ortaya çıkmasıdır (Yipel ve ark., 2020).

Antibiyotiklerin olumsuz etkilerinden dolayı hayvan beslemede kullanımının yasaklanması sonucunda alternatif yem katkı maddeleri arayışına yönelim olmuştur. Probiyotikler, prebiyotikler, aromatik bitkiler, organik asitler, uçucu yağlar , bitki ekstraktları ve yağları gibi bitkisel ekstraktlar hayvan sağlığını olumlu etkilemekte aynı zamanda zararlı etkilere sahip değildir ve bu nedenle hayvan beslemede yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Gürsoy, 2021).

Şu anki bulunduğumuz konumda çiftçilik anlayışı, geçmiş yüzyıllara kıyasla büyük ölçüde değişmiştir ve son 200 yılda tarım ve hayvancılık alanlarında genişleme önemli bir ölçüde gözlemlenmiştir. Bu genişleme kapsamında, tarıma dayalı olarak birçok endüstriyel alan ortaya çıkmıştır. Bunlara örnek olarak tarım ekipmanları, bitki üretimi ve finansal hizmetler örnek verilebilmektedir (Taçbaş ve Baydan, 2018).

Hayvan hastalıklarını en çok gözlemlenen hastalıklar olarak indirgemek istersek; inanç kaynaklı (nazar), deri, iç ve dış parazit, göz, kas-iskelet sistemi, ağız ve çene bölgesi, sindirim, solunum sistemi ve salgın hastalıklar olmak üzere kategorilere ayrılabilir. Bu hastalıklar, hayvanların refahını ve üretkenliğini önemli ölçüde etkileyebilir. En çok gözlemlenen hastalıklara aşağıda değinilmiştir (Temel, 2022).

İnanç Kaynaklı Hastalıklar: Nazar inancı, Türkiye'de yaygın olarak benimsenen bir kültürel inançtır ve bu inanç, süt veren hayvanların bakımı ve sağlığı üzerinde çeşitli etkilere yol açmaktadır. Bu inanç sistemine göre, süt veren hayvanın sütü nazar değmesin diye saklanır

ve gözleri renkli kişilerin bakışı süt azalmasına, kesilmesine, acıyıp hayvanın hastalanmasına neden olabilir (Temel, 2022).

Deri hastalıkları; güneş ışığının hayvan deri sağlığı üzerinde olumlu bir etkisi olduğu düşünülürken, bazı deri rahatsızlıkları, örneğin dış etkenlere bağlı kırmızı lekelerle kendini gösteren temre, güneş ışığına maruziyetin tek başına yeterli bir çözüm olmadığını göstermektedir. Hayvanlarda gözlemlenen diğer deri hastalığı darbe, ısırık gibi travmatik olaylar sonucu ortaya çıkan delik şeklinde, kanamalı ve boyut olarak farklılık gösteren yaraların tedavisinde, geleneksel yöntemlerden modern uygulamalara kadar çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır (Temel, 2022).

Bulaşıcı, salgın hastalıklar: Ruminant ve domuzlarda son derece bulaşıcı ve akut seyreden viral bir hastalık olan şap, hayvancılık sektörü için önemli bir tehdit oluşturmaktadır (İnce ve Kanat, 2015). Tüberküloz; başlıca enfekte sütleriyle bulaşan *Mycobacterium bovis*'in neden olduğu tüberküloz, son yıllarda immünsüprese hastalarda önceden alınan etkenlerin fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkmasıyla görülmektedir. *M. tuberculosis* ile enfeksiyon, insanlarla temas eden kedi, köpek ve diğer evcil hayvanlarda da rapor edilmektedir (Aslan ve ark., 2009).

Solunum sistemi hastalıkları: daha çok tavuk kümeslerinde karşılaşılan bu hastalığın nedeni; hayvan derisi, dışkı ve yem içeriklerinden kaynaklanan yüksek biyoaerosol konsantrasyonları, solunum yolu enfeksiyonları, kronik bronşit, organik toz toksik sendromu ve diğer solunum semptomlarına yol açabilir (Tanır, 2024)

İç ve Dış Paraziter Hastalıklar: Kuduz Rhabdoviridae familyasından Lyssavirus'un neden olduğu, beyni ve omuriliği etkileyerek ölümcül

sonuçlara yol açan zoonotik bir hastalıktır. Hastalık, insan, kedi, köpek, yabani ve çiftlik hayvanları dahil olmak üzere tüm memelileri etkileyebilir ve en önemli bulaş yolu enfekte köpeklerin ısırmasıdır (Sargın ve ark., 2023). Bir diğer önemli hastalık olan uyuz, dünyanın her yerinde hem insan hem de hayvan sağlığını önemli ölçüde etkileyen yaygın ve paraziter bir hastalıktır. Hayvanlarda uyuz hastalığına neden olan akar türleri, derinin farklı katmanlarını ve kulak kanallarını istila ederek kaşıntı, tüy dökülmesi, duyma kaybı ve sinirsel belirtiler gibi çeşitli semptomlara yol açar. Hem hayvan sağlığını hem de insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (Saygın ve ark., 2024).

Sindirim Sistemi Hastalıkları: Hayvanlarda doyma duygusunun zayıflığı, arpa ve buğday gibi tahıl türü yemlerin aşırı tüketimine ve sindirim sistemi hastalıklarına yol açmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan ve yöresel olarak "arpalama" veya "arpa sıkması" olarak bilinen rahatsızlık, ciddi sağlık sorunlarına ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Hayvanlarda arpalamanın yanı sıra, yem tüketiminin aşırı veya dengesiz olmasından kaynaklanan ishal, kabızlık, gaz sancısı ve şişkinlik gibi çeşitli sindirim problemleri de yaygın olarak görülmektedir (Temel, 2022).

Organik hayvancılık terimi, sağlıklı ürünleri talep etmekte olan tüketicilere yönelik olarak, sertifikalı ve kontrollü ürünler sunan bir üretim sistemi olarak ifade edilebilmektedir. Organik hayvancılıkta antibiyotik de dahil olmak üzere her türlü katkı maddesi yasaklanmıştır. Bu sebeple, araştırmacı insanlar doğal ve güvenli maddelere yönelim göstermektedirler (Taçbaş ve Baydan, 2018). Organik hayvansal yetiştiriciliğin temel ilkelerinden biri olan ilaç kullanımının en aza indirilmesi için hayvan refahına odaklanmak ve hastalıklara karşı dirençli ırkların tercih edilmesi gerekmektedir.

Hastalık önleme ve hayvan refahı için koruyucu önlemler ve aşılama öncelikli tercih edilmeli, ancak gerekli durumlarda kalıntı bırakmayan alternatif tedavi yöntemleri (bitkisel ilaç, homeopati, probiyotikler, biyodinamik teknikler, akupunktur) devreye sokulmalıdır (Taçbaşı ve Baydan, 2018).

Tarımsal üretim veya ürün işleme süreçlerinde organizmaların genetiğini anlamaya ve modifiye etmeye olanak tanıyan bir dizi araç ve yaklaşım içeren teknoloji, modern tarımsal biyoteknoloji diye adlandırılmaktadır. Bitki biyoteknolojisi, bitkilerde verimliliği artırmak veya sabit tutmak, pestisitlere, hastalıklara, biyotik ve abiyotik streslere karşı direncin arttırılmasını sağlamak ve bitkilerin besin içeriğini arttırmak gibi çeşitli konulara odaklanırken; hayvan biyoteknolojisi, hayvanların besin ihtiyacının karşılanmasını sağlamak, verim ve kalitelerini arttırmak amacıyla üstün özelliklere sahip hayvanların geliştirilmesini, hayvan hastalıklarının teşhisini ve hayvanların korunması için aşıların üretilmesini mümkün kılmaktadır (Demirel, 2020).

Materyal ve Metot

Bu tez çalışmasında, YÖK tez merkezinde bulunan etnobotanik çalışmalar araştırılmıştır. Ayrıca google scholar, pubmed, science direct gibi veritabanları, Türkiye’de hayvan hastalıklarında kullanılan bitkiler açısından araştırılmış olup elde edilen sonuçlara göre bitkiler; kullanılan kısımları, etkisi ve kullanım şekli olarak ortaya konmuştur.

Bulgular

2006-2013 yılları arasında Türkiye’de seçilmiş bazı salgın hayvan hastalıklarının mihrak sayılarında gözlenen değişimler incelendiğinde, ortalama yıllık mihrak sayılarının 76 (Küçük

ruminant vebası) ile 1046 (Şap hastalığı) arasında değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu süreçte, en düşük yıllık mihrak sayısı 19 (Küçük ruminant vebası) iken, en yüksek mihrak sayısı ise 1718 (Şap Hastalığı) olarak kaydedilmiştir. Türkiye'de Sığır Tüberkülozu, *Brucella abortus* ve Şap hastalıklarının mihrak sayılarının ortalama olarak 500'ü aştığı, diğer hastalıkların ise maksimum ortalamanın 262'ye ulaştığı görülmektedir. Küresel salgın hastalık kontrolünde önerilen modeller ve Türkiye'nin salgın hastalık yönetim yaklaşımına dair veriler Şekil 2'de sunulmuştur (Şentürk, 2015).

Hastalıklar	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Antrax	8	76	135	102,88	19,975
<i>Brucella abortus</i>	8	360	1696	778,25	480,649
<i>Brucella melitensis</i>	8	120	512	231,50	123,142
Küçük ruminant vebası	8	19	218	76,00	64,209
Kuduz	8	134	391	262,13	84,501
Sığır tüberkülozu	8	131	1601	555,88	515,553
Şap	8	209	1718	1046,00	594,097

Şekil 2: Türkiye'nin salgın hastalık yönetim yaklaşımına dair veriler

Kaynak: (Şentürk, 2015)

Veteriner Hekimlikte Kullanılan Tıbbi Bitkiler:

Katran Ardıcı, Katran ağacı (*Juniperus oxycedrus*)

Kullanılan bölümleri: Gövde ve kozalak

Etki: Uyuz, bit, pire,kene tedavilerinde, kurtlanmış yaralarda, boynuz kırıklarında, ishal, iç parazit, dış parazit durumlarında

Kullanım şekli: Doğrudan sürülür, zeytinyağı ile karıştırılarak uygulanır, su ile karıştırılarak hayvan senede 3 defa banyo yaptırılır (Avcı ve Özen, 2016).

Kekik (*Thymus sp.*)

Ana bileşen: Timol ve karvakrol

Etki: Yara antiseptiği, solunum yolları ve üst solunum yolu enfeksiyon tedavisine karşı kullanılmaktadır (Taçbaş ve Baydan, 2018).

Sumak (*Rhus sp.*)

Kullanılan bölümleri: Meyveleri, Salkım

Kullanım şekli: Kaynatılarak suyu içirilir veya ezilir

Etki: Bağışıklık sistemini güçlendirir, şap hastalığında kullanılır, kuzularda antipiretik (Özen, 2021).

Yağsız hıştır/ Karasirken/ Sirken (*Amaranthus retroflexus L.*)

Kullanılan bölümleri:Yapraklar

Etki: Kabızlık tedavisinde

Kullanım şekli: Çiğ olarak yenir ve yemeği yapılır (Yeşilyurt ve ark., 2017).

Sakız ağacı /Menengiç (*Pistacia terebinthus*)

Kullanılan bölümleri: Sakızı

Etki: Yara antiseptiği

Kullanım şekli: Un haline getirilir ve yaraya sarılır (Özen, 2021).

Küpelik, Kardeşkanı, Kardaşkanı (*Phelypaea coccinea*)

Kullanılan bölümleri: Toprak altı ve toprak üstü kısımları

Görülen etki: Hayvan yemi maksatlı

Kullanım şekli: Koyunlar doğrudan tüketmektedirler (Gürbüz, 2019).

Papaz külâhı, İğâğacı (*Euonymus latifolius* subsp. *latifolius*)

Kullanılan bölümleri: Yapraklar

Görülen etki: Yem maksatlı

Kullanım şekli: Doğrudan yem olarak (Gürbüz, 2019).

Sakız murcu, Menengiç (*Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina*)

Kullanılan bölümleri: Sürgünleri

Etki: Yem maksatlı

Kullanım şekli: Kavurularak yedirilebilir veya çiğ olarak yedirilir (Altay ve Çelik, 2011).

Kardi, Yılan yastığı bitkisi (*Arum* sp.)

Kullanılan bölümleri: Kökü

Etki: Yara tedavisi

Kullanım şekli: Haşlanıp veya ezilerek yaraya sarılır veya dövülerek yaprağın tozu ile karıştırılır (Özen, 2021).

Sarımsak, Sarmısak (*Allium sativum* L.)

Kullanılan bölümleri: Meyvesi, çiçek soğanı

Etki: Antibakteriyel etkisinden dolayı bronşit ve plevra yangısında da kullanılabilir, kan pıhtılarının oluşması ve damar tıkanıklıklarını önlemek amacıyla da kullanılır.

Kullanım şekli: Çiğ sarımsak tüketirilir, kurutulur veya doğrudan taze soğan (Taçbaş ve Baydan, 2018; Yipel ve ark., 2020).

Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.)

Kullanılan bölümleri: Yapraklar

Etki: Sineol isimli aktif maddeyi içerir ve *B.cereus*, *S.aureus*, *L.monositogenes*'e etkilidir.

Kullanım şekli: Uçucu yağı (Taçbaş ve Baydan, 2018).

Zencefil (*Zingiberis officinale*)

Kullanılan bölümleri: Bitkinin toprak altında kalan kısımları (*Rhizoma zingiberis*) tıpta kullanılır.

Etki: Zencefilin antimikrobiyal etkinliği bulunmaktadır.

Kullanım şekli: Hayvanlara taze tüketirilir (Taçbaş ve Baydan, 2018).

Zahter (*Thymbra spicata* L.)

Kullanılan bölümleri: Yapraklar

Etki: Hayvanlarda gıda amacı ile

Kullanım şekli: Yemlerine karıştırılarak (Altay ve Çelik, 2011).

Kenevir, Hint keneviri (*Cannabis sativa*)

Kullanılan bölümleri: Tohumu

Etki: Döl verimi arttırıcı olarak

Kullanım şekli: Doğrudan yedirilir (Özen, 2021).

Köksor (*Amaranthus* sp.)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: İshal tedavisinde

Kullanım biçimi: Suyu kaynatılarak içmeye uygun hale getirilir (Özen, 2021).

Kenger (*Gundelia tournefortii*)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: Yaralar, uyuz ve mantar tedavisinde etkilidir.

Kullanım biçimi: Sulandırılarak uygulanır ve ezilerek yara üzerine sürülür (Özen, 2021).

Civanperçemi (*Achillea millefolium* L.)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: Antimikrobiyal, antienflamatuar ve yara iyileştirici özellikleri

Kullanım biçimi: Yara üzerine sürülür (Hakverdi ve Yiğit, 2017).

Şahtere (*Fumaria officinalis* L.)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları, tohum

Görülen etki: Sperm kalitesini ve üreme performansını artırmak amacı ile

Kullanım biçimi: Tohumların yemle karıştırılarak doğrudan hayvanlara verilmesi veya krem olarak uygulanması (Hakverdi ve Yiğit, 2017).

Papatya, Bubaşça, Akbaş (*Anthemis wallii*)

Kullanılan bölümleri: Çiçekleri, toprak üstü kısımları

Görülen etki: Romatizmal hastalıkların tedavisi

Kullanım biçimi: Doğrudan yem olarak (Gürbüz, 2019).

Acı güneyik, Acı güneş, Hindiba (*Cichorium intybus* L.)

Kullanılan bölümleri: Bitkinin toprak üstü kısımları, yaprakları

Görülen etki: Mide ağrısı, vücuttaki kanı inceltmek amacıyla

Kullanım biçimi: Tıbbi maksatlı, yem amaçlı (Gürbüz, 2019).

Mısır (*Zea mays* L.)

Kullanılan bölümleri: Dişi organları

Görülen etki: İdrar söktürücü, İdrar artırıcı

Kullanım biçimi: Kurutulma, demleme, özütleme, doğrudan yem maksatlı (Yipel ve ark., 2020).

Ardıç (*Juniperus communis*)

Kullanılan bölümleri: Konifer tohumu, yaprakları, meyveleri

Görülen etki: İdrar söktürücü, İdrar artırıcı

Kullanım biçimi: Kurutulma, demleme, özütleme (Yipel ve ark., 2020).

Karakavuk, Çıtlık, Çengel otu, Çengel sakızı (*Chondrilla juncea* L.)

Kullanılan bölümleri: Genç bitkinin yaprakları, olgun bitkinin sütü, bitkinin toprak üstü kısımları

Görülen etki: Gıda maksatlı, yem tüketimi

Kullanım biçimi: Bitkinin toprak üstü organları hayvanlara yedirilir (Gürbüz, 2019).

Eşek marulu, Eşek gevreği, Gevirtlek (*Sonchus asper* L.)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları ve yaprakları

Görülen etki: Ateş düşürücü, diüretik

Kullanım biçimi: Doğrudan yem olarak, tıbbi maksatlı (Gürbüz, 2019).

Ayı üzümü (*Arctostaphylos uva ursi*)

Kullanılan bölümleri: Yaprak

Görülen etki: İdrar söktürücü, idrar artırıcı, analjezik, kas gevşetici

Kullanım biçimi: Kuru hale getirilerek, demleme yöntemi ve ekstre edilerek (Yipel ve ark., 2020).

Lahana (*Brassica oleraceae*)

Kullanılan bölümleri: Yapraklar

Görülen etki: İltihaplı şişlik oluşumunu azaltmak için

Kullanım biçimi: Yapraklar iltihaplı bölgeye sarılarak kullanılır (Özen, 2021).

Ayçiçeği (*Helianthus sp.*)

Kullanılan bölümleri: Tohumları

Görülen etki: Şişkinliği giderme

Kullanım biçimi: Yağı içirilir (Özen, 2021).

Semer otu (*Schoenoplectus lacustris* L.)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: Büyükbaş hayvanların taşınmasında

Kullanım biçimi: Büyükbaş hayvanların boyunlarına bağlanarak ip görevi yapar (Gürbüz, 2019).

Eğir otu, Hazanbel (*Acorus calamus*)

Kullanılan bölümleri: Toprak altı kısımları

Görülen etki: Sakinleştirici, yatıştırıcı

Kullanım biçimi: Kurutulma, demleme, özütleme (Yipel ve ark., 2020).

Kabe süpürgesi, Peygamber süpürgesi, Bilge out, Yavşan otu, Tatlı pelin (*Artemisia annua*)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: Parazit karşıtı, antimalaryal

Kullanım biçimi: Alkolik özüt olarak, kurutularak (Yipel ve ark., 2020).

Kavun (*Cucumis melo*)

Kullanılan bölümleri: Meyvesi veya kabuğu

Görülen etki: Konstipasyon ve obstipasyonu önlemek

Kullanım biçimi: Kabuğu veya kavun doğrudan yedirilir (Özen, 2021).

Bostan bozan, Dargaring (*Cuscuta* sp.)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: Ektoparazit önleme amacı

Kullanım biçimi: Ahıra asılır, suyla karıştırılıp dışkılama güçlüğü olan hayvana içirilir (Özen, 2021).

Kış kabağı, Cushaw kabağı, Gümüş tohumlu kabak(*Cucurbita mixta*)

Kullanılan bölümleri: Meyve kısımları

Görülen etki: İrinli yara tedavisinde

Kullanım biçimi: Gres yağı ile birleştirilerek merhemi hazırlanır ve yara üzerine uygulanır (Özen, 2021).

Anadolu kitresi, Geven (*Astragalus microcephalus* Willd.)

Kullanılan bölümleri: Dikenleri

Görülen etki: Yem amacıyla

Kullanım biçimi: Dikenleri yakılır, ezilir ve hayvanlara yedirilir (Gürbüz, 2019).

Üzerlik, Nazar otu (*Peganum harmala* L.)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımlarının kurumuş taneleri, yeşil hali

Görülen etki: Şişkinlik, soğuk algınlığı, burnunun suyunun akmasında

Kullanım biçimi: Yakılır ve dumanı hayvana solutulur (Gürbüz, 2019).

Soğan (*Allium cepa*)

Kullanılan bölümleri: Toprak altı kısımları

Görülen etki: Öksürme,eşin düşmediği durumlar, yara, apse, iştahsızlık

Kullanım biçimi: Pişirilerek hayvan uterusuna koyulur veya yedirilir (Özen, 2021).

Garaçam, Karaçam (*Pinus nigra* J.F. Arnold subsp. *pallasiana* (Lamb.) Holmboe var. *pallasiana*)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: Yara iyileştirici, antiparaziter

Kullanım biçimi: Ağız yarasına fırça ile sürülür, hayvan parazitine karşı korur, hayvan vücuduna hasar almış yerlere sürülür (Gürbüz, 2019).

Gürüz, Gurüz, Geriz, Törtün, Sığıdili (*Anchusa azurea*)

Kullanılan bölümleri: Yaprakları, kök kısımları

Görülen etki: Eşin düşmediği durumlarda, doğumun güç olması, yılan sokması, yaralarda, kurtlanmış yaralarda, ketonüri, göz hastalıklarında

Kullanım biçimi: Kaynatılarak suyu göze sürülür, doğrudan yedirilir, kaynatılarak suyu içirilir (Özen, 2021).

Siğil otu, “Giya Baluka’ (*Andrachne sp.*)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları

Görülen etki: Papillom virüsünde

Kullanım biçimi: Doğrudan tüketir veya kaynatıp sıvı kısmı içirilir (Özen, 2021).

Öküzgötü, Çalı, Kuşburnu (*Rosa canina L.*)

Kullanılan bölümleri:Yaprak ve meyveleri

Görülen etki: İdrara çıkamama, mide yanması, şeker hastalığı

Kullanım biçimi: Kurutularak yoğun kıvamlı hale getirilir ve doğrudan yem içerisine koyulur (Gürbüz, 2019).

Kedi otu (*Valeriana officinalis*)

Kullanılan bölümleri: Toprak altı kısımları

Görülen etki: Kasları gevşetir, miyalji, sedatif etki

Kullanım biçimi: Kurutularak, kaynatılarak, özütü elde edilerek doğrudan (Yipel ve ark., 2020).

Çakırdiken (Centaurea solstitialis subsp. solstitialis)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısmı;yaprak ve çiçekleri

Görülen etki: Hayvansal yem

Kullanım biçimi: Doğrudan hayvanlara yedirilir (Gürbüz, 2019).

Dut (*Morus sp.*)

Kullanılan bölümleri: Toprak üstü kısımları; meyve ve yapraklarıve kuru su

Görülen etki: Dışkılama kolaylığı, sancı giderme, yara üzerine antiseptik, iştah olmaması durumu

Kullanım biçimi: Sıvı hale getirilerek içirilebilir, doğrudan yedirilebilir, yaprağı yara bölgesine sarılabilir (Özen, 2021).

İncir (*Ficus carica*)

Kullanılan bölümleri: Yapraklar

Görülen etki: Uyuz hastalığında

Kullanım biçimi: Ateşte kaynatılır ve suyu hayvanın vücuduna sürülür (Özen, 2021).

Şeytan pençesi (*Harpagophytum procumbens*)

Kullanılan bölümleri: Toprak altı kısımları, yumru ikinci

Görülen etki: Düzensiz aritmi tedavisinde

Kullanım biçimi: Kurutularak, yüksek ateşte kaynatılarak, esans olarak doğrudan (Yipel ve ark., 2020).

Tartışma

Bu çalışma ile halk arasında hayvan hastalıkları ve yetiştiriciliğinde kullanılmakta olan bitkilere ilişkin bilgilerin tespiti amaçlanmıştır ve bu amaç doğrultusunda Türkiye’de hayvan hastalıkları ve yetiştiriciliğinde kullanılan 50 farklı bitki bu çalışmada ortaya konmuştur. Bu bitkilerin hayvanlarda çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanıldığı, bunlar arasında kırık, yaralar, apse, zehirlenme, iç ve dış parazitlerle mücadele, doğum zorlukları, öksürük, kabızlık, yanık, ishal, meme hastalıkları ve şap hastalığı gibi durumların bulunduğu belirlenmiştir. Kullanılan bu bitkilerin farklı bölümlerinin, toprak üstü kısımları, meyveleri, yaprakları, tohumları, yağları, kökleri ve çiçekleri gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığı tespit edilmiştir.

Yapılan bu derleme çalışması ile amaç; yöntem ve şekilleri ortaya koyup hem ülkemizin zengin kaynaklarından hayvan hastalıklarında

nasıl yararlanabileceğimizi hem de bu hastalıklar için yeni ilaç geliştirme çalışmalarında bu bitkilerin potansiyel birer ham madde kaynağı olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

- Altay, V. ve Çelik O. (2011). Antakya Semt Pazarlarındaki Bazı Doğal Bitkilerin Etnobotanik Yönden Araştırılması. *BİBAD* 4(2): 137–39.
- Aslan, G., Kuyucu, N., Çalikoğlu, M. ve Ersöz, G. (2009). *Mycobacterium Bovis* 'in Etken Olduğu Tüberküloz Olguları. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi* 23(4): 182–87.
- Avcı, A. ve Özen, R. (2016). Kara Hekim : Katran'ın Antalya Veteriner Hekimliği Folklorunda Hayvan Hastalıklarının Tedavisinde Kullanımı. *F.Ü.SAĞ.BİL.VET.DERG* 30(1): 39–44.
- Demirel, F. (2020). Bitki ve Hayvan Biyoteknolojisi; Hücrel Tarım ve Nano-Teknoloji. *Journal of Agriculture* 3(2): 1–9.
- Faydaoğlu, E. ve Sürücüoğlu, M. (2011). Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. *Journal of Forestry* 11(1): 52–67.
- Gürbüz, N. (2019). Bolvadin, Çay ve Sultandağı'nda (Afyonkarahisar) Yetişen Doğal Bitkilerin Halk Tarafından Geleneksel Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- Hakverdi, A. ve Nurcan, Y. (2017). Yozgat-Akdağmadeni Yöresinde Bulunan Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. *Journal of Bartın Faculty of Forestry* 19(2): 82-87.
- İnce, Ö. ve Kanat, Ö. (2015). Şap Hastalığı. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 26(2): 45–51.

Kendir, G. ve Güvenç, A. (2010). Etnobotanik ve Türkiye ' de Yapılmış Etnobotanik Çalışmalara Genel Bir Bakış. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 30(1): 49–80.

Gürsoy, E. (2021). Bitkisel Ekstraktların Hayvan Beslemede Kullanımı. *Kadirli Uygulamalı Bilimler Fakültesi Dergisi* 1(1): 71–79.

Özen, R. (2021). Diyarbakır Yöresinde Hayvan Hastalıkları ve Yetiştiriciliğinde Kullanılan Bitkiler. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 14(1): 18–26.

Sargın, A., Bakırel, U. ve Erman M. (2023). Ülkelere Göre Kuduz Karantin Tedbirleri ve Uygulanan Protokollerin Karşılaştırılması. *Bozok Veterinary Sciences* 4(1): 37–40.

Saygın, B., Girişgin, A.O., Zengin, S.A. ve Aydın, L. (2024). Bursa Yöresi Sokak Köpeklerinde Uyuz Enfestasyonlarının Yaygınlığı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 48(1): 45-50.

Şentürk, B. (2015). Türkiye’de Salgın Hayvan Hastalık Sorunu ve Yeni Model Önerileri. *Harran Üniv Vet Fak Derg* 4(1): 27–29.

Taçbaş, E. ve Baydan, E. (2018.) Organik Hayvan Yetiştiriciliğinde Hastalıkların Sağaltımında Kullanılabilecek Maddeler. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg.* 58(2): 117–122.

Tanır, T. (2024). Kanatlı Kümeslerindeki Mikrobiyal Biyoaerosol Çeşitliliğinin Araştırılması. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.

Temel, E. 2022. *Social And.*

Yeşilyurt, E., Şimşek, I., Tuncel,T., Akaydın,G., Yeşilada, E. (2017). Marmara Bölgesi’nin Bazı Yerleşim Merkezlerinde Halk

İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal* 21(1): 132–48.

Yipel, M., İlhan, A., Tekeli, İ., Kırgız, F., Türk, E. ve Emiroğlu S. (2020). İlaçlarla Etkileşim Potansiyeline Sahip Hayvan Sağlığında Kullanılan Tıbbi Bitkiler. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni* 11(1): 13–26.

BÖLÜM II

Büyüme Konisi Kollaps İnhibitörleri

Bilge ÖZCAN¹

Giriş

Spinal kord yaralanmaları kalıcı sinir hasarıyla sonuçlanan olaydır. Günümüzde halen spinal kord yaralanmasını tamamen tedavi eden geçerli bir yöntem bulunmamaktadır. Spinal kord yaralanmalarındaki (SKY) patofizyolojisi moleküler ve hücresel çeşitlilik gösteren oldukça kompleks bir tablodur. SKY patofizyolojisi primer ve sekonder hasarlanma süreçlerini içerir. Primer hasarlanma, doğrudan travmanın etkisiyle oluşurken, sekonder hasarlanma, travmanın ardından meydana gelen biyokimyasal ve hücresel değişikliklerle ilişkilidir ve inflamasyon, oksidatif stres ve hücresel ölüm gibi mekanizmaları içerir (Wang, Zhang, Zhang, Huo, & Song, 2015). İkincil hasarlanmayla birlikte inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vasküler hasara bağlı hemoraji,

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Uşak Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji, Uşak/TÜRKİYE bilge.ozcan@usak.edu.tr
0000-0001-9255-7057

iskemi, ödem, eksitotoksisite, serbest radikal oluşumu, astrogliozis ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi başlar. Hasar alanında bulunan astrositler glial skar dokusu oluşturarak aksonların yeniden büyümesini önler. Zamanla nöroglial kayıp ve nörolojik defisit artar. Güncel klinik tedavilerin çoğu, ikincil yaralanma sırasında art arda gelen hasarı azaltmayı ve önlemeyi amaçlamaktadır (Ando et al., 2011; Kiyotake, Martin, & Detamore, 2022).

Büyüme konileri, sinir hücresinin dendritlerinde veya aksonların uçlarında bulunur ve aksonal büyümeyi ve dallanmayı yönlendirir. Nöronal büyüme konisi, nöronal gelişim, nöronal büyüme, aksonal uzama ve dallanma, sinaptogenez gibi süreçlerde gerekli olan oldukça hareketli bir yapıdır. Ayrıca gelişmiş beyinde plastisite ve sinir hasarı sonrası iyileşme için gereklidir (Stocum, 2012). Spinal kord yaralanma bölgesinde gelişen glial skar, aksonal rejenerasyonu hem mekanik olarak hem de salgıladığı moleküllerle engeller. Sonuç olarak aksonal büyüme ve rejenerasyon durur. Salgılanan moleküllerden en önemlileri miyelin hasarı sonrası bölgede oluşan oligodendrosit-miyelin glikoproteini (OMgp), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) ve nörit büyüme inhibitörü A (NOGO-A)'dur. Bu moleküller aksonlardaki bazı sinyal yollarını aktive ederek büyüme konisinin çöküşüne neden olur (Feng, Reddy, Su, & Jiang, 2016).

Omurilik yaralanmasından sonra gelişen glial skardaki reaktif astrosit tarafından CSPG (Kondroitin sülfat proteoglikan) salgılanır. CSPG, astrositler tarafından salgılanan en yaygın hücre dışı matriks bileşenidir ve remiyelinizasyon ile aksonal büyüme üzerine inhibitör etkilidir. CSPG, LAR, protein tirozin fosfataz σ (PTP σ) ve NgR 1, 2 ve 3 gibi farklı reseptörler aracılığıyla hücreler üzerinde etki

oluşturur. Omurilik hasarı sonrası bu reaktif astrositlerden CSPG salgısının erken dönemde baskılanması, baskılayıcı etkinin azalmasıyla sonuçlanır (De Almeida et al., 2023; Feng et al., 2016). Aksonal uzamayı engelleyen inhibitör etkileri ortadan kaldırma amacıyla kullanılan başlıca moleküller bu araştırmada değeriendirilmiştir.

Lökosit Ortak Antijenle ilişkili Fosfataz hedefleyen Peptitler

Hücre dışı matris molekülü kondroitin sülfat proteoglikanlar (CSPG'ler), skar dokularında yüksek oranda sentezlenir ve akson rejenerasyonu önünde güçlü bir kimyasal bariyer oluşturur. Reseptör proteini tirozin fosfataz σ (PTP σ) ve onun alt üyesi lökosit ortak antijenle ilişkili fosfatazın (LAR), CSPG (Kondroitin sülfat proteoglikan)'nin reseptördür. CSPG-LAR etkileşimi RhoA sinyallerini aktive ederek nöronların aksonal inhibisyona aracılık eder. Spinal kord yaralanma modellerinde yapılan araştırmada LAR bloke eden peptitlerin uygulanması sonrası lëkomotor alanda kısmi iyileşmesi gözlenmiştir (Cheng et al., 2021; Fisher et al., 2011). LAR knockout farelerde spinal kord yaralanma sonrası aksonal büyümenin sağlandığı ve klinik iyileşmenin gözlendiği bildirilmiştir (Xu et al., 2014).

Nogo-A Nötraliye Edici Antikor

Nogo-A (Nörit Büyüme İnhibitörü A), oligodendrositler ve nöronlar tarafından sentezlenen bir proteindir. Nogo-A, retikülön ailesine (RTN4) içinde yer alan ve merkezi sinir sisteminde (MSS) miyelinle ilişkili en güçlü nöron büyüme inhibitörlerinden biridir (Seiler & Widmer, 2015). Üç miyelin proteini, Nogo, MAG (miyelinle ilişkili glikoprotein) ve OMgp (oligodendrosit miyelin glikoprotein), Nogo-66 reseptörüne (NgR) bağlanır ve aksonal büyümeyi inhibe eder.

Aksonal uzamayı ve rejenerasyonu bozan Nörit Büyüme İnhibitörü A (NOGO-A)'nın inhibisyonu SKY sonrası iyileşme için potansiyel alan oluşturmuştur (Liebscher et al., 2005; Mohammed, Opara, Lall, Ojha, & Xiang, 2020). Bu doğrultuda SKY modelinde bu miyelin inhibitörlerinin bloke edilmesi sağlandığında hem fare hem de primatlarda kortikospinal liflerin yenilenmesi ve davranışsal bulgulara iyileşmeler gözlenmiştir (De Almeida et al., 2023; Li et al., 2004). Faz II klinik deneylerde SKY hastalarına intratekal NogoA nötralize edici antikor uygulamasının sonrası nörolojik semptomlarda anlamlı olmayan iyileşmeler ortaya çıkmıştır (Kucher et al., 2018). Başka bir klinik çalışmada Nogo-A antikorumun (AT1355) akut tam SCI hastalarında güvenli ve potansiyel olarak etkili olduğunu gösterilmiş ve halen hem akut (NCT03935321) hem de kronik SKY(NCT03989440) klinik çalışmaları devam etmektedir (Senthilnathan, Punjani, Nagoshi, Ahuja, & Fehlings, 2022).

Elezanumab

SKY bölgesinde oluşan bir diğer inhibitör molekülü olan RGMA (repulsive guidance molecule A), neogenin reseptörleri aracılığıyla aksonal uzamayı inhibe eder. Elezanumab ise anti-RGMA monoklonal antikoru olarak sentezlenmiş yeni bir ilaçtır (Mothe et al., 2017). Rat modellerinde elezanumab uygulaması nöronal sağkalımı, aksonal rejenerasyonun ve plastisitesini artırmıştır. Yine aynı çalışmada nöropatik ağrı tepkilerini de zayıfladığı; bu etkinin de daha az aktif mikrogliya ve lezyonun arka boynuzunda azalmış CGRP ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Jacobson et al., 2021). Primat modelinde elezanumabın uygulanması sonrası nörolojik korumayı, nöroplastisiteyi ve fonksiyonel iyileşmeyi desteklediği gösterilmesi üzerine faz 2 çalışması başlatılmıştır.

NCT04295538 nolu klinik çalışma halen devam etmektedir (Senthilnathan et al., 2022).

Enzimler

Kondroitin Sülfat Proteoglikanı (CSPG) yapısal parçalanmasını sağlayan enzimlerdir. SKY'da sonrası aksonal uzamanın ve rejenerasyonun önündeki en büyük engel glial skarların oluşturduğu fiziksel bariyerler ve salgılanan kimyasal maddelerdir. Glial skarda bulunan astrositler tarafından salgılanan CSPG en yaygın hücre dışı matris bileşenidir. CSPG, LAR, protein tirozin fosfataz σ (PTP σ) ve NgR 1, 2 ve 3 gibi farklı reseptörler aracılığıyla etki eder. Remiyelinizasyon ve aksonal büyümeyi bozar. Reaktif astrositlerden CSPG salgısının erken baskılanması, bunların sinir lifi rejenerasyonu üzerindeki inhibisyon etkisi kaldırılması öngörülerek yeni ajanlar geliştirilmiştir. CSPG'lerin ekstrasellüler matriksten ortadan kaldırılması için planlanan tedaviler; CSPG sentezlerinin engellenmesi, enzimatik bozunma, antikorla nötralizasyon veya efektör moleküllerin farmakolojik hedeflenmesi yoluyla gerçekleştirilebilir (De Almeida et al., 2023; Griffin & Bradke, 2020). En sıklıkla enzimatik bozunma alanında çalışmalar yapılmıştır.

Kondroitinaz.

En yaygın olarak CSPG'nin enzimatik modifikasyonu kondroitinaz ABC (ChABC) enzimi tarafından gerçekleştirilir. ChABC, Proteus vulgaris bakterisinden üretilmiştir ve CSPG'lerin CS-GAG'leri arasındaki glikosidik bağların yıkılmasına neden olur (Prabhakar, Capila, Bosques, Pojasek, & Sasisekharan, 2005). ChABC kullanımıyla CSPG'nin yıkılması sonrası glial skardaki inhibitör etkinliğin ortadan kalktığı ve aksonların rejenere olduğu

gösterilmiştir. SKY modelinde ChABC uygulaması lezyon bölgesinin altındaki postsinaptik aktiviteyi yeniden sağladığı ve lokomotor fonksiyonunun iyileşmesini desteklemiştir (Mahajan, 2018; Profyris et al., 2004; Raspa, Bolla, Cuscona, & Gelain, 2019; Yick, Cheung, So, & Wu, 2003; Y. yun Zhang et al., 2023). Ayrıca SKY hayvan modellerinde diğer pro-rejeneratif tedaviler olan kök hücre tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer enzimlerle kombine tedavileri etkinliği araştırılmaktadır (Liu, Wang, Li, & Lv, 2018; Shinozaki et al., 2016; Yick et al., 2003).

Sialidazlar

Bu enzimler, glikoproteinlerin veya glikolipidlerin glikan kısımlarından sialik asit (Sias) parçalarının uzaklaştırılmasından (desialilasyon) sorumlu olan glikosidazlardır. Sias'ın glikoproteinlerden veya glikolipidlerden hidrolitik olarak uzaklaştırılması (desialilasyon), çeşitli fizyolojik ve patolojik yolların düzenlenmesinde sağlar (Mountney et al., 2010; Yuan, Zhao, & Sun, 2020). Glikokonjugatların desialilasyonu, hücre sinyallemesini, yapışmayı, apoptozu, reseptör aktivasyonunu, fagositozu, hücre göçünü, hücre transformasyonunu, göçü ve nörotogenezi etkiler. Bu nedenle sialidazlar, Sias'ı glikokonjugatlardan uzaklaştırarak birçok hücresel süreci düzenler (Karagodin, Sukhorukov, Myasoedova, Grechko, & Orekhov, 2018; Rawal & Zhao, 2021; Yang et al., 2006). Bununla birlikte Gangliosidler sinir hücrelerinde en çok bulunan sialoglikanlardır SKY hasarlı alanındaki myelin rezidülerinden olan miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) ve sialoglikanlar diğer inhibitörlerle birlikte aksonal büyümeyi engeller (Mehta, Lopez, Vyas, & Schnaar, 2007; Vyas et al., 2002). Sialik asitleri hidrolize eden ve MAG-sialoglikan bağlanmasını ortadan kaldıran bir enzim olan sialidaz tedavisiyle bu

inhibisyon ortadan kaldırılabildiği sıçanlarda modelinde gösterilmiş, aksonal iyileşmeyi arttırmıştır (Mehanna et al., 2010; Pan et al., 2005; Vyasi, Blixt, Paulson, & Schnaar, 2005; Yang et al., 1996). Bu nedenle sialidaz, aksonların geri kazanılması için potansiyel bir biyolojik ilaç olarak değerlendirmektedir.

Ksilosiltransferaz-1 (XT-1) inhibisyonu

Ksilosiltransferaz-1 (XT-1), CSPG'lerin glikozaminoglikan (GAG) zincirlerinin biyosentezini başlatan enzimdir. XT-1 mRNA'nın katalitik bozunması için bir DNA enzimi kullanılarak XT-1 ekspresyonunun azaltılması sayesinde CSPG-GAG'leri güçlü bir şekilde azaltılmış ve aksonların büyümesine sağlamıştır (Grimpe & Silver, 2004). Benzer bir çalışmada, mRNA aracılı XT-1'in yıkılması, proteoglikan ekspresyonunu önemli ölçüde azaltarak periferik sinir grefti yoluyla çıkan aksonların uzunluğunu ve yoğunluğunu arttırmıştır (Hurtado, Podinin, Oudega, & Grimpe, 2008). XT-1-mRNA'nın uzun süreli uygulaması kortikospinal sistem rejenerasyonunu teşvik eder ve omurilik yaralanmasından sonra davranışsal sonuçları iyileştirmiştir (Koenig, Pape, Chao, Bauer, & Grimpe, 2016; Oudega et al., 2012).

Metalloproteinazlar

CSPG parçalayan enzimlerden Matriks Metalloproteinazlar (MMP), Disintegrin Metalloproteazlar (ADAM), Trombospondin Birlikte Disintegrin Metalloproteinazlardır (ADAMTS). MMP, ADAM ve ADAMTS'lerin, CSPG'leri parçalayarak SKY hasarında faydalı bir rol oynadığı bildirilmiştir (Troeberg & Nagase, 2012). SKY hayvan modelinde intratekal ADAMTS4 infüzyonu sonrası lökomotor fonksiyonlarda önemli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır (Tauchi et al., 2012). Yine astrosit selektif AAV-ADAMTS4 gen terapisi,

sıçanlarda hasarı takiben verildiğinde lezyon boyutunun azalmasına, akson rejenerasyonuna ve lokomotor sistemin iyileşmesini sağlamıştır (Griffin & Bradke, 2020). MP'lerin bu inhibitör molekülleri parçalayarak, aksiyon potansiyeli iletimini kolaylaştırma potansiyeli, spinal kord yaralanmalarında rejenerasyon sürecini destekleyebilir Ancak, MMP'lerin aşırı aktivitesi de inflamasyon ve ağrı gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir (H. Zhang, Chang, Hansen, Basso, & Noble-Haeusslein, 2011)

Sonuç

Sonuç olarak, spinal kord yaralanmalarının tedavisi, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren karmaşık bir süreçtir. Yapılan prelinik çalışmalar umut vaad etmektedir ancak halen klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu alanlarda yapılan araştırmalar, spinal kord yaralanmalarının tedavisinde yeni ve etkili stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunmakta ve bireylerin yaşam kalitesini artırma potansiyeli taşımaktadır.

Kaynakça

Ando, T., Obara, M., Sato, S., Ashida, H., Toyooka, T., Kobayashi, H., & Nawashiro, H. (2011). Improved functional recovery of injured spinal cords by efficient siRNA delivery using photomechanical waves. *Proceedings of 2011 1st International Symposium on Access Spaces, ISAS 2011*, 159–163. <https://doi.org/10.1109/ISAS.2011.5960940>

Cheng, L., Sami, A., Ghosh, B., Urban, M. W., Heinsinger, N. M., Liang, S. S., ... Lepore, A. C. (2021). LAR inhibitory peptide promotes recovery of diaphragm function and multiple forms of respiratory neural circuit plasticity after cervical spinal cord injury. *Neurobiology of Disease*, 147, 105153. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2020.105153>

De Almeida, F. M., Marques, S. A., Dos Santos, A. C. R., Prins, C. A., Dos Santos Cardoso, F. S., Dos Santos Heringer, L., ... Martinez, A. M. B. (2023). Molecular approaches for spinal cord injury treatment. *Neural Regeneration Research*, 18(1), 23. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.344830>

Feng, S., Reddy, K., Su, C.-X., & Jiang, S.-C. (2016). Inhibition and reversal of growth cone collapse in adult sensory neurons by enteric glia-induced neurotrophic factors. *Neurosciences* 2016;3:180-8., 3(0), 180–188. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2016.03>

Fisher, D., Xing, B., Dill, J., Li, H., Hoang, H. H., Zhao, Z., ... Li, S. (2011). Leukocyte Common Antigen-Related Phosphatase Is a Functional Receptor for Chondroitin Sulfate Proteoglycan Axon Growth Inhibitors. *The Journal of Neuroscience*, 31(40), 14051. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1737-11.2011>

Griffin, J. M., & Bradke, F. (2020). Therapeutic repair for spinal cord injury: combinatory approaches to address a multifaceted problem. *EMBO Molecular Medicine*, 12(3). <https://doi.org/10.15252/EMMM.201911505/ASSET/61BA2EEB-C1F7-4146-BD86-1265FC55A60F/ASSETS/GRAPHIC/EMMM201911505-FIG-0002-M.PNG>

Grimpe, B., & Silver, J. (2004). A Novel DNA Enzyme Reduces Glycosaminoglycan Chains in the Glial Scar and Allows Microtransplanted Dorsal Root Ganglia Axons to Regenerate beyond Lesions in the Spinal Cord. *Journal of Neuroscience*, 24(6), 1393–1397. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4986-03.2004>

Hurtado, A., Podinin, H., Oudega, M., & Grimpe, B. (2008). Deoxyribozyme-mediated knockdown of xylosyltransferase-1 mRNA promotes axon growth in the adult rat spinal cord. *Brain*, 131(10), 2596–2605. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWN206>

Jacobson, P. B., Goody, R., Lawrence, M., Mueller, B. K., Zhang, X., Hooker, B. A., ... Guest, J. D. (2021). Elezanumab, a human anti-RGMA monoclonal antibody, promotes neuroprotection, neuroplasticity, and neurorecovery following a thoracic hemicompression spinal cord injury in non-human primates. *Neurobiology of Disease*, 155. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2021.105385>

Karagodin, V. P., Sukhorukov, V. N., Myasoedova, V. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2018). Diagnostics and Therapy of Human Diseases - Focus on Sialidases. *Current Pharmaceutical Design*, 24(24), 2870–2875. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180910125051>

Kiyotake, E. A., Martin, M. D., & Detamore, M. S. (2022). Regenerative rehabilitation with conductive biomaterials for spinal cord injury. *Acta Biomaterialia*, 139, 43–64. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2020.12.021>

Koenig, B., Pape, D., Chao, O., Bauer, J., & Grimpe, B. (2016). Long term study of deoxyribozyme administration to XT-1 mRNA promotes corticospinal tract regeneration and improves behavioral outcome after spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 276, 51–58. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2015.09.015>

Kucher, K., Johns, D., Maier, D., Abel, R., Badke, A., Baron, H., ... Curt, A. (2018). First-in-man intrathecal application of neurite growth-promoting anti-nogo- a antibodies in acute spinal cord injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(6–7), 578–589. https://doi.org/10.1177/1545968318776371/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1545968318776371-FIG3.JPEG

Liebscher, T., Schnell, L., Schnell, D., Scholl, J., Schneider, R., Gullo, M., ... Schwab, M. E. (2005). Nogo-A antibody improves regeneration and locomotion of spinal cord-injured rats. *Annals of Neurology*, 58(5), 706–719. <https://doi.org/10.1002/ANA.20627>

Li, S., Liu, B. P., Budel, S., Li, M., Ji, B., Walus, L., ... Strittmatter, S. M. (2004). Blockade of Nogo-66, myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(46), 10511–10520. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2828-04.2004>

Liu, X., Wang, J., Li, G., & Lv, H. (2018). Effect of combined chondroitinase ABC and hyperbaric oxygen therapy in a rat model

of spinal cord injury. *Molecular Medicine Reports*, 18(1), 25–30.
<https://doi.org/10.3892/MMR.2018.8933>

Mahajan, R. (2018). Chondroitinase ABC Enzyme: A Potential Treatment Option for Spinal Cord Injury. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 8(4), 203.
https://doi.org/10.4103/IJABMR.IJABMR_336_18

Mehanna, A., Jakovcevski, I., Acar, A., Xiao, M., Loers, G., Rougon, G., ... Schachner, M. (2010). Polysialic acid glycomimetic promotes functional recovery and plasticity after spinal cord injury in mice. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 18(1), 34–43.
<https://doi.org/10.1038/MT.2009.235>

Mehta, N. R., Lopez, P. H. H., Vyas, A. A., & Schnaar, R. L. (2007). Gangliosides and Nogo receptors independently mediate myelin-associated glycoprotein inhibition of neurite outgrowth in different nerve cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 27875–27886. <https://doi.org/10.1074/JBC.M704055200>

Mohammed, R., Opara, K., Lall, R., Ojha, U., & Xiang, J. (2020). Evaluating the effectiveness of anti-Nogo treatment in spinal cord injuries. *Neural Development*, 15(1).
<https://doi.org/10.1186/S13064-020-0138-9>

Mothe, A. J., Tassew, N. G., Shabanzadeh, A. P., Penheiro, R., Vigouroux, R. J., Huang, L., ... Tator, C. H. (2017). RGMa inhibition with human monoclonal antibodies promotes regeneration, plasticity and repair, and attenuates neuropathic pain after spinal cord injury. *Scientific Reports*, 7(1).
<https://doi.org/10.1038/S41598-017-10987-7>

Mountney, A., Zahner, M. R., Lorenzini, I., Oudega, M., Schramm, L. P., & Schnaar, R. L. (2010). Sialidase enhances recovery from spinal cord contusion injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(25), 11561–11566. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1006683107/-/DCSUPPLEMENTAL/PNAS.201006683SI.PDF>

Oudega, M., Chao, O. Y., Avison, D. L., Bronson, R. T., Buchser, W. J., Hurtado, A., & Grimpe, B. (2012). Systemic administration of a deoxyribozyme to xylosyltransferase-1 mRNA promotes recovery after a spinal cord contusion injury. *Experimental Neurology*, 237(1), 170–179. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2012.06.006>

Pan, B., Fromholt, S. E., Hess, E. J., Crawford, T. O., Griffin, J. W., Sheikh, K. A., & Schnaar, R. L. (2005). Myelin-associated glycoprotein and complementary axonal ligands, gangliosides, mediate axon stability in the CNS and PNS: Neuropathology and behavioral deficits in single- and double-null mice. *Experimental Neurology*, 195(1), 208–217. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.04.017>

Prabhakar, V., Capila, I., Bosques, C. J., Pojasek, K., & Sasisekharan, R. (2005). Chondroitinase ABC I from *Proteus vulgaris*: cloning, recombinant expression and active site identification. *Biochemical Journal*, 386(1), 103–112. <https://doi.org/10.1042/BJ20041222>

Profyris, C., Cheema, S. S., Zang, D. W., Azari, M. F., Boyle, K., & Petratos, S. (2004). Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. *Neurobiology of Disease*, 15(3), 415–436. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.11.015>

Raspa, A., Bolla, E., Cuscona, C., & Gelain, F. (2019). Feasible stabilization of chondroitinase abc enables reduced astrogliosis in a chronic model of spinal cord injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 25(1), 86–100. <https://doi.org/10.1111/CNS.12984>

Rawal, P., & Zhao, L. (2021). Sialometabolism in Brain Health and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.648617/FULL>

Seiler, S., & Widmer, H. R. (2015). Nogo-A and its functions beyond axonal inhibition: the controversial role of Nogo-A in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 10(8), 1223. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.162749>

Senthilnathan, V., Punjani, N., Nagoshi, N., Ahuja, C. S., & Fehlings, M. G. (2022). Clinical trials: noncellular regenerative approaches. *Neural Repair and Regeneration after Spinal Cord Injury and Spine Trauma*, 473–500. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819835-3.00001-0>

Shinozaki, M., Iwanami, A., Fujiyoshi, K., Tashiro, S., Kitamura, K., Shibata, S., ... Okano, H. (2016). Combined treatment with chondroitinase ABC and treadmill rehabilitation for chronic severe spinal cord injury in adult rats. *Neuroscience Research*, 113, 37–47. <https://doi.org/10.1016/J.NEURES.2016.07.005>

Stocum, D. L. (2012). Regenerative Medicine of Neural Tissues. *Regenerative Biology and Medicine*, 285–323. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384860-4.00011-3>

Tauchi, R., Imagama, S., Natori, T., Ohgomori, T., Muramoto, A., Shinjo, R., ... Kadomatsu, K. (2012). The endogenous proteoglycan-degrading enzyme ADAMTS-4 promotes functional recovery after

spinal cord injury. *Journal of Neuroinflammation*, 9(1), 1–10.
https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-53/FIGURES/5_545

Troeberg, L., & Nagase, H. (2012). Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1824(1), 133–145.
<https://doi.org/10.1016/J.BBAPAP.2011.06.020>

Vyas, A. A., Patel, H. V., Fromholt, S. E., Heffer-Laue, M., Vyas, K. A., Dang, J., ... Schnaar, R. L. (2002). Gangliosides are functional nerve cell ligands for myelin-associated glycoprotein (MAG), an inhibitor of nerve regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(12), 8412–8417. <https://doi.org/10.1073/PNAS.072211699>

Vyasi, A. A., Blixt, O., Paulson, J. C., & Schnaar, R. L. (2005). Potent glycan inhibitors of myelin-associated glycoprotein enhance axon outgrowth in vitro. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(16), 16305–16310. <https://doi.org/10.1074/JBC.M500250200>

Wang, A. H., Zhang, G. H., Zhang, C., Huo, X. L., & Song, T. (2015). Injury potentials of spinal cord in ex vivo compression injury model. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2015-November*, 4659–4662.
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319433>

Xu, B., Park, D., Ohtake, Y., Li, H., Hayat, U., Liu, J., ... Li, S. (2014). Role of CSPG receptor LAR phosphatase in restricting axon regeneration after CNS injury. *Neurobiology of Disease*, 73, 36.
<https://doi.org/10.1016/J.NBD.2014.08.030>

Yang, L. J. S., Lorenzini, I., Vajn, K., Mountney, A., Schramm, L. P., & Schnaar, R. L. (2006). Sialidase enhances spinal axon outgrowth in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(29), 11057–11062. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604613103>

Yang, L. J. S., Zeller, C. B., Shaper, N. L., Kiso, M., Hasegawa, A., Shapiro, R. E., & Schnaar, R. L. (1996). Gangliosides are neuronal ligands for myelin-associated glycoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(2), 814–818. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.2.814>

Yick, L. W., Cheung, P. T., So, K. F., & Wu, W. (2003). Axonal regeneration of Clarke's neurons beyond the spinal cord injury scar after treatment with chondroitinase ABC. *Experimental Neurology*, 182(1), 160–168. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(02\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(02)00052-3)

Yuan, L., Zhao, Y., & Sun, X. L. (2020). Sialidase substrates for Sialdiase assays - activity, specificity, quantification and inhibition. *Glycoconjugate Journal*, 37(5), 513–531. <https://doi.org/10.1007/S10719-020-09940-0>

Zhang, H., Chang, M., Hansen, C. N., Basso, D. M., & Noble-Haeusslein, L. J. (2011). Role of Matrix Metalloproteinases and Therapeutic Benefits of Their Inhibition in Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics*, 8(2), 206–220. <https://doi.org/10.1007/S13311-011-0038-0/ATTACHMENT/DE0041F2-A80B-4B7F-89E9-327840AD0298/MMC1.PDF>

Zhang, Y. yun, Xue, R. rui, Yao, M., Li, Z. yao, Hu, C. wei, Dai, Y. xiang, ... Mo, W. (2023). A systematic review and meta-analysis of chondroitinase ABC promotes functional recovery in rat models of

spinal cord injury. *Nutritional Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2278867>

BÖLÜM III

Yaygın Kullanılan Bazı Herbisitler ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki

Dilan AŞKIN ÖZEK¹
Songül ÜNÜVAR²

Giriş

Meme kanseri (MK), dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. 2020 yılında yaklaşık 2,3 milyon yeni MK vakası bildirilirken bu sayı toplam yeni kanser vakalarının %11,7'sini oluşturmaktadır. Yine 2020 yılında 685.000 kişi MK nedeniyle hayatını kaybetmiştir (Sung & ark., 2021). Artan MK vaka ve ölüm oranları nedeniyle, genetiksel nedenlerin yanı sıra çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili risk faktörlerini belirleyen ve azaltmaya yönelik araştırmalar önem kazanmaktadır. Bu nedenle özellikle endokrin bozucular, oksidatif stresi tetikleyen ve epigenetik

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Fırat Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0001-9075-4807, daskin@firat.edu.tr

² Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Malatya/Türkiye, Orcid:0000-0001-8454-490X, songul.unuvar@inonu.edu.tr

değişikliklere neden olan kimyasallar ile ilgili araştırmalar ilgi odağı haline gelmiştir.

Modern tarım uygulamalarında yabancı bitkileri ortadan kaldırmak için herbisitler kullanılmaktadır. Herbisitler, tarım ürünlerine verilen zararı en aza indirerek yabancı bitki türlerini hedefleyen seçici toksik etkilerinden yararlanılarak tasarlanmış kimyasallardır. Ancak, yaygın ve sürekli kullanımları, çevrede ve insan sağlığı üzerinde endişe verici sonuçlara neden olmaktadır. Brezilya'nın en yaygın pestisit kullanımı olan eyaletlerinden Parana sularında yapılan analizlerde pek çok pestisitın güvenli sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir. İncelenen 11 pestisitten 9 ile MK vaka sayıları arasında anlamlı bir kolerasyon olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda artan herbisit kullanımı ile artan kanser vakaları arasında kesin bir ilişki olup olmadığı bilinmemekle birlikte, tarımsal faaliyetlerin yaygın olduğu bölgelerde kullanılan herbisit tür ve miktarları ile MK vakaları arasında ilişki olduğu tahmin edilmektedir.

Bu bölümde yaygın kullanılan herbisitler ile MK arasındaki ilişki güncel araştırmalar ışığında değerlendirilecektir.

1. Fotosentez inhibisyonu yapan herbisitler

Bu grupta bulunan herbisitler yabancı bitkileri fotosistem II'yi inhibe ederek ve fotosentezi engelleyerek yok ederler. Triazinler (atrazin), triazinon, benzotiyadiazol, nitril, fenil-karbamat, süstitüe üreler (diüron) ve urasiller (bromasil) bu grupta yer alan herbisitlerin bazılarıdır (Casarett & Doulls, 2017).

1.1. Triazinler

Bu sınıfta yer alan atrazin, simazin ve propazin gibi herbisitler genellikle geniş yapraklı yabancı otların çimlenme öncesinde yaygın

olarak kullanılırlar. Bu bileşiklerin teratojen veya genotoksik olup olmadığı, üreme sistemi üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir. Ancak kromozomlar üzerinde yapısal mutajenik etkileri (klostrojenik) olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Casarett & Doulls, 2017).

Geçmiş yıllarda dünya genelinde en yaygın kullanılan herbisitlerden biri olan atrazin (2-kloro-4-etilamino-6-izopropil-amino-s-triazin)'i içeren 300 kadar ürün bulunmaktaydı. Atrazin içeren ürünler; toprakta, yol kenarlarında, çimenlerde ve spor sahalarında kullanılmıştır. Dermal yolla maruziyetten 24 saat sonra bile insan derisinde kalabilir ve %6'sı emilir. Atrazin oral yoldan da iyi emilir ve gastrointestinal sisteme geçer (Sasikala & ark., 2023). Atrazinin aktif maddesinin su ve toprakta neden olduğu kirlenme nedeniyle Avrupa Birliği tarafından 2003 yılında, Türkiye'de ise 2009 yılında kullanımı yasaklanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde hala kullanılmakta olan atrazinin toksik etkileri günümüzde de görülmektedir.

En sık kullanılan herbisitlerden olan glifosat, atrazin ve 2,4-diklorofenoksiasetik asit (2,4-D), önemli endokrin bozucular olarak rapor edilmiştir (Sun & ark., 2018) (Kucka & ark., 2012). Bu herbisitlere maruziyetin MK gibi hormona bağlı kanser gelişiminde rol oynaması olasıdır. Atrazinin endokrin bozu etkilerine dair çeşitli kanıtlar olsa da kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Atrazinin cAMP'ye özgü fosfodiesteraz-4 (PDE4)'leri inhibe ederek ve/veya aromataz aktivitesini arttırıp östrojen etkisini ortaya çıkararak endokrin bozucu etki gösterdiğini öne süren çalışmalar olsa da (Kucka & ark., 2012) (Fan & ark., 2007), endokrin bozucu etkileri ve mekanizmaları hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Atrazinlere maruziyet başlıca; doğrudan kullanılması, içme

suyu, yer altı suları, yüzey suları ve yağmur sularına karışması yoluyla gerçekleşir (Doulls & Casarett, 2017) (Hayes & ark., 2011). Ancak yeni çalışmalar bilinenin aksine dolaylı maruziyetin de toksik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Herbisitlere maruziyetin MK riskini artırdığı ve agresif metastatik vakalarda hastalığı teşvik ettiği gösterilmiştir (Panis & ark., 2024). Sasikala ve ark., Güney Hindistanlı kadınlarda, atrazin, endosülfan ve diklorvosun genotoksik etkileri nedeniyle MK ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. *In vitro* analizlerde atrazinin diğer iki pestisitte daha yüksek DNA hasarı meydana getirdiği tespit edilmiştir (Sasikala & ark., 2023).

Başka bir çalışmada dişi sıçanların uzun süreli oral atrazin maruziyeti sonucunda meme bezi tümörlerinin daha erken görüldüğü rapor edilmiştir (Eldridge & ark., 1999). Bu durum sıçanların üreme sisteminde atrazin kaynaklı erken yaşlanma, lüteinize edici hormon (LH) düzeylerinde dalgalanma ve onu takip eden sürekli östrus durumu ve yüksek östrojen düzeyleri ile birlikte meme bezi tümörlerinin daha erken görülmesi şeklinde açıklanmıştır (Eldridge & ark., 1999). Bu mekanizmadan hareketle atrazinin meme tümörünü teşvik edici özelliğinin kemirgenlere özgü bir mekanizma ile gerçekleştiğini öne sürülmüştür. Bu etkilerin insanlarda görülmeyeceğinden hareketle triazinler olarak adlandırılan atrazin, propazin ve simazin güvenli kabul edilmiştir. Ancak atrazinin, LH dalgalanması mekanizmasından bağımsız olarak meme dokusunun gelişimi ve değişiminde neden olduğu etkiler göz önüne alındığında triazinler ile ilgili endişeler devam etmektedir (US EPA OCSPP, 2018; Cardona & Rudel, 2020). Yapılan bir çalışmada, hormon negatif MDA-MB-231 ve hormon pozitif MCF-7 MK hücre hatları ile MCF-10A sağlıklı meme hücre

hattına atrazin, siyanazin ve simazini ABD Çevre Koruma Ajansı (US EPA)'nın belirlediği güvenli konsantrasyonun 10 katı kadar uygulanmıştır. Kanserli hücre hatlarında östrojen ile ilişkili GPR30 reseptör mRNA düzeylerinin arttığı ancak sağlıklı meme dokusunda değişmediği gözlenmiştir. Triazin ligandlarının kanserli hücrelerde GPR30 transkript miktarını düzenleyerek metastatik potansiyeli arttırdığı düşünülmektedir (Florian, Mansfield & Schroeder, 2016). Wang ve ark., farelerde atrazinin bağışıklık sistemini baskılayarak tümör mikro çevresini düzenlediğini ve üçlü negatif MK'nde tümör proliferasyonunu ve göçünü teşvik ettiğini göstermişlerdir (Wang ark., 2023). Bu durum atrazinin endokrin bozucu etkilerinin dışında bağışıklık sistemini baskılayarak ve henüz aydınlatılmamış hücresel mekanizmalarla da meme tümörlerinin oluşumuna ve metastatik potansiyeline katkı sağladığını göstermektedir.

Yapılan bir diğer çalışmada kırsal bölgelerde yaşayan kadınlarda atrazin maruziyeti ile MK vakaları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu vaka-kontrol çalışmasında atrazin maruziyetinin MK riskini anlamlı olarak arttırmadığı öne sürülmüştür (Mcelroy & ark., 2007). Ancak aynı çalışmada, hasta sayısının az olması nedeniyle atrazine maruz kalan kadınlardaki olası MK riskinin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (Mcelroy & ark., 2007).

1.2. Sübstitüe üreler

Fenilüre grubu herbisitlerin MK'ndeki rolleri hakkında oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu grupta diuron molekülü önemli bir yere sahiptir. Diuron [3-(3,4-diklorofenil)-1,1-dimetilüre], bir fenil üre grubu herbisit olup, hem tarımsal ürünlerde hem de tarım dışı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Iyer,

2002). 2500 ppm kronik diuron maruziyeti, dişi NMRI farelerinde meme adenokarsinomlarının görülme sıklığında artışa neden olmuştur (Iyer 2002). De Moura ve ark., diuronun MK ve mesane kanserini indükleyici etkisini, 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) ve N -bütil- N -(4-hidroksibütil) nitrozamin (BBN) ile uyarılan karsinogenez fare modelinde araştırmışlardır. Diuron maruziyetinin farelerin meme bezinde hücre çoğalmasını, apoptozis indekslerini veya DMBA/BBN ile başlatılan gruplarda hiperplastik lezyonların veya neoplazmaların insidansını önemli ölçüde değiştirmedeği görülmüştür. Diuronun dişi İsviçre farelerinde mesaneye etki eden bir ajan olduğu ancak meme bezine etki etmediği öne sürülmüştür (de Moura & ark., 2010). Farklı bir *in vitro* çalışmada diuronun MCF-7 ve insan plasenta koryokarsinomu (BeWo) hücre hatlarında reaktif oksijen türlerini (ROS) her iki hücre hattında da arttırdığı bulunmuştur. Diuronun, BeWo hücre hattında hücre canlılığını anlamlı düzeyde azaltırken MCF-7 hücrelerinde azaltmadığı gösterilmiştir. Ancak MCF-7 hücrelerinde daha fazla DNA hasarı tespit edilmiştir (Huovinen & ark., 2015). Yapılan çalışmalardan yola çıkarak diuronun meme dokusundan çok mesane ve üreme sistemi üzerinde daha güçlü toksik etkiler gösterdiği söylenebilir.

1.3. Benzotiyadiazoller

Bentazon, benzotiyadiazol grubunun en iyi bilinen herbisitidir. Tahıllar, mısır, bezelye, pirinç ve soya fasulyesi gibi çeşitli ürünler için yaygın olarak kullanılmasına rağmen bentazonun, deney hayvanlarındaki kanserojen etkilerinin olup olmadığını değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bazı *in vitro* çalışmalar eritrositlerde bentazonun oksidatif stresi arttırdığını gösterse de bu verilerin *in vivo* deneylerle desteklenmesi

gerekmektedir (Abudayyak & ark., 2014). Bentazonun MK'ndeki rolünü araştıran detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.4. Nitril herbisitler

Kimyasal formüllerinde nitril grubu ($-C\equiv N$) içeren herbisitlerdir. Bromoksinil ve ioksinil bu grupta yer alır (Ferro & ark., 2012). Bromoksinil ve ioksinilin doğrudan MK üzerindeki etkileri bilinmemekle birlikte, nitril herbisitlerin endokrin bozucu etkilerine dair kanıtlar mevcuttur (Leithe & ark., 2010). Ayrıca kırsal bölgelerde bromoksinil kullanıldıktan aylar sonra bile bölgede yaşayan kişilerin kan plazmasında bromoksinil tespit edilmiştir. Bu durum bromoksinilin önemli bir çevre kirleticisi olduğunu ve insan metabolizmasında yavaş metabolize edildiğini göstermektedir (Semchuk & ark., 2003). Bu konudaki mevcut kanıtlar nitril herbisitler ve MK arasındaki ilişkiyi belirlemek için yetersizdir.

1.5. Fenil karbamatlar

Kimyasal yapılarında bir fenil grubu ve karbamat fonksiyonel grubunu içeren herbisitlerdir. Fenil karbamat türevi herbisitler genellikle bitki enzimlerini, fotosentez veya amino asit sentezi gibi hayati süreçleri hedef alarak istenmeyen bitkiler üzerinde toksik etkiler gösterirler. Karbaril, fenmedifam ve desmedifam bu grupta yer alan herbisitlerdir. Karbarilin yüksek oranda kullanımı tiroid kanseri ilişkili bulunmuştur (Lerro & ark., 2021). Karbaril ile ilgili yapılan bir çalışmada melanom ve hodgkin olmayan lenfoma için yüksek riskler gözlemlenmesine rağmen, genel kanser riski veya MK ile doğrudan ilişkisi bilinmemektedir (Mahajan & ark., 2007). Fenmedifam ve desmedifam ile MK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

2. Hücresel solunum inhibisyonu yapan herbisitler

Dinitrofenoller (DNP'ler), fenol halkasına iki nitro grubu (-NO₂) bağlanmış bileşiklerdir. Bunlardan en yaygın olanı 2,4-dinitrofenol (2,4-DNP)'dür. DNP'lerin toksik metabolitleri birikerek yaklaşık 38 gün vücutta kalabilirler. Toprakta ve suda mikrobiyolojik olarak parçalansalar da kimyasal olarak parçalanamazlar (Huşanu & ark., 2013). 2,4-DNP, hücrelerde enerji metabolizmasını bozar. Oksidatif fosforilasyonu bozarak ATP üretimini azaltır, kanser hücrelerindeki redoks dengesini bozar (Adamczuk & ark., 2022; Han & ark., 2008). 2,4-DNP'nin toksikolojik özelliklerini doğrudan MK'ne bağlayan kanıtlar kısıtlı olsa da, oksidatif strese ve toksik hücresel değışikliklere yol açabilen bir kimyasal olarak daha fazla araştırılması gerekmektedir (Adamczuk & ark., 2022).

3. Oksin büyüme düzenleyici herbisitler

Bu grupta yer alan klorofenoksi herbisitleri, bir bitki büyüme hormonu olan oksinin kimyasal analoglarıdır. Oksin hormonu çimenler tarafından kullanılmadığı için, özellikle bu grup herbisitler çim alanlarındaki istenmeyen geniş yapraklı bitkilerin yok edilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Bu grupta en sık kullanılan bileşik 2,4-Diklorofenoksiasetik asit (2,4-D)'dir (Casarett & Doulls, 2017).

2,4-Diklorofenoksiasetik asit, 1940'lardan itibaren özellikle geniş yapraklı yabancı otları seçici olarak kontrol etmek için kullanılan organik bir klorofenoksi herbisittir. Günümüzde, 2,4-D en sık kullanılan herbisitlerden biridir (US EPA, 2017). 2,4-D'nin hücre duvarı plastisitesini ve protein ve etilen biyosentezini anormal şekilde artırdığı, bunun da kontrolsüz hücre bölünmesine ve damar dokusunda hasara yol açtığı düşünülmektedir (US EPA, 2005a).

Çalışmalar, 2,4-D'nin güçlü bir endokrin bozucu olduğunu, seks hormonu düzeylerini ve üremeyi olumsuz etkilediğini ayrıca çeşitli kanserler dahil olmak üzere birçok hastalık ile ilişkilendirildiğini göstermiştir (Glover & ark., 2024). Özellikle hodgkin dışı lenfoma, mide kanseri ve prostat kanseri ile ilgili kapsamlı araştırmalar yapılmasına rağmen, kanserojenik etkisi netlik kazanmamıştır (Smith & ark., 2017). Çalışmalar genellikle üreme ve prostat bezi üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. 30 gün boyunca 50–200 mg/kg dozlarda 2,4-D maruziyetinin erkek üreme organlarında değişikliğe, prostat parankimasında bozulmalara ve androjen reseptör ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (Marouani & ark., 2017).

2,4-Diklorofenoksiasetik asit ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. 30.594 kadını kapsayan bir kohort çalışması 2,4-D'ye uzun süreli maruziyetin artan MK riskine katkı sağladığını öne sürmüştür (Werder & ark., 2020). Ancak 2,4-D üretiminde çalışan işçileri kapsayan bir kohort çalışması, MK de dahil olmak üzere genel kanser insidansında önemli bir artış olmadığını göstermiştir (Burns & ark., 2011). 2,4-D kaynaklı toksisite; enerji metabolizmasında, lipidlerde, karaciğer fonksiyonlarında ve ksenobiyotik metabolizmasında meydana gelen değişiklikler sonucunda antioksidan kapasitenin azalması ve oksidatif stresin artması ile oluşmaktadır (Martins & ark., 2024). Ancak MK ile ilişkisinin daha detaylı çalışmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

Dikamba (3,6-dikloro-2-metoksibenzoik asit), 1967 yılından beri kullanılan bir herbisittir. Suda çözünür, uçucu ve çevrede dağılımı yüksektir (Lerro & ark., 2020). Tarımsal sağlık çalışması dikamba maruziyeti ile akciğer ve kolon kanseri arasında bir ilişki gözlenmiştir. Ancak dikamba maruziyeti ile kanser riski arasında bir

ilişki olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır (Samanic & ark., 2006). 2020 de güncellenmiş olan çalışma akciğer ve kolon kanserinden ziyade karaciğer ve intrahepatik safra kanalı kanserlerinin dikamba maruziyeti ile ilişkili olduğu vurgulanmış ancak MK hakkında bilgi verilmemiştir (Lerro & ark., 2020).

4. Protein sentezini inhibe eden herbisitler

Bu grubun en bilinen üyeleri dinitroanilin türevleridir. Etalfluralin, pendimetalin, benfluralin, orizalin, dinitramin, flukloralin ve trifluralin, dinitroanilin herbisitleridir. Bu herbisitler, özellikle alfa-tubulin olmak üzere mikrotübüllere bağlanarak bitkiler, mantarlar ve protozoalar dahil olmak üzere hedef organizmalarda mitoz bölünmeyi bozarlar (Giglio & Vommaro, 2022). Anilin grubu herbisitlerden pendimetalin ile rektal kanser riski (Hou & ark., 2006) arasında pozitif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bazı deney hayvan modellerinde, trifluraline maruz kalan sıçanlarda mesane, böbrek ve tiroid kanserlerinin arttığı bildirilmiştir (US EPA, 1996; Saghir & ark., 2008). Brezilya'da içme suyunda yaygın tespit edilen pestisit kalıntılarından biri de trifluralindir ve kanser vakalarının artması ile ilişkili bulunmuştur (Panis & ark., 2022).

Günümüzde yaygın kullanımlarına rağmen toksikolojik açıdan yeterince araştırılmamış çok sayıda herbisit bulunmaktadır. Bunlardan biri de pendimetalindir. Dinitroanilin grubundan bir herbisit olan pendimetalin genellikle; tahıl, baklagiller ve sebze yetiştirilmesinde ortamı istila eden yabancı bitkilerin kontrolü için kullanılmaktadır. Yüksek lipofiliğe sahiptir ve toprağa adsorpsiyon yeteneği güçlüdür. Bir *in vitro* çalışma, pendimetalin, pankreas hücrelerinde oksidatif stresi arttırarak inflamasyona ve pankreas

hasarına neden olduğunu göstermiştir. İnflamasyon, pankreas kanserinin gelişiminde öncü bir faktördür (Arici & ark., 2020). Lee ve ark., pendimetal maruziyetinin sığır meme bezi epitel hücrelerinde hücre içi kalsiyum homeostazını ve mitokondriyal membran potansiyelini bozduğunu, oksidatif stresi arttırdığını ve sonuç olarak hücre çoğalmasını inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir (Lee & ark., 2022). Pendimetalin yaklaşık 10 µM konsantrasyonda östrojen reseptörlerini aktive etmektedir. Mesnage ve ark., insan meme epitel hücrelerinin, özellikle kanserli olmayan MCF-10A hücrelerinin pendimetalin veya ticari formülasyonuna maruziyetinden sonra transkriptom değişiklikler ile bağlantılı olarak MK'yle ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (Mesnage, Omriouate, & Antoniou, 2023). Mevcut literatür bilgisi bizlere pendimetalin çeşitli hücre tiplerinde oksidatif strese, DNA hasarına ve apoptoza neden olduğunu gösterse de bu kanıtlardan hiçbiri doğrudan MK ile ilişkilendirilmemiştir.

5. Asetil-KoA karboksilaz (ACCase) inhibisyonu ile lipid sentezini engelleyen herbisitler

Asetil-KoA karboksilaz (ACCase) inhibitörleri, bitkilerde yağ asidi biyosentezini hedef alarak lipid sentezini engelleyen ve özellikle dar yapraklı yabancı otlara karşı kullanılan bir herbisit grubudur. Bu inhibitörler, ACCase enzimini bloke ederek bitkilerde büyümeyi durdurur ve yok eder. Bu herbisitler genellikle geniş yapraklı ürünler (soya fasulyesi, pamuk, ayçiçeği) içinde dar yapraklı yabancı otları kontrol etmek için kullanılır.

5.1. Ariloksifenoksipropionatlar

Diklofop-metil, fluazifop-p-bütıl, haloksifop-metil, fenoksaprop-p-etil bu grupta yer alır. Klorofenoksi herbisit olan

diklofop-metil ile mesane kanseri arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir. Diklofop-metil, ABD EPA tarafından insanlar için kanserojen olma olasılığı yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca IARC, klorofenoksi herbisitleri insanlar için muhtemelen kanserojen olarak sıralamıştır (Grup 2B) (Koutros & ark., 2016). Diklofop-metilin memeli hücrelerinde *in vivo* ve *in vitro* olarak genotoksik olduğu gösterilmiştir (Ünal & ark., 2011). Çeliksöz ve ark., diklofop-metil'in *in vitro* koşullarda sitotoksik, genotoksik olduğunu ve oksidatif hasar potansiyeline sahip olabileceğini göstermişlerdir (Çeliksöz & ark., 2017). Fluazifop-p-bütıl sıçanlarda hepatotoksisite, nefrotoksisite ve oksidatif stres aracılı testiküler hasara neden olmuştur (Ore & Olayinka, 2017). Fenoksaprop-p-etil ve fluzifop-p-bütıl herbisitleri, fare fibroblast hücre hattında sitotoksik ve genotoksik etki göstermemiştir. Çalışma sonuçları daha önceki çalışmalara göre bu moleküllerin daha güvenli olduğunu göstermiştir (Ulus, Çeliksöz & Özhan, 2017). Bir kohort çalışmasında araştırmacılar fluazifop-p-butıl ile mesane kanseri arasında anlamlı pozitif bir ilişkiye dair hiçbir kanıt görememişlerdir (Koutros & ark., 2016). Fluazifop-p-butılının kullanımıyla ilişkili bazı endişelerin olmasına rağmen mevcut veriler insanlar için önemli bir kanserojen risk oluşturmadığını göstermektedir (Thistle, 2014a). Ancak lipofilik özellikte olan bu moleküllerin MK ile ilişkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.2. Siklohekzanedionlar

Setoksidim, kletodim, tepraloksidim bu grupta yer alan herbisitlerdir. Setoksidim, ABD EPA tarafından 2005 yılında sıçanlarda ve farelerde karsinogeniteye dair kanıt bulunmaması nedeniyle insanlarda kanserojen olma olasılığı düşük olarak sınıflandırılmıştır (US EPA, 2005b). Yaygın olarak kullanılan bir

herbisit olan kletodim ile farklı kanser türleri arasında anlamlı bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Mevcut araştırmalara göre, kletodim "insanlar için kanserojen olma olasılığı düşük" olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca çalışmalar kletodimin genotoksik olmadığını da göstermiştir (Thistle, 2014b; US EPA, 2014). Tepraloksidim ve kanser ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. 18 ay boyunca ≥ 5000 ppm tepraloksidim maruziyetinin dişi sıçanlarda hepatosit karsinom insidansını arttırdığı bulunmuştur. Ancak test edilen en düşük doz olan 200 ppm'de (45 mg/kg/gün) hiçbir etki görülmemiştir. Karsijenitenin araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlarda 24 ay boyunca 10000 ppm tepraloksidime maruziyetin çeşitli organlarda toksisite meydana getirdiği tespit edilmiştir. 600 ppm tepraloksidimin sıçanlarda hepatoselüler karsinom, testis kitleleri, leydig hücrelerinde hiperplazi ve böbrek kistlerine neden olduğu tespit edilmiştir (AU APVMA, 2003). Tepraloksidimin yüksek konsantrasyonlarda deney hayvanlarında potansiyel kanserojen etkiler göstermesi kullanımı konusunda dikkatli olmayı gerektirmiştir.

5.3. Fenilpirazolinler

Pinoksaden, buğday ve arpa gibi mahsullerdeki yabancı otları kontrol etmek için kullanılan seçici bir herbisittir. EPA pinoksadenin insanlarda kanser riski oluşturma olasılığının düşük olduğunu belirlemiştir. Ayrıca farelerde 90 günlük 7000 ppm (1311 mg/kg/gün; sınır doz) pinoksaden maruziyetinin herhangi bir tümör veya ciddi toksisite üretmediği belirtilmiştir (US EPA, 2005c).

Asetil-KoA karboksilaz inhibisyonu ile lipit sentezini engelleyen herbisitlere göre bu grupta yer alan herbisitler daha güvenli kabul edilmektedir.

6. Spesifik bazı enzimleri inhibe eden herbisitler

Glifosat, geniş spektrumlu herbisit formülasyonlarının en önemli bileşenlerinden biridir. Glifosat bazlı herbisitler (GBH), son yirmi yıldır dünya çapında en yaygın kullanılan çevre kirleticilerindendir. Glifosat kalıntıları yüzey sularında, tortularda, toprakta, yağmur suyunda ve yiyeceklerde tespit edilmiştir (Kass, Gomez & Altamirano, 2020). 2014 yılında ekili tarım arazilerinin %22-30'unda glifosat veya GBH'lerin kullanıldığı rapor edilmiştir. Glifosatın kullanımı 1995'te 51 milyon kg iken 2014'te 747 milyon kg'a ulaşmıştır. Tarım dışı alanlarda kullanımı 1995'te 16 milyon kg iken 2014'te 79 milyon kg'a yükselmiştir (Benbrook, 2016). Glifosat, şikimat yolu (shikimate pathway) üzerindeki bir enzim olan 5-enolpirüvil şikimat-3-fosfat sentazı (EPSPS) inhibe eder. Şikimat yolu; bitkiler, mantarlar ve bazı mikroorganizmalar için hayati öneme sahip olan triptofan, tirozin, fenilalanin (aromatik amino asitler) sentezi için önemlidir (Herrmann & Weaver, 1999).

Birçok araştırmaya konu olan glifosat ve GBH'lerin doza bağlı sitotoksik ve genotoksik etkili olduğu, oksidatif stresi artırdığı, bağışıklık sistemini baskıladığı, östrojen sinyal yolunu ve belirli beyin fonksiyonlarını bozduğu ayrıca bazı kanserlerin gelişimiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Peillex & Pelletier 2020). Bir meta analiz çalışmasında, GBH'lere yüksek maruziyetin Hodgkin dışı lenfoma riskini %41 oranında arttırdığı öne sürülmüştür (Zhang & ark., 2019). 2021 yılında Boffetta ve ark. glifosat maruziyeti ile Hodgkin dışı lenfoma riski arasında bir ilişki olmadığını iddia etmişlerdir (Boffetta & ark., 2021). Mink ve ark. glifosat ile kanser riski arasında tutarlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmiştir (Mink & ark., 2012). Ancak aynı makalelerin çıkar çatışması kısmında bazı yazarların glifosat üretici firmalarına danışmanlık yaptığı

belirtilmiştir (Boffetta & ark., 2021; Mink & ark., 2012). Çalışmalar arasındaki ciddi çelişkiler dikkat çekicidir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), glifosatı insanlar için muhtemelen kanserojen olarak değerlendirmiştir (Grup 2A), ancak EPA glifosatın kanserojen olma ihtimalinin düşük olduğunu belirtmiştir (EPA, 2017b). Daha sonra EPA, glifosat için yeniden inceleme kararı yayınladı (EPA, 2023). Glifosat, GBH ve metabolitleri aminometilfosfonik asit (AMPA) maruziyeti insan sağlığı için önemli ve sonuçları itibariyle çelişkili görünmektedir.

Bir kohort çalışma idrardaki yüksek idrar AMPA düzeyleri ile artmış MK riskinin ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Franke & ark., 2021). Başka bir çalışma glifosat, atrazin ve 2,4-D ile kontamine olmuş tarım alet veya kıyafetler aracılığıyla da önemli derece maruz kalındığını göstermiştir. Dolaylı yoldan olan bu maruziyet ile MK ve artmış metastaz riski arasında ilişki bulunmuştur (Panis & ark., 2024). MK hücre hatlarında yapılan araştırmalar yüksek konsantrasyon glifosatın östrojen benzeri etkilere neden olduğu, östrojen reseptörü α (ER α) fosforilasyonunu ve transkripsiyonel aktivitesini teşvik ettiği rapor edilmiştir. Bu durum glifosatın endokrin bozucu bir kimyasal olarak sınıflandırılmasına neden olmaktadır (Muñoz & ark., 2023; Schluter & ark., 2024). Ayrıca, glifosatın genotoksik etkilerinin de olduğu öne sürülmüştür (Courant & ark., 2022).

Glifosat ve GBH'lerin endokrin bozucu ve östrojen benzeri etki göstermesi, genotoksisiteye neden olması ve oksidatif stresi artırması gibi mekanizmalar aracılığı ile MK riskini arttırması söz konusu olsa da, kesin bir neden sonuç ilişkisi kurmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Hücre zarını bozan herbisitler

Hücre zarını bozan herbisitlerden en önemlileri parakuat ve dikuattır. Bu iki herbisit bipyridil (bipyridilium) grubu herbisitlere aittir. Fotosentez sürecinde Fotosistem I'de elektron alıcısı olarak davranan bu bileşikler serbest radikal düzeyini artırır ve artan radikaller bitkinin hücre zarlarına, proteinlerine ve diğer organik bileşiklerine zarar vererek ölümüne neden olur. Ancak, seçici değildir (non-selektif).

Parakuat toksik etkileri nedeniyle birçok ülkede yasaklanmış olmasına rağmen, düşük maliyet ve yüksek etkinlik nedeniyle belirli bölgelerde kullanılmaya hala devam edilmektedir. Parakuat, en fazla akut toksisiteye neden olan herbisitlerden biridir. Absorbe olduktan sonra böbrek ve akciğerde birikir. Çok az kısmı metabolize olur ve çoğu kısmı değişmeden idrar ile atılır (Casarett & Doulls, 2017). Parakuat maruziyeti ile hodgkin dışı lenfoma görülme sıklığı arasında bir bağlantı bulunmuştur (Park & ark., 2009). *In vitro* bir analiz BRCA1 mutasyonuna sahip meme epitel hücre hattında parakuatın ROS seviyelerini yükselttiğini ve kanser riskini arttırdığını göstermiştir (Kang & ark., 2013). Kalıtsal MK duyarlılık geni BRCA1 mutasyonuna sahip kadınlarda parakuat maruziyeti MK riskinde artışa neden olmaktadır. Bu durum BRCA1 geninin oksidatif strese karşı duyarlılığı artırması ile açıklanmıştır (Bae & ark., 2004). Eşleri parakuata maruz kalan kadınlarda dolaylı maruziyet sonrası MK riskinde artış olduğu rapor edilmiştir (Engel & ark., 2005).

Dikuat, 1,1'-etiliden-2,2'-bipiridin dibromür olarak da bilinen, parakuat ve glifosattan sonra en çok toksik etkilerin gözlendiği herbisittir. Özellikle belirli ülkelerde parakuatın yasaklanmasından

sonra dikuat kullanımı artmıştır. Dikuat, parakuattan farklı toksik etkilere sahiptir. Dikuat akciğerlerde birikmez, toksik etkilerini gastrointestinal sistem, böbrek ve göz üzerinde gösterir (Casarett & Doulls, 2017; Yu & ark., 2022). Dişi farelerde dikuata kronik maruziyetin oksidatif stresi artırarak, folikül gelişimini bozduğu ve oosit kalitesini azaltarak dişi farelerde üreme toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir (Zhang & ark., 2016). EPA, diyet yoluyla maruziyetinden kaynaklanan kanser riskinin düşük düzeyde olduğunu ve tarım işçilerinde kronik maruziyetin etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu rapor etmiştir (California EPA, 1994). Kanada’da içme suları hakkındaki dikuat yönergesinde mevcut kanıtların dikuatın genotoksik veya kanserojen özellikler göstermediği öne sürülmüştür (Health Canada, 2021).

Dikuat ve parakuat gibi herbisitlere özellikle mesleki olarak doğrudan maruz kalmanın, MK riskini artırabileceği düşünülmektedir. Dikuat ve diğer benzer kimyasalların MK gelişimi üzerindeki spesifik etkilerini açıklamak için araştırmalar devam etmelidir.

Sonuç

İleri yaş, genetik faktörler, doğum sayısı, emzirme süresi, kullanılan ilaçlar, çevresel faktörler vb. birçok etken MK görülme sıklığını etkiler. Özellikle ailede MK öyküsü olması ve/veya östrojen maruziyetinin artması MK risk faktörlerinin en önemlileridir. Günümüzde ksenoöstrojen özelliklere sahip kimyasallara maruziyetin MK görülme sıklığının artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (Ferro & ark., 2012). Çeşitli hayvan çalışmaları, herbisitlerin de ksenoöstrojen gibi davranarak, östrojen

reseptörlerini uyardığını ve DNA hasarı ile ilişkili olarak meme dokunda maligniteye neden olduğunu göstermiştir (Ferro & ark., 2012). Herbisitler; hormonal dengeyi bozabilir, oksidatif strese neden olabilir ve kanser gelişimini kolaylaştırabilecek immünolojik değişiklikleri tetikleyebilirler. Dünya genelinde her geçen gün kullanılan herbisit çeşitleri ve miktarı artmaktadır (Panis & Lemos, 2024). Özellikle aktif kullanılan herbisitler ile MK veya diğer kanser türleri arasındaki ilişki maruziyet dozu, sıklığı, maruziyet yolu ve süresi göz önüne alınarak bağımsız çalışmalarla değerlendirilmelidir. Mevcut literatür verilerine göre herbisitler MK görülme sıklığının artmasına katkıda bulunan bir etiyolojik faktör olarak görülmektedir. Herbisitler, insanların her gün önemli konsantrasyonlarda maruz kaldığı kimyasallardan biri olduğundan bu durum endişe vericidir.

Sonuç olarak, MK ile herbisitler arasındaki ilişki, çevresel faktörlerin kanser gelişimindeki rolünü vurgulayan önemli bir araştırma alanıdır. Herbisitlerin, östrojen benzeri etki gösteren kimyasallar gibi davranarak hormon dengesini bozabileceği, oksidatif strese yol açabileceği ve immünolojik değişiklikler aracılığıyla kanser gelişimini teşvik edebileceği düşünülmektedir. Mevcut araştırmalar, herbisitlerin MK gelişiminde rol oynayabileceğini ve bu kimyasallara maruziyetin artan kanser vakalarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, herbisitlerin MK üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için, maruziyetin dozu, süresi ve yolu göz önünde bulundurularak daha fazla ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu alandaki bilimsel araştırmalar, çevresel faktörlerin kanser riskini nasıl artırabileceğini ve bu risklerin nasıl azaltılabileceğini anlamamıza yardımcı olacak,

böylece halk sağığı önlemleri ve tarım uygulamaları için daha etkili stratejiler geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKÇA

Abudayyak, M., Ozden, S., Alpertunga, B., & Ozhan, G. (2014). Effects of bentazone on lipid peroxidation and antioxidant systems in human erythrocytes in vitro. *Drug and chemical toxicology*, 37(4), 410–414. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.870193>

Adamczuk, G., Humeniuk, E., Adamczuk, K., Grabarska, A., & Dudka, J. (2022). 2,4-Dinitrophenol as an Uncoupler Augments the Anthracyclines Toxicity against Prostate Cancer Cells. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(21), 7227. <https://doi.org/10.3390/molecules27217227>

Arici, M., Abudayyak, M., Boran, T., & Özhan, G. (2020). Does pendimethalin develop in pancreatic cancer induced inflammation?. *Chemosphere*, 252, 126644. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126644>

Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (AU APVMA) (2003) Evaluation of the new active TEPRALOXYDIM in the product Aramo Herbicide, Australia

Bae, I., Fan, S., Meng, Q., Rih, J. K., Kim, H. J., Kang, H. J., Xu, J., Goldberg, I. D., Jaiswal, A. K., & Rosen, E. M. (2004). BRCA1 induces antioxidant gene expression and resistance to oxidative stress. *Cancer research*, 64(21), 7893–7909. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1119>

Benbrook C. M. (2016). Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environmental sciences Europe*, 28(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>

Boffetta, P., Ciocan, C., Zunarelli, C., & Pira, E. (2021). Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma: an updated meta-analysis. *La Medicina del lavoro*, 112(3), 194–199. <https://doi.org/10.23749/mdl.v112i3.11123>

Burns, C., Bodner, K., Swaen, G., Collins, J., Beard, K., & Lee, M. (2011). Cancer incidence of 2,4-D production workers. *International journal of environmental research and public health*, 8(9), 3579–3590. <https://doi.org/10.3390/ijerph8093579>

California Environmental Protection Agency, Medical Toxicology and Worker Health and Safety Branches, Department of Pesticide Regulation (1994) Diquat Dibromide Risk Characterization Document.

Cardona, B., & Rudel, R. A. (2020). US EPA's regulatory pesticide evaluations need clearer guidelines for considering mammary gland tumors and other mammary gland effects. *Molecular and cellular endocrinology*, 518, 110927. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110927>

Casarett & Doulls, (2017). *Essentials Of Toxicology Third Edition* Lange. Ankara Nobel Tıp Kitapevi, 341-343.

Courant, F., Bougras-Cartron, G., Abadie, C., Frenel, J. S., & Cartron, P. F. (2022). Modulation of DNA Methylation/Demethylation Reactions Induced by Nutraceuticals and Pollutants of Exposome Can Promote a C > T Mutation in the Breast Cancer Predisposing Gene PALB2. *Epigenomes*, 6(4), 32. <https://doi.org/10.3390/epigenomes6040032>

Çeliksöz, M., Ulus, B., Öztaş, E., & Özhan, G. (2017). Diclofop-methyl: A phenoxy propionate herbicide with multiple

toxic effects in mouse embryo fibroblast (NIH/3T3) cell line. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 992-997. doi: 10.12991/mpj.2017.26

de Moura, N. A., Grassi, T. F., Rodrigues, M. A. M., & Barbisan, L. F. (2010). Potential effects of the herbicide Diuron on mammary and urinary bladder two-stage carcinogenesis in a female Swiss mouse model. *Archives of toxicology*, 84, 165-173.

Eldridge, J. C., Wetzel, L. T., Stevens, J. T., & Simpkins, J. W. (1999). The mammary tumor response in triazine-treated female rats: a threshold-mediated interaction with strain and species-specific reproductive senescence. *Steroids*, 64(9), 672–678. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(99\)00051-3](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(99)00051-3)

Engel, L. S., Hill, D. A., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Pierce, J., Samanic, C., Sandler, D. P., Blair, A., & Alavanja, M. C. (2005). Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *American journal of epidemiology*, 161(2), 121–135. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi022>

Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Gondo, S., Okabe, T., Nomura, M., Hayes, T. B., Takayanagi, R., & Nawata, H. (2007). Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochemical and biophysical research communications*, 355(4), 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.02.062>

Ferro, R., Parvathaneni, A., Patel, S., & Cheriya, P. (2012). Pesticides and breast cancer. *Advances in Breast Cancer Research*, 1(03), 30-35.

Florian, C. P., Mansfield, S. R., & Schroeder, J. R. (2016). Differences in GPR30 Regulation by Chlorotriazine Herbicides in Human Breast Cells. *Biochemistry research international*, 2016, 2984081. <https://doi.org/10.1155/2016/2984081>

Franke, A. A., Li, X., Shvetsov, Y. B., & Lai, J. F. (2021). Pilot study on the urinary excretion of the glyphosate metabolite aminomethylphosphonic acid and breast cancer risk: The Multiethnic Cohort study. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 277, 116848. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116848>

Giglio, A., & Vommaro, M. L. (2022). Dinitroaniline herbicides: a comprehensive review of toxicity and side effects on animal non-target organisms. *Environmental science and pollution research international*, 29(51), 76687–76711. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-23169-4>

Glover, F., Eisenberg, M., Del Giudice, F., Belladelli, F., Ha, A., Scott, M., & Filson, C. (2024). Exposure to the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and prostate cancer among U.S. adult men. *World journal of urology*, 42(1), 611. <https://doi.org/10.1007/s00345-024-05336-z>

Han, Y. H., Kim, S. W., Kim, S. H., Kim, S. Z., & Park, W. H. (2008). 2,4-dinitrophenol induces G1 phase arrest and apoptosis in human pulmonary adenocarcinoma Calu-6 cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 22(3), 659–670. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.12.005>

Hayes, T. B., Anderson, L. L., Beasley, V. R., de Solla, S. R., Iguchi, T., Ingraham, H., Kestemont, P., Kniewald, J., Kniewald, Z., Langlois, V. S., Luque, E. H., McCoy, K. A., Muñoz-de-Toro, M., Oka, T., Oliveira, C. A., Orton, F., Ruby, S., Suzawa, M., Tavera-

Mendoza, L. E., Trudeau, V. L., ... Willingham, E. (2011). Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: consistent effects across vertebrate classes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 127(1-2), 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.03.015>

Health Canada (2021) Guidelines for Canadian Drinking Water Quality Diquat Guideline Technical Document.

Herrmann, K. M., & Weaver, L. M. (1999). THE SHIKIMATE PATHWAY. *Annual review of plant physiology and plant molecular biology*, 50, 473–503. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.50.1.473>

Hou, L., Lee, W. J., Rusiecki, J., Hoppin, J. A., Blair, A., Bonner, M. R., Lubin, J. H., Samanic, C., Sandler, D. P., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. (2006). Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 17(3), 302–307. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000201398.82658.50>

Huovinen, M., Loikkanen, J., Naarala, J., & Vähäkangas, K. (2015). Toxicity of diuron in human cancer cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 29(7), 1577–1586. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.013>

Huțanu, C. A., Zaharia, M., & Pintilie, O. (2013). Quenching of tryptophan fluorescence in the presence of 2,4-DNP, 2,6-DNP, 2,4-DNA and DNOC and their mechanism of toxicity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(2), 2266–2280. <https://doi.org/10.3390/molecules18022266>

Iyer P (2002) Evidence on the developmental and reproductive toxicity of Diuron reproductive and cancer hazard assessment section. Office of environmental health hazard assessment. California Environmental Protection Agency. Draft. pp 1–106

Kang, D., Park, S. K., Beane-Freeman, L., Lynch, C. F., Knott, C. E., Sandler, D. P., Hoppin, J. A., Dosemeci, M., Coble, J., Lubin, J., Blair, A., & Alavanja, M. (2008). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environmental research*, 107(2), 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.01.010>

Kang, H. J., Hong, Y. B., Yi, Y. W., Cho, C. H., Wang, A., & Bae, I. (2013). Correlations between BRCA1 defect and environmental factors in the risk of breast cancer. *The Journal of toxicological sciences*, 38(3), 355–361. <https://doi.org/10.2131/jts.38.355>

Kass, L., Gomez, A. L., & Altamirano, G. A. (2020). Relationship between agrochemical compounds and mammary gland development and breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 508, 110789. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110789>

Koutros, S., Silverman, D. T., Alavanja, M. C., Andreotti, G., Lerro, C. C., Heltshe, S., Lynch, C. F., Sandler, D. P., Blair, A., & Beane Freeman, L. E. (2016). Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. *International journal of epidemiology*, 45(3), 792–805. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv195>

Kucka, M., Pogrmic-Majkic, K., Fa, S., Stojilkovic, S. S., & Kovacevic, R. (2012). Atrazine acts as an endocrine disrupter by inhibiting cAMP-specific phosphodiesterase-4. *Toxicology and*

applied pharmacology, 265(1), 19–26.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.09.019>

Lee, H., An, G., Lim, W., & Song, G. (2022). Pendimethalin exposure induces bovine mammary epithelial cell death through excessive ROS production and alterations in the PI3K and MAPK signaling pathways. *Pesticide biochemistry and physiology*, 188, 105254. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2022.105254>

Leithe, E., Kjenseth, A., Bruun, J., Sirnes, S., & Rivedal, E. (2010). Inhibition of connexin 43 gap junction channels by the endocrine disruptor ioxynil. *Toxicology and applied pharmacology*, 247(1), 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.05.006>

Lerro, C. C., Beane Freeman, L. E., DellaValle, C. T., Andreotti, G., Hofmann, J. N., Koutros, S., Parks, C. G., Shrestha, S., Alavanja, M. C. R., Blair, A., Lubin, J. H., Sandler, D. P., & Ward, M. H. (2021). Pesticide exposure and incident thyroid cancer among male pesticide applicators in agricultural health study. *Environment international*, 146, 106187.

Lerro, C. C., Hofmann, J. N., Andreotti, G., Koutros, S., Parks, C. G., Blair, A., Albert, P. S., Lubin, J. H., Sandler, D. P., & Beane Freeman, L. E. (2020). Dicamba use and cancer incidence in the agricultural health study: an updated analysis. *International journal of epidemiology*, 49(4), 1326–1337. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa066>

Mahajan, R., Blair, A., Coble, J., Lynch, C. F., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. (2007). Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *International journal of cancer*, 121(8), 1799–1805. <https://doi.org/10.1002/ijc.22836>

Marouani, N., Tebourbi, O., Cherif, D., Hallegue, D., Yacoubi, M. T., Sakly, M., Benkhalifa, M., & Ben Rhouma, K. (2017). Effects of oral administration of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on reproductive parameters in male Wistar rats. *Environmental science and pollution research international*, 24(1), 519–526. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7656-3>

Martins, R. X., Carvalho, M., Maia, M. E., Flor, B., Souza, T., Rocha, T. L., Félix, L. M., & Farias, D. (2024). 2,4-D Herbicide-Induced Hepatotoxicity: Unveiling Disrupted Liver Functions and Associated Biomarkers. *Toxics*, 12(1), 35. <https://doi.org/10.3390/toxics12010035>

McElroy, J. A., Gangnon, R. E., Newcomb, P. A., Kanarek, M. S., Anderson, H. A., Brook, J. V., Trentham-Dietz, A., & Remington, P. L. (2007). Risk of breast cancer for women living in rural areas from adult exposure to atrazine from well water in Wisconsin. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 17(2), 207–214. <https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500511>

Mesnager, R., Omriouate, H., & Antoniou, M. N. (2023). Comparison of transcriptome alterations induced by pendimethalin or its commercial formulation Stomp Aqua in human MCF-7, MCF-10 A and MCF-12 A mammary epithelial cells. *BMC research notes*, 16(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06327-w>

Mink, P. J., Mandel, J. S., Scurman, B. K., & Lundin, J. I. (2012). Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 63(3), 440–452. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.05.012>

Muñoz, J. P., Araya-Osorio, R., Mera-Adasme, R., & Calaf, G. M. (2023). Glyphosate mimics 17 β -estradiol effects promoting estrogen receptor alpha activity in breast cancer cells. *Chemosphere*, 313, 137201. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137201>

Ore, A., & Olayinka, E. T. (2017). Fluazifop- p-butyl, an aryloxyphenoxypropionate herbicide, diminishes renal and hepatic functions and triggers testicular oxidative stress in orally exposed rats. *Toxicology and industrial health*, 33(5), 406–415. <https://doi.org/10.1177/0748233716657763>

Panis, C., & Lemos, B. (2024). Pesticide exposure and increased breast cancer risk in women population studies. *The Science of the total environment*, 933, 172988. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172988>

Panis, C., Candiottto, L. Z. P., Gaboardi, S. C., Gurzenda, S., Cruz, J., Castro, M., & Lemos, B. (2022). Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. *Environment international*, 165, 107321. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107321>

Panis, C., Candiottto, L. Z. P., Gaboardi, S. C., Teixeira, G. T., Alves, F. M., da Silva, J. C., Scandolara, T. B., Rech, D., Gurzenda, S., Ponmattam, J., Ohm, J., Castro, M. C., & Lemos, B. (2024). Exposure to Pesticides and Breast Cancer in an Agricultural Region in Brazil. *Environmental science & technology*, 58(24), 10470–10481. <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c08695>

Park, S. K., Kang, D., Beane-Freeman, L., Blair, A., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Knott, C., Gwak, J., & Alavanja, M. (2009). Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study: prospective cohort study. *International*

journal of occupational and environmental health, 15(3), 274–281.
<https://doi.org/10.1179/oeh.2009.15.3.274>

Peillex, C., & Pelletier, M. (2020). The impact and toxicity of glyphosate and glyphosate-based herbicides on health and immunity. *Journal of immunotoxicology*, 17(1), 163–174.
<https://doi.org/10.1080/1547691X.2020.1804492>

Saghir, S. A., Charles, G. D., Bartels, M. J., Kan, L. H., Dryzga, M. D., Brzak, K. A., & Clark, A. J. (2008). Mechanism of trifluralin-induced thyroid tumors in rats. *Toxicology letters*, 180(1), 38-45.

Samanic, C., Rusiecki, J., Dosemeci, M., Hou, L., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lubin, J., Blair, A., & Alavanja, M. C. (2006). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural health study. *Environmental health perspectives*, 114(10), 1521–1526. <https://doi.org/10.1289/ehp.9204>

Sasikala, S., Minu Jenifer, M., Velavan, K., Sakthivel, M., Sivasamy, R., & Fenwick Antony, E. R. (2023). Predicting the relationship between pesticide genotoxicity and breast cancer risk in South Indian women in in vitro and in vivo experiments. *Scientific reports*, 13(1), 9712. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35552-3>

Schluter, H. M., Bariami, H., & Park, H. L. (2024). Potential Role of Glyphosate, Glyphosate-Based Herbicides, and AMPA in Breast Cancer Development: A Review of Human and Human Cell-Based Studies. *International journal of environmental research and public health*, 21(8), 1087. <https://doi.org/10.3390/ijerph21081087>

Smith, A. M., Smith, M. T., La Merrill, M. A., Liaw, J., & Steinmaus, C. (2017). 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and

risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels. *Annals of epidemiology*, 27(4), 281–289.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.03.003>

Sun, H., Shao, W., Liu, H., & Jiang, Z. (2018). Exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induced PPAR β -dependent disruption of glucose metabolism in HepG2 cells. *Environmental science and pollution research international*, 25(17), 17050–17057. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1921-6>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Thistle, H. (2014a). Scoping/Screening Level Risk Assessment on Fluazifop-P-butyl FINAL REPORT.

Thistle, H. (2014b). Scoping/Screening Level Risk Assessment on Clethodim: Final Report

Ulus, B., Çeliksöz, M., & Özhan, G. (2017). Cytotoxicity and genotoxicity of fenoxaprop-p-ethyl and fluzifob-p-butyl herbicides. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 47(1), 5-8.

United States Environmental Protection Agency (US EPA) [(accessed on 23 April 2023)], Glyphosate. Available online: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/glyphosate>

United States Environmental Protection Agency (US EPA) Ocspp, (2018). Atrazine. Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review

United States Environmental Protection Agency (US EPA) (1996) (Registration Eligibility Decision (RED) Trifluralin. Apr, 1996. EPA 738-R-95-040.

United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2005a) Reregistration eligibility decision for 2,4-D EPA 738-R-05-002

United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2005c) - Pesticides - Fact Sheet for Pinoxaden

United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2017a) Pesticides industry sales and usage: 2008–2012 market estimates. US Environmental Protection Agency

United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2017b). Revised Glyphosate Issue Paper: Evaluation of Carcinogenic Potential.

United States Environmental Protection Agency (US EPA), (2005b). Reregistration Eligibility Decision (RED): Sethoxydim. In: Agency USEP, ed.

United States Environmental Protection Agency (US EPA), (2014). Clethodim. Preliminary Risk Assessment for Registration Review.

Ünal, F., Yüzbaşıoğlu, D., Yilmaz, S., Akinci, N., & Aksoy, H. (2011). Genotoxic effects of chlorophenoxy herbicide diclofop-methyl in mice in vivo and in human lymphocytes in vitro. *Drug and chemical toxicology*, 34(4), 390–395. <https://doi.org/10.3109/01480545.2010.538695>

Wang, M., Chen, J., Zhao, S., Zheng, J., He, K., Liu, W., Zhao, W., Li, J., Wang, K., Wang, Y., Liu, J., & Zhao, L. (2023). Atrazine promotes breast cancer development by suppressing immune function and upregulating MMP expression. *Ecotoxicology and environmental safety*, 253, 114691. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114691>

Werder, E. J., Engel, L. S., Satagopan, J., Blair, A., Koutros, S., Lerro, C. C., Alavanja, M. C., Sandler, D. P., & Beane Freeman, L. E. (2020). Herbicide, fumigant, and fungicide use and breast cancer risk among farmers' wives. *Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, 4(3), e097. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000097>

Yu, G., Wang, J., Jian, T., Shi, L., Zhao, L., Li, Y., Gao, Y., Kan, B., & Jian, X. (2022). Case series: Diquat poisoning with acute kidney failure, myocardial damage, and rhabdomyolysis. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.991587>.

Zhang, J., Gao, B., Wang, J., Wang, X., Ren, Q., Chen, J., , Q., & Xing, B. (2016). Chronic Exposure to Diquat Causes Reproductive Toxicity in Female Mice. *PLoS ONE*, 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147075>.

Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019). Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutation research. Reviews in mutation research*, 781, 186–206. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>

BÖLÜM IV

Katyon-Klorür-Kotransporterlar (Kkc)' Nin Yapısı, Fonksiyonları ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü

Sebahattin KARABULUT¹
Mustafa ERGÜL²

1. GİRİŞ

Katyon-klorür kotransporterları (KKC), merkezi sinir sistemi (MSS) dâhil olmak üzere birçok dokuda iyon dengesi ve hücrel homeostazı sağlamak için kritik rol oynayan membran proteinleridir. KKC'ler sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve klorür (Cl^-) gibi iyonların hücre zarından taşınmasını sağlayan transport proteinleri olup, bu sayede nöronal aktivitenin düzenlenmesine katkıda

¹ Anestezi Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas/TÜRKİYE, sbkarabulut@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3261-4125

² Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas /TÜRKİYE m.ergul@yahoo.com.tr ORCID No: 0000-0003-4303-2996

bulunmaktadırlar. MSS’de yer alan **Na⁺-K⁺-2Cl⁻ kotransporterları (NKCC1 ve NKCC2)** ve **K⁺-Cl⁻ kotransporterları (KCC1-4)**, özellikle sinaptik aktivite ve inhibitör sinyalizasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu transport proteinleri, embriyonik gelişimden yetişkinlik dönemine kadar değişen bir ekspresyon paternine sahiptirler. NKCC1 erken gelişim döneminde yüksek ekspresyon gösterirken, KCC2 postnatal dönemde artan ekspresyon düzeyleriyle ilişkilidir. Bu gelişimsel değişim, normalde erişkin MSS’de ana inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın eksitator karakterinden inhibitör bir karakterine dönüşümünü sağlayarak sinaptik plastisitede önemli bir rol oynamaktadır.

KKC'lerin nörolojik hastalıklardaki rollerine ilişkin artan kanıtlar bu transport proteinlerinin disfonksiyonlarının epilepsi, Alzheimer, Parkinson, Huntington, otizm spektrum bozuklukları (OSB), şizofreni ve kronik ağrı gibi hastalıkların patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bölümde, KKC'lerin fizyolojik işlevleri ve bazı nörodejeneratif hastalıklardaki rolü ve ele alınacaktır.

2. Katyon-Klorür Kotansporterların Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

2.1. Yapısal Özellikler

KKC ailesi SLC12 geni tarafından kodlanan, yüksek derecede korunmuş transmembran proteinlerden oluşmaktadır. KKC proteinleri yaklaşık 1000-1300 amino asit uzunluğuna ve 120-200 kDa'lık moleküler ağırlığa sahip glikoproteinlerdir. Her bir transporter, zarı baştanbaşa kat eden yaklaşık 12 transmembran segmenti içermekte olup bu segmentler iyon taşınmasında önemli rol

oynamaktadır. NKCC1 ve NKCC2, Na^+ ve K^+ iyonlarının yanı sıra iki Cl^- iyonunu hücre içine taşıırken, KCC1-4 genellikle K^+ ve Cl^- iyonlarının hücre dışına taşınmasını sağlamaktadır. Bu çift yönlü membran iyon transportu, hücresel hacmin düzenlenmesi ve iyon homeostazı için kritik önem taşımaktadır.

KKC'lerin N-terminal ve C-terminal bölgeleri arasındaki düzenleyici etkileşimler, bu transport proteinlerinin aktivitelerinin regülasyonunda ön plana çıkmaktadır. N-terminal bölgesi, transporterların aktivasyonunu ve fonksiyonunu düzenleyen fosforilasyon ve defosforilasyon mekanizmalarına ev sahipliği yapmaktadır. C-terminal ise genellikle transport proteinin hücre zarına lokalizasyonunu ve stabilitesini etkileyen çeşitli protein-protein etkileşimleri için bir platform sağlamaktadır.

2.2. Fonksiyonel Modifikasyonlar

Çok sayıda kanıt farklı nöron tipleri arasındaki fenotipik çeşitliliğin altında yatan en önemli faktörlerden birinin, KKC ekspresyon kalıplarının hücreye özgü olmasına dayandığını göstermektedir. Ayrıca, KKC'lerin aktivitesi çeşitli post-translasyonel modifikasyonlarla düzenlenmektedir. Alternatif ekleme mekanizması ile oluşan alternatif transkriptler proteomun çeşitliliğini büyük ölçüde artırmaktadır. Böylelikle farklı ekspresyon paternlerine sahip transport proteinleri yapısal olarak farklı fosforilasyon bölgelerine sahip olabilirler; öyle ki fosforilasyon ve defosforilasyon süreçleri bu transporterların aktivasyonunu veya inhibisyonunu kontrol eden ana mekanizmalardan biri olarak göze çarpmaktadır. Bunlardan WNK-SPAK/OSR1 kinaz yolu, KCC'lerin fosforilasyonu üzerinde doğrudan etkili olup transporter fonksiyonunu modüle etmektedir.

KCC2 fosforilasyon yoluyla genellikle inhibe edilmektedir. Özellikle Thr906 ve Thr1007 bölgelerindeki fosforilasyon, KCC2'nin aktivitesini baskılamakta ve klorür transportunu azaltmaktadır. Öte yandan, Ser940 bölgesindeki fosforilasyon, KCC2'nin aktivitesini artırarak transporterin hücre zarındaki stabilitesini sağlamaktadır.

2.3. Gelişimsel Ekspresyon Paternleri

Beyin matürasyonu sırasında, klorür iyonlarının nöronal hücre zarları boyunca taşınmasındaki değişiklikler nöronal aktivasyonda GABA sinyalizasyonunu uyarıcıdan inhibitöre kademeli olarak değiştirecek şekilde hareket etmektedir. Bu süreç boyunca KCC'lerin ekspresyon seviyeleri önemli değişiklikler göstermektedir. NKCC1, özellikle erken gelişim dönemlerinde yaygın olarak ifade edilmekte ve hücre içi klorür konsantrasyonunu artırmaktadır. Bu durum, GABA'nin eksitatör etkisini desteklemekte ve erken nöronal gelişimde kritik bir rol oynamaktadır. Öte yandan, KCC2 gelişim sürecinde giderek artan bir ekspresyon sergileyerek klorürün hücre dışına taşınmasına katkı sağlamaktadır. Bu durum, hücre içi klorür seviyesini düşürerek GABA'nin inhibitör etkisini sağlamakta ve erişkin dönemdeki sinaptik inhibisyonun temelini oluşturmaktadır.

Çok sayıda çalışma NKCC1'in hücre çoğalmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Örneğin, NKCC1'in embriyonik ventriküler bölgelerdeki yüksek düzeydeki ifadesi nöronal çoğalma sürecinde bir rolü olduğuna işaret etmektedir. NKCC1 ayrıca iç kulakta da ekprese edilmektedir; öyle ki bu bölgedeki NKCC1 eksikliği endolenf üretiminde bir eksikliğe ve dolayısıyla sağırlığa yol açmaktadır. Ayrıca, KCC3 ve KCC4 geninin nakavt edildiği

farelerde de benzer etkiler gözlemlenmiştir. NKCC1'nin dorsal kök ganglion (DRG) hücrelerinde ve koku reseptör nöronlarında da ifade edildiği gösterilmiştir.

2.5. Fonksiyonel Regülasyon ve İyon Homeostazi

Hücre içi ve hücre dışı sıvılar çok sayıda inorganik iyon içermekte olup, normal hücreler iyonları hücre zarı boyunca taşıyarak hücre hacmini düzenlemektedir. Hücre dışı sıvının fiziksel veya kimyasal özellikleri bozulduğunda (hücre hacmini değiştirebilecek ozmotik basınçtaki değişikliklerde olduğu gibi) çoğu hücre bu sorunun üstesinden gelmek için özel zar kanallarını kullanmaktadır. Bu membran tranporterlerinin aktiviteleriyle bozulan hücre ortamının geri kazanılması sağlanmaktadır. KKC'ler bu tür koşullarda iyon homeostazını koruyarak hücre hacminin düzenlenmesinde kritik rollere sahiptirler. Örneğin hipotonik stres veya hücresel şişme durumlarında KCC2 aktivitesi artmakta ve hücre içindeki Cl^- iyonları hücre dışına atılarak hücre hacim küçültülmektedir. Bu süreç, regülatif hacim azaltma (RVD) olarak adlandırılır ve hücresel stres koşullarında hayati bir koruma mekanizmasıdır. Benzer şekilde, NKCC1 hipertonic stres veya hücre küçülmesi durumunda aktivasyonu artırarak hücre içi klorür birikimini sağlamakta ve hücre hacmini artırmaktadır. Bu mekanizmalar, özellikle beyin ödemi ve travmatik beyin hasarlarında önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, NKCC1'in artmış aktivitesi, hücresel şişmeyi artırarak beyin ödemi şiddetlendirebilmektedir.

3. Nöronal Aktivite ve GABAergik İnhibisyon Üzerine Etkiler

3.1. GABA ve Glisin Reseptörleri

Beyindeki baskın nörotransmisyon modeli, sinirsel uyarıyı getiren presinaptik nöronların postsinaptik nöronlardaki reseptörlere bağlanan nörotransmitterleri sinaptik aralığa serbest bırakarak düzenlendiği kimyasal sinapslarda meydana gelmektedir. Postsinaptik reseptörlerin önemli bir kısmı, monovalent (Na^+ , K^+ ve Cl^-) veya divalent (Ca^{2+}) iyonların postsinaptik nöronlara girip çıkmasına izin veren iyon kanallarıdır. Herhangi belirli bir iyonun zardaki akış yönü elektrokimyasal gradyan tarafından belirlenirken, membran boyunca iyon konsantrasyonlarında oluşan fark bir membran potansiyeli ile sonuçlanmaktadır. Yetişkin beyinde, Na^+ ve Ca^{2+} gibi katyonlara geçirgen iyon kanallarının açılmasıyla bu iyonların hücreye girmeleri membran potansiyelini eşik potansiyeline (depolarizasyon) doğru yönlendirirken, Cl^- iyon konsantrasyonunun hücre içinde artması hücreyi hiperpolarize ederek zar potansiyelinin eşik potansiyelinden daha da uzaklaşmasına ve nöronda bir aksiyon potansiyeli ateşleme şansının azalmasına yol açmaktadır.

MSS’de GABA ve glisin reseptörleri inhibitör postsinaptik potansiyellerin oluşturulmasında anahtar rol oynamaktadır. Bu reseptörler ligand kapılı Cl^- kanalları olup, hücre içi klorür seviyesindeki değişikliklere duyarlıdır. Bu reseptörler aktive edildiğinde, hücre içi Cl^- ’nin elektrokimyasal potansiyeline bağlı olarak Cl^- ’nin içeri veya dışarı akışına neden olmaktadır. Bu Cl^- akımları inhibe edici ya da bazen uyarıcı yanıtlar verebilmektedirler. Hücre içi Cl^- konsantrasyonunun hücre dışı konsantrasyonuna göre daha düşük olduğu olgun beyindeki nöronlarda, GABA’nın GABA-

A reseptörlerine bağlanması, postsinaptik nörona klorür iyonlarının akışıyla sonuçlanmakta ve onu hiperpolarize etmektedir.

GABAerjik sinyaller, yetişkin beyindeki birincil inhibe edici ileticiler olup, gelişen beyindeki nöral devrelerin birleştirilmesinin koordinasyonunun önemli bir parçasıdır. GABA, gelişen beyinde aktif olan birincil nörotransmitterdir ve nöral progenitör hücrelerin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. GABAerjik sinyalleme, epilepsi, şizofreni, Down sendromu (DS) ve otizm spektrum bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli nörolojik ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. KCC'ler, hücre içi klorür konsantrasyonunu düzenleyerek, bu reseptörlerin hiperpolarize edici etkisini kontrol etmektedir. Örneğin, KCC2'nin aktivitesi, hücre içi Cl^- seviyesini düşük tutarak GABA aracılı hiperpolarizasyonu artırmaktadır. Diğer taraftan, NKCC1 ve KCC2 arasındaki denge nöronal aktivitenin ve inhibitör sinalizasyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Gelişimsel olarak, NKCC1'in yüksek aktivitesi klorür iyonlarının hücre içinde birikmesine ve GABA'nın eksitatör bir etki göstermesine neden olurken, KCC2 ifadesinin postnatal dönemde artışı, Cl^- iyonlarının hücre dışına taşınmasını sağlayarak GABA'nın inhibitör etkisini ortaya çıkarmaktadır.

3.2. Klorür Homeostazı ve Sinaptik Plastisite

Klorür homeostazı, nöronal membran potansiyelinin korunmasında ve sinaptik plastisitenin regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Nöronal klorür homeostazı esas olarak KCC2 ve NKCC1 tarafından, Cl^- iyonlarının sırasıyla hücreden dışarı ve hücreye içeri aktarılmasıyla sürdürülmektedir. Hücreler sitozolde yüksek bir K^+ iyonu konsantrasyonuna sahip olduğundan, KCC2

hücre içinde düşük bir Cl^- 'yi korumak için klorür iyonunu K^+ iyonu ile birlikte konsantrasyon gradyanına karşı taşıyabilmektedir. Benzer şekilde NKCC1 , K^+ ve Cl^- iyonlarını hücre içine taşımak için Na^+ 'nın elektrokimyasal gradyanını kullanmaktadır. KCC2 'nin düşük ekspresyonu veya aktivite kaybı, klorür homeostazının bozulmasına ve buna bağlı olarak eksitatör GABA etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu durum, epilepsi gibi nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir faktör olarak göze çarpmaktadır.

Sinaptik plastisite öğrenme ve hafıza süreçleri için kritik bir rol oynamaktadır ve KCC 'lerin bu süreçteki fonksiyonu giderek daha fazla ilgi görmektedir. KCC2 'nin aktivitesindeki değişiklikler, sinaptik bağlantıların gücünü ve dinamiklerini etkileyebilmektedir. Örneğin, KCC2 'nin aktivitesinin azalması nöronal membranın eksitasyonunu bozarak sinaptik plastisiteyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

4. KCC ve Nörolojik Hastalıklar

Epilepsi, migren ve kronik ağrı gibi hastalıklarda iyon kanallarındaki çok sayıda genetik defektin (kanalopatiler) nöronal sinyallemede ciddi işlev bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Son zamanlarda KCC 'nin MSS hastalıklarının gelişiminde merkezi bir rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Zarlarda iyon taşınımının bozulması nöronal uyarılabilirliğin değişmesine ve inhibitör sinyalleşmenin zayıflamasına yol açarak, epilepsi, otizm, şizofreni, kronik ağrı gibi birçok nörolojik bozukluğun temelinde yer almaktadır.

4.1. Epilepsi

Epilepsi, beyin fonksiyonlarının ani ve anormal nöronal aktivite ile kesintiye uğradığı kronik bir nörolojik hastalıktır. Epileptik nöbetler, nöronların aşırı ve senkronize deşarjları sonucu oluşur ve bu durum klinik olarak bilinç kaybı, kas spazmları veya davranışsal değişikliklerle ortaya çıkmaktadır. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen epilepsi, birçok alt tipi olan heterojen bir hastalık spektrumudur. Bu alt tiplerin patofizyolojisi karmaşık olup, birçok genetik, çevresel ve yapısal faktörle ilişkili olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, KKC'lerin, özellikle de NKCC1 ve KCC2'nin, epilepsinin gelişiminde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

Beyinde NKCC1 ve KCC2, hücrel klorür homeostazının sağlanmasında anahtar rol oynayan iki önemli katyon-klorür kotransporterıdır. Daha önce de belirtildiği üzere, NKCC1 hücre içine Na^+ , K^+ ve Cl^- taşırken, KCC2 hücre dışına K^+ ve Cl^- taşımaktadır. Bu iki transporter arasındaki denge, hücre içi klorür konsantrasyonunu düzenlemekte ve GABAerjik inhibisyonun sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Epilepsi patofizyolojisinde bu transporterların disfonksiyonunun nöronal klorür homeostazını bozduğu gösterilmiştir. Normal koşullarda, KCC2 hücre içi klorür seviyesini düşük tutarak, GABA'nin hiperpolarize edici ve inhibitör etkisini sağlamaktayken, epilepsi hastalarında KCC2 ekspresyonunun azalması ve/veya NKCC1 aktivitesinin artması, hücre içi klorür birikimine yol açmaktadır. Bu durum, GABA'nin inhibitör yerine eksitatör etki göstermesine yol açarak ve nöronal eksitabilitayı artırarak epileptik nöbetlerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Ayrıca, epilepsi patofizyolojisinde nöroinflamasyon, KKC disfonksiyonunun önemli bir tetikleyicisi

olarak görülmektedir. TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinler, KCC2 ekspresyonunu baskılayabilir ve NKCC1 aktivitesini artırabilir, bu da nöronal eksitabilitenin artmasına ve nöbetlerin tetiklenmesine katkıda bulunmaktadır.

Epilepside KKC disfonksiyonunun etkileri özellikle gelişimsel dönemde belirgin hale gelmektedir. Matürasyon sürecinde GABA'nin eksitator etkisi prenatal dönemde baskın olup NKCC1 aktivitesinin yüksek olması ile ilişkilidir. Bu süreç, doğum sonrası dönemde KCC2 ekspresyonunun artması ve NKCC1'in azalması ile yer değiştirirken, GABA'nın inhibitör etkisi ortaya çıkmaktadır. Ancak, gelişimsel epilepsi vakalarında, bu geçiş süreci bozulup GABA'nin eksitator etkisi devam edebilmektedir. Bu durum, infantil spazmlar ve Dravet sendromu gibi çocukluk çağı epilepsilerinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, epilepsi hastalarında KCC2'nin fosforilasyon durumunda değişiklikler olduğu ve bu durumun nöbet sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Epilepsi tedavisinde, KKC'nin farmakolojik olarak hedeflenmesi giderek daha fazla ilgi görmektedir. Özellikle NKCC1 inhibitörleri, hücre içi klorür konsantrasyonunu düşürerek GABA'nın inhibitör etkisini yeniden sağlama potansiyeline sahiptir. Örneğin Bumetanid, NKCC1'i inhibe eden bir diüretik, çocukluk çağında görülen refrakter epilepsi vakalarında umut vaat eden sonuçlar vermiştir. Bumetanid'in etkinliği, özellikle yenidoğan epilepsilerinde belirgin sonuçlara yol açmıştır. Bu dönemde NKCC1'in aktivitesi yüksek olup GABA'nin eksitator etkisi devam etmektedir. Dolayısıyla Bumetanid tedavisi, klorür taşınımını inhibe ederek nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azaltabilmektedir. Ancak, bumetanid'in diüretik etkileri nedeniyle yan etkileri olduğu unutulmamalıdır.

4.2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, bellek kaybı ve kognitif işlevlerde bozulma ile karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalıkta, amiloid beta (A β) plakları ve tau proteinlerinin birikimi, sinaptik fonksiyonun bozulmasına ve nöronal ölümüne yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, KCC2 ekspresyonunun Alzheimer hastalarında belirgin bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. KCC2'nin azalması, hücre içi klorür seviyesinin artmasına ve inhibitör GABA sinyallerinin zayıflamasına neden olmakta, bu da sinaptik eksitabilitiyi artırarak nöronal stres ve hasara yol açabilmektedir.

Alzheimer hastalığında, KCC2'nin post-translasyonel modifikasyonları da önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle fosforilasyon mekanizmaları, KCC2'nin hücre zarındaki lokalizasyonunu ve fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Alzheimer hastalarında artmış WNK-SPAK/OSR1 kinaz aktivitesi, KCC2'nin fosforilasyonunu artırarak transporter fonksiyonunu inhibe etmekte, bu da sinaptik inhibisyonun azalmasına neden olmaktadır. Bu mekanizma, kognitif bozuklukların gelişiminde rol oynayabilecek bir patolojik süreç olarak düşünülmektedir.

4.3. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan ve motor kontrol bozuklukları ile karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır. Titreme, bradikinezi ve rijidite gibi motor semptomlar Parkinson hastalarında ön plana çıkmaktadır. KCC2'nin dopaminerjik nöronlarda downregülasyonunun Parkinson hastalığında kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlardan KCC2'nin azalması nöronal inhibitör sinyallerin zayıflamasına yol açarak motor devrelerde eksitabilitiyi artırmaktadır. Bu durum,

dopamin eksikliğinin neden olduğu motor semptomları daha da kötüleştirebilmektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, KCC2 ekspresyonunu artıran farmakolojik ajanların motor fonksiyonların iyileştirilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin, CLP257 adlı bir KCC2 aktivatörünün dopaminerjik nöronların inhibisyonunu artırarak Parkinson semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.

4.4. Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı, genetik kökenli bir nörodejeneratif hastalık olup istemsiz hareketler, kognitif bozukluklar ve psikiyatrik semptomlarla karakterizedir. Bu hastalıkta, özellikle bazal ganglionlarda görülen geniş nöronal kayıplar ön plandadır. KCC2 ekspresyonunun Huntington hastalığında azaldığı ve bu durumun GABAerjik inhibisyonun bozulmasına yol açtığı bilinmektedir. KCC2'nin azalması, hücre içi klorür konsantrasyonunun artmasına ve dolayısıyla GABA aracılı inhibisyonun eksitasyona dönüşmesine neden olmaktadır. Bu durum hastalarda görülen hiperkinetik hareket bozukluklarının patofizyolojisinde merkezi bir rol oynayabilir. Huntington hastalığına yönelik tedavi stratejileri arasında, KCC2'nin aktivitesini artırmaya yönelik farmakolojik yaklaşımlar yer almaktadır.

4.5. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), motor nöronların progresif kaybıyla ortaya çıkan, kas güçsüzlüğü ve atrofi ile karakterize bir nörolojik hastalıktır. ALS'de, spinal kord motor nöronlarında KCC2 ekspresyonunun azaldığı ve bu durumun sinaptik inhibisyonu zayıflatarak motor nöron eksitabilitesini artırdığı gözlemlenmiştir. ALS hastalarında, KCC2'nin azalması, nöronal hiperaktivite ve

glutamat toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizmalar, motor nöronların dejenerasyonunu hızlandırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir. KCC2 aktivitesini artıran farmakolojik ajanlar, ALS tedavisinde potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir.

4.6. Nöroinflamasyon ve KKC Disfonksiyonu

Nörodejeneratif hastalıkların çoğunda nöroinflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Mikroglia aktivasyonu ve sitokin salınımı, KKC'lerin fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Özellikle TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinler, KCC2 ekspresyonunu azaltarak sinaptik inhibisyonu bozabilir. Bu inflamatuvar yanıt, Alzheimer ve Parkinson hastalığında gözlemlenen sinaptik disfonksiyonun bir parçası olarak düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaila, K., Price, T. J., Payne, J. A., Puskarjov, M., & Voipio, J. (2014). Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 15(10), 637–654. <https://doi.org/10.1038/nrn3819>.

2. Blaesse, P., Airaksinen, M. S., Rivera, C., & Kaila, K. (2009). Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron*, 61(6), 820–838. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.003>.

3. Kahle, K. T., Staley, K. J., Nahed, B. V., Gamba, G., Hebert, S. C., Lifton, R. P., & Mount, D. B. (2008). Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nature clinical practice. Neurology*, 4(9), 490–503. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0883>.

4. Lam, P., Newland, J., Faull, R. L. M., & Kwakowsky, A. (2023). Cation-Chloride Cotransporters KCC2 and NKCC1 as Therapeutic Targets in Neurological and Neuropsychiatric Disorders. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(3), 1344. <https://doi.org/10.3390/molecules28031344>.

5. Hartmann, A. M., & Nothwang, H. G. (2015). Molecular and evolutionary insights into the structural organization of cation chloride cotransporters. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 470. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00470>.

6. Zhao, Y., & Cao, E. (2022). Structural Pharmacology of Cation-Chloride Cotransporters. *Membranes*, 12(12), 1206. <https://doi.org/10.3390/membranes12121206>.

7. Zhang, S., Meor Azlan, N. F., Josiah, S. S., Zhou, J., Zhou, X., Jie, L., Zhang, Y., Dai, C., Liang, D., Li, P., Li, Z., Wang, Z., Wang, Y., Ding, K., Wang, Y., & Zhang, J. (2023). The role of SLC12A family of cation-chloride cotransporters and drug discovery methodologies. *Journal of pharmaceutical analysis*, 13(12), 1471–1495. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.09.002>.

8. Benarroch E. E. (2013). Cation-chloride cotransporters in the nervous system: general features and clinical correlations. *Neurology*, 80(8), 756–763. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318283bb1c>.

9. Ruiz Munevar, M. J., Rizzi, V., Portioli, C., Vidossich, P., Cao, E., Parrinello, M., Cancedda, L., & De Vivo, M. (2024). Cation Chloride Cotransporter NKCC1 Operates through a Rocking-Bundle Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 146(1), 552–566. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c10258>.

10. Toyoda, H., Yamada, J., Ueno, S., Okabe, A., Kato, H., Sato, K., Hashimoto, K., & Fukuda, A. (2005). Differential functional expression of cation-Cl⁻ cotransporter mRNAs (KCC1, KCC2, and NKCC1) in rat trigeminal nervous system. *Brain research. Molecular brain research*, 133(1), 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.09.015>.

11. Gamba G. (2005). Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. *Physiological reviews*, 85(2), 423–493. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2004>.

12. Nabekura, J., Ueno, T., Okabe, A., Furuta, A., Iwaki, T., Shimizu-Okabe, C., Fukuda, A., & Akaike, N. (2002). Reduction of KCC2 expression and GABAA receptor-mediated excitation after in

vivo axonal injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(11), 4412–4417. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-11-04412.2002>.

13. Li, H., Khirug, S., Cai, C., Ludwig, A., Blaesse, P., Kolikova, J., Afzalov, R., Coleman, S. K., Lauri, S., Airaksinen, M. S., Keinänen, K., Khiroug, L., Saarna, M., Kaila, K., & Rivera, C. (2007). KCC2 interacts with the dendritic cytoskeleton to promote spine development. *Neuron*, 56(6), 1019–1033. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.039>.

14. Price, T. J., Cervero, F., & de Koninck, Y. (2005). Role of cation-chloride-cotransporters (CCC) in pain and hyperalgesia. *Current topics in medicinal chemistry*, 5(6), 547–555. <https://doi.org/10.2174/1568026054367629>.

15. Löscher, W., Puskarjov, M., & Kaila, K. (2013). Cation-chloride cotransporters NKCC1 and KCC2 as potential targets for novel antiepileptic and antiepileptogenic treatments. *Neuropharmacology*, 69, 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.045>.

16. Puskarjov, M., Kahle, K. T., Ruusuvuori, E., & Kaila, K. (2014). Pharmacotherapeutic targeting of cation-chloride cotransporters in neonatal seizures. *Epilepsia*, 55(6), 806–818. <https://doi.org/10.1111/epi.12620>.

17. Zhao, Y., Shen, J., Wang, Q., Ruiz Munevar, M. J., Vidossich, P., De Vivo, M., Zhou, M., & Cao, E. (2022). Structure of the human cation-chloride cotransport KCC1 in an outward-open state. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(27), e2109083119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2109083119>.

18. Serranilla, M., & Woodin, M. A. (2022). Striatal Chloride Dysregulation and Impaired GABAergic Signaling Due to Cation-Chloride Cotransporter Dysfunction in Huntington's Disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 817013. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.817013>.

19. Mòdol, L., Mancuso, R., Alé, A., Francos-Quijorna, I., & Navarro, X. (2014). Differential effects on KCC2 expression and spasticity of ALS and traumatic injuries to motoneurons. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00007>.

20. Muñoz, A., Méndez, P., DeFelipe, J., & Alvarez-Leefmans, F. J. (2007). Cation-chloride cotransporters and GABAergic innervation in the human epileptic hippocampus. *Epilepsia*, 48(4), 663–673. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00986.x>.

21. Capsoni, S., Arisi, I., Malerba, F., D'Onofrio, M., Cattaneo, A., & Cherubini, E. (2022). Targeting the Cation-Chloride Co-Transporter NKCC1 to Re-Establish GABAergic Inhibition and an Appropriate Excitatory/Inhibitory Balance in Selective Neuronal Circuits: A Novel Approach for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Brain sciences*, 12(6), 783. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060783>.

22. Portioli, C., Ruiz Munevar, M. J., De Vivo, M., & Cancedda, L. (2021). Cation-coupled chloride cotransporters: chemical insights and disease implications. *Trends in chemistry*, 3(10), 832–849. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2021.05.004>.

BÖLÜM V

Conventional and New Treatment Approaches in Gastric Ulcer

Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ¹

1. Introduction

Peptic ulcer disease, affecting 10% of the global population, is a severe health issue that is defined by disturbance of the gastrointestinal tract's inner lining as a result of stomach acid secretion, or pepsin (Dongardive et al., 2024). It is usually seen in the stomach and proximal duodenum. A peptic ulcer located in the stomach is referred to as a "gastric ulcer" (GU). Due to its prevalence in the digestive tract, GU is a prevalent form of peptic ulcer that distinguishes itself from other ulcer types.

Gastric ulcer (GU) refers to a rupture in the protective lining of the stomach that is more than 5 mm in diameter (Sverden et al.,

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji A.D. , bozkaragoz@agri.edu.tr ORCID: 0000-0001-7187-1557

2019) and reaches the muscle layer of the stomach's epithelium (Majumdar & Looi, 2024). This condition has a substantial impact on the patients' quality of life. In simple terms, it is a rupture or fracture in the inner lining of the gastrointestinal (GI) tract resulting by the secretion of stomach acid or pepsin. (Öztürk Karagöz, 2023). It is a frequently recurring and chronic clinical condition that appears as a gastric mucosal lesion and progresses towards the stomach lining (Pereira Barbosa et al., 2019; Sudi et al., 2021). Prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), infection with *Helicobacter pylori* (Hp), stress (such as burns, shock, or trauma), alcohol consumption, smoking, ischemia, delayed stomach emptying, chronic inflammation caused by external factors, and diet are all factors that can contribute to the development of gastric reflux disease (GU). They include habits. When the stomach is subjected to harmful conditions, it tends to produce more pepsin and acid but less mucus and other protective elements for the gastric mucosa, which damages the epithelium (de Lima et al., 2021). Damage to the mucosal epithelium results in oedema, necrosis of the stomach mucosa, capillary blood congestion, and disarray of the simple columnar epithelium (Prazeres et al., 2019). Various psychosomatic, humoral and vascular disorders have been held responsible for the pathogenesis of GU, and the causal role of Hp infection has been understood in most duodenal ulcers and GU conditions not due to NSAIDs (Ithape et al., 2023).

2. Pathophysiology

Essentially, the pathogenesis of GU involves impairment of mucosal defenses, increased gastric acid secretion, and disruption of epithelial repair mechanisms (Inherent defensive elements such as mucus or prostaglandins that are present in nature (ÜSTÜNDAĞ et

al., 2024). Often, when defensive factors are inadequate compared to aggressive factors, mucosal damage occurs and eventually an ulcer occurs (Yi et al., 2022). The ulcer induces irritation in the neighbouring nerves, resulting in intense pain. Obstruction in the gastrointestinal system can arise from spasm or swelling in the afflicted region. Furthermore, ulcers can also lead to the erosion of significant blood arteries. This may cause bleeding, hematemesis and/or melena (Morsy & El-Sheikh, 2011). Although the number of deaths due to GU has decreased in recent years, there is still a need for studies on this subject, as the quality of life of patients is significantly affected (Wang et al., 2016). People with GU experience stomach pain, nausea, vomiting often accompanied by blood, a feeling of high temperature in the stomach, burning and bloating while eating. GU mucosal defense factors (PGs, mucus, nitric oxide, growth factors and adequate blood flow) and aggressive factors (smoking, stress, trauma, sepsis, hydrochloric acid, pepsin, bile acids, ischemia, hypoxia, alcohol and Hp infection and It occurs due to the imbalance between (NSAID use) (Öztürk Karagöz, 2023). An additional viewpoint states that insufficient mucosal defense, primarily impaired mucus and bicarbonate production, is more important than acid secretion, which is often normal or lower than normal in GU (Ithape et al., 2023). From a rational perspective, we can say that the possible reasons listed above are/may be related to each other in most cases There is no text provided. There is a widespread recognition that reactive oxygen species (ROS) have a crucial function in the development of GU, and it is considered that other factors are directly associated with the generation of ROS (Öztürk Karagöz, 2023).

2.1. Helicobacter pylori (Hp) infection

One of the main causes of chronic peptic ulcers and a risk factor for stomach cancer is an untreated HP infection. Because the medication is not well absorbed by the bacteria that reside in the inner layers of the stomach mucosa, treating HP patients is always difficult for the medical professional. Antibiotic resistance and inefficient treatment follow from this. Treatment options for genitourinary (GU) and Helicobacter pylori (HP) infection encompass a wide range of antimicrobial drugs, proton pump inhibitors (PPIs), H2-receptor antagonists, as well as dual, triple, quadruple, and sequential therapy. The use of many drugs is the cause of long-term patient noncompliance. Treatment of HP-induced stomach ulcers is a serious problem that calls for different approaches of care (Gupta et al., 2023).

2.2. The Role of Reactive Oxygen Species (ROS)

One of the well-documented processes in the pathogenesis of GU is the increase in reactive oxygen species (ROS). ROS contribute to the development of gastric mucosa injury because of their strong chemical reactivity and the presence of unpaired electrons in their molecules. Frequently, it leads to tissue harm due to heightened lipid peroxidation. Malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal (4-HNE) are lipid peroxidation products. They are the result of oxide metabolism. Elevated levels of MDA and 4-HNE in the local area suggest that tissue damage has occurred due to the presence of reactive oxygen species (ROS). The main enzyme responsible for converting reactive oxygen species (ROS) into a less toxic substance, hydrogen peroxide, is known as superoxide dismutase (SOD). When the activity of Superoxide Dismutase (SOD) drops, it disrupts the protective system, leading to a significant increase in

cell damage. Hydrogen peroxide undergoes conversion to water when reduced glutathione (GSH) is present. Glutathione (GSH) can potentially collaborate with Superoxide Dismutase (SOD) to counteract Reactive Oxygen Species (ROS). Glutathione disulfide free radicals (GSSG•) form as a result of the combination of GSH with ROS, leading to the production of glutathione free radicals (GS•). After that, the oxygen molecule can take an electron from the GSSG free radical to create $O_2^{\bullet-}$. $O_2^{\bullet-}$ is then removed by SOD. Reduced amounts of GSH have harmful effects on cellular components responsible for providing protection against oxidative stress. Stress leads to an elevation in lipid peroxidation, specifically an augmentation in MDA and 4-HNE levels, along with a reduction in SOD activity and GSH content in the stomach mucosa. In particular, understanding the etiology of NSAIDs and the functional abnormalities that lead to ulcerogenesis in the gastric mucosa seems to depend on this cascade of ROS production caused by NSAIDs and stress (Hamid Khan et al., 2023).

2.3. Role of NSAIDs

NSAIDs cause mucosal damage through various mechanisms. Most NSAIDs are classified as weak acids. When they come into contact with acidic gastric juice with a pH of 2, they get protonated and can penetrate epithelial cells by crossing lipid membranes. Within the epithelial cell at a pH of 7.4, the NSAID undergoes ionization and releases its H^+ ions. However, because to its inability to pass through the lipid membrane, it becomes immobilized. As a result, there is a disruption in the process of oxidative phosphorylation, leading to reduced production of energy in the mitochondria. This also causes a decline in the overall integrity of the cells and an increase in their permeability. This can lead to

surface damage, quick death of the outer layer of cells, minor bleeding, and erosions (Ithape et al., 2023). NSAIDs cause mucosal injury primarily by inhibiting cyclooxygenase-1 (COX-1), which is responsible for synthesizing prostaglandins. Prostaglandins enhance the secretion of bicarbonate and mucus, promote the flow of blood in the mucosal lining, and hinder the growth of cells in order to uphold the integrity of the mucosal barrier. Aspirin acetylates cyclooxygenase and inhibits the enzyme irreversibly, whereas some other NSAIDs reversibly inhibit the enzyme in a concentration-dependent manner. The fundamental mechanism responsible for the harm induced by NSAIDs is believed to be a reduction in blood flow among several pathophysiological responses (Ithape et al., 2023). The reason for this is that ROS removal decreases with the decrease in blood flow.

3. Treatment

Surprisingly, some people do not develop GU despite the presence of one or more risk factors such as smoking, drinking alcohol, NSAID consumption, and/or Hp infection. For example, only 17% of patients taking NSAIDs experience clinically significant GU. This is due to the strong natural endogenous cytological protection that protects the vast majority of at-risk patients. The combination of the stomach mucosal barrier and endogenous mediators creates a robust defence system to prevent gastric ulcers. Gaining a comprehensive understanding of these inherent defense mechanisms is essential for the purpose of enhancing them in order to mitigate stomach damage and ulcers in patients who are more susceptible (Morsy & El-Sheikh, 2011).

3.1. Conventional drugs

Drugs conventionally used in the treatment of GU can be listed as antacids, H₂ receptor blockers and proton pump inhibitors (PPI).

3.1.1. Antacids

The use of antacids for upper GI disorders such as heartburn and indigestion dates back to ancient times. For example, calcium carbonate has been known and used since ancient times. Antacids are still considered suitable drugs for treatment today. In general, antacids are believed to be well tolerated because their primary site of action is not systemic. Although there are many different antacids sold over the counter today, in general antacids are inorganic compounds formed by Na⁺, Mg⁺², Ca⁺² and Al⁺³ cations with OH⁻, HCO₃⁻/CO₃⁻² and SiO₃⁻²/SiO₄⁻⁴ anions. It is possible to describe them as salts or salt-like compounds. The mechanism of action of antacids is simple: they neutralize stomach acid. Thus, the gastric mucosa is not damaged and continues its function. However, considering that these drugs cannot change stomach acidity and heal ulcer wounds even in very small doses, it is obvious that this cannot be their only effect (Wagner, 2007). As a matter of fact, studies have shown that Al-Mg based antacids, which we can call third generation, are as effective as ranitidine in healing ulcer wounds. This effect is caused by the binding and deactivation of lysolecithin, bile acids, neutralization of Hp toxins and stomach acid. It also increases blood flow in the mucosal area surrounding the ulcer, stimulates the growth of new blood vessels in the granulation tissue, and enhances the production of bicarbonate and prostaglandins. Additionally, it activates genes that encode epidermal growth factor (EGF) and its receptor, leading to increased proliferation, migration, reepithelialization, and restructuring of gastric glands in the ulcer

wound. It also increases the expression of genes that encode basic fibroblast growth factor (bFGF) and possibly vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors in the granulation tissue, which promote the growth of new blood vessels. Furthermore, it interacts with macrophages to stimulate the production and release of cytokines, and it stimulates sensory neurons to release calcitonin gene-related peptide and stimulate nitric oxide production, both of which result in vasodilation (Garg et al., 2022; Tarnawski et al., 2013). Given the extensive utilization of over-the-counter antacids, individuals with normal kidney function experience few negative consequences. Presumably, this is due to the fact that individuals utilized the medication in small quantities and seldom. As the dosage increases and the duration of use extends, the significance of side effects becomes more pronounced. Constipation is the most prevalent adverse effect of antacids that include aluminum. Phosphate binding is a consequence of constipation. The symptoms of phosphate depletion are vague and can include loss of appetite, exhaustion, and muscle weakness. Prolonged utilization of antacids containing aluminum in excessive amounts can result in the binding of phosphate, which in turn leads to the absorption of calcium from the bone and subsequent development of osteomalacia, osteoporosis, and fractures. Antacids that contain calcium have been observed to induce constipation, belching, and bloating. Diarrhea is the prevailing adverse effect of antacids containing magnesium (Maton & Burton, 1999).

3.1.2. H2 receptor blockers

H2 receptor blockers, also known as H2 receptor antagonists (H2RAs), are a group of medications commonly used to reduce stomach acid production in the treatment of various stomach

disorders. The overall therapeutic efficacy of H₂RAs is mostly influenced by the severity of gastric disease, the dosing regimen, and the duration of treatment. Currently, there are three H₂RA medications that have been approved by the FDA. These agents can be obtained either over-the-counter or with a prescription.

Famotidine and cimetidine can be obtained either without a prescription or with a prescription, depending on the specific dosage required. Nizatidine is exclusively obtainable through a prescription. Ranitidine was formerly accessible, but it was removed from the market in the United States and halted in Europe and Australia due to the presence of cancer-causing contaminants during its production. H₂RAs decrease the production of stomach acid by attaching to histamine H₂ receptors on the cells that line the stomach, which prevents the natural substance histamine from binding and activating these receptors. H₂ blockers function as competitive antagonists. Typically, gastrin triggers the secretion of histamine from enterochromaffin-like cells following a meal. The histamine subsequently attaches to histamine H₂ receptors on gastric parietal cells, resulting in the production of stomach acid. The release of stomach acid is increased by activating adenylate cyclase, which leads to an increase in intracellular cAMP levels. cAMP subsequently stimulates protein kinase A (PKA), which in turn phosphorylates proteins responsible for the translocation of H⁺/K⁺ ATPase transporters to the plasma membrane, along with other physiological roles. The upregulation of H⁺/K⁺ ATPase transporters in the plasma membrane facilitates enhanced acid secretion from parietal cells. H₂RAs inhibit both stimulated and basal stomach acid secretion caused by histamine by inhibiting the histamine receptor, therefore preventing histamine from stimulating acid secretion in

parietal cells. H2RAs provide gastrointestinal relief within around 60 minutes, making them effective for treating occasional problems as needed. All histamine-2 receptor antagonists (H2RAs) shown comparable effectiveness in decreasing the production of stomach acid. H2RAs are quickly absorbed upon oral ingestion, and their serum concentrations reach their highest levels within 1-3 hours. Following administration through the veins, therapeutic concentrations are promptly achieved and sustained for a duration of 4-12 hours. Contrary to proton pump inhibitors, H2RAs exhibit a minimal tendency to connect with proteins. There is no requirement to modify the dosage specifically for liver disease. The drugs and their metabolites are eliminated by the kidneys through the processes of filtration and renal tubular secretion. Hence, it is crucial to decrease H2RA dosages in patients with impaired creatinine clearance. Both hemodialysis and peritoneal dialysis are ineffective in removing substantial quantities of these medications from the bloodstream (Goodman et al., 2008; Kayaalp & Tuncer, 2002; Mycek et al., 2000; Nugent et al., 2024).

3.1.3. Proton pump inhibitors

It is known that the proton pump, also known as H⁺, K⁺-ATPase, is activated by a combination of peripheral parietal cell stimuli and that it contributes to the last stage of acid secretion. Proton pump inhibitors (PPIs), which are drugs containing substituted benzimidazole, work by preventing the last step of hydrogen ion secretion, hence limiting the production of acid. The cytochrome P450 enzyme system may interact with any of the five PPIs that are presently on the market: pantoprazole, rabeprazole, omeprazole, esomeprazole, and lansoprazole (Salas et al., 2002). Each PPI has a unique pharmacokinetic profile, tissue selectivity,

and binding specificity. PPIs are prodrugs that bind to stomach H^+/K^+ ATPase covalently by disulfide bonding and need acid to be activated. Cytochrome P450 (CYP) enzymes, principally CYP2C19 and CYP3A4, metabolize PPIs, rendering them useless. All proton pump inhibitors are derivatives of substituted benzimidazole. These substances act as prodrugs and build up in the canaliculi of the parietal cell. In this location, the prodrug undergoes acid-catalyzed conversion to a tetracyclic planar sulfenamide. Sulfenamide forms covalent bonds with certain cysteine groups in the proton pump, resulting in prolonged suppression of stomach acid production. The production of acid by the proton pump can generally only be replenished through the inherent formation of H^+K^+ -exchanging ATPase, which has an approximate half-life of 50 hours. Nevertheless, rabeprazole distinguishes itself from other proton pump inhibitors by undergoing a faster conversion to the active sulfenamide form and being more easily separated from H^+K^+ -ATPase. This leads to a higher level of inhibition and a shorter period of effectiveness. Proton pump inhibitors (PPIs) are characterized as having low acidity and their buildup in the canaliculi of the parietal cell is contingent upon the pH gradient and pKa value of each specific drug. The parietal cell canaliculus has a pH of 0.8, whereas the pH of other acidic compartments, including lysosomes, ranges from 4.5 to 5. The pyridine N is the crucial location for protonation, which leads to the buildup of these medicines. All proton pump inhibitors have a similar mode of action. They bind to a specific location on the alpha subunit of the proton pump, which is likely cysteine 813 located in the luminal ring between transmembrane domains 5 and 6. Pantoprazole has the ability to attach itself to the cysteine 822 that is nearby, while omeprazole can attach itself to

cysteine 892. Lansoprazole and rabeprazole both attach to extra locations on cysteine 892 and cysteine 321. Pantoprazole exhibits higher specificity for cysteine 813/822 sites, while the therapeutic implications of these variances remain uncertain. The primary indications for PPIs include Gastroesophageal Reflux Disease, Gastric Ulcer, Duodenal Ulcer, Zollinger-Ellison Syndrome, and Barrett's Esophagus (Horn, 2000; Stedman & Barclay, 2000).

3.2. New treatment approaches

3.2.1 Herbal and animal-based treatments

Enhancing conventional physical barriers and physiological protective factors can aid in the prevention of genitourinary (GU) infections. Enhancing certain natural defensive elements within the body can help decrease the likelihood of developing gastrointestinal ulcers. Traditional medicines used to treat GU can also be used to prevent the disease, especially in susceptible individuals (Morsy & El-Sheikh, 2011). Gong et al. (Gong et al., 2024) suggest that many prescriptions used in the treatment of GU, which have existed in traditional Chinese medicine for 2000 years, can still be used today. It is understood from the mentioned study that the effectiveness of traditional herbal treatments can be summarized as they control acidity, relieve pain, collect moisture and astringent wounds. When treating genitourinary (GU) conditions, traditional practitioners utilize a blend of herbs tailored to the patient's specific symptoms and constitution in order to enhance its efficacy. These blends are sometimes referred to as compound formulas. In ancient Chinese medicine, there are classic prescriptions for the treatment of cold stomach, such as Liangfu Wan (a formula consisting of *Alpinia officinarum* [*Alpiniae officinarum rhizoma*] and *Cyperus rotundus* [*Cyperus rhizoma*] in a 1:1 ratio by weight), which continue to be used

to this day. Emerging research indicates that gastrointestinal ulcers (GU) can be relieved by bioactive substances derived from plants or their synthetic counterparts. Some of these can be listed as follows. Quercetin, a powerful flavonoid, has been shown to prevent or heal ulcers mainly through antioxidant mechanisms. Quercetin exhibits anti-inflammatory and anti-apoptotic properties and safeguards against stomach mucosal damage induced by many ulcer models in living organisms, such as pyloric ligation, restraint stress, reserpine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and ethanol. Berberine, an isoquinoline alkaloid, has gained significant interest in recent years. It is the active component with a lengthy historical use in China for treating gastrointestinal ailments. The symptoms of vomiting, diarrhea, stomach fullness, and jaundice, as documented in Shennong's Herbal Classic, can be effectively treated using these remedies. Contemporary pharmacological research has demonstrated its antibacterial and anticancer properties. Berberine can decrease Hp infection, leading to a reduction in inflammation in the gastric mucosa. This, in turn, promotes ulcer repair and helps prevent the formation of precancerous lesions in the stomach. β -pioglitazone and patchouli alcohol exhibited protective properties in the GU rat model caused by indomethacin. They achieved this by lowering inflammation in the stomach mucosa, primarily by limiting bleeding, edema, and loss of epithelial cells, while also stimulating angiogenesis. Dehydrocoridaline has the ability to enhance food intake and body weight in rats with indomethacin-induced gastric ulcers. Additionally, it decreases the production of gastric acid, boosts mental well-being and hair development, mitigates visible damage and abnormal changes in the stomach lining, and strengthens the protective function of the stomach's mucosal barrier. The process

could potentially be associated with the suppression of ERK and p38 phosphorylation. Atractylenolone, a derivative of sesquiterpenoid lactone, effectively repairs gastric mucosal damage generated by Hp in zebrafish. This is demonstrated by its ability to reduce the area of mucosal injury and the number of neutrophils. Ethanol-induced gastric ulcers (GU) in rats are effectively mitigated by ethanol itself, resulting in a reduction in ulcer size and improvement in both the pathological score and structure of the stomach mucosa. Furthermore, certain studies have utilized chemicals derived from animals in the treatment of GU, in addition to the aforementioned plant-derived substances. Sea urchins, specifically *Paracentrotus lividus*, have the ability to decrease the invasion of neutrophil cells and bleeding, suppress gastric acid output, and enhance the healing of gastric mucosa damage. In light of all these data, it can be said that natural products are a vast resource that still needs to be researched in terms of their use in the treatment of GU. Perhaps not only symptomatic but also etiopathological solutions may be waiting to be discovered in natural resources.

3.2.2 Zinc preparations

The efficacy of zinc L-carnosine in preventing stomach ulcers has been thoroughly investigated in animal models. Despite its long-standing use and empirical effectiveness in the treatment of peptic ulcers, especially in Japan, human studies are few and old. The *H. pylori* urease enzyme functions as a buffering agent, facilitating the process of bacterial colonization in the stomach. This enzyme is inhibited by some divalent cations such as Zn^{2+} , probably due to substitution of the basic nickel ion. Studies conducted in a laboratory setting have demonstrated that zinc compounds effectively and permanently hinder the growth of *H. pylori*. Additionally, zinc L-

carnosine inhibits bacterial adhesion as well as *H. pylori*-mediated gastroenteritis (Efthymakis & Neri, 2022).

In a recent study, it was suggested that the combination of the preparation called polaprezinc (PZ) with pantoprazole in the treatment of artificial ulcers in patients was not inferior to the combination of rebamipide with pantoprazole and was more advantageous in terms of side effects (Jung et al., 2021). In another study by Shen et al. (Shen et al., 2022), the same preparation was used alone and compared with rebamipide alone. The findings show that the efficacy and safety of PZ in the treatment of GU is similar to rebamipide.

In a study using rats to investigate the effects of ethanol on gastric mucosal injury, the injection of PZ improved the damage caused by ethanol. The intervention demonstrated a defensive impact on the mucosa by decreasing the concentrations of inflammatory cytokines and enhancing the production of antioxidant enzymes and growth factors. In addition, PZ had a cytoprotective impact by elevating the levels of heat shock proteins (HSP) (Choi et al., 2013).

3.2.3 Potassium competitive acid blockers (P-RABs)

Although PPIs have been shown to be beneficial, they have various limitations including a delay in the time it takes for them to start working (3-5 days), low absorption, increased acid production during the night, potential interactions with other drugs, and the need to be taken at specific times in relation to meals. Pharmacodynamics and clinical activity are influenced by considerable differences between individuals, which can be attributed to the presence of cytochrome polymorphisms. There has been a need to create novel

medications in order to overcome the constraints of PPIs and tackle other unresolved clinical requirements. Potassium competitive acid blockers (P-RABs) are a group of medications that can potentially address the limitations of proton pump inhibitors by competitively obstructing the potassium binding site of the gastric H(+)/K(+) ATPase. Yes, it does. Vonoprazan is the most notable member of this class. Since P-RABs are acid-stable, enteric-coated formulations are not necessary, in contrast to PPIs. Furthermore, P-RABs exhibit faster intragastric pH raising and acid inhibition than PPIs because of their quick peak plasma levels following oral delivery. This enables them to inhibit H+/K+ ATPase without requiring proton pump activation. Because of these characteristics, P-RABs are able to manage the stomach pH more steadily than PPIs and have a complete antisecretory action from the first dose. Based on the existing evidence, it appears that vonoprazan, when administered at doses of 10 and 20 mg, is equally effective as proton pump inhibitors (PPIs) in treating peptic ulcers (PU) in patients who are on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Furthermore, vonoprazan does not cause any significant adverse effects. Additionally, vonoprazan treats artificial ulcers more quickly and effectively after endoscopic submucosal dissection (ESD). *H. pylori*, stomach ulcer caused by ESD in the first 2 weeks of treatment It is more effective than PPIs in the treatment of *h.p.*-positive patients. Studies, however, vary widely in the medical literature; most have a retrospective design and are frequently conducted exclusively in Japan. To help doctors, patients, and policymakers employ P-RABs in routine clinical practice, more prospective, randomized studies are required (Marabotto et al., 2020).

3.2.4. Growth factors

GU healing is a regeneration process that includes multiple cell types interacting with the matrix, migration, re-epithelialization, angiogenesis, vasculogenesis, granulation tissue creation, and tissue remodeling, all of which lead to the formation of scars. Cytokines, growth factors, and transcription factors that are activated by tissue injury are responsible for controlling all of these activities. By binding to their receptors, these growth factors initiate intra- and extracellular signaling pathways that lead to cell proliferation, migration, and survival. Hypoxia and tissue injury are the catalysts that cause these growth factors to become activated. Wright et al. (Wright et al., 1990) demonstrated through an analysis of human ulcer samples that ulceration in the gastrointestinal tract of humans initiates the emergence of a novel cell lineage known as the "ulcer-associated cell lineage" (UACL), which may originate from gastrointestinal stem cells. This cell line helps to restore mucosal tissues during ulcer healing by secreting epidermal growth factor (EGF) buds from the ulcer edge. It develops locally to produce new glands. Wright and colleagues came to the conclusion that the main in vivo function of EGF is to promote ulcer healing in the colon by inducing this cell lineage in the surrounding mucosa. This cell lineage is frequently linked to gastrointestinal mucosal ulcers. It has been proven that locally applied exogenous nerve growth factor (NGF) during gastric ulcer healing is retained in the gastric tissue and taken up by endothelial, nerve, muscle and epithelial cells. This likely underlies the therapeutic effect of locally applied NGF and its stimulation of angiogenesis, tissue regeneration and gastric ulcer healing (Tanigawa et al., 2015). Chairmandurai et al. (Chairmandurai et al., 2010) investigated the effects of recombinant

human EGF on naproxen-induced gastric ulcer. According to the results of this study, externally administered recombinant human EGF reduced the levels of cyclooxygenase-2 (COX-2) and transforming growth factor-beta (TGF- β) to the same point as the control. It also contributed to ulcer healing by reducing the lipid damage measured in serum to the control level. Various growth factors accelerated GU healing and improved its quality. Even a single local injection of some growth factors such as EGF, TGF- α , hepatic growth factor (HGF), and NGF, or a single local submucosal injection of vascular endothelial growth factor (VEGF165) and angiopoietin 1 (Ang1) cDNAs into the GU area can induce experimental GU. It significantly accelerated his recovery. On the other hand, neutralizing antibodies greatly decreased the rate at which ulcer healing was accelerated as a result of these interventions. This eloquently illustrated a cause-and-effect connection (Tarnawski & Ahluwalia, 2021).

4. Conclusion and implications

In our setting, GU is still a prevalent clinical issue that mostly affects individuals of all ages. It is anticipated that GU will continue to have a major worldwide influence on patient quality of life, healthcare delivery, and health economics as its prevalence rises with age. Standard anti-GU medications may work in concert to treat stomach ulcer disease and *H. pylori*, improving patient outcomes. It is advised that bigger sample sizes be used in clinical research to evaluate the safety and efficacy of medicinal plants having antiulcer properties. The conclusion is that in order to reduce the related morbidity and mortality, prompt diagnosis and treatment of GU is essential for high-risk individuals, especially those who use NSAIDs and have *H. pylori* infection. There are several disadvantages in the

use of drugs designed as a tool for GU prevention, such as limited effectiveness, numerous side effects, and high cost. As a result, researching GU preventive measures should be considered a separate field of study. Despite the amount of research conducted on this subject, preventing stomach ulcers still poses a challenge, especially in susceptible groups. Herbal compounds may provide an alternative preventive tool for GU because they are less expensive and generally have limited side effects. Definitely, more research is needed to reach the optimal treatment that can prevent the occurrence of GU.

References

Chairmandurai, A. R., Kanappa, S. V., Vadrevu, K. M., Putcha, U. K., & Venkatesan, V. (2010). Recombinant Human Epidermal Growth Factor Alleviates Gastric Antral Ulcer Induced by Naproxen: A Non-steroidal Anti Inflammatory Drug. *Gastroenterology Research*, 3(3), 125-133. <https://doi.org/10.4021/gr2010.05.199w>

Choi, H. S., Lim, J.-Y., Chun, H. J., Lee, M., Kim, E. S., Keum, B., Seo, Y. S., Jeon, Y.-T., Um, S. H., Lee, H. S., Kim, C. D., Ryu, H. S., & Sul, D. (2013). The effect of polaprezinc on gastric mucosal protection in rats with ethanol-induced gastric mucosal damage: Comparison study with rebamipide. *Life Sciences*, 93(2), 69-77. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.05.019>

de Lima, C. A. A., de Lima, R. S., de Souza, J. B., Graça, A. d. S., Thomazzi, S. M., Batista, J. S., & dos Santos, E. C. (2021). Gastroprotective Mechanisms. In C. Jianyuan (Ed.), *Peptic Ulcer Disease - What's New* (pp. Ch. 1). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101631>

Dongardive, V. K., Ghadage, M. S., & Jain, S. (2024). Management in peptic ulcer disease. *International Research Journal of Modernization in Engineering Technology*, 06(01), 2873-2884. <https://doi.org/https://www.doi.org/10.56726/IRJMETs48768>

Efthymakis, K., & Neri, M. (2022). The role of Zinc L-Carnosine in the prevention and treatment of gastrointestinal mucosal disease in humans: a review. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 46(7), 101954. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101954>

Garg, V., Narang, P., & Taneja, R. (2022). Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *Journal of International Medical Research*, 50(3). <https://doi.org/10.1177/03000605221086457>

Gong, H., Zhao, N., Zhu, C., Luo, L., & Liu, S. (2024). Treatment of gastric ulcer, traditional Chinese medicine may be a better choice. *Journal of Ethnopharmacology*, 324, 117793. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117793>

Goodman, L. S., Gilman, A., & Brunton, L. L. (2008). *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. McGraw-Hill Medical. Table of contents only <http://www.loc.gov/catdir/toc/ecip0715/2007014252.html>

Publisher description
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0712/2007014252-d.html>

Contributor biographical information
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0712/2007014252-b.html>

Gupta, A., Shetty, S., Mutalik, S., Chandrashekar H, R., K, N., Mathew, E. M., Jha, A., Mishra, B., Rajpurohit, S., Ravi, G., Saha, M., & Moorkoth, S. (2023). Treatment of H. pylori infection and gastric ulcer: Need for novel Pharmaceutical formulation. *Heliyon*, 9(10), e20406. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20406>

Hamid Khan, A., Altaf Dar, M., & Ahmad Mir, M. (2023). Gastric Ulcer: An overview [Review]. *International Journal of Current Research in Physiology and Pharmacology*, 7(3), 1-7. <https://ijcrpp.com/index.php/ijcrpp/article/view/63>

Horn, J. (2000). The proton-pump inhibitors: Similarities and differences. *Clinical Therapeutics*, 22(3), 266-280. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80032-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80032-6)

Ithape, M. S. S., Kamble, H. V., & Waghmare, M. S. A. (2023). A review: Etiology, pathogenesis and treatment of peptic ulcer. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 12(19), 36-47. <https://doi.org/10.20959/wjpr202319-29270>

Jung, D. H., Park, J. C., Lee, Y. C., Lee, S. K., Shin, S. K., Chung, H., Park, J. J., Kim, J.-H., Youn, Y. H., & Park, H. (2021). Comparison of the Efficacy of Polaprezinc Plus Proton Pump Inhibitor and Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitor Treatments for Endoscopic Submucosal Dissection-induced Ulcers. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(3), 233-238. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001357>

Kayaalp, S. O., & Tuncer, M. (2002). Histamin ve Antihistaminikler. In S. O. Kayaalp (Ed.), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (10 ed., pp. 1398-1416). Haceetepe-TAŞ.

Majumdar, D., & Looi, S. (2024). Helicobacter pylori infection and peptic ulcers. *Medicine*, 52(3), 152-160.

Marabotto, E., Ziola, S., Savarino, V., Giannini, E. G., Furnari, M., Bodini, G., Zingone, F., Ghisa, M., Barberio, B., Zentilin, P., & Savarino, E. (2020). Vonoprazan Fumarate for the Treatment of Gastric Ulcers: A Short Review on Emerging Data. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 13, 99-104. <https://doi.org/10.2147/ceg.s228352>

Maton, P. N., & Burton, M. E. (1999). Antacids Revisited. *Drugs*, 57(6), 855-870. <https://doi.org/10.2165/00003495-199957060-00003>

Morsy, M., & El-Sheikh, A. (2011). Prevention of Gastric Ulcers. In J. Chai (Ed.), *Peptic ulcer disease* (pp. 437-460). InTech. <https://doi.org/10.5772/17942>

Mycek, M. J., Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2000). *Pharmacology*. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

Nugent, C. C., Falkson, S. R., & Terrell, J. M. (2024, 2023 Aug 17). *H2 Blockers*. StatPearls Publishing. Retrieved April 13 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/>

Öztürk Karagöz, B. (2023). *Comparison of angiotensin-1 receptor blockade alone and the combination of angiotensin-1 receptor-Nepriylisin inhibition in terms of gastroprotection in rats with ulcer* (Publication Number 806886) [PhD, Ataturk Üniversitesi]. Erzurum.

Pereira Barbosa, J. A., Nascimento Santana, M. A., Campos Leite, T. C., de Oliveira, T. B., Barreto Mota, F. V., Gomes Alves Bastos, I. V., Correa, A. J. C., de Amorim, E. L. C., Cardoso Vieira, J. R., Sarmento Silva, T. M., Bandeira Delmiro Santana, A. L., do Nascimento, M. S., & da Silva, T. G. (2019). Gastroprotective effect of ethyl acetate extract from *Avicennia schaueriana* Stapf & Leechman and underlying mechanisms. *Biomed Pharmacother*, 112, 108582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.043>

Prazeres, L., Aragao, T. P., Brito, S. A., Almeida, C. L. F., Silva, A. D., de Paula, M. M. F., Farias, J. S., Vieira, L. D., Damasceno, B., Rolim, L. A., Veras, B. O., Rocha, I. G., Silva Neto,

J. C., Bittencourt, M. L. F., Goncalves, R. C. R., Kitagawa, R. R., & Wanderley, A. G. (2019). Antioxidant and Antiulcerogenic Activity of the Dry Extract of Pods of *Libidibia ferrea* Mart. ex Tul. (Fabaceae). *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 1983137. <https://doi.org/10.1155/2019/1983137>

Salas, M., Ward, A., & Caro, J. (2002). Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterology*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/1471-230x-2-17>

Shen, W., Zhao, X., Han, Z., Miao, Y., Huang, H., Zhang, Z., Dong, L., Nie, Y., Li, H., & Ni, R. (2022). Efficacy and safety of polaprezinc in the treatment of gastric ulcer: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, positive-controlled clinical trial. *Medical Engineering & Physics*, 110, 103860. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103860>

Stedman, C. A. M., & Barclay, M. L. (2000). Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(8), 963-978. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00788.x>

Sudi, I. Y., Ahmed, M. U., & Adzu, B. (2021). *Sphaeranthus senegalensis* DC: Evaluation of chemical constituents, oral safety, gastroprotective activity, and mechanism of action of its hydroethanolic extract. *J Ethnopharmacol*, 268, 113597. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113597>

Sverden, E., Agreus, L., Dunn, J. M., & Lagergren, J. (2019). Peptic ulcer disease. *BMJ*, 367, 15495. <https://doi.org/10.1136/bmj.15495>

Tanigawa, T., Ahluwalia, A., Watanabe, T., Arakawa, T., & Tarnawski, A. S. (2015). Nerve growth factor injected into the gastric ulcer base incorporates into endothelial, neuronal, glial and epithelial cells: implications for angiogenesis, mucosal regeneration and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol*, 66(4), 617-621.

Tarnawski, A., Ahluwalia, A., & K. Jones, M. (2013). Gastric Cytoprotection Beyond Prostaglandins: Cellular and Molecular Mechanisms of Gastroprotective and Ulcer Healing Actions of Antacids. *Current Pharmaceutical Design*, 19(1), 126-132. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1381612811306010126>

Tarnawski, A. S., & Ahluwalia, A. (2021). The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells*, 10(8), 1964. <https://doi.org/10.3390/cells10081964>

ÜSTÜNDAĞ, H., TAŞ, N. G., Nezahat, K., İSSİN, G., KALİNDEMİR TAŞ, F. D., & KARAKUŞ, S. (2024). Potential Role of Laurus nobilis Essential Oil in Reducing Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(1), 89-96.

Wagner, M. (2007). Antazida – effizient und preiswert: Einfache anorganische Verbindungen mit großer Wirkung [Antacids – efficient and inexpensive]. *Pharmazie in unserer Zeit*, 36(1), 33-37. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pauz.200600202>

Wang, S., Ni, Y., Liu, J., Yu, H., Guo, B., Liu, E., He, J., Wang, X., Zhang, Y., & Wang, T. (2016). Protective effects of Weilikang decoction on gastric ulcers and possible mechanisms. *J Nat Med*, 70(3), 391-403. <https://doi.org/10.1007/s11418-016-0985-1>

Wright, N. A., Pike, C., & Elia, G. (1990). Induction of a novel epidermal growth factor-secreting cell lineage by mucosal ulceration in human gastrointestinal stem cells. *Nature*, 343(6253), 82-85. <https://doi.org/10.1038/343082a0>

Yi, L., Lu, Y., Yu, S., Cheng, Q., & Yi, L. (2022). Formononetin inhibits inflammation and promotes gastric mucosal angiogenesis in gastric ulcer rats through regulating NF- κ B signaling pathway. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 42(1), 16-22. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10799893.2020.1837873>

BÖLÜM VI

Saç Dökülmesi Tedavisinde Anadolu’da Geleneksel Olarak Kullanılan Bitkiler

Aybeniz YILDIRIM¹

Giriş

Saç dökülmesi diğer adıyla alopesi, başta ya da vücudun diğer bölgelerinde doğal olarak bulunması gereken saçların dökülmesiyle sonuçlanan bir durumdur. Bu rahatsızlık hem psikolojik hem de sosyal etkilerle hastaların özgüvenini düşürerek yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Upton & ark., 2015). Alopesinin çeşitli tipleri vardır ancak en yaygın olanları androjenik alopesi, alopesi areata ve kemoterapi kaynaklı alopesidir (Falto–Aizpurua & ark., 2014). Androgenetik alopesi (AGA), halk arasında "erkek tipi saç dökülmesi" olarak bilinen ve ilerleyici saç kaybıyla karakterize en yaygın saç dökülme türüdür (Bienova’ & ark., 2005; Otberg, Finner & Shapiro, 2007; Poulos & Mirmirani, 2005).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0002-5801-4726, aybeniz.yildirim@firat.edu.tr

Genetik ve hormonal faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bu durum, saç dökülmesinin başlangıç yaşı, şiddeti ve kafadaki dağılımına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Erkeklerde genellikle temporal bölgelerde ve başın tepe noktasında saç kaybı gözlenirken, oksipital bölge genelde korunarak tipik "at nalı" şeklinde bir görünüm oluşur (Peiffer, 2013). Androjenetik alopesi (AGA), yaşa ve ırka göre farklılık gösteren bir saç dökülmesi durumudur. Mevcut veriler, Kafkas kökenli erkeklerde AGA insidansının yaşla birlikte arttığını ortaya koymaktadır: 30 yaşında erkeklerin yaklaşık %30'unda, 50 yaşında %50'sinde ve 70 yaşında %80'inde AGA görülmektedir (Shin & ark., 2008; Ellis & Sinclair, 2008). Buna karşılık, Asyalılar (örneğin, Çinliler ve Japonlar) ve Afrika kökenli Amerikalılar, Kafkasyalılara kıyasla daha düşük bir AGA prevalansı göstermektedir (Stough & ark., 2005).

Bu durumların nedenleri arasında stres, genetik faktörler, hormonal değişimler, beslenme tarzı, bazı hastalıklar ve kanser tedavisinde reçete edilen bazı ilaçlar yer alır (Cheng & ark., 2024) FDA tarafından alopesi tedavisi için yalnızca iki ilaç (finasterid ve minoksidil) onaylanmış olsa da saç dökülmesi tedavisinde etkili olduğu iddia edilen birçok onaylanmamış ajan vardır (Khidhir & ark., 2013).

Bu ajanların henüz kontrollü bilimsel deneylerden elde edilmiş ikna edici kanıtları bulunmamaktadır. Bu nedenle henüz ticari olarak ilaç piyasasına giremeyerek yaygın olarak kullanılamamaktadır (Santos, Avcı & Hamblin, 2015). Saç, döngüsel bir süreçte anajen, katajen, telojen ve eksojen olmak üzere dört temel evreden geçerek uzar. Bu evreler, saç büyümesinin aktif, geçiş, dinlenme ve dökülme aşamalarını ifade eder (Keum & ark., 2016).

. Bu dört faz, kişinin folikülleri saç üretebildiği sürece tekrarlamaya devam eder. Saç büyümesinin en aktif evresi olan anajen faz, 2 ila 7 yıl sürer. Sağlıklı bir saç derisinde bulunan saç tellerinin yaklaşık %90'ı bu fazdadır ve bu süreç, saçın uzamasının ana kaynağıdır (Mulugeta & ark., 2019). Anajen faz, her döngüden sonra kısalarak daha ince ve zayıf yapıdaki saçların (vellus saç) oluşumuna neden olur. Bu fazın ardından gelen fazlar, saç

çekilmesiyle öne çıkar ve genelde sağlıklı bir saç derisinde daha kısa sürer (Natarelli, Gahoonia & Sivamani, 2023). Genellikle alopesi türleri, saç büyüme döngüsünü kısaltarak iki şekilde saç kaybına yol açar: Birinci yol anajen fazın kısalmasıdır. Özellikle androjenik alopesi, anajen fazın süresini önemli ölçüde kısaltır. Bu, anajen ve telojen saç oranını normalde 6:1'den 2:1'e düşürerek telojen fazın uzamasına neden olur ve saç dökülmesini artırır. Bu süreçler, saç kaybının altında yatan temel mekanizmaları oluşturarak dökülmenin şiddetini belirler (Orasan & ark., 2016).

İkinci yol, saç folikülünün büyüme ve farklılaşmasından sorumlu dermal papillanın küçülmesidir. Bu küçülme, saç folikülüne besin ve oksijen taşıyan kan damarlarının vazokonstriksiyonundan kaynaklanır. Buda, saçın hem kalınlığında hem de görünümünde değişikliğe sebep olur. Kalın ve pigmentli saçlar, ince, beyaz ve biçimsiz vellus saçlarına ani bir şekilde dönüşür. Bu süreç, saç dökülmesinin temel nedenlerinden biridir ve foliküler miniyatürizasyon olarak adlandırılır (Olsen & Iorizzo, 2019).

1. Androjenler

Androjenler, yağ bezlerinin büyümesi ve farklılaşması, saç büyümesi, epidermal bariyer bütünlüğünün korunması ve yara iyileşmesi gibi insan cildinin çeşitli fizyolojik işlevlerini düzenleyen süreçleri etkiler. Bu etkiler, hücre içindeki çok adımlı bir sinyalizasyon mekanizması yoluyla gerçekleştirilir (Zouboulis & Degitz, 2004). Androjenler, hedef hücrelerdeki androjen reseptörlerine bağlanarak, gen ekspresyonunu düzenleyen kompleks biyokimyasal tepkimeleri tetikler. Bu süreç, hücre büyümesi, farklılaşması ve fonksiyonlarının modülasyonu üzerinde belirleyici bir rol oynar (Heemers & Tindall, 2007). İnsan saç büyümesi tiroid hormonları ve glukokortikoidlerin etkisine açık olsa da (Stenn & ark., 1993) en önemli düzenleyiciler androjenlerdir. Bu hormonlar, vücutta bulunduğu bölgeye bağlı olarak terminal saçın büyümesini artırabilir, sabit tutabilir veya baskılayabilir. Örneğin, androjenler sakal, koltuk altı ve kasık gibi androjen duyarlı bölgelerdeki saç köklerini büyümeye teşvik eder. Buna karşın, duyarlı bireylerin kafa derisindeki saç köklerinde büyümeyi engelleyebilir (Inui & Itami,

2013). Bu süreç, saç tellerinin anagen fazında küçülmesine ve daha kısa hale gelmesine yol açarak, zamanla yaygın saç dökülmesine neden olur (Deplewski & Rosenfield, 2000). Kafa derisi folikülleri ve vücudun diğer bölgelerindeki foliküller aynı dolaşımdaki hormonlara maruz kalsa da, bu farklı etki, foliküllerin bölgesel olarak androjenlere verdiği farklı genetik tepkilerle açıklanabilir. Bu genetik ve hormonal etkileşim, saç büyümesinin bireysel ve bölgesel değişkenliklerini belirleyen önemli bir faktördür (Heilmann-Heimbach & ark., 2020). Benzer şekilde, kadın tipi saç dökülmesi kadınlarda en sık görülen saç dökülmesi şeklidir (Dinh & Sinclair, 2007) ve yaygınlık değerleri erkek tipi saç dökülmesi ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Erkek tipi saç dökülmesi, genellikle saç kaybının şiddeti ve yaygınlığını değerlendiren Norwood-Hamilton Sınıflandırması ile tanımlanır. Bu sınıflama, bitemporal (şakaklar) ve tepe bölgesindeki saç dökülmesini dikkate alarak farklı aşamalara ayırır. Erkeklerde saç dökülmesi genellikle düzenli bir şekilde ilerler; temporal ve tepe bölgeleri etkilenirken oksipital bölge korunur (Trüeb & ark., 2014). Kadın tipi saç dökülmesi ise Ludwig ölçeği kullanılarak değerlendirilir. Ludwig sınıflandırması, saç dökülmesini I ila III dereceleri arasında değerlendirir ve kadınlarda saç dökülmesinin genellikle daha yaygın bir inceltme ve yoğunluk kaybı şeklinde olduğunu belirtir (Harries & ark., 2016). Frontal saç çizgisi çoğunlukla korunur, ancak saç yoğunluğunda genel bir azalma gözlenir. Bu sınıflandırma sistemleri, erkek ve kadınlarda saç dökülmesi paternlerinin klinik olarak farklı olduğunu ortaya koyarak teşhis ve tedavi planlamasında önemli bir rehber oluşturur (Dinh & Sinclair, 2007; Stough & ark., 2005; Venkataram, 2006; Scheinfeld, 2008).

Androjenetik alopesi terimi, genetik olarak duyarlı bireylerde testosteron (T) ve türevi dihidrotestosteron (DHT) gibi androjenlerin etkileri nedeniyle saç dökülmesinin indüklendiği erkek tipi saç dökülmesi'nin patofizyolojisine aittir (Anastassakis, 2022). Son dönemde, araştırmacılar kadınlarda saç dökülmesiyle ilgili androjenlerin etkisinin tartışmalı bir konu olduğunu vurgulamış ve bu nedenle "Kadınlarda AGA" teriminin kullanımına karşı çıkmışlardır. Androjenlerin kadın tipi saç dökülmesindeki rolü,

erkek tipi saç dökülmesindeki kadar net bir şekilde tanımlanmamıştır (Haber, 2004; Bedocs & Bruckner, 2008). Testosteron, lipofilik bir molekül olarak hücre zarını serbestçe geçebilir. Hücre içi ortamda, sitoplazmada bulunan 5-alfa redüktaz enzimi tarafından daha aktif bir formu olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Bu enzimin iki farklı izoformu bulunur. Tip-1 5-alfa redüktaz genellikle keratinositlerde, fibroblastlarda, ter bezlerinde ve sebositlerde yoğunlaşmıştır. Tip-2 5-alfa redüktaz ise daha çok cilt dokusunda ve saç köklerinin iç kök kılıfında yer alır (Burkhart & Burkhart, 2004; Essah & ark., 2006).

Androjenler, saç büyüme ve dökülme süreçlerini düzenleyen temel hormonlardır. Ergenlik döneminde testosteron (T) seviyelerindeki artış, pubik kılların büyümesini tetiklerken, bitemporal bölgelerde saç foliküllerinin boyutunda azalmaya neden olur (Ceruti, Leirós & Balaña, 2018). İlginç bir şekilde, hadım edilen erkeklerde erkek tipi saç dökülmesi gelişmediği gözlemlenmiştir. Ancak, erkek tipi saç dökülmesi 'nin oluşumu ile dolaşımdaki testosteron seviyeleri arasında doğrudan bir korelasyon bulunmamaktadır. Dihidrotestosteronun (DHT) erkek tipi saç dökülmesi üzerindeki rolü, ilk olarak bu enzimin eksikliğine sahip olan ve saç dökülmesi göstermeyen psödohermafrodit bireylerde fark edilmiştir. Bu durum, DHT'nin saç dökülmesindeki etkisini ve önemini vurgulayan kilit bir bulgudur (Ellis & Sinclair, 2008).

2. Klasik tedavi

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), erkek tipi saç dökülmesinin tedavisi için iki ilacı onaylamıştır: %5 minoksidil ve finasterid (Ross & Shapiro, 2005). %2 minoksidil, kadın tipi saç dökülmesi için onaylanan tek ilaçtır. Minoksidil, topikal bir çözelti olarak uygulanır ve saç foliküllerini uyarak saç büyümesini destekler (Scheinfeld, 2008). Minoksidil, periferik vazodilatör özelliklere sahip bir antihipertansif ilaçtır ve sistemik olarak alındığında yan etkisi hipertrikozdur (Haber, 2004). Minoksidil, uygulandıktan sonra metabolize olarak aktif formu olan minoksidil sülfata dönüşür. Bu form, vasküler düz kasları gevşetip kan akışını artıran bir potasyum kanal açıcıdır. İlk başta, artan kan

akışının minoksidilin saç dökülmesine karşı etkili mekanizması olduğu düşünülse de, bu hipotezin tamamen doğru olmadığı anlaşılmıştır (Rossi & ark., 2012). Saç büyümesi üzerine yapılan in vitro araştırmalar, minoksidil bulunan ortamda yetiştirilen saç kültürlerinin, morfolojilerini koruyarak sağlıklı bir büyüme gösterdiğini; buna karşılık, kontrol gruplarında saç foliküllerinin kıvrılma ve nekroz belirtileri gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, minoksidilin saç büyümesi üzerindeki etkisinin daha doğrudan bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşebileceğini düşündürmektedir (Buhl & ark., 1989).

Minoksidilin en yaygın yan etkilerinden biri, özellikle propilen glikol içeren çözeltilerde görülen kontakt dermatittir. Bu durum genellikle kaşıntı, kızarıklık ve tahrişle kendini gösterir. Bu yan etkilerin yönetiminde, %2'lik bir çözeltiye veya propilen glikolden arındırılmış köpük formülasyonlarına geçiş etkili olabilir. Ayrıca, kaşıntı gibi pruritik belirtileri hafifletmek için kortikosteroid kullanımı fayda sağlayabilir (Friedman & ark., 2002). Minoksidil tedavisinin bir dezavantajı, sonuçların devamlılığını sağlamak için ilacın günde iki kez düzenli uygulanmasının gerekmesidir. Tedavi kesildiğinde, elde edilen faydalar genellikle birkaç ay içinde kaybolur ve saç dökülmesi eski haline döner. Bu nedenle, kullanıcıların tedaviye uzun vadeli bir taahhüt göstermesi önemlidir (Nestor & ark., 2021). Finasterid ise Tip II 5-AR'ye karşı daha fazla afinitesi olan rekabetçi bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olup T'nin daha aktif olan DHT formuna dönüşümünü engeller. Bu nedenle, Dihidrotestosteron (DHT) seviyelerini düşürerek saç dökülmesini yavaşlatır veya durdurur. Bu ilaçlar, özellikle erken evre saç dökülmesi olan bireylerde etkili sonuçlar sağlayabilir ve klinik olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Haber, 2004; Burkhart & Burkhart, 2004).

Oral yolla kullanılan bir ajan olan finasteridin Sistemik yapısı göz önüne alındığında, olası yan etkileri arasında erektil disfonksiyon, jinekomasti ve libido kaybı bulunur. Finasterid yalnızca 18 yaş ve üzeri erkekler için onaylanmıştır (Bedocs & Bruckner, 2008). Minoksidil ve finasterid, androgenetik alopesi (AGA) için geçici tedaviler olup etkilerini sürdürebilmesi için

düzenli ve sürekli kullanım gerektirir. Buna karşın, saç restorasyonu kalıcı bir çözüm olarak değerlendirilebilir. Bu prosedür, oksipital bölgedeki saç köklerinin androjene dirençli olması ve nakledilen saçın bu özelliğini koruması prensibine dayanır (Collins & Avram, 2021). Saç restorasyonunda, foliküler üniteler oksipital kafa derisinden alınarak, estetik bir şekilde frontal bölgeye yerleştirilir. Bu işlem genellikle saç dökülmesinin belirli bir noktada durduğu ve hastanın gerçekçi beklentilere sahip olduğu durumlarda tercih edilir. Yan etkiler genellikle hafiftir ve ameliyat sonrası ağrı, saç büyümesinde gecikme, enfeksiyon gibi durumlar gözlenebilir. Ayrıca, bazı hastalarda periorbital ve frontal bölgelerde şişlik görülebilir (Rawnsley, 2008). Bazı araştırmacılar gelecekteki saç klonlama prosedürünün bu süreci önemli ölçüde iyileştirebileceğini savunmaktadır (Avram & Rogers, 2008).

Saç dökülmesinin tedavisinde kullanılan veya üzerinde çalışılan tedavi seçenekleri arasında, onaylanmış yöntemlerin yanı sıra çeşitli etiket dışı ve deneysel ilaçlar da bulunmaktadır. Bunlardan biri, dutasterid'dir (Andrade & ark., 2024). Dutasterid, Tip I ve Tip II 5-alfa redüktaz enzimlerini etkili bir şekilde inhibe eden bir ilaçtır. Dutasterid'in saç dökülmesine karşı etkili olduğu, daha yaygın olarak kullanılan finasteride kıyasla daha geniş bir etki alanına sahip olmasıyla ilişkilendirilir. Bununla birlikte, Dutasterid, bazı ülkelerde saç dökülmesi tedavisi için resmi olarak onaylanmamıştır ve genellikle etiket dışı olarak kullanılmaktadır. Bu tedavinin uzun dönemli güvenliği ve etkinliği üzerine yapılan araştırmalar halen devam etmektedir (Dinh & Sinclair, 2007). Latanoprost, genellikle glokom tedavisinde kullanılan bir prostaglandin analogudur. İlginç bir şekilde, bu ilacın kirpik ve kaş büyümesini uyardığı fark edilmiştir. Bu etkisi, prostaglandinlerin saç folikülleri üzerindeki biyolojik etkilerinden kaynaklanabilir ve saç dökülmesi tedavisi için potansiyel bir aday olarak incelenmektedir (Razi-Khosroshahi & ark., 2021). Benzer şekilde, ketokonazol, esas olarak antifungal bir ajan olarak kullanılan bir ilaçtır. Ancak, saç dökülmesi tedavisindeki rolü, iltihaplanmayı azaltıcı etkilerine ve antiandrojenik özelliklerine bağlanmaktadır. Ketokonazolün saç büyümesini teşvik etme mekanizmasının, DHT'yi baskılama ve saç

derisindeki inflamasyonu kontrol etme özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Ellis & Sinclair, 2008).

Araştırma aşamasında incelenen diğer ilaçlar arasında çeşitli etki mekanizmalarına sahip yenilikçi ajanlar bulunmaktadır. Bunlar arasında Fluridil topikal bir antiandrojen olup, androjen reseptörlerini hedef alarak saç dökülmesini engellemeye yönelik tasarlanmıştır (Seligson & ark., 2003). Naminidil Potasyum (K) kanalları üzerinden etki ederek, saç foliküllerinde kan akışını artırma ve saç büyümesini teşvik etme potansiyeli taşır. P-45, Interlökin-4 (IL-4) kaynaklı CD23 ekspresyonunu inhibe edebilen bir bileşiktir (Ghanaat, 2010). Bu mekanizma, saç dökülmesiyle ilişkili inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesine yardımcı olabilir. PSK 3841, Topikal bir nonsteroid androjen antagonisti olup, DHT'nin saç foliküllerine bağlanmasını engelleyerek saç büyümesini destekleyebilir (Guo & ark., 2017). Lemuteporfin (QLT 0074) fotodinamik terapi ile birlikte kullanılan bir fotosensitizördür. Bu yaklaşım, saç foliküllerini hedefleyen ışık bazlı tedavi teknikleriyle birlikte çalışarak saç dökülmesini azaltmayı amaçlar (Ghanaat, 2010). (Poulos & Mirmirani, 2005) Saç dökülmesinin tedavisinde değerlendirilen diğer yenilikçi ajanlar arasında çeşitli biyoteknolojik ve farmakolojik yaklaşımlar yer almaktadır. Antiandrojen oligonükleotidler, tamamlayıcı ribonükleik asit (RNA) ile eşleşen deoksiribonükleik asit (DNA) yapılarıdır. Bu moleküller, saç dökülmesine neden olan androjen sinyal yollarını hedef alarak etkilerini baskılamayı amaçlar. KF19418 ve LGD1331, deneysel ilaçlar olup, saç büyümesi üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (Poulos & Mirmirani, 2005). Steroid sülfataz inhibitörleri, saç dökülmesiyle bağlantılı olan steroid metabolizmasını modüle ederek saç folikülü üzerindeki olumsuz etkileri azaltabilir (Reed & ark., 2008). Timosin Beta 4, kök hücre göçünü teşvik ederek saç büyümesini destekleyebilir. Bu protein, saç foliküllerinin rejenerasyonunu hedefleyen biyolojik bir terapi olarak değerlendirilmektedir (Dai & ark., 2021). Lipozom teknolojisiyle gen iletimi tedavisi saç dökülmesinde potansiyel olarak umut vadeden bir yaklaşım olup, lipozomlar aracılığıyla genlerin hedef bölgelere taşınması bazı olumlu sonuçlar göstermiştir (Alsalhi &

ark., 2020). Spironolakton, androjen seviyelerini düşüren antiandrojenik özelliklere sahip bir ilaçtır ve AGA, hirsutizm ve akne gibi androjen bağımlı durumların tedavisinde oral olarak günde 100 mg dozunda kullanılmıştır (Barth & ark., 1989). Çalışmalar, spironolaktonun finasteridden daha etkili olduğunu, ancak flutamidden daha az etkili olduğunu göstermiştir (Erenus & ark., 1997). Ancak, bu etkili kullanımına rağmen, spironolaktonun yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri bulunmaktadır. Daha sonraki araştırmalarda, spironolaktonun saç yeniden uzaması üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu ve belirgin bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir. (Sinclair, Wewerinke & Jolley, 2005). Flutamid, steroid olmayan bir antiandrojen olarak DHT (dihidrotestosteron) ve androjen reseptörleri (AR) arasındaki bağlanmayı engelleyerek etki gösterir. Bu etkisini, metaboliti olan 2-hidroksiflutamid formunda gerçekleştirir (Frizza, Maggi & Lotti, 2023). Saç dökülmesi ve hirsutizmin bir arada görüldüğü durumlarda, etkili bir tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir. Ancak, spironolakton gibi, flutamid kullanımı da yan etki riski ve ilaç etkileşimleri ile sınırlıdır. Bu yan etkiler arasında karaciğer toksisitesi önemli bir endişe kaynağıdır (Sawaya & Shapiro, 2000).

Siklosporin A, güçlü bir bağışıklık baskılayıcı ve antihipertansif bir ajan olarak bilinir. Bu molekül, saç büyümesini uyarmada önemli bir potansiyele sahiptir. Saç foliküllerini anagen faza döndürerek, normalde telogen faza geçmesi beklenen saç foliküllerini yeniden aktive eder (Randall & Botchkareva, 2009). Bu şekilde, saç büyümesini destekleyici etkisi ortaya çıkar. Minoksidile benzer şekilde, Siklosporin A'nın bu etkisinin saç foliküllerinin yeniden şekillenmesi ve anagen faz süresinin uzatılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak Siklosporin A'nın bağışıklık sistemi üzerindeki güçlü baskılayıcı etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (Pierard-Franchimont & ark., 1998). Minoxidil ve finasterid alopesi tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlar olsa da istenmeyen yan etkileri sınırlı yan etkiye sahip alternatif etkili tedavilerin seçilmesini teşvik eder (Nestor & ark., 2021).

3. Androjenetik alopesi dışında görülen diğer alopesi türleri

Alopesi barbae: Bu tür, genellikle erkeklerde sakal bölgesini etkiler ve bu bölgede düzensiz veya tamamen saç kaybına yol açar. Sakaldaki bu durumun bağışıklık sistemiyle ilişkili bir otoimmün süreçten kaynaklandığı düşünülmektedir (Al-Sowayan, AlRebdi & AlMarwani, 2024).

Alopesi totalis: Kafa derisindeki tüm saçların dökülmesiyle karakterizedir. Androjenetik alopesiye kıyasla daha nadir görülür ve genellikle otoimmün bir nedenin sonucu olarak ortaya çıkar (Alessandrini & ark., 2021).

Alopecia universalis: En ciddi alopesi türlerinden biri olan bu form, sadece kafa derisini değil, tüm vücut kıllarını etkileyebilir. Çok nadir görülür ve otoimmün mekanizmaların bu durumda da önemli bir rol oynadığı kabul edilir (Sterkens, Lambert & Bervoets, 2021).

Alopecia ophiasis: Bu türde saç dökülmesi, kafa derisinin kenarları ve alt kısmı boyunca bant benzeri bir patern izler. Daha dirençli bir formdur ve tedaviye cevap vermesi zor olabilir (Kinoshita-Ise, Fukuyama & Ohyama, 2023).

Alopecia areata (Yama Tipi Alopesi): En yaygın alopesi türlerinden biridir (Pratt & ark., 2017). Kafa derisinde veya vücutta bir veya birden fazla yuvarlak, madeni para büyüklüğünde saç dökülmesi alanlarıyla kendini gösterir. Genellikle ani başlar ve altta yatan bağışıklık sistemi düzensizliği ile ilişkilidir, dünya nüfusunun yaklaşık %0,5-%2'sini etkileyen kronik bir cilt hastalığıdır. Bir bireyin bağışıklık sistemi saç köklerine saldırdığında ortaya çıkan yaygın bir saç dökülmesi durumudur. En yaygın otoimmün hastalıklardan biri ve en iyi bilinen çözülmemiş klinik sorunlardan biridir, tam olarak tatmin edici bir tedavi olmaması nedeniyle dermatologların, saç biyologlarının ve immünologların ilgisini çekmektedir (Gordon & Tosti, 2011). Bu hastalık her yaşta ve cinsiyetten, hem erkek hem de kadını etkiler ve genellikle yetişkinlikte ve 25 ila 36 - 40 yaşları arasında görülür (Ho & ark., 2023). Ayrıca, çocuklarda alopesi areata vakalarının sayısının her yıl arttığı bulunmuştur. Ancak, teşhis süreci cinsiyetler arasında değişmektedir, çünkü erkekler çocuklukta teşhis edilirken, kızlar yetişkinlikte teşhis edilir.

Bağıışıklık sistemi dışında etkilediği düşünölen diğer bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlardan biri genetik faktörlerdir.

Alopesi areata, genetik ve bağıışıklık sisteminin karmaşık bir etkileşimine dayalı bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü bulunurken, birçok vakada böyle bir ilişki gözlenmez. Bununla birlikte, sedef hastalığı ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla bir bağlantı vardır. Araştırmalar, bağıışıklık sistemini düzenleyen genlerin bu hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Silverberg, 2022). Alopesi areata, çoklu genetik faktörlere bağılı poligenik bir hastalık olarak değerdendirilmektedir, ancak genetik yatkınlık her zaman hastalığın ortaya çıkmasına yol açmaz. Örneğın, özdeş ikizlerde hastalık yalnızca %55 olasılıkla her iki ikizde de görülür (Ho & ark., 2023). Araştırmalar, PTPN22, CTLA4 ve IL2 gibi genlerin hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca miRNA'ların gen ekspresyonunu düzenlemedeki rolleri, alopesi areata ile diğer bağıışıklık hastalıkları arasındaki bağlantıların ve ortak genetik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlamaktadır (Moravvej & ark., 2018).

Mikroorganizmalar: Araştırmalar, alopesi areata ve mikroorganizmalar arasındaki olası ilişkiyi incelemektedir. Kesin bir neden bulunmamış olsa da bazı çalışmalar, mikrobiyal disbiyozun alopesi areatayı tetikleyebileceğini veya kötüleştirilebileceğini öne sürmektedir (Bi & ark., 2024). 2015'te yayımlanan bir çalışma, cilt mikrobiyotasındaki değışikliklerin alopesi areata gelişimine katkıda bulunabileceğini belirtirken, 2019'da yayımlanan başka bir araştırma, bağırsak mikrobiyomunun otoimmün hastalıklar, özellikle alopesi areata ile bağlantısını incelemiş ve bağırsak disbiyozu ile saç dökölmesi arasında olası bir ilişki olduğunu savunmuştur. Bu çalışmalar, mikroorganizmaların hastalık üzerindeki etkileri hakkında bazı içgörüler sunmaktadır, ancak mekanizmaların ve tedavi potansiyellerinin tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Tursi & Brandimarte, 2019; Jabbari & Petukhova, 2015).

Psikolojik Stres: Zihinsel stresin, insanlarda çeşitli fizyolojik etkileri olduğu bilinmektedir. Araştırmalar, akut stresin genellikle merkezi ve periferik sinir sistemlerinde immünolojik hiperaktivasyona yol açtığını ve bu durumun bir dizi otoimmün bozukluğun gelişimine neden olabileceğini göstermiştir (Ahn & ark., 2023). Duygusal veya psikolojik stresin alopesi areata üzerindeki etkisi net olarak kanıtlanmamış olsa da bu durumun gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir (García-Hernández & ark., 1999). Oksidatif stresin de alopesi areata gelişiminde potansiyel bir rol oynadığı gösterilmiştir. Oksidatif stres, vücutta oksidasyon ve antioksidan süreçlerin dengesizliğinden kaynaklanır ve reaktif oksijen türlerinin anormal üretimiyle ilişkilidir (Peterle & ark., 2023). Bu durum, özellikle stres altında veya antioksidan aktivite azaldığında daha belirgin hale gelebilir. Ancak, stres ve oksidatif stresin alopesi areata 'nın patofizyolojisinde rol oynayabileceği belirtilse de bu faktörlerin tek başına hastalığı açıklamak için yeterli olmadığı vurgulanmaktadır (Peterle & ark., 2023).

4. Saç Dökülmesi Tedavisinde Bitkilerin Önemi

Günümüzde piyasada, saç sağlığını desteklemek ve saç dökülmesini önlemek amacıyla farklı türlerde Allopatik, Ayurvedik ve Homeopatik ürünler bulunmaktadır. Bu ürünlerin birçoğu, doğal bitki özlerinden elde edilen bileşenlerle formüle edilmiştir (Jain & Das, 2016). Saç tonikleri, büyümeyi destekleyici tabletler, saç yağları ve losyonlar gibi çeşitli şekillerde sunulmaktadır. Bu ürünler genellikle topikal uygulamalar veya oral kullanım için tasarlanmıştır ve hem saç dökülmesini kontrol altına almak hem de yeni saç büyümesini teşvik etmek amacıyla kullanılmaktadır. Doğal ürünler arasında saç büyümesini desteklemek için milyonlarca seçenek bulunmaktadır ve bu da bu alandaki geniş yelpazeyi yansıtmaktadır (Olsen, 2003).

Bitkisel tedavilerin, yan etkisiz bir şekilde alopesiyi tedavi etme potansiyeline sahip olduğu öne sürülmektedir. Buna karşın, saç dökülmesi tedavisinde kullanılan allopatik ilaçların etkili olmakla birlikte çeşitli yan etkileri bulunabilir (Hosking, Juhasz & Atanaskova Mesinkovska, 2019). Bitkiler, ilaç geliştirme

çalışmalarında başlangıç materyali olarak önemli bir rol oynar (Süntar, 2020). Halkın yaklaşık %80'inin, daha az yan etkiye sahip olmaları ve olumlu etkileri nedeniyle bitkisel ilaçları tercih ettiği belirtilmiştir. Bitkisel preparatlar genellikle daha düşük maliyetlidir ve daha kolay erişilebilirlik sunar, bu da onların popüler bir seçenek haline gelmesine katkıda bulunur (Kunle, Egharevba & Ahmadu, 2012). Bu durum, bitkisel tedavilerin doğal bir alternatif olarak neden tercih edildiğini açıklamaktadır (Peprah & ark., 2019). Bitkisel preparatların topikal olarak uygulanması, çeşitli avantajlar sunar. Bu yöntem, daha yüksek hasta uyumu sağlarken yan etkileri minimize eder. Ayrıca, bitkisel içeriklerin daha geniş bir etki spektruma sahip olması ve farklı sorunların tedavisinde etkili olmalarına olanak tanır (Devi, Jain & Valli, 2010). Araştırmacılar, saç dökülmesi için mevcut sentetik tedavilere alternatif olabilecek tıbbi bitkileri ve bu bitkilerin aktif bileşenlerini sürekli olarak incelemektedir. Çeşitli bitkiler ve bunların özütleri, saç büyümesini desteklemedeki potansiyelleri açısından laboratuvar ve klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Hosking, Juhasz & Atanaskova Mesinkovska, 2019). Ayrıca, birden fazla bitkinin birleşiminden oluşan preparatlar da etkinliklerini test etmek üzere analiz edilmektedir. Bu araştırmalar, doğal ve daha az yan etki potansiyeli taşıyan tedavi seçeneklerini keşfetmeye yönelik önemli bir adımdır (Huie, 2002). 2011 yılında yapılan bir incelemede kellik tedavisi için 30'dan fazla bitki ve çeşitli bitkisel preparat incelenmiş, bunların uygulanma yöntemleri detaylandırılmıştır. Bu bitkilerin çoğu geleneksel olarak kullanılmış olsa da etkinliklerini destekleyecek yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Çalışma, saç dökülmesini önlemede etkili olduğu öne sürülen üç ana mekanizmayı açıklamış, ancak bu mekanizmaları doğrulayan kanıtlara yer verilmemiştir (Kaushik, Gupta & Yadav, 2011).

2017 yılında yapılan başka bir incelemede, özellikle androjenik alopesiye yönelik bitkisel terapiler ve diğer tıbbi yaklaşımlar değerlendirilmiştir. Ancak, bu inceleme noktasal alopesi gibi diğer saç dökülmesi türlerini kapsamamaktadır. Her iki inceleme de, bitkisel terapilerin potansiyelini vurgulamakla birlikte, daha fazla bilimsel çalışma ihtiyacını açıkça ortaya koymaktadır

(Vishal & ark., 2017). Yine farklı kullanım düzeyleri (geleneksel ve bilimsel) arasında ayırım yapılmamıştır.

Bu amaçla Türkiye de geleneksel olarak yerli halk tarafından uzun yıllardır saç dökülmesi tedavisinde kullanılan bitkiler araştırılarak tablo halinde sunulmuştur (Tablo 1). Çalışma, bitkilerin uygulama yöntemlerini de kapsayarak bilimsel araştırmalar için önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Tablo 1. Türkiye’de Saç dökülmesi için geleneksel olarak kullanılan bitkiler ve kullanılışları

Bitkinin adı	Familya	Türkçe isim	Kullanılışı
<i>Adiantum capillus-veneris</i> L.	Pteridaceae	Fatima saçı	Toprak üstü kısımları merhem şeklinde haricen kullanılır (Baykan & ark., 2023).
<i>Allium cepa</i> L.	Liliaceae	Soğan	Çiğ veya pişmiş, lapa halinde (bazen toz karabiberle), haricen uygulanır (Bilgili & ark., 2014).
<i>Allium sativum</i>	Liliaceae	Sarımsak	Bulbuslar dövülerek başın kel kısmına uygulanır (Kofiar, Koyuncu & Bafier, 2006; Güzel, Güzelşemme & Miski, 2015).
<i>Allium tuncelianum</i> (Kollmann)	Amaryllidaceae	Tunceli dağ sarımsağı,	Bulbuslar haricen uygulanır (Tuzlacı & Doğan, 2010).

Kaya
sarmısağı

<i>Amygdalus communis</i> L.	Rosaceae	Çağla, Badem	İyileşene kadar günde iki kez uygulanır. Yağı günde 3 kez bir çay bardağı suya 2-3 damla damlatılarak içilir (Sağıroğlu, Dalgıç, & Toksoy, 2013).
<i>Anethum graveolens</i> L.	Apiaceae	Dereotu	Lapa olarak pişirilip başa uygulanır (Akaydın & ark., 2013).
<i>Anthemis haussknechtii</i> Boiss. & Reuter	Asteraceae	Yoğurtlama	Saç dökülmesi için haricen kullanılır (Karahan & Kara, 2022).
<i>Anthemis cotula</i> L.	Asteraceae	Papatya	Toprak üstü kısımlar dekoksasyon yapılarak haricen uygulanır (Akgul & ark., 2018). Yapraklar ve çiçekler suyla kaynatılarak hazırlanır ve bu karışım saçlara harici olarak uygulanır (Eruçar, Tan & Miski, 2023).

<i>Anthemis cretica</i> L. subsp. <i>anatolica</i> (Boiss.) Grierson	Asteraceae	Papatya, Horoz papatyası	Çiçekler dekoksiyon yapılarak haricen uygulanır (Sargin, Akçicek & Selvi, 2013).
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Asteraceae	Pelinotu	Günde 3 defa 3-4 hafta boyunca bir çay bardağı içilir. 1-2 hafta boyunca günde bir kez banyo yapılır (Sargin, 2015).
<i>Arum maculatum</i> L	Araceae	Yılan yastığı, yılan yatağı	Kökler, tohumlar ve yapraklar kullanılır. Her gün bir tohum çiğnenir veya yutulur (Güneş, 2018).
<i>Astragalus brachycalyx</i> Fisch. ex Boiss	Fabaceae	Geven	Toprak üstü kısımlar dekoksiyon yapılarak haricen uygulanır (Yiğit & Gözcü, 2024).
<i>Bellis perennis</i> L.	Asteraceae	Papatya, Babaçya	Toprak üstü kısım demlenerek çay olarak içilir (Eruçar, Tan & Miski, 2023; Ozturk, Altay & Gonenç, 2017).
<i>Calendula officinalis</i> L.	Asteraceae	Nergis	Yapraklar suda kaynatılır ve saça uygulanır (Yeşilyurt & ark., 2017).

<i>Carduus</i> spp.	Asteraceae	Diken	Toprak üstü kısımlar suda kaynatılarak haricen kullanılır (Oruc, 2022).
<i>Carduus adpressus</i> C.A.Mey.	Asteraceae	Deve diken	Kurutulmuş çiçekler haricen uygulanır (Güneş & Özhatay, 2011).
<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	Fabaceae	Sinameki	Kaynatılarak haricen saçlar yıkanır (Pieroni & ark., 2005).
<i>Cedrus libani</i> A.Rich	Pinaceae	Katran	Günde 2-3 kez, 2-3 hafta boyunca uygulamak önerilir (Sargin & Büyükcengiz, 2019).
<i>Centaurea cyanus</i> L.	Asteraceae	Peygamber çiçeği	Saplar ve kömeçler kullanılır (Sarı & ark., 2010).
<i>Chelidonium majus</i> L.	Papaveraceae	Kırlangıç otu	Ezilerek etkilenen bölgeye veya saça uygulanır (Gürbüz & ark., 2019).
<i>Chrysanthemum coronarium</i> L.	Asteraceae	Papatya	Dekoksiyon yapılarak saçın yıkanmasında kullanılır (Akaydın & ark. 2013).

<i>Citrus limon</i> (L.)	Rutaceae	Limon	Meyvenin suyu kafa derisine masaj yapmak amacıyla kullanılır, bir süre emilmesi için beklenir ve ardından durulanır (Gürbüz & ark., 2019).
<i>Cota tinctoria</i> L. var. <i>tinctoria</i>	Asteraceae	Boyacı papatyası	Çiçekler haricen kullanılır (Doğan & Durumlu, 2024; Ozturk, Altay & Gonenç, 2017).
<i>Cota wiedemanniana</i> (Fisch. & C.A. Mey.)	Asteraceae	Papatya	Yapraklar ve çiçekler kaynatılır ve saça harici olarak uygulanır (Eruçar, Tan & Miski, 2023).
<i>Cynanchum acutum</i> L.	Apocynaceae	Sütlü sarmaşık, Bacırgan	Toprak üstü kısımların özsuğu/saç yıkamadan önce saça uygulanır ve yarım saat bekletilir (Güzel, Güzelşemme & Miski, 2015).
<i>Cupressus sempervirens</i> L.	Cupressaceae	Servi	Yakılmış kozalak külü zeytinyağı ile birlikte uygulanır (Bulut & Tuzlacı, 2015).

<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A.Rich	Cucurbitaceae	Eşek hıyarı	Bitkinin meyveleri dilimlenip haricen uygulanır (Akbaş, Çıtakoğlu & Davran, 2024).
<i>Equisetum ramosissimum</i> Desf.	Equisetaceae	Dallı at kuyruğu, Kırkboğum	Toprak üstü kısımlar dekoksasyon yapılarak uygulanır (Polat, 2019).
<i>Eremurus spectabilis</i> M. Bieb.	Asphodelaceae	İris otu	Yaprak ve kökler dekoksasyon halinde uygulanır (Paksoy, Selvi & Savran, 2016).
<i>Fraxinus excelsior</i> L.	Oleaceae	Çınar	Kabuğunun bir parçası yakılarak elde edilen kül, Vazelin, tereyağı ve sarımsak (<i>Allium sativum</i>) dişleriyle ezilir. Elde edilen merhem, etkilenen bölgeye saç derisinde uygulanır (Gürbüz & ark., 2019).
<i>Galium rotundifolium</i> L.	Rubiaceae	Koru, Yoğurt otu	Tüm bitki kaynatılarak dekoksasyon şeklinde kullanılabilir (Demirci Kayiran, Parlak & Yılmaz Oral, 2023).

<i>Helianthus annuus</i> L.	Asteraceae	Ay çiçeği	<i>Punica granatum</i> (nar) tohumları ezilir ve Ay çiçeği ile karıştırılarak kullanılır (Karcı & ark., 2017).
<i>Heliotropium triquetrifolium</i>	Boraginaceae	Çay çiçeği, Kantaron	Çiçek ve toprak üstü kısımları kullanılır (Sarı & ark., 2010).
<i>Hypericum perforatum</i> L. subsp. <i>perforatum</i>	Hypericaceae	Kantaron	Yağı veya çayı haricen kullanılır (Akan, Alkış & Polat, 2024).
<i>Hypericum triquetrifolium</i>	Hypericaceae	Pırpırotu	Kıvırcık yapraklı çiçekler ve toprak üstü kısımlar dekoksasyon yapılarak haricen kullanılır (Demirci Kayiran, Parlak & Yılmaz Oral, 2023).
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	Ceviz	Meyve, yapraklar ve olgunlaşmamış meyveler ezilmiş halde haricen uygulanır (Demirci Kayiran, Parlak & Yılmaz Oral, 2023). Meyveleri günde 2-3 kez 3-4 hafta boyunca bir çay fincanı içilir

(Sargın, Akçicek & Selvi, 2013).

<i>Juniperus drupacea</i> Labill.	Cupressaceae	Andız ağacı	Dekoksiyon yapılarak haricen uygulanır (Baytop 1999; Ozturk, Altay & Gonenç, 2017).
<i>Juniperus foetidissima</i> Willd.	Cupressaceae	Kokulu ardıç	Yağı haricen kullanılır (Ozturk, Altay & Gonenç, 2017).
<i>Lactuca serriola</i> L.	Asteraceae	Eşek helvası	Toprak üstü kısımları kaynatılır ve saçkılan olan bölgeye uygulanır (Karakaya & ark., 2022).
<i>Lagenaria siceraria</i> (Molina) Standl.	Cucurbitaceae	Sukabağı, Alavırt, Alavur	Meyveleri haricen uygulanır (Demirci Kayıran, Parlak & Yilmaz Oral, 2023).
<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	Defne, Tenel	Yaprakları haricen uygulanır (Gürdal & Kültür, 2013; Ozturk, Altay & Gonenç, 2017).

<i>Lawsonia inermis</i> L	Lythraceae	Kına	Kurutulmuş yaprak tozu/su ve zeytinyağı ile yoğrulur/harici olarak uygulanır (Güzel, Güzelşemme & Miski, 2015).
<i>Malva sylvestris</i> L.	Malvaceae	Ebegöme ci	Demleme ve kaynatma yapılarak 2-3 hafta boyunca günde 2-3 kez bir çay bardağı içilir/ banyo yapılır (Sargin, Selvi & Büyükcengiz, 2015).
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Asteraceae	Papatya	Çiçekleri dekoksasyon yapılarak uygulanır (Ugulu, 2011; Ugulu & ark., 2009).
<i>Matricaria chamomilla</i> L. var. <i>recutita</i> (L.)	Asteraceae	Sarı papatya, Alman Papatyası	Çiçekler dekoksasyon yapılarak kullanılır (Demirci Kayıran, Parlak & Yılmaz Oral, 2023).
<i>Mentha longifolia</i> subsp. <i>longifolia</i>	Lamiaceae	Pünk	Gövde ve yapraklar çay olarak içilir (Ozturk, Altay & Gonenç, 2017).
<i>Mentha spicata</i> L. subsp. <i>tomentosu</i> m (Briq.)	Lamiaceae	Narpuz	Toprak üstü kısımlar infüzyon yapılarak içilir (Arıcan, Yeşil & Genç, 2013).

<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	Kudret narı, pelinsenk	Saçkıran için meyveleri yenir (Sarı & ark., 2010).
<i>Myrtus communis</i> L.subsp. <i>communis</i>	Myrtaceae	Mersin, siyah mersin	(Gürdal & Kültür, 2013).
<i>Nigella sativa</i>	Ranunculaceae	Çörek otu	Tohumlar haricen kullanılır (Salih, Sipahi & Dönmez, 2009).
<i>Oenanthe silaifolia</i> M.Bieb.	Apiaceae	Kazayağı, Sakızlı ot	Saçkırana karşı yağı saç derisine masaj yapılarak uygulanır, emilimi artırmak için baş bir havluyla sarılır, 2 saat sonra yağ durulanır. Uygulama her gece tekrarlanmalıdır (Gürbüz & ark., 2019).
<i>Origanum vulgare</i> L.	Lamiaceae	Kaya kekiği, taş kekik, kokulu kekik	Toprak üstü kısımlar 2 hafta boyunca günde 2-3 kez bir bardak içilir (Sargin, Selvi & López, 2015).

<i>Origanum vulgare</i> L. subsp. <i>viridulum</i> (Martrin-Donos)	Lamiaceae	Çanakkal e kekiği, Güveyotu İstanbul Kekliği	Toprak üstü kısımlar veya yapraklar infüzyon yapılarak kullanılır (Demirci Kayıran, Parlak & Yılmaz Oral, 2023).
<i>Papaver rhoeas</i> L.	Papaveraceae	Gelincik	Petaller dekoksasyon yapılarak topikal uygulanır (Karahan & Kara, 2022).
<i>Peganum harmala</i> L.	Zygophyllaceae	Üzerlik e	Tohumları yağsız bir tavada kavrukları soğutulduktan sonra bir kavanozda saklanır ve bu tohumlardan her sabah bir tane yutulur (Ulcay, 2024).
<i>Pinus nigra</i> Arn. subsp. <i>pallasiana</i>	Pinaceae	Karaçam	Haricen uygulanır (Arı & ark., 2014).
<i>Platanus orientalis</i> L.	Platanaceae	Çınar	Yapraklar ve kabuk kaynatılarak kullanılır (Sağiroğlu & ark., 2013).
<i>Quercus coccifera</i>	Fagaceae	Kermes meşesi	Meyve, kök ve kabuklar kaynatılarak kullanılır (Oztürk, Altay & Gonenç, 2017).

<i>Quercus petraea</i> subsp. <i>iberica</i> (Steven ex M.Bieb.)	Fagaceae	Ballık meşesi	Dış kabuklar, suda demlenerek <i>Urtica</i> türlerinin kökleriyle karıştırılarak uygulanır (Oruc, 2022).
<i>Ricinus communis</i> L.	Euphorbiaceae	Dedemen e, Genegerç ek Hintyağı	Tohum yağı haricen kullanılır (Güzel, & Miski, 2015).
<i>Rubus sanctus</i> Schreber	Rosaceae	Böğürtlen	Taze meyveleri yenir (Sağıroğlu, Dalgıç, & Toksoy, 2013).
<i>Salvia tomentosa</i> Mill.	Lamiaceae	Yakıotu, Yakışablası, Yaka çalpası, Sancıotu	Kurutulmuş toprak üstü kısımlar, kekik ve sarımsak ile hazırlanan lapa ya da aynı karışımın infüzyonu, haricen kullanılır (Eruçar, Tan & Miski, 2023).
<i>Taraxacum</i> spp.	Asteraceae	Karahindi ba	Tüm bitki suda dekoksasyon halinde kullanılır (Oruc, 2022).
<i>Tilia rubra</i> DC. subsp. <i>caucasica</i> (Rupr.)	Malvaceae	İhlamur	Çiçek, dal ve yapraklar infüzyon yapılarak uygulanır (Karaköse, 2022).

<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fabaceae	Boy otu, Çemen, Çemenotu	Tohumlar haricen kullanılır (Sarı & ark., 2010).
<i>Tripleurospermum oreades</i> (Boiss.) Rech var. <i>oreades</i>	Asteraceae	Papatya	Toprak üstü kısımlar dekoksasyon yapılarak kullanılır (Özgen, Kaya & Houghton, 2012).
<i>Ulmus minor</i> Miller ssp. <i>minor</i>	Ulmaceae	Karaağaç	Saçkıran tedavisi için; ağacın dal ve gövdesinde bulunan bazı gamlar kesilir ve gamların içindeki öz suyu ve kurtçuklar, etkilenen kafa bölgesine uygulanır. Tedavi birkaç gün üst üste tekrarlanmalıdır (Yeşilada & ark., 1999).
<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	Isırganotu	Toprak üstü kısımlar dekoksasyon yapılarak saçlar yıkanır (Akaydın & ark. 2013; Karcı & ark., 2017).

<i>Urtica pilulifera</i> L	Urticaceae	Isırgan	Günde 3 kez arı sütü ve balla bir yemek kaşığı tohum yenir/1-5 hafta boyunca günde 2-3 kez bir çay bardağı içilir/püre uyguladıktan sonra (sarımsak püresiyle birlikte), 2-3 hafta boyunca günde bir bardak tuzla duş alınır (Sargin, 2015).
<i>Urtica urens</i> L.	Urticaceae	Isırgan	Günde 3 kez arı sütü ve balla bir yemek kaşığı tohum yiyin/1-5 hafta boyunca günde 2-3 kez bir çay fincanı için/1 hafta boyunca her gün duş alın/bir bardak tuzla banyo yapılır (Sargin, 2015).
<i>Verbascum cheiranthifolium</i> Boiss. var. <i>cheiranthifolium</i>	Scrophulariaceae	Bozkulak, Sığır kuyruğu	Kurutulmuş çiçekler, sarımsak dişleriyle karıştırılır ve suyla nemlendirildikten sonra kellik olan bölgeye uygulanır (Demirci Kayıran, Parlak & Yılmaz Oral, 2023; Günbatan, Gürbüz & Özkan, 2016;

<i>Verbascum speciosum</i> Schröd	Scrophulariaceae ae	Sığır kuyruğu	Kurutulmuş çiçekler, sarımsak dişleriyle karıştırılır ve suyla nemlendirildikten sonra kellik olan bölgeye uygulanır (Özüdoğru & ark., 2011).
<i>Verbascum vulcanicum</i> Boiss. & Heldr. var. <i>vulcanicum</i>	Scrophulariaceae ae	Yalağı, sığır kuyruğu	Kurutulmuş çiçekler, sarımsak dişleriyle karıştırılır ve suyla nemlendirildikten sonra kellik olan bölgeye uygulanır (Özüdoğru & ark. 2011).
<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Verbenaceae	Hayıt	Tohum, yaprak, çiçekli toprak üstü kısımlar ezilir ve tülbentle sarılarak doğrudan haricen uygulanır (Olca, Gül & Kültür, 2022).

<i>Vitis sylvestris</i>	Vitaceae	Yabani asma, kuş üzümü, yabani üzüm	Yapraklar kaynatılarak 20-30 gün boyunca günde iki kez bir çay fincanı içilir (Kültür, 2007).
<i>Vitis vinifera</i>	Vitaceae	Üzüm	Saçlar gövde özsuğu ile yıkanır (Günbatan, Gürbüz & Özkan, 2016).
<i>Xanthium strumarium</i> L.	Asteraceae	Pıtrak otu, diken	Kök zeytinyağı ile karıştırılıp saç derisine uygulanır (Sağıroğlu & ark., 2013).
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Zencefil	Öğütölmüş köksap kına ile karıştırılarak 2 gün arayla 1-2 saat saça uygulanır (Güzel, Güzelşemme & Miski, 2015).

***Allium sativum* L. (Sarımsak)**

Sarımsak, Liliaceae familyasına ait olup geleneksel tıpta saç dökölmesi tedavilerinde topikal olarak kullanılan doğal bir bileşendir (Khan & ark., 2017). Ana aktif maddesi alliindir; bu madde, sarımsağın kesilmesi, ezilmesi veya öğütölmesiyle allinaz enzimi aracılığıyla allisine dönüşür. Allisin, sarımsağın terapötik özelliklerinden sorumlu olduğu düşünölen aktif bileşiktir (Lawson, 1998). Sarımsağın bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkisi

olduğu göz önüne alındığında, bu özelliğin saç dökülmesine bağlı durumlarda etkili olabileceği düşünülmektedir (Zugaro, Benedetti & Caioni, 2023).

Randomize bir klinik çalışmada, sarımsak jeli kullanımı ile kortikosteroid betametazon valerat kombinasyonunun etkisi incelenmiştir. Deney grubundaki katılımcılar, saç derisine günde iki kez %5 kokusuz sarımsak jeli uygularken, kontrol grubundakiler sarımsak içermeyen bir jel kullanmıştır. Üç aylık tedavi sonucunda, sarımsak jeli kullanan gruptaki toplam saç sayısının kontrol grubundakinden belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, tedavi sürecinde sarımsak jelinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve uzun vadeli faydalar sağladığı gözlenmiştir (Hajheydari & ark., 2007).

***Cucurbita pepo* L. (Balkabağı)**

Balkabağı, Cucurbitaceae familyasından bir bitki olup, özellikle meyvesi ve çekirdekleri besin kaynağı olarak sıklıkla tüketilmektedir. Balkabağı çekirdekleri; yağ, yağ asitleri, beta-karoten, lutein, gama ve beta-tokoferoller, skualen ve fitosteroller gibi zengin besin içeriklerine sahiptir (Zgonc Škulj & ark., 2020). Balkabağı çekirdeğinin 5 α -redüktaz üzerindeki inhibitör etkisi ve içeriğindeki fitosteroller nedeniyle anti-androjenik etkileri androjenik alopesi gibi rahatsızlıkların tedavisinde potansiyel bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (Ramak & Mahboubi, 2019).

Hafif ve orta şiddette saç dökülmesi yaşayan bireylerde kabak çekirdeği yağının etkinliğini ve güvenliğini incelemek amacıyla yürütülen bir çalışmada 20-65 yaş arası 76 katılımcı, rastgele olarak 400 mg kabak çekirdeği yağı veya plasebo alacak şekilde iki gruba ayrılmış ve 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Tedavi sonunda, kabak çekirdeği yağı kullanan grupta saç sayısında %40 artış görülürken, bu oran plasebo grubunda %10 ile sınırlı kalmıştır. Bunun yanı sıra, saç çapı ve sayısındaki iyileşme kabak çekirdeği yağı grubunda belirgin şekilde daha fazla olmuştur. Güvenlik değerlendirmelerinde ise ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Çalışma, kabak çekirdeği yağının saç dökülmesini azaltmada etkili

ve güvenli bir yöntem olabileceğini ortaya koymuştur (Cho & ark., 2014).

Başka bir çalışmada kabak çekirdeği yağının kadın tipi saç dökülmesinin tedavisinde klinik etkinliğini araştırmak ve etkilerini minoksidil %5 köpükle karşılaştırmak için hastalar, 3 aylık bir süre boyunca kabak çekirdeği yağı (n = 30; grup A) veya minoksidil %5 köpük (n = 30; grup B) ile rastgele muamale edilmiştir. Grup A (kabak çekirdeği yağı) adayları arasında, tedavi öncesi ve sonrası kıl shaftı çeşitliliğinde ve vellus kıllarında önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Dik yeniden büyüyen kıllar tedaviden önceki ($0,13 \pm 0,5$) değerine göre tedaviden sonra ($0,9 \pm 1,0$) önemli ölçüde arttığı görülmüştür (İbrahim & ark., 2021).

***Juglans regia* L. (Ceviz)**

Ceviz yağı, saç sağlığı için önemli faydalar sunan, zengin bir doğal bileşendir (Mir, Owais & Uzma, 2016). İçeriğinde linoleik asit, oleik asit ve linolenik asit gibi temel yağ asitleri bulunmaktadır. Ayrıca eser miktarda farklı yağ asitlerini de içerir ik asit gibi temel yağ asitleri bulunmaktadır. Ayrıca eser miktarda farklı yağ asitlerini de içerir (Akbari, Heidari & Jamei, 2015).

Ceviz yağı, potasyum başta olmak üzere fosfor, kalsiyum, magnezyum ve sodyum gibi minerallerin yanında demir, bakır, manganez ve çinko gibi mineraller bakımından da zengindir (Ojha & ark., 2024). Potasyum eksikliği hücrelerin onarımını ve yenilenmesini engelleyebilir ve bu da saç dökülmesine ve hatta kelliğe neden olabilir. Öte yandan bakır, melanin pigmentinin sentezi için gereklidir ve eksikliği lekeli ve cansız saçlara neden olabilir. Bu nedenle, bu yağın topikal uygulaması saç büyümesini canlandırabilmektedir. Aynı zamanda B vitaminleri (B1, B6 ve B9) ve bol miktarda protein içermektedir. Ceviz yağındaki Omega-3 yağ asitleri, hücrelerin susuz kalmasını önledikleri ve fiziksel özelliklerini korudukları için hücre yapısının hayati bir parçasını oluştururlar. Bu şekilde ceviz yağı saç derisini nemlendirerek saç dökülmesinin bir nedeni olan kuru saç derisini önlemektedir. Ayrıca Omega-3 yağ asitleri hücre düzeyinde çalışarak hücre hasarını veya

hücre ölümünü önleyerek saç dökülmesinin önüne geçebilmektedir (Mir, Owais & Uzma, 2016).

J. regia yapraklarının da geleneksel tıpta saç dökülmesi tedavisinde kullanımı bulunmaktadır (Kolekar & ark., 2021). Yapraklarının biyoaktif bileşikler ise fenolik asitler, flavonoidler, organik asitler, tokoferoller, triterpenik asitler, terpenler, terpenoidler, tetralon türevleri, megastigman türevleri ve hidroksi-1,4-naftokinon (juglon) türevleridir. Bu fitokimyasallar antibakteriyel ve antioksidan aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli özelliklere sahiptir (Sarı & Erarslan, 2023).

Ceviz yağı, saç dökülmesinin tedavisinde topikal olarak kullanılabilir. Kafa derisine masaj yapılarak uygulanması, saç köklerini besler ve saç büyümesini destekler. İçeriğindeki demir, kan dolaşımını artırarak saç köklerini güçlendirirken, çinko kafa derisinin yağ dengesini sağlayarak kepek oluşumunu engeller. Bakır ise saç büyümesini teşvik eden tripeptit kompleksleri oluşturur ve alopesi gibi durumlarda bile saçın yeniden uzamasına yardımcı olabilir. Sonuç olarak, ceviz yağı zengin mineral içeriği ve faydalı yağ asitleriyle saç sağlığı için doğal ve etkili bir çözüm sunar. Düzenli kullanımı saç büyümesini destekler, dökülmeyi önler ve saç derisinin genel sağlığını iyileştirir (Pundkar & ark., 2020).

***Urtica dioica* L. (Isırgan otu)**

Isırgan otu (*Urtica dioica*), Urticaceae familyasına ait, Güney Asya ve Hint alt kıtası başta olmak üzere birçok bölgede yetişen çok yıllık bir bitkidir (Subba & Pradhan, 2022). Geleneksel tıpta köklü bir geçmişe sahip olan bu bitki, hematüri, nefrit, sarılık, artrit, menoraji ve romatizma gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Joshi, Mukhija & Kalia, 2014). Kimyasal içeriği oldukça zengin olan ısırgan otu; saponinler, fitosteroller, flavonoidler, tanenler, kafeik asit, klorojenik asit (Miraj & Kiani, 2016) ve amino asitler gibi çeşitli bileşikler içermektedir. Bu bileşenler, bitkinin antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, immünomodülatör, hepatoprotektif, analjezik ve antikanser gibi farmakolojik etkilerine katkı sağlar (Halder & Sharma, 2017). Ayrıca, rizomlarının aglütin (Miraj & Kiani 2016)

adlı uzun zincirli amino asit bağları içeren bir protein ailesinden bir bileşiği barındırdığı ve yapısında sinamik asit türevleri, kumarinler ve vanilik asit gibi fitokimyasalların bulunduğu tespit edilmiştir (Halder & Sharma, 2017).

Isırgan otu, özellikle bağışıklık sistemini düzenleyici ve inflamasyonu azaltıcı etkileriyle dikkat çeker. Yapraklarının üzerindeki ince batıcı tüyler histamin ve formik asit içerir ve bu maddeler temas halinde kaşıntı ve kızarıklığa neden olabilir. Ancak uygun şekilde hazırlandığında bu etkiler ortadan kalkar ve bitki güvenle kullanılabilir (Krystofova & ark., 2010).

Urtica dioica L. ekstrelerinin saç büyümesi üzerindeki etkilerinin *in vitro* ve *ex vivo* yöntemlerle araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı gönüllülerden alınan kafa derisi örneklerinden insan saç folikülleri ve dermal papilla hücreleri izole edilmiştir. Çalışmada, saç folikülü matris hücresinin proliferasyon belirteci olan Ki-67 immüno floresan boyama yöntemiyle değerlendirilmiştir. *Urtica dioica* L. etanol ekstresinin saç shaftı uzamasını desteklediği ve insan saç foliküllerinde katagen (büyüme döngüsünün durma evresi) geçişini azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca, ekstrenin Ki-67 pozitif matris keratinositlerini artırdığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak ekstrenin saç folikülü matris hücrelerinin proliferasyonunu desteklediği ve saç büyümesini teşvik ettiği ortaya konulmuştur (Myagmar, Lkhagvasuren & Semchin, 2018).

***Adiantum capillus-veneris* Linn. (Baldırıkara)**

Baldırıkara bitkisi olarak bilinen *Adiantum capillus-veneris* Pteridaceae familyasına ait ve sıcak-tropikal iklimlerde yaygın olarak yetişen bir eğrelti otudur. Güney Avrupa, Atlantik kıyıları, Güney Amerika, Avustralya ve İran gibi çeşitli bölgelerde doğal olarak bulunur (Li & ark., 2013). Baldırıkara, 35 cm yüksekliğe kadar büyüeyebilen, sürünen bir köksapa ve aromatik bir kokuya sahiptir. Çift sıralı, yumuşak ve tüysüz yaprakları 50 cm'ye kadar uzayabilir. Yaprak sapı parlak siyah renkte olup, dip kısmı tüylerle kaplıdır. Bitkinin tıbbi kısımları yapraklar, köksaplar ve köklerdir (Gruenwald, Brendler & Jaenicke, 2008).

Bitki, içerdği tanenler, terpenoidler, flavonoidler, alkaloidler ve steroidler gibi bileşenler sayesinde çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir (Dehdari & Hajimehdipoor, 2018). Hem tek başına ilaç olarak hem de çeşitli bitkisel formülasyonlarda farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Shirazi & ark., 2011). Farmakolojik etkileri arasında antioksidan, antiinflamatuvar ve saç büyümesini destekleyici özellikler öne çıkmaktadır (Dehdari & Hajimehdipoor, 2018).

Testosteron kaynaklı alopesi modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, *A. capillus-veneris* preparatının saç büyümesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma, deri altı testosteron enjeksiyonu ile alopesi indüklenen albino farelerden oluşan beş grupta gerçekleştirilmiştir. *A. capillus-veneris* solüsyonu topikal olarak uygulanmış ve elde edilen bulgular, bitkinin saç büyümesini desteklediğini göstermiştir. Tedavi edilen gruplarda saç dökülmesi azalmış, folikül yoğunluğu artmış ve anagen/telogen oranı iyileşmiştir. Bu sonuçlar, yalnızca testosteron alan veya taşıyıcı uygulanan gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, *A. capillus-veneris*'in etkinliği, finasterid ile tedavi edilen grupla benzerlik göstermiş olup bu çalışma bitkinin testosteron kaynaklı alopesiye karşı etkili bir saç büyüme destekleyicisi olabileceğini ortaya koymuştur (Noubarani & ark., 2014).

***Allium cepa* L. (Soğan)**

Allium cinsi, yaklaşık 918 türü kapsayan geniş bir bitki grubudur. Bu türler arasında en yaygın olanlarından biri, soğan olarak bilinen *Allium cepa* L., Amaryllidaceae familyasına ait eski bir sebze türüdür (Teshika & ark., 2019). İnsanlık tarihindeki en eski yetiştirilmiş sebzelerden biri olan soğanın, en az 7000 yıldır kullanıldığı bilinmektedir. Ancak yabani soğanların neslinin tükenmiş olması nedeniyle, bu bitkinin kesin coğrafi kökeni belirsizdir. İlk tarımsal soğanların Orta Asya veya Pers bölgesinde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Anastassakis, 2022).

Soğan, dünya genelinde yemeklerde yaygın olarak kullanılan bir sebze olmasının yanı sıra, tarih boyunca çeşitli tıbbi kullanım alanlarına sahip olmuştur. Antik dönem tıp bilgini Galen, soğanın

saç dökülmesini tedavi etmek için saç derisine uygulanabileceğini, Dioscorides ise saçkıran tedavisinde kullanılabileceğini ifade etmiştir (Ekşi, Özkan & Koyuncu, 2020). Soğan, insan sağlığı açısından önemli biyolojik etkilere sahip birçok fitokimyasal bileşik içerir. Bunlar arasında flavonoidler (quercetin, myricetin, isorhamnetin, kaempferol) (Fredotović & ark., 2017), fruktanlar ve organosülfür bileşikleri öne çıkar. Bu bileşenlerin yanı sıra, lektinler, prostaglandinler, vitaminler (B1, B2, B6, C ve E), biotin, pektin, adenosin, glikolipidler, fosfolipidler ve esansiyel amino asitler gibi birçok besin maddesi soğanın biyolojik etkilerini destekler (Pareek & ark., 2017). Organosülfür bileşikleri, antiplatelet ve antitrombotik aktiviteleriyle dikkat çekerken, flavonoidlerin ise kanser dahil olmak üzere birçok hastalığa karşı koruyucu etkileri bulunmuştur (Akbar, 2020).

Bir çalışmada, topikal ham soğan suyunun alopesi areata tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışma, 38 hastayı iki gruba ayırmıştır: bir grup (23 hasta) soğan suyu, diğer grup (15 hasta) musluk suyu ile tedavi edilmiştir. Tedavi, günde iki kez 2 ay boyunca uygulanmıştır. Soğan suyu ile tedavi edilen hastalarda saç büyümesi 2 hafta içinde başlamış, 4. haftada %73,9, 6. haftada ise %86,9 oranında saç yeniden uzaması gözlemlenmiştir. Erkek hastalarda, kadınlara kıyasla daha yüksek bir başarı oranı elde edilmiştir. Buna karşılık, musluk suyu ile tedavi edilen grupta sadece %13'lük bir başarı oranı kaydedilmiştir (Sharquie & Al-Obaidi, 2002).

Bu bulgular, ham soğan suyunun alopesi areata tedavisinde etkili bir doğal çözüm olabileceğini ve saç büyümesini teşvik edici özellikleriyle dikkat çektiğini göstermektedir.

Sonuç

Türkiye'de saç dökülmesinin tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bitkiler ve bu bitkilerin etkinliklerine dair modern bilimsel araştırmalar bu çalışmada ele alınmıştır. Çalışma, bitkisel tedavilerin saç büyümesini destekleme, dökülmeyi önleme ve genel saç sağlığını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle *Adiantum capillus-veneris*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, *Urtica dioica* ve *Juglans regia* gibi bitkilerin biyolojik aktiviteleri

dikkat çekicidir. Bu bitkiler, antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodülatör ve antiandrojenik özellikleriyle sa  dökülmesinin farklı mekanizmalarına karşı etkili olabilirler. Ancak, geleneksel kullanımların etkinliğini destekleyecek daha fazla klinik çalışma gereklidir. Ayrıca, bitkisel tedavilerin doz, uygulama yöntemi ve uzun vadeli güvenlik profillerinin belirlenmesi için geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekteki  alı malar, bitkisel tedavilerin modern farmakolojik yöntemlerle entegrasyonu ve sa  dökülmesi tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesi açısından önemlidir. Bu tür araştırmalar, bitkisel tedavilerin klinik olarak daha etkili ve güvenli hale getirilmesine olanak sağlayabilir. Bu bağlamda, multidisipliner i  birliği hem geleneksel bilginin korunması hem de yenilikçi tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

Kaynakça

Ahn, D., Kim, H., Lee, B. & Hahm, D. (2023) Psychological Stress-Induced Pathogenesis of Alopecia Areata: Autoimmune and Apoptotic Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, Article ID: 11711. <https://doi.org/10.3390/ijms241411711>

Akan, H., Alkış, A. N., & Polat, M. S. (2024). Medicinal Plants Used in the Treatment of Some Diseases and Ailments in Şanlıurfa (Türkiye). *International Journal of Nature and Life Sciences*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.47947/ijnls.1436102>.

Akaydın, G., Şimşek, I., Arituluk, Z. C., & Yeşilada, E. (2013). An ethnobotanical survey in selected towns of the Mediterranean subregion (Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 37(2), 230-247. <https://doi.org/10.3906/biy-1010-139>

Akbar, S., (2020). *Allium cepa* L. (Amaryllidaceae). *Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical Uses and Scientific Justifications*, 139-160

Akbari, V., Heidari, R., & Jamei, R. (2015). Fatty acid compositions and nutritional value of six walnut (*Juglans regia* L.) cultivars grown in Iran. *Future Natural Products*, 1(1), 36-41. <https://doi.org/10.15171/fnp.2015.06>

Akbaş, K., Çıtakoğlu, M., & Davran, S. (2024). Natural plants of the Sandras Mountain (Köyceğiz-Muğla) traditionally employed for therapeutic purposes. *Turkish Journal of Forestry*, 25(1), 32–40. <https://doi.org/10.18182/tjf.1380456>.

Akgul, A., Akgul, A., Senol, S. G., Yildirim, H., Secmen, O., & Dogan, Y. (2018). An ethnobotanical study in Midyat (Turkey), a city on the silk road where cultures meet. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14, 12. <https://doi.org/10.1186/s13002-017-0201-8>.

Al-Sowayan, N. S., AlRebdi, A. K., & AlMarwani, M. K. (2024). Understanding alopecia areata: Types, causes, and latest

therapeutic approaches. *Journal of Biosciences and Medicines*, 12(11), 323–333. <https://doi.org/10.4236/jbm.2024.1211025>

Alessandrini, A., Bruni, F., Piraccini, B. M., & Starace, M. (2021). Common causes of hair loss—clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(3), 629–640. <https://doi.org/10.1111/jdv.16935>

Alsalihi, W., Alalola, A., Randolph, M., Gwillim, E., & Tosti, A. (2020). Novel drug delivery approaches for the management of hair loss. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(3), 287–295. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1721408>

Anastassakis, K. (2022). Hormonal and genetic etiology of male androgenetic alopecia. In *Androgenetic Alopecia From A to Z: Vol. 1 Basic Science, Diagnosis, Etiology, and Related Disorders* (pp. 135–180). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-84593-3_6

Andrade, J. F., Verbinnen, A., Bakst, A., Cunha-Filho, M., Gelfuso, G. M., & Gratieri, T. (2024). Topical dutasteride for androgenic alopecia: current state and prospects. *Therapeutic Delivery*, 1–13. <https://doi.org/10.4155/tde-2023-0045>

Ari, S., Kargioğlu, M., Temel, M., & Konuk, M. (2014). Traditional tar production from the Anatolian black pine [*Pinus nigra* Arn. subsp. *pallasiana* (Lamb.) Holmboe var. *pallasiana*] and its usages in Afyonkarahisar, Central Western Turkey. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-10-67>

Arıcan, Y. E., Yeşil, Y., & Genç, G. E. (2013). A preliminary ethnobotanical survey of Kumluca (Antalya). *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 43(2), 95–102.

Avram, M. R., & Rogers, N. E. (2008). Hair transplantation for men. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 10, 154–160. <https://doi.org/10.1080/14764170802211062>

Barth, J. H., Chery, C. A., Wojnarowska, F., & Dawber, R. P. R. (1989). Spironolactone is an effective and well-tolerated systemic antiandrogen therapy for hirsute women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68, 966–970. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-5-966>

Baykan, S., Ozturk, B., Sahin, B., & Senol, S. G. (2023). Ethnobotanical study of medicinal plants in Nemrut Mountain, Adiyaman-Türkiye. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(6), 2250–2269. <https://doi.org/10.29228/jrp.514>

Baytop, T. (1999). Therapy with medicinal plants in Turkey, past and present (2nd ed.). Nobel Tıp Kitabevleri.

Bedocs, L. A., & Bruckner, A. L. (2008). Adolescent hair loss. *Current Opinion in Pediatrics*, 20, 431–435. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283038d92>

Bi, D., Tey, J. T., Yao, D., Cao, Y., Qian, M., Shi, J., & Guo, S. (2024). The causal relationship between gut microbiota and alopecia areata: A Mendelian randomization analysis. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1431646. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1431646>

Bienová, M., Kučerová, R., Fiurašková, M., et al. (2005). Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica*, 14(2), 5–8.

Bilgili, S. G., Ozkol, H. U., Karadag, A. S., & Calka, O. (2014). The use of complementary and alternative medicine among dermatology outpatients in Eastern Turkey. *Human & Experimental Toxicology*, 33(2), 214–221. <https://doi.org/10.1177/0960327113494056>

Buhl, A. E., Waldon, D. J., Kawabe, T. T., & Holland, J. M. (1989). Minoxidil stimulates mouse vibrissae follicles in organ culture. *Journal of Investigative Dermatology*, 92(3), 315–320. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12875949>

Bulut, G., & Tuzlacı, E. (2015). An ethnobotanical study of medicinal plants in Bayramiç. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19(3), 268–282. <https://doi.org/10.12991/mpj.20151984496>

Burkhart, C. G., & Burkhart, C. N. (2004). 5 alpha-reductase and finasteride in pattern alopecia and acne. *Journal of Drugs in Dermatology*, 3(4), 363–364.

Ceruti, J. M., Leirós, G. J., & Balañá, M. E. (2018). Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 465, 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.028>

Cheng, Y., Lv, L. J., Cui, Y., Han, X. M., Zhang, Y., & Hu, C. X. (2024). Psychological stress impacts neurotrophic factor levels in patients with androgenetic alopecia and correlates with disease progression. *World Journal of Psychiatry*, 14(10), 1437–1446. <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i10.1437>

Cho, Y. H., Lee, S. Y., Jeong, D. W., Choi, E. J., Kim, Y. J., Lee, J. G., ... & Cha, H. S. (2014). Effect of pumpkin seed oil on hair growth in men with androgenetic alopecia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014(1), 549721. <https://doi.org/10.1155/2014/549721>

Collins, K., & Avram, M. R. (2021). Hair transplantation and follicular unit extraction. *Dermatologic Clinics*, 39(3), 463–478. <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.03.005>

Dai, B., Sha, R. N., Yuan, J. L., & Liu, D. J. (2021). Multiple potential roles of thymosin β 4 in the growth and development of hair follicles. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(3), 1350–1358. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16179>

Dehdari, S., & Hajimehdipoor, H. (2018). Medicinal properties of *Adiantum capillus-veneris* Linn. in traditional medicine and modern phytotherapy: A review article. *Iranian Journal of Public Health*, 47(2), 188–197.

Demirci Kayiran, S., Parlak, M., & Yilmaz Oral, D. (2023). Ethnobotany of medicinal plants used in dermatology in Türkiye: A review. *Turkish Journal of Botany*, 47(6), 408–463. <https://doi.org/10.3906/bot-2303-20>

Deplewski, D., & Rosenfield, R. L. (2000). Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Reviews*, 21(4), 363–392. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0402>

Devi, V. K., Jain, N., & Valli, K. S. (2010). Importance of novel drug delivery systems in herbal medicines. *Pharmacognosy Reviews*, 4(7), 27–31. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.65322>

Dinh, Q. Q., & Sinclair, R. (2007). Female pattern hair loss: Current treatment concepts. *Clinical Interventions in Aging*, 2(2), 189–199. <https://doi.org/10.2147/cia.s1360>

Doğan, G., & Durumlu, M. (2024). Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Adaklı (Bingöl-Turkey). *International Journal of Nature and Life Sciences*, 8(2), 67–77.

Ekşi, G., Özkan, A. M. G., & Koyuncu, M. (2020). Garlic and onions: An eastern tale. *Journal of Ethnopharmacology*, 253, 112675. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112675>

Ellis, J. A., & Sinclair, R. D. (2008). Male pattern baldness: Current treatments, future prospects. *Drug Discovery Today*, 13(17–18), 791–797. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.06.007>

Erenus, M., Yücelten, D., Durmuşoğlu, F., & Gürbüz, O. (1997). Comparison of finasteride versus spironolactone in treatment of idiopathic hirsutism. *Fertility and Sterility*, 68(6), 1000–1003. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00389-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00389-7)

Eruçar, F., Tan, N., & Miski, M. (2023). Ethnobotanical records of medicinal plants of Turkey effective on stress management compiled with the literature survey in their chemical content and activities. *Records of Natural Products*, 17(3), 355–379. <https://doi.org/10.25135/rnp.383.2302>

Essah, P. A., Wickham, E. P., Nunley, J. R., & Nestler, J. E. (2006). Dermatology of androgen-related disorders. *Clinical*

Dermatology, 24(4), 289–298.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.04.003>

Falto–Aizpurua, L., Choudhary, S., Tosti, A., & Vázquez, M. (2014). Emerging treatments in alopecia. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 19(4), 545–556.
<https://doi.org/10.1517/14728214.2014.956082>

Fredotović, Ž., Šprung, M., Soldo, B., Ljubenkov, I., Budić-Leto, I., Bilušić, T., ... & Puizina, J. (2017). Chemical composition and biological activity of *Allium cepa* L. and *Allium × cornutum* (Clementi ex Visiani 1842) methanolic extracts. *Molecules*, 22(3), 448. <https://doi.org/10.3390/molecules22030448>

Friedman, E. S., Friedman, P. M., Cohen, D. E., & Washenik, K. (2002). Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 46(2), 309–312.
<https://doi.org/10.1067/mjd.2002.119768>

Frizza, F., Maggi, M., & Lotti, F. (2023). Skin androgen-related disorders: Hormonal treatment. In *European Handbook of Dermatological Treatments* (pp. 1661–1678). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-47927-6_131

García-Hernández, M. J., Ruiz-Doblado, S., Rodríguez-Pichardo, A., & Camacho, F. (1999). Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: A review. *The Journal of Dermatology*, 26(10), 625–632. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1999.tb02578.x>

Ghanaat, M. (2010). Types of hair loss and treatment options, including the novel low-level light therapy and its proposed mechanism. *Southern Medical Journal*, 103(9), 917–921.
<https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ef6e04>

Gordon, K. A., & Tosti, A. (2011). Alopecia: Evaluation and treatment. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 4, 101–106. <https://doi.org/10.2147/CCID.S10182>

Gruenwald, J., Brendler, T., & Jaenicke, C. (2008). PDR for herbal medicines (4th ed.). Montvale: Medical Economics Company.

Guo, H., Gao, W. V., Endo, H., & McElwee, K. J. (2017). Experimental and early investigational drugs for androgenetic alopecia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26(8), 917–932. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1359333>

Günbatan, T., Gürbüz, İ., & Özkan, A. M. G. (2016). The current status of ethnopharmacobotanical knowledge in Çamlıdere (Ankara, Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 40(3), 241–249. <https://doi.org/10.3906/bot-1506-34>

Güneş, F. (2018). An ethnobotany study in Enez Town from Edirne. *Current Perspectives on Medicinal and Aromatic Plants*, 1(1), 28–35. <https://doi.org/10.29329/medplants.2018.8.4>

Güneş, F., & Özhatay, N. (2011). An ethnobotanical study from Kars Eastern Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 4(1), 30–41. <https://doi.org/10.5505/biodicon.2011.60677>

Gürbüz, İ., Özkan, A. M. G., Akaydın, G., Salihoğlu, E., Günbatan, T., Demirci, F., & Yeşilada, E. (2019). Folk medicine in Düzce Province (Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 43(6), 769–784. <https://doi.org/10.3906/bot-1901-20>

Gürdal, B., & Kültür, Ş. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 113–126. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.022>

Güzel, Y., Güzelşemme, M., & Miski, M. (2015). Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: A multicultural district in Hatay Province of Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 174, 118–152. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.041>

Haber, R. S. (2004). Pharmacologic management of pattern hair loss. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 12(2), 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2003.12.009>

Hajheydari, Z., Jamshidi, M., Akbari, J., & Mohammadpour, R. (2007). Combination of topical garlic gel and betamethasone

valerate cream in the treatment of localized alopecia areata: A double-blind randomized controlled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 73, 29–32. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.30648>

Halder, S., & Sharma, A. (2017). A review on *Urtica dioica* L. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 404–421. <https://doi.org/10.20959/wjpps20174-8977>

Harries, M., Tosti, A., Bergfeld, W., Blume-Peytavi, U., Shapiro, J., Lutz, G., ... & Paus, R. (2016). Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss—The ‘Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI)’. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(4), 667–676. <https://doi.org/10.1111/jdv.13465>

Heemers, H. V., & Tindall, D. J. (2007). Androgen receptor (AR) coregulators: A diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocrine Reviews*, 28(7), 778–808. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0019>

Heilmann-Heimbach, S., Hochfeld, L. M., Henne, S. K., & Nöthen, M. M. (2020). Hormonal regulation in male androgenetic alopecia—Sex hormones and beyond: Evidence from recent genetic studies. *Experimental Dermatology*, 29(9), 814–827. <https://doi.org/10.1111/exd.14151>

Ho, C., Wu, C., Chen, J. Y., & Wu, C. (2023). Clinical and genetic aspects of alopecia areata: A cutting-edge review. *Genes*, 14(7), Article 1362. <https://doi.org/10.3390/genes14071362>

Hosking, A. M., Juhasz, M., & Atanaskova Mesinkovska, N. (2019). Complementary and alternative treatments for alopecia: A comprehensive review. *Skin Appendage Disorders*, 5(2), 72–89. <https://doi.org/10.1159/000494862>

Huie, C. W. (2002). A review of modern sample-preparation techniques for the extraction and analysis of medicinal plants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 373, 23–30. <https://doi.org/10.1007/s00216-002-1265-3>

Ibrahim, I. M., Hasan, M. S., Elsabaa, K. I., & Elsaie, M. L. (2021). Pumpkin seed oil vs. minoxidil 5% topical foam for the treatment of female pattern hair loss: A randomized comparative trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(9), 2867–2873. <https://doi.org/10.1111/jocd.14164>

Inui, S., & Itami, S. (2013). Androgen actions on the human hair follicle: Perspectives. *Experimental Dermatology*, 22(3), 168–171. <https://doi.org/10.1111/exd.12093>

Jabbari, A., & Petukhova, L. (2015). Alopecia areata: Molecular signaling pathways. *Journal of Biomedical Research*, 28(11), 332–338. <https://doi.org/10.4236/jbm.2024.1211027>

Jain, P. K., & Das, D. (2016). The wonder of herbs to treat alopecia. *Innovative Journal of Medical Sciences*, 4(5), 1–6.

Joshi, B. C., Mukhija, M., & Kalia, A. N. (2014). Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 8(4), 201–206.

Karahan, F., & Kara, B. (2022). An ethnobotanical study in Ceylanlı Village (Kırıkhan/Hatay-Türkiye). *Commagene Journal of Biology*, 6(2), 218–231. <https://doi.org/10.31594/commagene.1167352>

Karakaya, S., Kımışoğlu, Z., Yılmaz, S. V., Aksakal, Ö., Sümbüllü, Y. Z., İncekara, Ü., & Polat, A. (2022). Traditional medicinal plants used in dermatologic disorders in Ardahan, Iğdır and Kars. *Sakarya University Journal of Science*, 26(6), 1142–1158. <https://doi.org/10.16984/saufenbilder.1169433>

Karaköse, M. (2022). An ethnobotanical study of medicinal plants in Güce district, north-eastern Turkey. *Plant Diversity*, 44(6), 577–597. <https://doi.org/10.1016/j.pld.2022.09.005>

Karcı, E., Gürbüz, İ., Akaydın, G., & Günbatan, T. (2017). Folk medicines of Bafra (Samsun-Turkey). *Turkish Journal of Biochemistry*, 42(4), 381–399. <https://doi.org/10.1515/tjb-2016-0217>

Kaushik, R., Gupta, D., & Yadav, R. (2011). Alopecia: herbal remedies. *Int J Pharm Sci Res*, 2, 1631–1637. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.2\(7\).1631-37](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.2(7).1631-37)

Keum, D. I., Pi, L. Q., Hwang, S. T., et al. (2016). Protective effect of Korean Red Ginseng against chemotherapeutic drug–induced premature catagen development assessed with human hair follicle organ culture model. *Journal of Ginseng Research*, 40(2), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.07.002>

Khan, S. A., Jameel, M., Kanwal, S., & Shahid, S. (2017). Medicinal importance of *Allium* species: a current review. *Int J Pharm Sci Res*, 2(3), 29-39.

Khidhir, K. G., Woodward, D. F., Farjo, N. P., et al. (2013). The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias. *The FASEB Journal*, 27(2), 557–567. <https://doi.org/10.1096/fj.12-222763>

Kinoshita-Ise, M., Fukuyama, M., & Ohyama, M. (2023). Recent advances in understanding of the etiopathogenesis, diagnosis, and Management of Hair Loss Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 12(9), 3259. <https://doi.org/10.3390/jcm12093259>

Kofiar, M., Koyuncu, M., & Bafier, K.H.C. (2006). Folk use of some wild and cultivated *Allium* species in Turkey. In *Proceedings of the IVth International Congress of Ethnobotany (ICEB 2005)* (Vol. 87, p. 90).

Kolekar, Y. S., Tamboli, F. A., More, H. N., Mulani, S. A., & Mali, N. P. (2021). Medicinal plants used in cosmetics for skin and hair care. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 8(2), 36-40.

Krystofova, O., Adam, V., Babula, P., Zehnalek, J., Beklova, M., Havel, L., et al. (2010). Effects of various doses of selenite on stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Int J Environ Health Res Public Health*, 7, 3804-15. <https://doi.org/10.3390/ijerph7103804>

Kunle, O. F., Egharevba, H. O., & Ahmadu, P. O. (2012). Standardization of herbal medicines-A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3), 101-112.

Kültür, Ş. (2007). Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2), 341-364. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.11.018>

Lawson, L. D. (1998). Garlic: a review of its medicinal effects and indicated active compounds. *Blood*, 179, 62.

Li, X., Fang, Y. H., Yang, J., Bai, S. N., & Rao, G. Y. (2013). Overview of the morphology, anatomy, and ontogeny of *Adiantum capillus-veneris*: An experimental system to study the development of ferns. *Journal of Systematics and Evolution*, 51(5), 499-510. <https://doi.org/10.1111/j.1759-6831.2012.00054.x>

Mir, G., Owais, N., & Uzma, I. (2016). Scientific Processing of walnuts necessary for amazing health benefits. *J. Chem. Chem. Sci*, 6, 783-793.

Miraj, S., & Kiani, S. (2016). *Der Pharm Lett*, 8(6): 328-334.

Moravvej, H., Tabatabaei-Panah, P. S., Abgoon, R., Khaksar, L., Sokhandan, M., Tarshaei, S., ... & Akbarzadeh, R. (2018). Genetic variant association of PTPN22, CTLA4, IL2RA, as well as HLA frequencies in susceptibility to alopecia areata. *Immunological Investigations*, 47(7), 666-679. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1472277>

Mulugeta, M., Wang, L., Taché, Y., et al. (2019). Salk Institute for Biological Studies, assignee. Methods for promoting hair growth. United States patent US. 10,166,271.

Myagmar, K., Lkhagvasuren, E., & Semchin, M. (2018). Hair growth promoting effect of *Urticadioica* L. *Central Asian Journal of Medical Sciences*, 4(3), 187-193.

Natarelli, N., Gahoonia, N., & Sivamani, R. K. (2023). Integrative and mechanistic approach to the hair growth cycle and hair loss. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 893. <https://doi.org/10.3390/jcm12030893>

Nestor, M. S., Ablon, G., Gade, A., Han, H., & Fischer, D. L. (2021). Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(12), 3759-3781. <https://doi.org/10.1111/jocd.13952>

Noubarani, M., Rostamkhani, H., Erfan, M., Kamalinejad, M., Eskandari, M. R., Babaeian, M., & Salamzadeh, J. (2014). Effect of *Adiantum capillus veneris* linn on an animal model of testosterone-induced hair loss. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 13(Suppl), 113.

Ojha, P. K., Poudel, D. K., Rokaya, A., Maharjan, S., Timsina, S., Poudel, A., ... & Setzer, W. N. (2024). Chemical compositions and essential fatty acid analysis of selected vegetable oils and fats. *Compounds*, 4(1), 37-70. <https://doi.org/10.3390/comp4010004>

Olçay, B., Gül, R., & Kültür, Ş. (2022). An ethnobotanical study of Elmasuyu village, Elazığ (Eastern Anatolia) in Turkey. *Phytologia Balcanica*, 28(1).

Olsen, E. A. (2003). Androgenetic alopecia: Disorder of hair growth, diagnosis, and treatment. In *Dermatology Clinics* (pp. 257–283).

Olsen, E. A., & Iorizzo, M. (2019). Hair disorders. In *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology* (pp. 2103-2138).

Orasan, M. S., Roman, I. I., Coneac, A., et al. (2016). Hair loss and regeneration performed on animal models. *Clujul Medical*, 89(3), 327–334.

Oruc, C. K. (2022). Discovery of ethnobotanical knowledge patterns of highland plants along the Georgia-Turkey border (Doctoral dissertation, Ilia State University).

Otberg, N., Finner, A. M., & Shapiro, J. (2007). Androgenetic alopecia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 36, 379–398.

Ozturk, M., Altay, V., & Gonenç, T. M. (2017). Herbal from high mountains in the East Mediterranean. In *Drug Discovery from Herbs—Approaches and Applications* (pp. 327-367). DAYA Publishing House, New Delhi.

Özgen, U., Kaya, Y., & Houghton, P. (2012). Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 36(1), 93-106.

Özüdoğru, B., Akaydın, G., Erik, S., & Yeşilada, E. (2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 85-98.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.01.010>

Paksoy, M. Y., Selvi, S., & Savran, A. (2016). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Ulukışla (Niğde-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, 6(1), 42-48.

Pareek, S., Sagar, N. A., Sharma, S., & Kumar, V. (2017). Onion (*Allium cepa* L.). In *Fruit and Vegetable Phytochemicals: Chemistry and Human Health* (2nd ed., pp. 1145-1162).

Peiffer, V. (2013). *Regrowing Hair Naturally: Effective Remedies and Natural Treatments for Men and Women with Alopecia Areata, Alopecia Androgenetica, Telogen Effluvium, and Other Hair Loss Problems*. Singing Dragon.

Peprah, P., Agyemang-Duah, W., Arthur-Holmes, F., Budu, H. I., Abalo, E. M., Okwei, R., & Nyonyo, J. (2019). ‘We are nothing without herbs’: A story of herbal remedies use during pregnancy in rural Ghana. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2599-7>

Peterle, L., Sanfilippo, S., Borgia, F., Cicero, N., & Gangemi, S. (2023). Alopecia areata: A review of the role of oxidative stress, possible biomarkers, and potential novel therapeutic approaches. *Antioxidants*, 12, Article 135.
<https://doi.org/10.3390/antiox12010135>

Pierard-Franchimont, C., de Doncker, P., Cauwenbergh, G., & Pierard, G. E. (1998). Ketoconazole shampoo: Effect of long-term use in androgenetic alopecia. *Dermatology*, 196, 474–477. <https://doi.org/10.1159/000018916>

Pieroni, A., Muenz, H., Akbulut, M., Başer, K. H. C., & Durmuşkahya, C. (2005). Traditional phytotherapy and trans-cultural pharmacy among Turkish migrants living in Cologne, Germany. *Journal of Ethnopharmacology*, 102(1), 69-88. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.002>

Polat, R. (2019). Ethnobotanical study on medicinal plants in Bingöl (City center), Turkey. *Journal of Herbal Medicine*, 16, 100211. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100211>

Poulos, G. A., & Mirmirani, P. (2005). Investigational medications in the treatment of alopecia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14(2), 177-184. <https://doi.org/10.1517/13543784.14.2.177>

Pratt, C. H., King, L. E., Messenger, A. G., Christiano, A. M., & Sundberg, J. P. (2017). Alopecia areata. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, Article 17011. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>

Pundkar, A. S., Murkute, P. M., Wani, S., & Tathe, M. (2020). A review: Herbal therapy used in hair loss. *Pharmaceutical Resonance*, 3(1), 44-50.

Ramak, P., & Mahboubi, M. (2019). The beneficial effects of pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) seed oil for health condition of men. *Food Reviews International*, 35(2), 166-176. <https://doi.org/10.1080/87559129.2019.1593319>

Randall, V. A., & Botchkareva, N. V. (2009). The biology of hair growth. In *Cosmetics Applications of Laser & Light-Based Systems* (pp. 3-35).

Rawnsley, J. D. (2008). Hair restoration. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 16, 289-297, v.

Razi-Khosroshahi, M., Sobhani, S., Yousefi, K. M., Harooni, G., Mashayekhi, F., Balasi, J., & Goodarzi, A. (2021). Latanoprost

in treatment of alopecia areata and androgenic alopecia: A comprehensive review. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 17(4), 1535.

Reed, M. J., Purohit, A., Woo, L. W. L., & Potter, B. V. L. (2008). Steroid sulfatase inhibitors for the topical treatment of skin disorders. *Drugs of the Future*, 33(7), 597-604.

Ross, E. K., & Shapiro, J. (2005). Management of hair loss. *Dermatology Clinics*, 23, 227-240. <https://doi.org/10.1016/j.det.2004.09.005>

Rossi, A., Cantisani, C., Melis, L., Iorio, A., Scali, E., & Calvieri, S. (2012). Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 6(2), 130-136. <https://doi.org/10.2174/187221312803222970>

Sağiroğlu, M., Dalgıç, S., & Toksoy, S. (2013). Medicinal plants used in Dalaman (Muğla), Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(28), 2053-2066.

Sağiroğlu, M., Topuz, T., Ceylan, K., & Turna, M. (2013). An ethnobotanical survey from Yahyalı (Kayseri) and Tarsus (Mersin). *Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Dergisi*, 15, 13-37.

Salih, B., Sipahi, T., & Dönmez, E. O. (2009). Ancient *Nigella* seeds from Boyalı Höyük in north-central Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(3), 416-420. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.024>

Santos, Z., Avci, P., & Hamblin, M. R. (2015). Drug discovery for alopecia: Gone today, hair tomorrow. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10(3), 269-292. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1022049>

Sargın, S. A. (2015). Ethnobotanical survey of medicinal plants in Bozyazı district of Mersin, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 105-126. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.019>

Sargın, S. A., & Büyükcengiz, M. (2019). Plants used in ethnomedicinal practices in Gulnar district of Mersin, Turkey. *Journal of Herbal Medicine*, 15, 100224. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100224>

Sargın, S. A., Akçicek, E., & Selvi, S. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 860-874. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.022>

Sargın, S. A., Selvi, S., & Büyükcengiz, M. (2015). Ethnomedicinal plants of Aydıncık district of Mersin, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 174, 200-216. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.001>

Sargın, S. A., Selvi, S., & López, V. (2015). Ethnomedicinal plants of Sarıgöl district (Manisa), Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 171, 64-84. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.06.033>

Sarı, A. O., Oğuz, B., Bilgiç, A., Tort, N., Güvensen, A., & Şenol, S. G. (2010). Ege ve Güney Marmara bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 20(2), 1-21.

Sarı, F., & Erarslan, Z. B. (2023). A scoping review of traditional medicinal plants used to treat acne vulgaris in Türkiye. *European Journal of Integrative Medicine*, 64, 102305. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2023.102305>

Sawaya, M. E., & Shapiro, J. (2000). Alopecia: Unapproved treatments or indications. *Clinical Dermatology*, 18, 177-186. [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(99\)00079-9](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(99)00079-9)

Scheinfeld, N. (2008). A review of hormonal therapy for female pattern (androgenic) alopecia. *Dermatology Online Journal*, 14(1), 1.

Seligson, A. L., Campion, B. K., Brown, J. W., Terry, R. C., Kucerova, R., Bienova, M., ... & Sovak, M. (2003). Development of fluridil, a topical suppressor of the androgen receptor in androgenetic

alopecia. *Drug Development Research*, 59(3), 292-306.
<https://doi.org/10.1002/ddr.10097>

Sharquie, K. E., & Al-Obaidi, H. K. (2002). Onion juice (*Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. *The Journal of Dermatology*, 29(6), 343-346.
<https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2002.tb00168.x>

Shin, H. S., Won, C. H., Lee, S. H., et al. (2007). Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss: A randomized, double-blind, comparative clinical trial. *American Journal of Clinical Dermatology*, 8, 285-290.
<https://doi.org/10.2165/00128071-200708050-00004>

Shirazi, M. H., Amin, G., Akhondi Lavasani, B., & Eshraghi, S. S. (2011). Study of antibacterial properties of *Adiantum capillus-veneris* extract on eight species of gram positive and negative bacteria. *Journal of Medicinal Plants*, 10(40), 124-132.

Silverberg, N. (2022). The genetics of pediatric cutaneous autoimmunity: The sister diseases vitiligo and alopecia areata. *Clinics in Dermatology*, 40(4), 363-373.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2022.02.002>

Sinclair, R., Wewerinke, M., & Jolley, D. (2005). Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *British Journal of Dermatology*, 152, 466-473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06475.x>

Stenn, K. S., Paus, R., Dutton, T., & Sarba, B. (1993). Glucocorticoid effect on hair growth initiation: A reconsideration. *Skin Pharmacology*, 6, 125-134. <https://doi.org/10.1159/000210975>

Sterkens, A., Lambert, J., & Bervoets, A. (2021). Alopecia areata: A review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clinical and Experimental Medicine*, 21, 215-230.
<https://doi.org/10.1007/s10238-020-00636-1>

Stough, D., Stenn, K., Haber, R., et al. (2005). Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia

in men. Mayo Clinic Proceedings, 80, 1316-1322.
<https://doi.org/10.4065/80.10.1316>

Subba, S., & Pradhan, K. (2022). A comprehensive review on common plants with remarkable medicinal properties: *Urtica dioica*. Journal of Medicinal Plants Studies, 10, 87-91.
<https://doi.org/10.22271/jmp.2022.10.3.89>

Süntar, I. (2020). Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: Role of medicinal plants. Phytochemistry Reviews, 19(5), 1199-1209. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09724-7>

Teshika, J. D., Zakariyyah, A. M., Zaynab, T., Zengin, G., Rengasamy, K. R., Pandian, S. K., & Fawzi, M. M. (2019). Traditional and modern uses of onion bulb (*Allium cepa* L.): A systematic review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 59(sup1), S39-S70.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1450622>

Trüeb, R. M., Lee, W. S., Trüeb, R. M., & Lee, W. S. (2014). Diagnosis and treatment. In Male Alopecia: Guide to Successful Management (pp. 75-215).

Tursi, A., & Brandimarte, G. (2019). The microbiome in dermatology. Journal of Clinical Medicine, 8, 1309.
<https://doi.org/10.3390/jcm8081309>

Tuzlacı, E., & Doğan, A. (2010). Turkish folk medicinal plants, IX: Ovac. Marmara Pharmaceutical Journal, 14(3), 136-143.
<https://doi.org/10.12991/marmarapharmj.43935>

Ugulu, I. (2011). Traditional ethnobotanical knowledge about medicinal plants used for external therapies in Alasehir, Turkey. International Journal of Ethnobotany, 3, 123-130.
<https://doi.org/10.9734/ije.2011.5405>

Ugulu, I., Baslar, S., Yorek, N., & Dogan, Y. (2009). The investigation and quantitative ethnobotanical evaluation of medicinal plants used around Izmir province, Turkey. Journal of

Medicinal Plants Research, 3(5), 345-367.
<https://doi.org/10.5897/JMPR09.199>

Ulcay, S. (2024). An ethnobotanical study of medicinal and wild food plants in Kırşehir (Türkiye). *Anales del Jardín Botánico de Madrid*, 81(1), 3. <https://doi.org/10.3989/ajbm.2670>

Upton, J. H., Hannen, R. F., Bahta, A. W., et al. (2015). Oxidative stress–associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(5), 1244-1252.
<https://doi.org/10.1038/jid.2015.16>

Venkataram, M. (2006). Changing trends in hair restoration surgery. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 72, 103-111. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.22607>

Vishal, L., Chandrakant, S., Amit, S., et al. (2017). Androgenic alopecia: Current perspectives and treatments. *World Journal of Pharmaceutical and Pharmaceutical Sciences*, 6, 641–653.
<https://doi.org/10.20959/wjpps20173-8678>

Yeşilada, E., Sezik, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (1999). Traditional medicine in Turkey IX: Folk medicine in north-west Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(3), 195-210. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00188-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00188-3)

Yeşilyurt, E. B., Şimşek, I., Akaydin, G., & Yeşilada, E. (2017). An ethnobotanical survey in selected districts of the Black Sea region (Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 41(1), 47-62.
<https://doi.org/10.3906/bot-1605-6>

Yiğit, B. M., & Gözcü, S. (2024). Ethnobotanical study of medicinal plants in Ağrı Province, Türkiye: Exploring traditional knowledge and therapeutic potential. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 48(2), 8-8.
<https://doi.org/10.5505/pha.2024.30816>

Zgonc Škulj, A., Poljšak, N., Kočevar Glavač, N., & Kreft, S. (2020). Herbal preparations for the treatment of hair loss.

Archives of Dermatological Research, 312, 395-406.
<https://doi.org/10.1007/s00403-020-02045-6>

Zouboulis, C. C., & Degitz, K. (2004). Androgen action on human skin—from basic research to clinical significance. *Experimental Dermatology*, 13(1), 5–10.
<https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00152.x>

Zugaro, S., Benedetti, E., & Caioni, G. (2023). Garlic (*Allium sativum* L.) as an ally in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(1), 685-698. <https://doi.org/10.3390/cimb45010049>

BÖLÜM VII

Çinko ve Sağlık: Metabolizma, Medikal Kullanım ve Takviye Uygulamaları

Başak GÖKÇE¹
Cansu YÜCEL²

Giriş

Çinko, vücutta bulunan 100'ün üzerinde enzim ve proteinle etkileşimde bulunan, temel bir iz elementtir. Hem bitkisel hem de hayvansal kaynaklardan besin yoluyla alınabilen bu minerallerden biri olan çinko, organizmada birçok biyolojik süreç için kritik öneme sahiptir. Hücre bölünmesi, büyüme, gelişim, bağışıklık fonksiyonu, DNA sentezi, protein sentezi ve oksidatif stresin yönetilmesi gibi temel işlevlerde rol oynayan çinko, aynı zamanda nörolojik gelişim, yara iyileşmesi ve üreme sağlığı için gereklidir. Çinko eksikliği, dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyen önemli bir sağlık sorunu olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülmektedir.

¹ Doç. Dr. Başak GÖKÇE, Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta/Türkiye, 0000-0001-8548-9703

² Ecz. Cansu YÜCEL

Çinko, vücutta serbest halde bulunmaz, bunun yerine çeşitli proteinlere ve enzimlere bağlanarak biyolojik işlevlerini yerine getirir. En bilinen çinko içerikli enzimlerden biri, vücutta oksidatif stresi düzenleyen süperoksit dismutazdır. Bunun dışında, çinko bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, çünkü bağışıklık hücrelerinin doğru şekilde çalışabilmesi için çinkoya ihtiyaç duyulur. Ayrıca çinko, nörotransmitterlerin üretimi ve sinir hücrelerinin fonksiyonları için de gereklidir, bu da onu nörolojik sağlık açısından kritik bir element yapar.

Çinkonun eksikliği, bağışıklık zayıflığı, büyüme geriliği, deri hastalıkları, iştah kaybı, zihinsel bozukluklar ve enfeksiyonlara duyarlılığın artması gibi sağlık sorunlarına yol açabilir. Çinko, vücudun normal fonksiyonları için hayati bir iz element olmasına rağmen, aşırı miktarda alınması toksik etkilere yol açabilir. Bu bağlamda, çinkonun günlük gereksinim miktarları, beslenme alışkanlıkları, takviye kullanımı ve biyoyararlanımı gibi faktörlerin doğru bir şekilde yönetilmesi büyük önem taşır (King & ark, 2016).

1. Çinko Metabolizması

Çinko, insan vücudu için temel bir iz elementtir ve biyolojik olarak birçok kritik fonksiyona sahiptir. Metabolizma sürecinde çinko, enzimlerin aktif bir parçası olarak, hücresel sinyalizasyon, protein sentezi, DNA ve RNA sentezi, hücre bölünmesi, bağışıklık fonksiyonu ve antioksidan savunma sistemlerinde önemli roller üstlenir. Bu nedenle, çinko metabolizması vücutta pek çok biyolojik sürecin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Çinko metabolizması, çinkonun vücuda alımından, emiliminden, dağılımından, depolanmasından ve atılmasına kadar bir dizi biyokimyasal aşamayı içerir (Bhowmik, Chiranjib & Kumar, 2010).

2.1. Çinkonun Alımı

Çinko, besin yoluyla alınan bir mineraldir ve çoğunlukla hayvansal gıdalardan (et, deniz ürünleri, süt ürünleri) ve bazı bitkisel kaynaklardan (baklagiller, tahıllar, kuruyemişler) elde edilir. Çinko, vücuda gıda yoluyla alındığında, ince bağırsakta emilir. Çinkonun emilimi, aktif taşıma mekanizmaları aracılığıyla gerçekleşir ve bu süreçte bazı taşıyıcı proteinler rol oynar.

a. Çinko Alımını Etkileyen Faktörler: *Diyet bileşenleri*, fitatlar (tahıllarda ve baklagillerde bulunan bileşikler) ve oksalatlar (örneğin, ıspanak gibi bazı yeşil yapraklı sebzelerde bulunur), çinkonun emilimini engelleyen bileşiklerdir. Aynı zamanda, fazla miktarda kalsiyum, demir ve bakır alımı çinkonun emilimini olumsuz yönde etkileyebilir. *Proteinler ve amino asitler*, diyetle bulunan bazı proteinler, özellikle et ve süt proteinleri, çinkonun emilimini artırabilir. Ayrıca, metiyonin ve sistein gibi amino asitler çinkonun bağırsak hücrelerine taşınmasına yardımcı olabilir (Chasapis & ark, 2020).

2.2. Çinko Emilimi

Çinko emilimi esas olarak ince bağırsakta, özellikle jejunum bölgesinde gerçekleşir. Bu süreç, iki ana taşıma mekanizmasıyla düzenlenir. *Aktif taşıma*, çinko, spesifik taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücrelere aktarılır. Bu taşıyıcılar arasında Zip (Zrt-Irt-like Protein) ve DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) yer alır. Zip ailesine ait proteinler, çinkonun bağırsak epitel hücrelerine girmesine yardımcı olur. *Pasif difüzyon*, düşük çinko seviyelerinde, çinko pasif difüzyon yoluyla da emilebilir. Çinko emilimi, vücutta mevcut olan çinko miktarına bağlı olarak düzenlenir. Yüksek çinko seviyelerinde emilim oranı azalırken, düşük seviyelerde emilim oranı artar (Fukada & ark, 2011).

2.3.Çinkonun Dağılımı ve Depolanması

Çinko, vücutta farklı dokulara dağıtılır ve her doku çinkoyu çeşitli biyolojik işlevler için kullanır. En yüksek çinko konsantrasyonları karaciğer, kaslar, kemikler ve beynin bazı bölgelerinde bulunur. Ayrıca, çinko enzimlerin aktif bölgesinde, özellikle metaloproteinlerin yapı taşları olarak görev alır.

a. Çinko Dağılımı: Çinko, kana emildikten sonra, albumin ve diğer proteinlerle bağlanarak vücuda dağılır. Çinko taşıma proteinleri arasında albumin, transferrin ve metallothionein bulunur. Bu proteinler, çinkonun dokulara taşınmasında ve gerektiğinde depolanmasında rol oynar. *Metallothionein*, karaciğer ve böbreklerde bol miktarda bulunan bu protein, çinkoyu bağlayarak, toksik etkilerden korur ve gerektiğinde çinkoyu serbest bırakır. *Albumin*, çinkonun taşınmasına yardımcı olan ve vücutta sıvı

dengesini düzenleyen bir protein olup, çinkonun kana bağlanmasını sağlar.

b. Çinkonun Depolanması: Çinko, vücutta önemli ölçüde depolanmaz, çünkü vücutta fazlalık çinkonun birikmesi toksik etkilere yol açabilir. Ancak, çinko genellikle karaciğer ve kas dokusunda küçük miktarlarda depolanır. Çinko, dokularda çeşitli proteinlere bağlanmış olarak bulunur ve bu proteinler, çinkonun biyolojik işlevlerini destekler (Prasad, 2013).

2.4.Çinko Metabolizması ve Enzimatik Fonksiyonlar

Çinko, vücutta çeşitli enzimlerin aktif bir bileşeni olarak önemli bir rol oynar. Bu enzimler, metabolik yolların düzenlenmesinde, enerji üretiminde, protein ve DNA sentezinde, bağışıklık fonksiyonunda ve antioksidan sistemlerin işleyişinde yer alır. Çinkonun yer aldığı bazı önemli enzimler şunlardır. *Alkalın fosfataz*, kemik gelişimi ve hücrel sinyal iletiminde rol oynar. *Karbonik anhidraz*, karbon dioksit taşınmasında ve pH dengesinin korunmasında görev alır. *DNA polimeraz ve RNA polimeraz*, çinko, hücrel DNA ve RNA sentezinde yer alır ve hücre bölünmesinde önemlidir. *Süperoksit dismutaz (SOD)*, çinko, süperoksit dismutaz enzimine katılarak hücrel hasara neden olabilecek serbest radikalleri temizler. Çinko, ayrıca insülinin sekresyonunu ve aktivitesini düzenleyen enzimlerin bir bileşeni olarak da görev yapar (Parkin, 2004).

2.5. Çinkonun Atılımı ve Böbrek Fonksiyonu

Çinkonun fazla miktarı böbrekler aracılığıyla atılır. Böbrekler, çinkonun vücutta doğru seviyede tutulmasına yardımcı olmak için bu minerali filtreler ve idrar yoluyla atılmasını sağlar. Çinko, vücutta dengeyi sağlamak amacıyla dinamik bir şekilde emilir ve atılır.

Çinko metabolizması, vücudun çinko ihtiyacına göre şekillenir ve çinko alımının artmasıyla emilim artarken, çinko seviyeleri yüksek olduğunda vücut fazla çinkoyu atmaya başlar. Bu dengeyi sağlamak, çinko toksisitesini ve eksikliğini önlemek açısından kritik öneme sahiptir (Neto & ark, 2016).

2.6. Çinko Düzeylerini Düzenleyen Faktörler

Çinko düzeylerinin düzenlenmesinde çeşitli faktörler etkili olabilir. *Genetik faktörler*, bazı genetik varyasyonlar, çinko taşıma ve depolama kapasitelerini etkileyebilir. *Diyet ve beslenme durumu*, çinko içeriği yüksek olan bir diyet, çinkonun emilimini artırabilir. *Hastalıklar*, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, sindirim sistemi rahatsızlıkları (örneğin, çölyak hastalığı) çinko metabolizmasını olumsuz etkileyebilir (Dreosti, 2001).

Çinko metabolizması, vücudun çinkoyu alması, emmesi, taşınması, depolaması ve atması süreçlerinin bir kombinasyonudur. Çinko, çeşitli enzimatik ve biyolojik işlevlerde kritik bir rol oynar. Bu elementin düzgün bir şekilde metabolize edilmesi, hücresel düzeydeki fonksiyonlar ve genel sağlık için çok önemlidir. Çinko eksikliği, bağışıklık fonksiyonunun zayıflaması, büyüme bozuklukları ve çeşitli hastalıkların gelişimi gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Öte yandan, aşırı çinko alımı toksik etkilere neden olabilir, bu nedenle çinko seviyelerinin dengeli bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir (Silva & ark, 2019).

3. Çinkonun Biyolojik Fonksiyonları

Çinko (Zn), vücutta önemli biyolojik fonksiyonlara sahip olan temel bir mineraldir. Biyokimyasal süreçlerdeki rolü, çeşitli enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak işlev görmesi, protein ve nükleik asit sentezinde yer alması ve hücresel sinyal iletimine katkıda bulunmasıyla geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Çinkonun biyolojik fonksiyonları, birçok metabolik yolakta, hücresel yapıların korunmasında, bağışıklık sisteminin işleyişinde ve genetik materyalin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Frassinetti & ark, 2006).

3.1. Enzimatik Fonksiyonlar

Çinko, 300'den fazla enzimin yapısında yer alır ve bu enzimlerin çoğu, oksidasyon, reduksiyon, hidroliz, transfer ve bağlanma gibi biyokimyasal reaksiyonlarda kofaktör olarak çalışır. Öne çıkan bazı çinko içeren enzimler şunlardır: *Karbonik anhidraz*, çinko, karbonik

asit ile karbondioksitin dönüşümünü sağlayan karbonik anhidraz enzimine kofaktörlük yapar. Bu enzim, asidik ve alkali dengeyi korumada ve solunumda kritik bir rol oynar. *Alkalen fosfataz*, hücre membranlarında bulunan bu enzim, fosfat gruplarının koparılması ve transferi işlemlerinde görev alır. Çinko, bu enzimlerin aktivitelerini düzenler ve kemik sağlığı açısından önemlidir. *DNA ve RNA polimerazlar*, çinko, genetik materyalin çoğalmasında ve transkripsiyonunda önemli bir rol oynar. DNA replikasyonu ve onarımı gibi süreçlerde çinko içeren enzimler aktif olarak görev yapar (Parkin, 2004).

3.2. Protein Sentezi ve Genetik Düzenleme

Çinko, hücresel genetik materyalin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Hücredeki çinko düzeyleri, transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerini etkileyerek, gen ekspresyonunu ve protein sentezini modüle eder. Çinko, özellikle aşağıdaki alanlarda etkilidir. *Zinc finger proteinleri*, bu proteinler, çinkonun bağlanma özelliği ile DNA'ya bağlanarak genetik bilgi akışını düzenler. Zinc finger proteinleri, hücre büyümesi, gelişimsel süreçler, bağışıklık yanıtlara ve kanser gibi hastalıkların seyrinde önemli rol oynar. *RNA sentezi*, çinko, RNA polimeraz gibi enzimlerin fonksiyonunu destekleyerek, RNA sentezini düzenler (Dreosti, 2001).

3.3. Bağışıklık Sistemi Fonksiyonları

Çinko, bağışıklık sisteminin düzgün işleyişinde önemli bir mineraldir. Çinko eksikliği, bağışıklık hücrelerinin (özellikle T hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin) fonksiyonlarını bozarak bağışıklık yanıtlarını zayıflatır. Çinkonun bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri şu şekillerde özetlenebilir. *T hücreleri*, çinko, T hücrelerinin çoğalmasını ve fonksiyonlarını düzenler. Ayrıca, bağışıklık sistemi hücreleriyle etkili bir şekilde etkileşime girerek enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. *Makrofaj aktivasyonu*, çinko, makrofajların patojenleri tanıyıp yok etmelerinde ve sitokin üretiminde rol oynar. *Antikor üretimi*, çinko, antikor üretimini ve B hücrelerinin fonksiyonlarını destekler. Bu nedenle, çinko eksikliği bağışıklık yanıtını zayıflatabilir (Bonaventura & ark, 2015).

3.4.Hormonlar ve Metabolizma

Çinko, bazı hormonların yapısal ve işlevsel düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. *İnsülin*, çinko, insülinin sentezinde ve depolanmasında rol oynar. Ayrıca, insülinin etkili bir şekilde salınımını ve işlevini düzenler. Çinko eksikliği, insülin direncine yol açarak diyabet gelişimini tetikleyebilir. *Tiroit hormonları*, çinko, tiroit hormonlarının sentezini ve tiroit bezinin işlevini düzenler. Çinko eksikliği, tiroit hormonlarının dengesini bozarak metabolik sorunlara yol açabilir (Jayawardena & ark, 2012). .

3.5.Nörolojik ve Psikiyatrik Etkiler

Çinko, beyin fonksiyonları ve sinir iletimi açısından kritik bir mineraldir. Çinko, sinaptik plastisiteyi ve nörotransmitter sistemlerini düzenler. *Sinaptik iletişim*, çinko, beyin hücreleri arasındaki sinaptik iletimi etkiler. Ayrıca, nörotransmitterlerin salınımı ve reseptörlerin aktivasyonu üzerinde etkili olabilir. *Nörolojik hastalıklar*, çinko eksikliği, depresyon, anksiyete, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca, çinkonun antienflamatuvar etkileri de beyin sağlığı üzerinde faydalı olabilir (Frederickson, Koh & Bush, 2005).

3.6.Antioksidan Aktivite ve Hücresel Koruma

Çinko, hücresel oksidatif stresin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar. Çinko, antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak, hücreleri serbest radikallere karşı korur. Bu, yaşlanmayı geciktiren ve hücresel hasarı azaltan önemli bir mekanizmadır. Çinko, farklı mekanizmalarla hücresel savunmayı güçlendirir.

Süperoksit dismutaz (SOD), çinko, süperoksit dismutaz enzimlerinin yapısal bir bileşenidir ve serbest radikalleri nötralize ederek hücreyi oksidatif hasara karşı korur. *Glutasyon redüktaz*, çinko, glutasyon redüktaz enzimlerinin aktivitesini düzenler ve hücredeki glutasyon seviyelerini artırarak hücresel antioksidan savunmayı güçlendirir.

3.7.Kemik Sağlığı

Çinko, kemik metabolizmasında önemli bir rol oynar. Çinko, kemik dokusunun büyümesi ve onarımında yer alan enzimlerin ve proteinlerin yapısal bir bileşenidir. Kemik hücrelerinin (osteoblastlar ve osteoklastlar) düzenlenmesinde, kemik mineralizasyonunda ve

kemik yoğunluğunun korunmasında çinko gereklidir. Çinko eksikliği, osteoporoz ve kemik kırılmalarına neden olabilir.

Çinko, vücutta birçok kritik biyolojik fonksiyona sahip olan temel bir mineral olup, hücresel işlevlerden bağışıklık sistemi, metabolizma, nörolojik sağlık, antioksidan savunma ve kemik sağlığına kadar geniş bir etki yelpazesinde görev yapmaktadır. Çinko eksikliği, bağışıklık zayıflığı, genetik bozukluklar, nörolojik hastalıklar, büyüme ve gelişme sorunları ve kemik sağlığı problemleri gibi bir dizi sağlık sorununa yol açabilir. Bu nedenle, çinkonun yeterli alımı, genel sağlık ve hastalıkların önlenmesinde hayati öneme sahiptir (O'Connor & ark, 2020).

4. Çinko Eksikliği Sonuçları

Çinko eksikliği, vücutta çeşitli biyolojik ve fizyolojik bozukluklara yol açabilen yaygın bir sağlık sorunudur. Çinko, vücutta çok sayıda önemli işlevi yerine getiren bir mikrobeyin olup, enzimatik reaksiyonlar, protein sentezi, hücre bölünmesi, genetik materyalin stabilitesi, bağışıklık fonksiyonları ve nörolojik süreçlerde kritik bir rol oynar. Bu nedenle, çinko eksikliği, vücuttaki birçok sistemin işlevini olumsuz etkileyebilir ve çeşitli sağlık problemlerine yol açabilir. Aşağıda, çinko eksikliğinin başlıca biyolojik ve klinik sonuçları ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Hambidge, 2000).

4.1. Bağışıklık Sistemi Bozuklukları

Çinko, bağışıklık sisteminin düzgün çalışabilmesi için gereklidir. Çinko eksikliği, bağışıklık hücrelerinin (özellikle T hücreleri ve makrofajlar) fonksiyonlarını bozar ve bağışıklık yanıtını zayıflatır. Bağışıklık fonksiyonlarındaki bu bozulma, enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasız kalmasına neden olabilir. Çinko eksikliğiyle ilişkili bazı bağışıklık sistemi bozuklukları bunlunur. *Enfeksiyonlara yatkınlık*, çinko, bağışıklık hücrelerinin patojenleri tanıyıp yok etmesinde rol oynar. Eksiklik, vücudun enfeksiyonlarla savaşıma kapasitesini azaltır ve yaygın olarak solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve diyare gibi durumlara yol açar. *T hücrelerinin fonksiyon bozukluğu*, çinko eksikliği, T hücrelerinin aktivasyonunu engelleyebilir. Bu durum, bağışıklık sisteminin

kanser hücrelerine veya enfekte olmuş hücrelere karşı tepki verme yeteneğini zayıflatır (Rink, 2000).

4.2. Büyüme ve Gelişme Sorunları

Çinko, hücresel büyüme ve gelişme süreçlerinde önemli bir rol oynar. Çinko eksikliği, özellikle çocuklar ve bebekler için büyüme geriliği ile ilişkilidir. Çinko eksikliğiyle ilgili büyüme ve gelişme sorunları içerebilir. *Büyüme gecikmesi*, çinko eksikliği, çocuklarda boy uzunluğu ve kilo artışı gibi büyüme parametrelerini olumsuz etkileyebilir. Bunun nedeni, çinkonun hücre bölünmesi, protein sentezi ve DNA sentezi gibi temel büyüme süreçlerine olan etkisidir. *Gelişimsel gecikmeler*, çinko eksikliği, sinir sistemi gelişimini de etkileyebilir. Bebeklerde, özellikle bilişsel gelişim ve motor becerilerde gecikmeler görülebilir. *Yavaş yaralanma iyileşmesi*, çinko, yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar. Çinko eksikliği, yara iyileşmesinin gecikmesine ve doku onarımının yavaşlamasına neden olabilir (MacDonald, 2000).

4.3. Nörolojik ve Psikiyatrik Sorunlar

Çinko, sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve nörotransmitter işlevlerinde kritik bir rol oynar. Çinko eksikliği, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilebilir. *Depresyon ve anksiyete*, çinko eksikliği, nörotransmitter sistemlerinin (özellikle serotonin ve dopamin) dengesini bozarak depresyon ve anksiyete gibi ruhsal bozukluklara yol açabilir. Çinko, depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini artırabilir. *Bilişsel bozukluklar*, çinko eksikliği, özellikle çocuklarda bilişsel işlevleri etkileyebilir. Öğrenme güçlükleri, hafıza bozuklukları ve konsantrasyon eksiklikleri görülebilir. *Alzheimer ve parkinson hastalıkları*, çinko, beyin sağlığını koruyan bir mineraldir. Çinko eksikliği, nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Çinko, sinaptik plastisiteyi ve nörolojik bağlantıları düzenler, eksikliği Alzheimer gibi hastalıkların başlangıcını hızlandırabilir (Maret & Sandstead, 2006).

4.4. Deri ve Saç Sorunları

Çinko, cilt sağlığı ve saç büyümesi için hayati önem taşır. Çinko eksikliği, dermatolojik ve trikosid sorunlara neden olabilir. *Cilt*

enfeksiyonları ve iltihaplar, çinko, cilt bariyerinin korunmasına yardımcı olan antiinflamatuvar ve antibakteriyel özelliklere sahiptir. Çinko eksikliği, akne, egzama ve dermatit gibi cilt hastalıklarının gelişimine yol açabilir. *Saç dökülmesi*, çinko, saç büyümesini destekleyen proteinlerin üretiminde yer alır. Çinko eksikliği, saç dökülmesine neden olabilir ve bu durum, özellikle kadınlar ve erkeklerde saç dökülmesi (alopesi) olarak kendini gösterebilir. *Cilt yenilenmesi*, çinko, yara iyileşmesini hızlandırmak için gereklidir. Çinko eksikliği, ciltteki yaraların iyileşmesini zorlaştırır (Gupta, & ark. 2014).

4.5. Üreme ve Fertilite Sorunları

Çinko, üreme sağlığı üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda çinko eksikliği, üreme fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. *Erkeklerde fertilite problemleri*, çinko, sperm üretiminde ve testosteron metabolizmasında rol oynar. Çinko eksikliği, sperm sayısının azalmasına, sperm motilitesinin düşmesine ve erkeklerde düşük testosteron seviyelerine yol açabilir. *Kadınlarda adet düzensizlikleri*, çinko, kadınlarda yumurtlama döngüsünü düzenlemeye yardımcı olur. Çinko eksikliği, adet düzensizliklerine, kısırlığa ve gebelik komplikasyonlarına yol açabilir.

4.6. Metabolik Bozukluklar ve Diyabet

Çinko, insülin metabolizmasında önemli bir rol oynar ve kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde etkilidir. Çinko eksikliği, metabolik bozukluklara yol açabilir. *İnsülin duyarsızlığı*, çinko eksikliği, insülinin etkisini azaltabilir ve bu durum insülin direncine yol açabilir. İnsülin direnci, Tip 2 diyabetin gelişimine zemin hazırlayabilir. *Diyabet komplikasyonları*, çinko eksikliği, diyabet hastalarında kan şekerinin kötü yönetilmesine, sinir hasarına ve böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olabilir (Jayawardena & ark, 2012).

4.7. Oksidatif Stres ve Hücresel Hasar

Çinko, vücutta antioksidan enzimlerin aktivitesini düzenleyerek oksidatif stresin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar. Çinko eksikliği, serbest radikal hasarının artmasına neden olabilir ve bu durum hücresel hasara yol açar. *Serbest radikallerin artışı*, çinko

eksikliği, süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini azaltarak serbest radikallerin birikmesine yol açar. Bu durum, hücrelerde oksidatif hasara neden olabilir ve kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşlanma gibi sağlık sorunlarına yol açabilir.

Çinko eksikliği, vücutta birçok biyolojik işlevi olumsuz yönde etkileyebilir ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Bağışıklık sistemi zayıflığı, büyüme geriliği, nörolojik bozukluklar, cilt ve saç problemleri, üreme sağlığı sorunları, metabolik bozukluklar ve oksidatif stres gibi durumlar çinko eksikliğiyle ilişkilidir. Bu nedenle, çinko eksikliğinin erken teşhisi ve tedavisi, bu sağlık sorunlarının önlenmesi için önemlidir. Çinko alımının yeterli düzeyde tutulması, genel sağlık ve hastalıkların önlenmesi açısından kritik bir rol oynar.

5. Çinko Toksisitesi

Çinko, vücutta önemli biyolojik işlevlere sahip bir mikrobesein maddesi olmasına rağmen, aşırı alımı toksik etkilere yol açabilir. Çinko toksisitesi, genellikle aşırı miktarda çinko takviyesi alımı sonucu meydana gelir ve vücuttaki normal çinko seviyelerinin çok üstüne çıkılmasıyla ortaya çıkar. Çinko toksisitesinin belirtileri, vücutta çeşitli organları ve sistemleri etkileyebilir. Bu bölümde, çinko toksisitesinin mekanizmaları, belirtileri, tedavi yöntemleri ve olası sonuçları akademik bir perspektiften ele alınacaktır (Lowe, Fekete & Decsi, 2009).

5.1.Çinko Toksisitesinin Sebepleri

Çinko toksisitesi genellikle aşırı çinko takviyesi kullanımından kaynaklanır. Normalde, çinko alımı gıda yoluyla sağlanır ve vücutta sıkı bir şekilde düzenlenir. Ancak, çinko takviyesi veya yüksek dozda çinko içeren ürünlerin aşırı kullanımı, toksisiteye yol açabilir. Çinko toksisitesinin başlıca nedenleri farklı olabilir. *Aşırı takviye kullanımı*, günlük çinko alımı genellikle 8-11 mg arasında önerilirken, takviyelerle bu miktarın aşılması çinko birikimine neden olabilir. Özellikle uzun süreli yüksek doz çinko alımı toksisiteyi tetikleyebilir. *Sanayi maruziyeti*, çinko tozları, dumanları veya buharları ile çalışmak gibi sanayi işlerinde maruziyet, çinko

zehirlenmesine neden olabilir. Bu, özellikle madencilik, çelik üretimi ve çinko işleme endüstrilerinde görülebilir. *Çinko içeren ürünler*, bazı ilaçlar, gıda takviyeleri ve vücuda uygulanan kremler de aşırı çinko içerebilir ve yanlış kullanım veya aşırı doz alımı toksik etkilere yol açabilir (Rizwan & ark, 2019).

5.2. Çinko Toksisitesinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Mekanizmaları

Çinko toksisitesi, vücutta birkaç biyokimyasal ve fizyolojik mekanizma ile ilişkilidir. *Bakır ve demir absorpsiyonunun azalması*, yüksek doz çinko alımı, bağırsakta bakır ve demir gibi diğer minerallerin emilimini inhibe edebilir. Bu durum, bakır ve demir eksikliklerine yol açabilir, çünkü çinko, bu minerallerin emiliminde bir yarışmaya yol açar. *Serbest radikal üretimi ve oksidatif stres*, çinko aşırı alımı, hücrelerde oksidatif strese yol açabilir. Bu durum, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olur, hücresel hasar ve DNA mutasyonlarına yol açabilir. *Enzim aktivitesinin bozulması*, çinko, birçok enzimin yapısal ve işlevsel bileşenidir. Ancak aşırı miktarda çinko, bazı enzimlerin fonksiyonlarını bozar. Özellikle, çinko fazlalığına bağlı olarak metaloenzimlerin bozulması, çeşitli biyokimyasal süreçleri etkileyebilir (Nriagu, 2007).

5.3.Çinko Toksisitesinin Klinik Belirtileri

Çinko toksisitesinin klinik belirtileri genellikle doz, maruziyet süresi ve bireysel farklılıklara göre değişir. Çinko toksisitesinin erken belirtileri gastrointestinal sistemle ilgili olurken, daha yüksek dozlarda merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem gibi diğer organlar etkilenebilir. Yaygın toksisite belirtileri şunlardır. *Gastrointestinal belirtiler*, çinko toksisitesi, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi sindirim sistemi sorunlarına yol açabilir. Bu belirtiler genellikle çinko alımının ilk birkaç saatinde ortaya çıkar ve sindirim sistemindeki iltihaplanma ve tahrişe bağlıdır. *Metalik tat ve ağız kuruluğu*, aşırı çinko alımı, ağızda metalik bir tat bırakabilir ve ağız kuruluğuna yol açabilir (Schoofs, Schmit & Rink, 2024). *Bağırsak ve mide kanamaları*, yüksek dozda çinko, mide ve bağırsaklarda kanamalara neden olabilir. Bu, sindirim sisteminin aşırı tahriş olmasına yol açan şiddetli toksisite vakalarında görülür.

Bakır eksikliği belirtileri, çinko, bakır emilimini inhibe edebilir ve bakır eksikliğine yol açabilir. Bu, anemi, yorgunluk, kas zayıflığı ve bağışıklık sisteminin zayıflaması gibi belirtilerle kendini gösterebilir. *Sinir sistemi belirtileri*, yüksek dozda çinko, sinir sistemi üzerinde toksik etkilere yol açabilir. Baş ağrıları, baş dönmesi, sinirlilik, konsantrasyon zorlukları ve hafıza problemleri sık görülen nörolojik belirtilerdir. *Solunum sorunları*, çinko tozları veya buharlarıyla solunum yolu maruziyeti, akciğer iltihabı (pneumonit) ve solunum güçlüğüne neden olabilir (Fosmire, 1990).

5.4.Çinko Toksisitesinin Uzun Dönem Sonuçları

Çinko toksisitesinin uzun dönemdeki etkileri, kronik aşırı çinko alımının neden olduğu çeşitli sağlık sorunlarını içerebilir. *Karaciğer ve böbrek hasarı*, yüksek dozda çinko, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını etkileyebilir. Bu organlardaki hasar, çinkonun toksik birikmesiyle artan oksidatif stres ve hücrel hasar sonucu gelişebilir. *Damar sertliği ve kardiyovasküler hastalıklar*, çinko, aşırı miktarda vücutta biriktiğinde damar sertliği (arterioskleroz) ve kardiyovasküler hastalıkların riskini artırabilir. Yüksek çinko seviyeleri, kalp hastalıkları ile ilişkilendirilebilir. *Kronik bakır eksikliği*, çinko toksisitesi, bakır eksikliğine yol açabilir ve bu durum uzun vadede anemi, bağışıklık sistemi zayıflığı ve nörolojik sorunlarla sonuçlanabilir (Lowe, Fekete & Decsi, 2009).

5.5.Çinko Toksisitesinin Tedavisi ve Yönetimi

Çinko toksisitesinin tedavisi, maruziyetin ciddiyetine ve süresine göre değişir. Tedavi genellikle çeşitli yöntemleri içerir. *Çinko alımının durdurulması*, ilk adım olarak çinko alımı hemen durdurulmalıdır. Eğer yüksek dozda çinko takviyesi alındıysa, hastaya çinko alımını kesmesi söylenir. *Gastrointestinal deşarj*, sindirim sistemi belirtileri (bulantı, kusma, ishal) ortaya çıktığında, tedavi sürecinde sıvı takviyesi ve elektrolit dengelemesi yapılabilir. *Antidotlar ve iyonik değişim*, çinko toksisitesinin tedavisinde, özellikle aşırı çinko birikimi olan durumlarda, bakır takviyesi veya bazı antidotlar kullanılabilir. Bu antidotlar çinkonun etkisini

nötralize etmeye yardımcı olabilir. *Destek tedavisi*, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını korumaya yönelik tedavi, toksik etkilerin azaltılması amacıyla uygulanabilir (Walker & Black, 2004).

Çinko toksisitesi, aşırı çinko alımı sonucu gelişen ciddi bir durumdur ve bağışıklık, sindirim, nörolojik, kardiyovasküler ve metabolik sistemlerde olumsuz etkilere yol açabilir. Toksisite genellikle çinko takviyesi veya sanayi maruziyeti ile ilişkilidir. Yüksek dozda çinko alımının vücutta toksik etkiler yaratmaması için, önerilen günlük alım miktarlarına dikkat edilmesi önemlidir. Çinko toksisitesinin erken tanısı ve tedavisi, uzun vadeli sağlık komplikasyonlarını önlemek için kritik öneme sahiptir.

6. Çinko Kaynakları ve Formları

Çinko, vücutta çeşitli biyolojik işlevleri destekleyen temel bir mineraldir ve yeterli miktarda alındığında sağlığı iyileştiren pek çok fayda sağlar. Çinko, genellikle besinler ve takviyeler aracılığıyla vücuda alınır. Bu bölümde, çinko kaynakları ve çinkonun farklı formlarının biyolojik etkinliği, emilimi ve kullanımı üzerinde durulacaktır.

6.1.Çinko Kaynakları

Çinko, çeşitli gıdalarda bulunan ve vücutta pek çok biyolojik fonksiyona hizmet eden bir mineraldir. Çinko içeren başlıca besin kaynakları şunlardır:

a. Hayvansal Kaynaklar: Hayvansal kaynaklar, çinkonun biyoyararlanımının daha yüksek olduğu, vücutta daha kolay emilen ve kullanılan kaynaklar olarak bilinir. Bu besinler, çinkonun vücuda alınmasını ve kullanılmasını artıran protein ve peptitlerle birlikte bulunur. *Kırmızı et*, özellikle sığır eti, çinko bakımından zengindir ve vücuda biyoyararlanımı yüksek çinko sağlar. *Deniz ürünleri*, karides, yengeç, istiridye ve balık gibi deniz ürünleri, çinko açısından oldukça zengindir. Özellikle istiridyeler, çinko kaynağı olarak dikkat çeker. *Sakatat*, karaciğer ve böbrek gibi organ etleri de önemli çinko kaynaklarıdır. *Peynir ve süt ürünleri*, süt ve peynir gibi süt ürünleri, hayvansal çinko kaynaklarından biri olup, biyoyararlanımı yüksektir (Prasad, 2008).

b. Bitkisel Kaynaklar: Bitkisel kaynaklar, çinko içeriklerini içerirken hayvansal kaynaklara göre biyoyararlanımları genellikle daha düşüktür. Ancak, uygun hazırlama yöntemleriyle bu biyoyararlanım artırılabilir. *Kuruyemişler ve tohumlar*, fındık, badem, kabak çekirdeği ve ayçekirdeği gibi kuruyemişler ve tohumlar, çinko bakımından zengindir. *Baklagiller*, mercimek, nohut, fasulye gibi baklagiller, çinko açısından iyi bir kaynaktır, ancak fitatlar içerdikleri için biyoyararlanımını azaltabilirler. *Tam tahıllar*, yulaf, kepekli buğday ve kahverengi pirinç gibi tam tahıllar da çinko içerir. *Yeşil yapraklı sebzeler*, ıspanak, pazı ve diğer yeşil yapraklı sebzeler, çinko içeriklerine sahiptir ancak emilimleri, diğer besinlerde bulunan bileşiklerle (örneğin, oksalatlar ve fitatlar) sınırlı olabilir (Roohani & ark, 2013).

c. Çinko Takviyeleri: Günlük çinko ihtiyacını karşılamakta zorlanan bireyler, çinko takviyelerini kullanabilirler. Çinko takviyeleri, tablet, kapsül veya sıvı formda mevcuttur ve genellikle belirli çinko formasyonlarında bulunurlar.

6.2.Çinko Formları ve Emilimi

Çinko takviyeleri farklı formülasyonlarda sunulmaktadır. Bu formlar, çinkonun biyoyararlanımını, vücutta emilim oranlarını ve etkinliğini etkileyebilir (Hughes & Samman, 2006). En yaygın çinko formasyonları şunlardır:

a. Çinko Sülfat ($ZnSO_4$): Çinko sülfat, en yaygın kullanılan çinko formudur ve genellikle çinko eksikliklerini tedavi etmek amacıyla kullanılır. Çinko sülfat, vücutta kolayca emilir ancak mideye zararlı olabilir ve gastrointestinal sorunlara yol açabilir. Yüksek dozda alındığında mide bulantısı ve karın ağrısı gibi yan etkiler görülebilir.

b. Çinko Picolinat ($ZnC_{11}H_{11}NO_4$): Çinko picolinat, çinkonun pikolinik asitle birleşmiş bir formudur ve çinkonun biyoyararlanımını artıran bir takviye formudur. Araştırmalar, çinko picolinatın, çinko sülfatına göre daha iyi emildiğini ve biyoyararlanımının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu form, genellikle daha düşük dozlarda etkili olabilir.

c. Çinko Glukonat ($ZnC_6H_{11}O_7$): Çinko glukonat, çinkonun glukonik asitle birleşmiş formudur. Bu form, vücutta oldukça iyi emilen bir çinko kaynağı olarak kabul edilir ve genellikle çinko takviyesi olarak kullanılır. Çinko glukonat, genellikle daha az mide rahatsızlığına yol açar ve sindirim sistemini daha az tahriş eder.

d. Çinko Asetat ($Zn(C_2H_3O_2)_2$): Çinko asetat, çinkonun asetik asit ile birleşmiş formudur ve genellikle soğuk algınlığı tedavisinde kullanılır. Çinko asetat, vücutta hızlı bir şekilde emilir ve bağışıklık sistemini desteklemeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, çinko asetatın, diğer çinko formlarına kıyasla daha pahalı olabileceği unutulmamalıdır.

e. Çinko Oksit (ZnO): Çinko oksit, cilt bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılan bir formdur, ancak vücutta emilimi düşük olan bir formdur. Bu nedenle, çinko oksit, genellikle çinko eksikliği tedavisinde veya besin takviyesi olarak kullanılmaz. Çinko oksit, daha çok dermatolojik tedavilerde (örneğin, güneş koruyucu kremler) kullanılır.

f. Çinko Methionin ($ZnC_5H_{11}NOS$): Çinko metiyonin, çinkonun metiyonin aminoasidiyle bağlandığı bir formdur. Bu form, çinkonun biyoyararlanımını artırmakta etkili olabilir. Metiyonin, çinko emilimini artıran bir taşıyıcı olarak işlev görebilir ve bu form, özellikle atletler ve sağlıklı bireyler tarafından tercih edilebilir.

6.3.Çinkonun Emilimi ve Biyoyararlanımı

Çinkonun vücutta emilimi, alınan çinko formuna, diyet içeriğine ve bireyin beslenme durumuna bağlı olarak değişir. Çinko emilimi esas olarak ince bağırsakta gerçekleşir ve genellikle aktif taşıma mekanizmaları ile yapılır. Ancak çinko emilimi, çeşitli faktörlerden etkilenebilir: *Diyet bileşenleri*, fitatlar (baklagillerde ve tahıllarda bulunur) ve oksalatlar (yeşil yapraklı sebzelerde bulunur) gibi bileşikler çinko emilimini engelleyebilir. Bununla birlikte, proteinler çinkonun emilimini destekler. *Biyoyararlanım ve etkinlik*, çinkonun biyoyararlanımı, kullanılan formülasyona göre değişir. Çinko sülfat genellikle en yaygın form olsa da, çinko picolinat gibi formlar daha yüksek biyoyararlanıma sahip olabilir. Ayrıca, çinkonun emilimi

vücutta dengelenmiş bir mineral alımıyla optimize edilir (King & ark, 2016).

Çinko, vücudun büyüme, bağışıklık fonksiyonu, hücre bölünmesi ve enzimatik reaksiyonlar gibi temel işlevler için gereklidir. Gıda yoluyla sağlanan çinko, vücutta optimum seviyelere ulaşmak için genellikle yeterlidir, ancak çinko eksikliği yaşayan bireyler için takviyeler önemli olabilir. Çinko kaynakları arasında hayvansal gıdalar, deniz ürünleri ve bazı bitkisel kaynaklar yer alırken, çinko takviyeleri farklı formlarda bulunabilir. En iyi biyoyararlanıma sahip çinko formu, çinko picolinat gibi formlar olabilir, ancak uygun çinko kaynağının seçilmesi, kişinin sağlık durumu ve ihtiyaçlarına bağlıdır (Haase, Overbeck & Rink, 2008).

7. Çinko ile İlgili Gelecek Perspektifleri

Çinko, vücutta kritik biyolojik işlevleri olan, ancak genellikle yeterince alınmayan bir iz elementtir. Çinkonun biyolojik önemi ve sağlık üzerindeki etkileri, son yıllarda yapılan kapsamlı araştırmalarla daha iyi anlaşılmakta, ancak hala bu mineralin vücutta nasıl daha verimli kullanılabileceği ve hangi alanlarda daha fazla araştırma yapılması gerektiği konusunda önemli sorular bulunmaktadır. Gelecek perspektifleri, çinkonun sağlık üzerindeki rolünü daha iyi anlamak ve bu mineralin optimal kullanımını sağlamak amacıyla araştırmaların genişlemesini gerektirmektedir (Gibson, & ark, 2008).

Çinko Eksikliği ve Toplum Sağlığı: Çinko eksikliği dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu eksiklik daha yaygındır. Çinko eksikliği, büyüme geriliği, bağışıklık sistemi zayıflığı, deri hastalıkları, nörolojik bozukluklar ve enfeksiyonlara duyarlılığın artması gibi sağlık problemlerine yol açabilir. Bu nedenle, çinko eksikliğinin önlenmesi için toplum sağlığı düzeyinde daha geniş kapsamlı önlemler alınması gerekmektedir. Bu kapsamda; çinko eksikliğinin daha etkili bir şekilde tespit edilmesi ve toplum tabanlı

sağlık taramaları ile erken tanı yöntemlerinin yaygınlaştırılması önemli bir adım olacaktır. Çinko takviyelerinin yaygın kullanımı ve biyoyararlanımını artırmaya yönelik yeni formülasyonların geliştirilmesi, çinko eksikliği ile mücadelede önemli bir strateji olabilir. Ayrıca, beslenme yoluyla çinko alımının artırılması için daha fazla yerel çözüm önerileri (örneğin, çinko açısından zengin gıdaların daha erişilebilir hale getirilmesi) geliştirilmelidir (Gammoh & Rink, 2017).

Çinko ve Bağışıklık Sistemi: Çinko, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve bağışıklık hücrelerinin doğru şekilde çalışabilmesi için gereklidir. Çinko, özellikle enfeksiyonlara karşı direnci artırma ve inflamasyonla mücadelede önemli bir iz elementtir. Çinko takviyelerinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ve çinkonun virüsler ve bakterilere karşı etkisi üzerine yapılan araştırmalar giderek artmaktadır. Bu kapsamda; çinko takviyelerinin bağışıklık fonksiyonu üzerindeki uzun dönem etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, çinko kullanımının immün terapilerde nasıl optimize edilebileceğini gösterebilir. Çinko ve diğer mikronutrientlerin (örneğin, D vitamini, selenyum) bağışıklık sistemine etkilerinin kombinasyon halinde araştırılması, daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Özellikle COVID-19 gibi virüs enfeksiyonlarına karşı çinkonun rolü, gelecekteki pandemilerde çinkonun potansiyel koruyucu etkilerinin anlaşılması adına daha fazla araştırmayı gerektirebilir (Wessels, Rolles & Rink, 2020).

Çinko ve Nörolojik Sağlık: Çinko, nörotransmitterlerin üretimi ve sinir hücrelerinin fonksiyonları için gereklidir. Bu mineralin nörolojik gelişim ve nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Çinko eksikliği, depresyon, anksiyete, Alzheimer hastalığı ve Parkinson gibi nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Bu kapsamda; çinko takviyelerinin nörolojik sağlık üzerindeki potansiyel faydalarının daha iyi anlaşılabilmesi için nörolojik hastalıklar üzerinde daha fazla klinik ve preklinal araştırma yapılması gerekmektedir. Çinko ve nöroprotektif etkileri

üzerine yapılan araştırmalar, inkonun Alzheimer, Parkinson ve depresyon gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde nasıl kullanılabileceğini keşfetmeye yönelik yeni bir perspektif sunabilir. Ayrıca, inkonun oksidatif stresle mücadeledeki rolü, nörolojik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir strateji olabilir.

Çinko ve Metabolizma: Çinko, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında yer alır. Ayrıca, insülin salınımı ve glukoz metabolizmasında da etkili bir rol oynar. Çinko eksikliği, insülin direncine, tip 2 diyabete ve metabolik sendrom gibi hastalıklara yol açabilir. Bu kapsamda; çinkonun metabolizma üzerindeki etkilerini anlamak, özellikle metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir adım olacaktır. Çinko takviyelerinin bu hastalıkların yönetimine nasıl katkıda bulunabileceğini incelemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, inko takviyelerinin obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıklarla olan ilişkisi üzerine daha fazla klinik araştırma yapılması gerekmektedir (Jayawardena & ark, 2012).

Çinko ve Toksisite: Çinkonun aşırı alımı, toksik etkiler yaratabilir ve böbrekler, karaciğer gibi organlarda hasara yol açabilir. Çinkonun toksik etkileri, çinkonun biyoyararlanımına ve dozajına bağlı olarak değişebilir. Gelecekte, inko alımının güvenli sınırlarının belirlenmesi ve aşırı alımın önlenmesi üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır. Bu kapsamda; çinko toksisitesinin daha iyi anlaşılması, güvenli dozajların belirlenmesi ve aşırı alımın önlenmesi adına yeni düzenlemelerin oluşturulmasına olanak sağlayacaktır. Çinkonun güvenli kullanım sınırları, özellikle takviye kullanımına ilişkin bilinçli kararlar verilmesini sağlamak için geliştirilmelidir.

Yeni inko Takviyeleri ve Biyoyararlanım: Çinko takviyelerinin etkinliği, biyoyararlanımına ve formülasyonuna bağlıdır. Geleneksel inko takviyelerinin vücutta yeterince etkili bir şekilde emilmesi bazen zor olabilmektedir. Gelecekte, inkonun biyoyararlanımını artıran yeni takviye formülasyonları geliştirilmesi beklenmektedir. Bu kapsamda; çinkonun biyoyararlanımını artıran yeni farmasötik

formülasyonlar, çinkonun etkinliğini artırarak daha fazla birey için faydalı olabilir. Nanoformülasyonlar, çinko takviyelerinin daha etkili emilimini sağlayarak, vücutta daha hızlı ve verimli bir şekilde kullanılmasını sağlayabilir (Haase, Overbeck & Rink, 2008).

8. Sonuç

Çinko, sağlıklı yaşam için hayati bir iz elementtir ve vücutta sayısız biyolojik işlevi vardır. Bu mineralin normal fonksiyonları sürdürebilmesi için yeterli miktarda alınması gerekmektedir. Çinko eksikliği, hücresel işlevlerde aksamaya, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve nörolojik bozukluklara neden olabilir, bu da genel sağlık üzerinde ciddi etkiler yaratabilir. Bununla birlikte, aşırı çinko alımı toksik etkiler yaratabileceğinden, doğru dozajda kullanımı çok önemlidir. Çinko, özellikle bağışıklık fonksiyonunu desteklemesi ve oksidatif stresi yönetmesindeki kritik rolüyle sağlık için büyük bir öneme sahiptir (Marreiro & ark, 2017).

Çinkonun metabolizması ve biyolojik rolü üzerine yapılan araştırmalar, bu minerali hem beslenme biliminde hem de tıbbi uygulamalarda önemli bir hedef haline getirmiştir. Çinko ile ilgili araştırmaların artması, eksikliklerin daha iyi anlaşılması ve optimal çinko alımının sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin daha fazla vurgulanması için gereklidir. Ayrıca, çinko takviyelerinin kullanımı ve biyoyararlanımını artırmaya yönelik yeni stratejiler geliştirilmesi, toplumsal sağlık problemlerine çözüm önerileri sunabilir. Çinko takviyelerinin etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla bilgi edinmek, çinkonun sağlık üzerindeki faydalarını tam anlamak ve optimal tedavi yaklaşımlarını belirlemek için önemlidir (King & ark, 2016).

Bu bağlamda, çinkonun insan sağlığı üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmaların devam etmesi, bu iz elementin potansiyelini en iyi şekilde kullanabilmek için önemli fırsatlar sunacaktır. Hem çinko eksikliği hem de aşırı alımın sonuçlarını daha iyi anlayarak,

toplumlar için uygun beslenme stratejileri geliştirilebilir ve çinkonun doğru kullanımı ile daha sağlıklı bir yaşam sağlanabilir (King & ark, 2016).

Çinko, insan sağlığı açısından kritik bir iz elementtir ve gelecekte bu mineralin sağlık üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Çinko eksikliğinin önlenmesi, bağışıklık fonksiyonu, nörolojik sağlık, metabolizma ve toksisite gibi alanlarda yapılacak araştırmalar, bu elementin sağlık üzerindeki faydalarını daha verimli bir şekilde kullanmamıza olanak sağlayacaktır. Ayrıca, yeni çinko takviyeleri ve biyoyararlanımını artıran formülasyonlar, bu mineralin daha etkili bir şekilde kullanılmasına katkı sağlayacaktır. Gelecek perspektifleri, çinko araştırmalarının insan sağlığında daha fazla yenilik ve gelişme getireceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

Bhowmik, D., Chiranjib, K., & Kumar, S. (2010). A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic. *Int J Pharm*, 1(1), 05-11.

Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F., & Miossec, P. (2015). Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity reviews*, 14(4), 277-285.

Chasapis, C. T., Ntoupas, P. S. A., Spiliopoulou, C. A., & Stefanidou, M. E. (2020). Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Archives of toxicology*, 94, 1443-1460.

Dreosti, I. E. (2001). Zinc and the gene. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 475(1-2), 161-167.

Fosmire, G. J. (1990). Zinc toxicity. *The American journal of clinical nutrition*, 51(2), 225-227.

Frassinetti, S., Bronzetti, G. L., Caltavuturo, L., Cini, M., & Della Croce, C. (2006). The role of zinc in life: a review. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*, 25(3).

Frederickson, C. J., Koh, J. Y., & Bush, A. I. (2005). The neurobiology of zinc in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 449-462.

Fukada, T., Yamasaki, S., Nishida, K., Murakami, M., & Hirano, T. (2011). Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 16, 1123-1134.

Gammoh, N. Z., & Rink, L. (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 9(6), 624.

Gibson, R. S., Hess, S. Y., Hotz, C., & Brown, K. H. (2008). Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *British Journal of Nutrition*, 99(S3), S14-S23.

Gupta, M., Mahajan, V. K., Mehta, K. S., & Chauhan, P. S. (2014). Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatology research and practice*, 2014(1), 709152.

Haase, H., Overbeck, S., & Rink, L. (2008). Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives. *Experimental gerontology*, 43(5), 394-408.

Hambidge, M. (2000). Human zinc deficiency. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1344S-1349S.

Hughes, S., & Samman, S. (2006). The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(4), 285-291.

Jayawardena, R., Ranasinghe, P., Galappatthy, P., Malkanthi, R. L. D. K., Constantine, G. R., & Katulanda, P. (2012). Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 4, 1-12.

King, J. C., Brown, K. H., Gibson, R. S., Krebs, N. F., Lowe, N. M., Siekmann, J. H., & Raiten, D. J. (2016). Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—zinc review. *The Journal of nutrition*, 146(4), 858S-885S.

Lowe, N. M., Fekete, K., & Decsi, T. (2009). Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*, 89(6), 2040S-2051S.

MacDonald, R. S. (2000). The role of zinc in growth and cell proliferation. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1500S-1508S.

Maret, W., & Sandstead, H. H. (2006). Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 20(1), 3-18.

Marreiro, D. D. N., Cruz, K. J. C., Morais, J. B. S., Beserra, J. B., Severo, J. S., & De Oliveira, A. R. S. (2017). Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.

Neto, L. C., Bacci, M. R., Sverzutt, L. C., Costa, M. G., Alves, B. C. A., & Fonseca, F. L. (2016). The role of zinc in chronic kidney disease patients on hemodialysis: A systematic review. *Health*, 8(04), 344.

Nriagu, J. (2007). Zinc toxicity in humans. *School of public health, University of Michigan*, 1-7.

O'Connor, J. P., Kanjilal, D., Teitelbaum, M., Lin, S. S., & Cottrell, J. A. (2020). Zinc as a therapeutic agent in bone regeneration. *Materials*, 13(10), 2211.

Overbeck, S., Rink, L., & Haase, H. (2008). Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 56, 15-30.

Parkin, G. (2004). Synthetic analogues relevant to the structure and function of zinc enzymes. *Chemical Reviews*, 104(2), 699-768.

Patel, A., Mamtani, M., Dibley, M. J., Badhoniya, N., & Kulkarni, H. (2010). Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: a systematic review. *PLoS One*, 5(4), e10386.

Prasad, A. S. (2008). Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Molecular medicine*, 14, 353-357.

Prasad, A. S. (2013). Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in nutrition*, 4(2), 176-190.

Rink, L. (2000). Zinc and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(4), 541-552.

Rizwan, M., Ali, S., Rehman, M. Z. U., & Maqbool, A. (2019). A critical review on the effects of zinc at toxic levels of cadmium in plants. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 6279-6289.

Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., & Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18(2), 144.

Schoofs, H., Schmit, J., & Rink, L. (2024). Zinc toxicity: understanding the limits. *Molecules*, 29(13), 3130.

Walker, C. F., & Black, R. E. (2004). Zinc and the risk for infectious disease. *Annu. Rev. Nutr.*, 24(1), 255-275.

Wessels, I., Rolles, B., & Rink, L. (2020). The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 11, 563256.

BÖLÜM VIII

İnsan Beslenmesinde Akrilamid: Maruziyet, Metabolizma, Toksikite ve Gıdalardaki Akrilamid Seviyelerini Azaltma Stratejileri Üzerine Güncel Yaklaşımlar

Zeliha KESKİN ALKAÇ¹
Fatih Ahmet KORKAK²

1. Giriş

Akrilamid (AA), 71.08 kDa gibi düşük bir molekül ağırlığına ve 84.5 °C erime noktasına sahip, renksiz ve kokusuz bir kristal katı bileşiktir (Smith & ark., 1996). 1950’li yıllardan bu yana endüstriyel üretimi yapılan akrilamid, poliakrilamid sentezi için temel bir bileşen olarak kullanılmaktadır. Poliakrilamid polimerleri ve kopolimerleri; toprak düzenleyiciler, kağıt ve tekstil endüstrileri, atık su arıtımı, cevher işleme, kozmetik endüstrisi ve laboratuvar ortamında protein elektroforezi için katı bir destek maddesi gibi çeşitli alanlarda geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir (Koszucka

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4914-3152, zkeskin@firat.edu.tr

² Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0002-0857-8654, fakorkak@firat.edu.tr

& ark., 2020). Ayrıca akrilamidin, sigara dumanında da belirgin seviyelerde bulunduğu (bir sigarada yaklaşık 1.1-2.3 µg AA) bildirilmiştir (Hogervorst & ark., 2007).

Akrilamidin endüstriyel kullanımı nedeniyle uzun yıllar boyunca maruziyetin esas olarak mesleki kaynaklı olduğu düşünülmüştür. İsveç'te tünellerin inşaatlarında sızdırmazlık maddesi olarak kullanılan akrilamidin, bu ortamlarda çalışan işçilerde olumsuz sağlık etkilerine yol açtığı gözlemlenmiştir. Akrilamide maruz kalan işçilerde hemoglobine (Hb) bağlı adüktlerin (HbAA) tespit edilmesi ve bu adüktlerin bilinen bir mesleki maruziyet olmayan bireylerde de varlığının gözlenmesi, akrilamidin gıdalarla olası ilişkisini gündeme getirmiştir. Bu hipotezi test etmek üzere, 2000 yılında gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında sıçanlara kısaltılmış standart yem verilmiş ve kontrol grubuna kıyasla bu hayvanlarda Hb adükt seviyelerinin belirgin bir artış gösterdiği tespit edilmiştir (Tareke & ark., 2000). Bu bulgular, gıdaların pişirilmesi sırasında akrilamid oluşumunu destekler niteliktedir.

Devam eden çalışmalar sonucunda aynı araştırmacılar, ısı ile işlenmiş karbonhidrat açısından zengin gıdalarda yüksek seviyelerde akrilamid bulunduğunu rapor etmiştir (Tareke & ark., 2002). Bu çalışma sonrasında, İsveç Ulusal Gıda İdaresi (SNFA), yüksek sıcaklıkta işlenmiş karbonhidrat içeriği yüksek gıdaların anlamlı düzeyde akrilamid içerebileceğini duyurmuştur (Tareke & ark., 2002). Bu bulgular, akrilamid ile ilgili küresel çapta yoğun bir araştırma sürecinin başlamasına öncülük etmiştir. Bu kapsamda, dünyanın çeşitli bölgelerindeki araştırmacılar, gıdalarda akrilamidin kaynağı, oluşum mekanizmaları, insanlar üzerindeki sağlık riskleri ve bu düzeylerin azaltılmasına yönelik stratejiler gibi çeşitli konuları ele almış ve geniş kapsamda çalışmalar yürütmüştür.

Çok sayıdaki çalışmanın sonucunda akrilamid, Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) tarafından olası bir insan kanserojeni (Grup 2A) olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 1994). Ek olarak, hayvan modellerinde yapılan deneyler, akrilamidin nörotoksisite, genotoksisite, hepatotoksisite, immütoksisite, üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite gibi çeşitli olumsuz etkiler

gösterdiğini ortaya koymuştur. Hem hayvan deneyleri hem de genel popülasyonda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, akrilamidin obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklarla da ilişkili olabileceğini işaret etmektedir (Abd-Elsalam & ark., 2021; Al-Hajm & Ozgun, 2022; Ikeda & ark., 2021; Jin & ark., 2014; Lee & ark., 2019; Wang & ark., 2020; WHO, 2010).

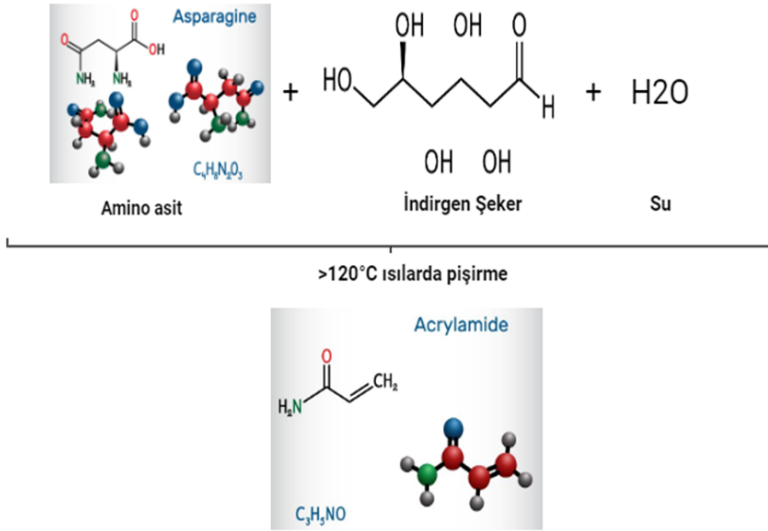
Akrilamidin birçok hastalıkla ilişkilendirilmesi ve çeşitli biyolojik sistemlerde toksisite oluşturma potansiyeli, önemli bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Bu durum, özellikle gıdalarda akrilamid düzeylerinin azaltılmasına yönelik farklı stratejilerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Bu stratejiler arasında, glutasyon düzeylerinin artırılmasının teşvik edilmesi, gıdaların pişirme öncesinde farklı ön işleme tekniklerine tabi tutulması, alternatif pişirme yöntemlerinin uygulanması, mikroorganizmalar kullanılarak akrilamid içeriğinin azaltılması, L-asparajinaz enzimi ile asparajinin hidrolizinin kontrol altına alınması ve çeşitli antioksidanların kullanımı gibi yaklaşımlar öne çıkmaktadır (Açar & Gökmen, 2009; Bartkiene & ark., 2017; Keskin Alkaç & ark., 2024; Shi & ark., 2017). Bununla birlikte, akrilamid oluşumunu tamamen engelleyen bir yöntemin henüz geliştirilemediği bilinmekte ve bu alandaki araştırmalar yoğun bir şekilde sürdürülmektedir.

Bu çalışmada, akrilamid maruziyetinin yolları, metabolizması, organizmadaki toksik etkileri ve etki mekanizmaları ile birlikte, son yıllarda gıdalarda akrilamid oluşumunu ve maruziyetini azaltmaya yönelik olarak araştırılan stratejilere ilişkin güncel bilgiler sunulması amaçlanmaktadır.

2. Gıdalarda akrilamid oluşumunun mekanizması

Gıdalarda akrilamid oluşumu indirgen şekerler ve amino asitler (esas olarak asparajin) arasında meydana gelen Maillard reaksiyonundan kaynaklanmaktadır. Maillard reaksiyonu gıdalarda yüksek sıcaklıklarda (>120°C) işleme veya pişirme sırasında oluşur ve gıdanın esmerleşmesi olarak da bilinir (Hasan & ark., 2022). Gıdanın hammadde türü, ürün bileşimi, pH ve nem de gıdalardaki akrilamid seviyesini etkileyebilir. Akrilamid oluşumu temelde

yüksek sıcaklık ve düşük nem içeriği ortamında gıdalardaki glikoz, früktoz gibi indirgen şekerlerin amino asitlerle oluşturdukları reaksiyon sonucunda meydana gelir ve pişirme ısısının artması oluşan akrilamid düzeylerini artırır (Şekil 1) (Krishnakumar & Visvanathan, 2014).



Şekil 1: Gıdalarda akrilamid oluşum mekanizması (Maillard reaksiyonu). Bu süreçte, bir amino asidin nükleofilik grubu, şekerin karbonil grubu ile reaksiyona girerek akrilamid molekülünün oluşumuna neden olur. Oluşan akrilamid, aynı zamanda gıdanın kahverengi renginden sorumlu olan kimyasal bileşikler arasında yer alır.

Maillard reaksiyonu oldukça karmaşık bir süreç olup, akrilamid oluşum mekanizmasının detayları konusunda hala bilgi eksiklikleri bulunmaktadır. Bu reaksiyon esas olarak bir yüzey reaksiyonu olduğu için, örneğin ekmekteki akrilamid büyük oranda kabuk kısmında birikmektedir. Benzer şekilde, patates cipslerinde yüksek akrilamid içeriği, cipslerin esasen aralarında çok az madde bulunan ince yüzeylerden oluşmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca,

gıda ürününün rengi ne kadar koyu ise (örneğin, yanmış ekmek, koyu renkli kurabiyeler veya patates cipsleri), akrilamid içeriği de o ölçüde yüksek olmaktadır. Bunun nedeni, Maillard reaksiyonunun gıda ürünlerinde esmerleşmeye yol açması ve bu reaksiyonun ürünün hem renginden hem de lezzetinden sorumlu olmasıdır (Parker & ark., 2012).

3. Diyetle yoluyla akrilamid maruziyeti

Akrilamide maruziyetin ilk olarak endüstriyel kaynaklı olduğu bilinmekle birlikte, 2000'li yılların başlarında yapılan çalışmalar, temel maruziyet kaynağının işlenmiş gıdalar olduğunu ortaya koymuştur (Smith & ark., 1996; Tareke & ark., 2000). Isıl işlem uygulanmış gıdalardaki akrilamid varlığı, bu maddenin Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından olası bir insan kanserojeni olarak sınıflandırılması (IARC, 1994) nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Akrilamid, özellikle karbonhidrat bakımından zengin ancak protein açısından düşük ham maddelerden üretilen gıdalarda, yüksek sıcaklıkta ve uzun süreli pişirme, kavurma veya kızartma işlemleri sırasında oluşmaktadır (Hasan & ark., 2022). Patates cipsi, patates kızartması, mısır cipsi, kek, ekmek ve bisküvi gibi derin yağda kızartılmış veya fırınlanmış gıdalar, en yüksek akrilamid içeriğine sahip ürünler arasında yer alırken, kahve ve kavrulmuş çerezler daha düşük akrilamid seviyelerine sahip olmasına rağmen yüksek tüketim oranları nedeniyle yetişkinlerde maruziyete önemli bir katkıda bulunmaktadır (Dağoğlu & ark., 2024; Ölmez & ark., 2008).

Gıdalardaki akrilamid için maksimum yasal sınırlar belirlenmemiştir. Ancak, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) içme suyu için akrilamid düzeyini 0,5 µg/L olarak (WHO, 1993), Avrupa Komisyonu ise 2020 yılında bu sınırı 0,1 µg/L olarak belirlemiştir (EU, 2020). Gıda ürünleri için akrilamid sınır değerleri bulunmamakla birlikte, SNFA ve Stockholm Üniversitesi araştırmacıları, ısıtılmış protein açısından zengin yiyeceklerde orta düzeylerde (5-50 µg/kg), karbonhidrat açısından zengin yiyeceklerde ise yüksek düzeylerde (150-4.000 µg/kg) akrilamid tespit etmiştir (Ahn & ark., 2002). Avrupa Komisyonu, 2017 yılında

patates cipsi ve patates kızartması gibi bazı gıda ürünleri için sırasıyla 1.000 ve 600 µg/kg kıyaslama seviyeleri belirlemiştir (EU, 2017). Çeşitli gıda gruplarının içerdiği ortalama akrilamid düzeyleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Farklı Besin Grupları Ve Gıdaların İçerdiği Akrilamid Düzeyleri

Besin grubu	Gıda ürünü	Akrilamid düzeyi (µg/kg)	Referans
Patates	Patates kızartması	812,8	Aykas & ark., 2022
	Patates cipsi	834	Ölmez & ark., 2008
Tahıl ürünleri	Mısır cipsi	547	Dağoğlu & ark., 2024
	Kavrulmuş mısır	194	Ölmez & ark., 2008
	Patlamış mısır	171	Ölmez & ark., 2008
	Kızarmış ekmek	164	Ölmez & ark., 2008
	Beyaz ekmek	140	Dağoğlu & ark., 2024
	Tam buğday ekmeği	3.152	Lemos & ark., 2024
	Bisküvi	637	Nica-Badea, 2022
	Bebe bisküvileri	152	Ölmez & ark., 2008
	Simit	174	Dağoğlu & ark., 2024
	Kahvaltılık gevrekler	810	Capei & ark., 2015

Tablo 1. Devamı

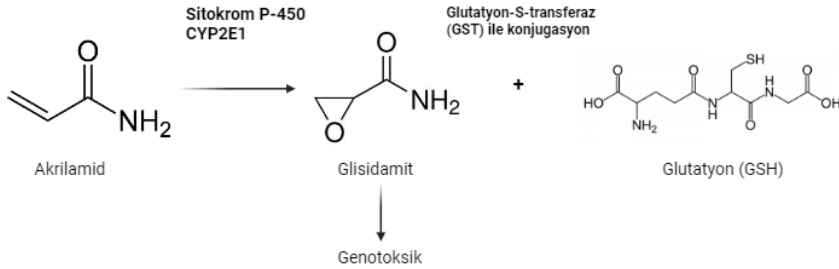
Besin grubu	Gıda ürünü	Akrilamid düzeyi (µg/kg)	Referans
Kuruyemiş ürünleri	Kavrulmuş fındık	147	Dağoğlu & ark., 2024
	Kavrulmuş fıstık	107	Dağoğlu & ark., 2024
Kahve	Kavrulmuş toz kahve	960	Pacetti v& ark., 2015
	Kavrulmuş kahve	210	Elias & ark., 2017
Çay	Yeşil çay	18	Khan & ark., 2017
	Siyah çay	97	Khan & ark., 2017
Beyaz et	Tavuk eti	51	Keskin Alkaç & ark., 2024
	Tavuk burger	58	Soncu & ark., 2017
	Tavuk nuget	71	Soncu v& ark., 2017
	Balık eti	56.9	Keskin Alkaç & ark., 2024
Tatlılar	Baklava	132	Dağoğlu & ark., 2024
	Kadayıf	170	Dağoğlu & ark., 2024
Meyve ve sebzeler	Kızarmış sebzeler	34	FAO/WHO, 2009
	Konserve siyah zeytin	123	FAO/WHO, 2009

Farklı ülkelerdeki beslenme alışkanlıklarındaki çeşitlilik, insanların diyet yoluyla maruz kaldığı akrilamid düzeylerinde de

farklılıklar yaratmaktadır. En güncel verilere göre, genel yetişkin nüfus için ortalama akrilamid alımının 0,6 µg/kg vücut ağırlığı/gün civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, Ortak FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi'ne göre bu alım, 0,2 ile 1 µg/kg vücut ağırlığı/gün arasında geniş bir aralıkta değişiklik gösterebilmektedir (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011). Çocuklar için ise tahmini ortalama günlük akrilamid alımının 1 µg/kg vücut ağırlığı olduğu, yüksek tüketicilerde ise bu değerin 4 µg/kg vücut ağırlığına kadar çıkabileceği bildirilmiştir (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2005). Çocukların günlük hayatta sıkça tükettikleri bazı gıda ürünlerinin (patates cipsi, patates kızartması, mısır cipsi, bisküvi ve kahvaltılık gevrekler) yüksek akrilamid içeriğine sahip olması, bu durumun ciddi bir sağlık endişesi oluşturduğunu göstermektedir.

4. Akrilamid metabolizması

Akrilamid, 71,08 kDa gibi düşük bir moleküler ağırlığa sahip, son derece lipofilik bir bileşiktir ve dokulara geçişi pasif difüzyon yoluyla gerçekleşir. Seçici bir bileşik olmadığı için tüm dokulara kolayca geçebilir (Hogervorst & ark., 2008). Akrilamidin emilimi, oral yoldan gerçekleşmesinin yanı sıra mesleki maruziyet sonucu dermal ve inhalasyon yoluyla da olabilir. Akrilamid, sitokrom P-450 CYP2E1 enzimi aracılığıyla epoksidasyon yoluyla glisidamit epoksitine dönüştürülür. Bu bileşik daha sonra glutatyon-S-transferaz (GST) tarafından katalize edilen glutatyon (GSH) ile doğrudan konjugasyon yoluyla gliseramite metabolize edilir. Glutatyon ile bu reaksiyon, akrilamid ve onun epoksit metaboliti olan glisidamidin toksisitelerinin azaltılmasında ana mekanizma olarak işlev görür. Ancak, glisidamit epoksitinin GSH ile konjugasyonunun yetersizliği veya gerçekleşmemesi durumunda, DNA'ya eklentiler oluşur ve bu da akrilamidin kansere neden olan genotoksik etkilerinden sorumludur (Kwolk-Mirek & ark., 2011).



Şekil 2. Akrilamidin vücuttaki enzimatik metabolizması

Akrilamidin son metabolitleri, N-asetil-S-(3-amino-3-oksopropil)-sistein (AAMA), N-asetil-S-(1-karbamoil-2-hidroksietil)-sistein (ISO-GAMA) ve N-asetil-S-(2-karbamoil-2-hidroksietil)-sistein (GAMA) olup, bu metabolitler vücuttan idrar yoluyla atılır (Fennell & Friedman, 2005). Günlük alınan akrilamidin yaklaşık %50'si idrarla vücuttan atılmaktadır. Ayrıca, akrilamid ve glisidamitin hemoglobine eklentisi (HbAA ve HbGA) uzun vadede idrarda tespit edilebilmektedir (Goempel & ark., 2017).

5. Akrilamidin vücut sistemleri üzerindeki toksik etkileri

5.1. Nörotoksisite

Gıdalardaki akrilamid maruziyetinin tespitinin ardından, ilk belirlenen toksik etkilerden biri nörotoksisite olmuştur. Yapılan araştırmalar, hem akrilamidin hem de onun metaboliti olan glisidamitin nörotoksik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur (WHO, 2010). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, 10-50 mg/kg/gün dozunda tekrarlanan akrilamid maruziyetinin nöropatiye, 100-200 mg/kg/gün dozundaki maruziyetin ise çoğu hayvanda ölümcül etkilere yol açtığı bildirilmiştir (WHO, 2010). Kronik akrilamid maruziyeti, insanlarda ve hayvanlarda ataksi, iskelet kası zayıflığı ve el ile ayaklarda uyuşma gibi semptomlarla kendini gösteren periferik nöropatiye neden olmaktadır (Deng & ark., 1993; He & ark., 1989). Erken morfolojik çalışmalar, düşük dozda kronik

akrilamid nörotoksitesinin, en uzun miyelinli liflerde akson dejenerasyonu ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Suzuki & Pfaff, 1973). Maruziyetin devamında, distal preterminal akson bölgeleri şişer, parçalanır ve retrograd yönde nöron somasına doğru ilerler (Sumner & Asbury, 1975). Önceki araştırmalar, akrilamid nöropatisinde SARM1'e bağlı programlanmış akson ölümü mekanizmasının rol oynadığını öne sürmüştür (Wang & ark., 2022).

Akrilamidin, kolinerjik sistem üzerinde dejeneratif etkiler yarattığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, akrilamidin asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi üzerindeki etkilerini incelemiş ve hipotalamus, miyokard, uyluk iskelet kası ve ince bağırsak düz kasındaki AChE aktivitesine olan etkilerini değerlendirmiştir. Bir çalışmada, akrilamid farelere intraperitoneal olarak enjekte edilmiş ve AChE aktivitesi, bu dokulardaki tiyol grupları ile malondialdehit konsantrasyonları üzerinden analiz edilmiştir. Sonuçlar, kas dokuları ve hipotalamusta AChE aktivitesinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiş; bu durum, akrilamidin periferik sinirler üzerindeki doğrudan etkilerini ve bunun yapısal hasar ile fizyolojik değişikliklere yol açtığını ortaya koymuştur (Kopanska & ark., 2017). Başka bir çalışmada ise akrilamide maruz kalmış siyatik sinirlerde, AChE'nin iki temel formunun taşınmasında önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Couraud & ark., 1982).

Akrilamidin nörotoksik etki mekanizmasının anlaşılması oldukça önemlidir çünkü sadece deney hayvanlarında değil, aynı zamanda maruz kalan insanlarda da benzer toksik etkiler gözlemlenmiştir (Kjuus & ark., 2004). Akrilamide maruz kalan işçilerde, maruziyetten 2-10 yıl sonra yapılan incelemelerde, periferik sinir sistemi üzerinde kalıcı etkilere işaret eden azalmış sural duyuşal sinir iletim hızı tespit edilmiştir (Kjuus & ark., 2004). Aynı işçilerde, renk görüşü ve ışık duyarlılığıyla ilgili azalma gözlemlenmiş ve bu da kalıcı aksonal görsel sistem etkilerine işaret etmiştir (Goffeng & ark., 2008). Ancak akrilamidin nörotoksik etkileri üzerine yapılan tüm bu çalışmalara rağmen, patojenik

mekanizmaların tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.2. Genotoksisite ve kanserojenite

Akrilamid, gıda endüstrisinden tekstil üretimine kadar geniş bir yelpazede kullanılan kimyasal bir bileşiktir. Termal olarak işlenmiş gıdalarda doğal olarak oluşan akrilamid, insan maruziyetinin başlıca kaynaklarından biridir. Akrilamidin genotoksik ve karsinojenik potansiyeli, bu bileşik ile ilgili artan halk sağlığı kaygılarına yol açmıştır.

Akrilamidin toksik etkilerinin büyük bir kısmı, karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmesi sonucu oluşan reaktif ara ürün glisidamid ile ilişkilendirilmektedir (Ikeda & ark., 2021). Akrilamidin glisidamide dönüşümü, bileşiğin genotoksisite ve karsinojenite potansiyelini artırmaktadır, çünkü glisidamid, akrilamide kıyasla daha yüksek mutajenik özelliklere sahiptir. Glisidamid, DNA alkilasyonu yoluyla enzimlerde nokta mutasyonlarına yol açarak çeşitli fizyolojik süreçlerin bozulmasına neden olabilir. Ayrıca, akrilamidin proteinlerdeki sistein kalıntılarına bağlanarak protein fonksiyonlarını değiştirdiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra, DNA'daki eSH, eOH ve eNH₂ grupları ile adüktler oluşturabilen bir Michael alıcısı gibi davranarak DNA hasarına neden olur (Pundir & ark., 2019; Adani & ark., 2020).

Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC), akrilamidin deney hayvanlarındaki kanserojen etkilerini ve bu etkilerin mekanik temelini yeterli düzeyde belgeleyerek, bu bileşiği “muhtemelen insanlar için kanserojen” (Grup 2A) olarak sınıflandırmıştır (Pan & ark., 2020). Ancak, diyet veya mesleki maruziyet yoluyla akrilamide maruz kalma ile ilgili gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, insanlarda akrilamidin karsinojenik etkilerine dair tutarlı ve güvenilir kanıtlar sunmamaktadır (Rifai & Saleh, 2020).

Akrilamidin kanserojen etkilerinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çoklu organlarda kanser gelişimine yol açabilen bir kanserojen olan akrilamid, reaktif bir epoksit olan glisidamid aracılığıyla etki göstermekte, bu süreçte DNA ile kovalent bağlanarak DNA adüktlerinin oluşumuna ve kemirgenlerde tümör gelişiminin indüklenmesine neden olmaktadır (Peivasteh-Roudsari & ark., 2024). Bazı epidemiyolojik çalışmalar, kronik akrilamid maruziyetinin yumurtalık ve meme kanseri, endometriyal hiperplazi ve diğer jinekolojik kanser türlerinin artmış riski ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmüştür (Capuano & Fogliano, 2011; Obón-Santacana & ark., 2016; Adani & ark., 2020). Bununla birlikte, diyet kaynaklı akrilamid maruziyeti ile kanser riski arasındaki ilişkiye dair mevcut gözlemsel veriler tutarsızdır. Şimdiye kadar yapılan epidemiyolojik araştırmalar sınırlı olup, insan kanserleri ile akrilamid maruziyeti arasındaki ilişki konusunda kesin kanıtlar sunulamamıştır (Zhivagui & ark., 2019).

Yapılan bir çalışmada, akrilamid ile indüklenen renal karsinomun olası mekanizmalarının, glisidamidin genotoksik etkilerine, akrilamid alımı ile sigara içimi arasındaki potansiyel sinerjik etkileşime ve hormonal dengesizliklerin rolüne bağlı olabileceği belirtilmiştir. Akrilamid alımı sonrasında, sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) enzimi aracılığıyla kısmen glisidamidine metabolize olduğu, bu metabolitin fareler ve sıçanlar üzerinde gen mutasyonları, kromozomal anormallikler ve DNA hasarı gibi genotoksisiteye işaret eden pozitif bulgular oluşturduğu gösterilmiştir (Ikeda & ark., 2021).

Alzahrani tarafından fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, akrilamidin genotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, akrilamidin 10, 20 ve 30 mg/kg'lık tek doz uygulamalarının yanı sıra 1 ve 2 hafta boyunca 10 mg/kg'lık tekrarlanan doz uygulamalarının, fare kemik iliği hücrelerinde mikronükleus oluşumu ve kromozom anormalliklerinde artışa yol

açarak kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir (Alzahrani, 2011).

Japonya Halk Sağlığı Merkezi tabanlı Prospektif Çalışma (JPHC Çalışması), Japon diyetinden alınan akrilamid ile kanser riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve yaşam tarzı hastalıklarına odaklanan en kapsamlı prospektif kohort çalışmalarından biridir (Peivasteh-Roudsari & ark., 2024). Bu çalışmada, diyetle akrilamid alımını değerlendirmek amacıyla tüm Japon gıdalarındaki akrilamid seviyelerini kapsayan bir gıda sıklığı anketi kullanılmıştır. Çalışmanın takip verileri ve kanser kayıtları, sonuçların doğruluğunu destekleyecek yeterli kaliteye sahiptir. Japon popülasyonunda yapılan analizlerde, diyetle akrilamid alımı ile kadınlarda yumurtalık, endometriyal kanser (Kotemori & ark., 2018b) ya da meme kanseri riski arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Benzer şekilde, İsveç, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşik Krallık'ta yürütülen diğer prospektif kohort çalışmaları da diyetle akrilamid alımı ile meme kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını rapor etmiştir (Kotemori & ark., 2018a). JPHC bulguları ayrıca, diyetle alınan akrilamidin akciğer kanseri (Liu & ark., 2020), pankreas kanseri (Kito & ark., 2020), hematolojik maligniteler (Zha & ark., 2021), böbrek hücreli karsinom, mesane ve prostat kanseri (Jiang & ark., 2020; Ikeda & ark., 2021) riskini artırma olasılığının düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durumun, Japon bireylerin diyetle akrilamid maruziyetinin batı toplumlarına kıyasla nispeten daha düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Zhivagui ve ekibi (2019), akrilamid ile ilişkili mutajenez süreçlerinin insan kanserlerine katkısını kapsamlı bir şekilde incelemişlerdir. Çalışmada, akrilamidin glisidamid aracılığıyla indüklediği yeni bir mutasyonel imza deneysel olarak tanımlanmıştır. Glisidamidin mutasyonel imzası, 14 farklı organa ait 19 insan tümör tipini kapsayan yaklaşık 1600 tümör genomunun üçte birinde tespit edilmiştir. Bu imzanın en yüksek zenginleşme oranları

sırasıyla akciğer (%88), karaciğer (%73), böbrek (>%70), safra kanalı (%57) ve serviks (%50) kanserlerinde gözlenmiştir (Zhivagui & ark., 2019).

Filippini ve ark. (2022) tarafından gerçekleştirilen kapsamlı bir sistematik inceleme, hayvan çalışmalarındaki yüksek akrilamid maruziyeti (günlük 50 mg/kg vücut ağırlığı) ile genel popülasyondaki nispeten düşük diyet kaynaklı akrilamid maruziyetini karşılaştırmıştır. İnceleme, genel popülasyonda diyetle alınan akrilamid miktarının (günlük 6,8–44,1 µg, yaklaşık 0,7 µg/kg vücut ağırlığına karşılık gelmektedir) hayvan çalışmalarında gözlemlenen toksik düzeylere göre oldukça düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, genel popülasyonda yüksek diyet kaynaklı akrilamid maruziyeti ile belirli bölgelere özgü kanser türleri arasında anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi olmadığını göstermiştir (Filippini & ark., 2022). Başka bir araştırma kapsamında yürütülen sistematik bir incelemede, kahve tüketimi yoluyla yüksek akrilamid maruziyetine sahip belirli alt grupların meme kanseri riski açısından değerlendirildiği belirtilmiştir. Çalışmanın bulguları, bu alt gruplarda yüksek akrilamid alımı ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (Atabati & ark., 2020).

Önceki çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar, çeşitli faktörlerle açıklanabilir. Bu faktörler arasında farklı yaş gruplarında değişen gıda tüketim modelleri, gıda matrisinde yer alan ve akrilamidin toksisitesini azaltabilecek antioksidan özellikler, akrilamid metabolizması üzerinde etkili olan engelleyici ajanlar, farklı coğrafi bölgelerdeki gıda kültürü farklılıkları ve gıda matrisinde diğer gıda kaynaklı kanserojenlerin eşzamanlı varlığının dikkate alınmaması bulunmaktadır (Peivasteh-Roudsari & ark., 2024).

Bu bağlamda, insanlarda akrilamid maruziyeti ile kanser riski arasındaki potansiyel ilişkiye yönelik daha kapsamlı ve titiz araştırmaların gerekliliği dikkat çekmektedir. Mevcut literatürdeki

verilerin sınırlı ve bazı durumlarda çelişkili olması, bu alandaki bilgi boşluklarının giderilmesine yönelik daha fazla çalışmanın önemini ortaya koymaktadır. Özellikle, farklı demografik gruplarda uzun süreli akrilamid maruziyetinin etkilerini değerlendiren ileriye dönük kohort çalışmalarının yanı sıra, akrilamidin biyolojik mekanizmalarını ve potansiyel karsinojenik etkilerini daha iyi anlamaya yönelik moleküler düzeydeki araştırmaların yapılması gereklidir. Bu tür çalışmalar, akrilamid maruziyetine ilişkin halk sağlığı risklerini daha net bir şekilde ortaya koymak ve gerekli önlemleri belirlemek açısından kritik bir öneme sahiptir.

5.3. Hepatotoksisite

Karaciğer, toksinler, çevresel kirleticiler, kimyasallar ve ilaçlar gibi ksenobiyotiklerin metabolizmasında temel bir rol oynayan bir organ olup, detoksifikasyon süreçlerindeki bozukluklar veya metabolik yolların düzgün çalışmaması, karaciğer hasarına ve çeşitli karaciğer hastalıklarının gelişimine yol açabilir (Peng & ark., 2019). Gıdalardan sindirim yoluyla veya mesleki maruziyetle dermal ve solunum yoluyla alınan akrilamidin metabolizması, esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Bu nedenle, akrilamidin en fazla etkilediği dokulardan biri karaciğerdir. Akrilamidin toksik etkilerini karakterize etmek amacıyla maruz kalan hayvanların hepatositleri veya karaciğerleri, araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Akrilamidin karaciğer üzerindeki toksisitesinin altta yatan mekanizmalarını anlamak için bir dizi çalışma yapılmıştır. *In vitro* çalışmalarında sıklıkla karaciğer modeli olarak kullanılan HepG2 hücrelerinde, farklı dozlardaki akrilamidin toksik etkileri araştırılmıştır ve 10 mM dozun sitotoksik olduğu gösterilmiştir (Chu & ark., 2017). Yapılan bir diğer çalışmada, akrilamidin ubiquitin-proteazom sistemi (UPS) üzerinde inhibitör etkisi olduğu ve bu inhibisyonun ubiquitinlenmiş proteinlerin birikmesine yol açtığı tespit edilmiştir (Al-Hajm & Ozgun, 2022). Fizyolojik koşullar altında, proteazomlar ubiquitinlenmiş proteinleri parçalar; ancak UPS'nin inhibisyonu, bu parçalanmayı engelleyerek protein

birikimine neden olur (Ji & Kwon, 2017). Aynı çalışmada, akrilamidin mTOR'u inhibe ederek otofajiyi uyardığı da bildirilmiştir. UPS ve otofaji, proteostazı sürdürmek için işlevsel olarak birlikte çalışır ve UPS inhibisyonu, otofajide telafi edici bir artışa yol açabilir (Al-Hajm & Ozgun, 2022). Bu bulgular, akrilamidin UPS'yi engellediğini ve UPS inhibisyonunun mTOR inhibisyonu aracılığıyla otofajiyi aktive ettiğini göstermektedir. Protein sentezi ile yıkımı arasındaki denge, hücre canlılığı ve büyümenin korunması için kritik olan protein homeostazını sağlamak açısından büyük önem taşır. Hücre içi protein yıkımı, başlıca iki mekanizma aracılığıyla gerçekleşir: ubiquitin-proteazom sistemi (UPS) ve otofaji. Protein homeostazının korunması, karaciğerin temel metabolik ve salgısal işlevlerini sürdürebilmesi için gereklidir. Bu dengenin bozulması ise karaciğer hastalıklarının gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Akrilamidin karaciğer üzerindeki önemli etkilerinden biri de protein homeostazını bozmasıdır (Al-Hajm & Ozgun, 2022; Ji & Kwon, 2017).

Akrilamid metabolizması sırasında, bir kısmı sitokrom P450 (CYP2E1) enzimi tarafından glisamide dönüştürülürken, diğer kısmı glutatyon S-transferaz enzimi aracılığıyla indirgenmiş glutatyon ile konjüge edilir (Kwolek-Mirek & ark., 2011). Bu süreçte, glutatyonun aşırı tüketimi serbest radikallerin birikmesine yol açar, bu da redoks dengesinin bozulmasına ve karaciğer hücrelerinde oksidatif stresin oluşumuna neden olur (Hong & ark., 2021). Araştırmalar, akrilamid kaynaklı oksidatif stresin karaciğerde toksikolojik değişikliklere yol açabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle, akrilamide maruz kalan sıçanların karaciğer ve serumlarında aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) enzimlerinin aktivitesinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Hong & ark., 2021; Zhang & ark., 2023a). Akrilamid kaynaklı oksidatif stresin, aşırı reaktif oksijen üretimiyle kendini gösterdiği ve bu durumun mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi (ERS) ve DNA hasarına yol açarak karaciğer hasarına neden

olabileceği bilinmektedir (Hong & ark., 2021). Aşırı reaktif oksijen türleri (ROT), vücutta endojen olarak bulunan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler ve glutatyon (GSH) gibi enzim dışı moleküller tarafından temizlenir. Ancak, bu enzimlerin inhibisyonu veya aşırı derecede tüketimi, üretilen ROT'un temizlenmesini engeller ve bu da organ hasarına yol açar. Akrilamid ile yapılan birçok çalışmada, bu toksine maruz kalan deney hayvanlarında lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin bozulduğu gözlemlenmiştir (Hong & ark., 2021; Kandemir & ark., 2020; Nan & ark., 2021).

Aşırı ROT üretimi, mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimi yaparak hücrenin enerji ihtiyacını karşılamakla kalmaz, aynı zamanda mitokondriyal ve sitoplazmik Ca^{+2} dengesinin sağlanması, lipid metabolizması, hücresel sinyal düzenlemesi ve apoptozun başlatılması gibi birçok hayati biyolojik işlevde de rol oynar (Dou & ark., 2019). Hücredeki ROT ana kaynağı mitokondriler olup, aynı zamanda bu türlerin etkisiyle en çok hasar gören organel de yine mitokondrilerdir. Bu nedenle, artan ROT'un üretimi mitokondriyal işlev bozukluğunun başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Nolfi-Donagan & ark., 2020). Araştırmalar, akrilamidin aşırı reaktif oksijen üretimine yol açarak mitokondriyal zar geçirgenliğini artırdığını ve bunun sonucunda ATPaz aktivitesinin ve ATP sentezinin azaldığını ortaya koymuştur (Zhao & ark., 2015). Ayrıca, artan ROT'un üretimi, mitofaji ile ilişkili PINK-1 ekspresyonunun da artmasına neden olmaktadır (Hung & ark., 2021).

Endoplazmik retikulum (ER), ökaryotik hücrelerde önemli bir Ca^{2+} deposu olup, hücre içi ve dışı Ca^{2+} konsantrasyonlarını dengeleme görevini üstlenir. ER'deki Ca^{2+} homeostazının bozulması, katlanmamış protein yanıtını aktive eder ve ER stresini (ERS) tetikler. ER'den aşırı ve sürekli Ca^{2+} akışı, mitokondrilerde

Ca²⁺ birikimine neden olur. Bu durum, mitokondriyal Ca²⁺ aşırı yüklenmesine yol açarak protein katlanma mekanizmasını bozar ve mitokondriyal reaktif oksijen üretimini ve fonksiyonel bozuklukları artırır (Krebs & ark., 2015). Önceki çalışmalar, akrilamidin ER stresine neden olduğunu bulmuştur (Guo & ark., 2024; Yuan & ark., 2024).

Apoptozis, hücre büyümesi ve gelişimi sırasında, potansiyel olarak zararlı hücreleri ortadan kaldırarak hücreSEL ve organizma düzeyinde homeostazı korumak için genetik olarak programlanmış ve sıkı bir şekilde düzenlenen bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Mitokondriyal apoptozis, önemli bir apoptoz yoludur ve sıklıkla araştırılmaktadır. Akrilamid, karaciğerde hücre apoptozuna neden olarak Ca²⁺ üretimini, Bax/Bcl-2 oranını, TRAF2, glikozla düzenlenen protein 78 (GRP78), p-ASK1, CHOP ve kaspaz-12 gibi ER stresine özgü proteinlerin seviyelerini artırır (Nan & ark., 2021).

Özetle, akrilamid oksidatif strese yol açarak mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi organellerin biyolojik aktivitelerini bozar ve bu da hücrelerde apoptoza neden olur. Sonuç olarak, karaciğerin normal fizyolojik fonksiyonlarını yerine getiremeyerek hasar görmesine yol açar.

5.4. İmmünotoksisite

Akrilamid maruziyetinin, hem insanlarda hem de farklı hayvan modellerinde doku ve sistemler üzerinde çeşitli olumsuz etkiler yarattığı bilinmektedir. Bu etkiler arasında genotoksisite ve kanserojenite gibi kronik sonuçların yanı sıra, insanlarda gözlemlenmiş ciddi nörotoksik etkiler de bulunmaktadır. Son yıllarda, akrilamidin bağışıklık sistemi üzerindeki toksik etkileri de bilim insanları tarafından yoğun bir şekilde incelenmektedir (Blasiak & ark., 2004). Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada akrilamidin hücreSEL ve humoral bağışıklık üzerindeki toksik etkisi gösterilmiştir (Jin & ark., 2014). Bu çalışmada, 30 gün boyunca farklı dozlarda akrilamide maruz bırakılan sıçanlarda, deney sonunda vücut ağırlıklarının yanı sıra bağışıklık sistemine ait organlar olan dalak ve

timüsün ağırlıklarında ve lenfosit sayılarında azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, dalak, timüs ve lenf bezlerinde patolojik değişiklikler tespit edilmiş ve humoral bağışıklık toksisitesinin bir göstergesi olan serum IL-6 düzeylerinde düşüş bildirilmiştir (Jin & ark., 2014). Dalak, vücuttaki lenfositlerin yaklaşık %25'ini barındıran en büyük sekonder lenfoid organ olup, bağışıklık sistemi homeostazı ve işlevleri açısından kritik bir role sahiptir (Ma & ark., 2026). Bu nedenle, dalakta meydana gelen hasar genellikle humoral ve hücre aracılı mekanizmalar yoluyla bağışıklık sisteminde bozukluklara yol açabilir (Xu & ark., 2016).

Bilindiği gibi, bazı toksik maddelerin bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı etkiler oluşturduğunu gösteren araştırmalar, bu toksik etkilerin mekanizmalarının bağışıklık dokularında apoptozis ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (Chen & ark., 2011). Bu nedenle, akrilamidin bağışıklık sistemi üzerindeki toksik etki mekanizmasını incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, immünotoksisitede mitokondriyal oksidatif hasar ve apoptozun rolü değerlendirilmiştir (Zamani & ark., 2017). Araştırmada, dalaktan izole edilen lenfositlerde, akrilamidin doza bağlı olarak (özellikle yüksek dozlarda) ROT üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Bu artışın mitokondriyal kompleks I ve III ile ilişkili olduğu ve temel olarak mitokondriyal ROT' daki artıştan kaynaklandığı belirtilmiştir. ROT' un aşırı üretimi, mitokondriyal GSH tükenmesine neden olarak antioksidan savunma mekanizmasının bozulmasına yol açmaktadır. Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon, apoptozun önemli bir tetikleyicisi olarak öne çıkmaktadır. Çalışmada, akrilamidin dalak lenfosit mitokondrilerinde apoptozun temel bileşenlerinden biri olan kaspaz aktivitesini artırdığı da rapor edilmiştir (Zamani & ark., 2017).

Akrilamid, vücutta CYP450 enzimleri tarafından aktif bir metabolit olan glisamidine metabolize edilir ve bu bileşiğin proteinler, lipitler ve DNA gibi makromoleküllere karşı daha yüksek reaktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. İnsan lenfositlerinde CYP

ailesinin birçok üyesi, örneğin CYP1A1, 1A2, P1B1, 2A6, 2B6 ve 2E1, ifade edilmektedir (Furukawa & ark., 2004). Ayrıca, CYP alt ailesinin gen ekspresyon seviyelerinin periferik kan lenfositleri ile karaciğer arasında güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Bu bağlamda, vücuda alındıktan sonra akrilamidin yaklaşık %50'si, insan lenfositlerinde bulunan sitokrom CYP2E1 tarafından epoksit metaboliti olan glisamidine dönüştürülmektedir (Sumner & ark., 1992). Bu toksik metabolit, insan lenfositlerinde ROT' un oluşumunu tetiklemekte ve bu türler DNA molekülüyle reaksiyona girebilmektedir. Ayrıca glisamidin kendisi de doğrudan DNA yapılarıyla etkileşime girerek hücrenin fizyolojik işlevlerini bozmakta ve immünotoksositeye yol açmaktadır. Bu durum, ilerleyen süreçlerde yaşlanma, mutagenез ve karsinogeneze yer alan ilk adımlardan biri olarak kabul edilmektedir (Salimi & ark., 2021).

Akrilamidin bağışıklık sistemi üzerindeki toksik etkilerine odaklanan bir araştırmada, ABD genel nüfusunda akrilamid maruziyetinin alerji ile olası ilişkisi incelenmiştir. Bu kapsamda, toplamda 6.982 katılımcı seçilmiş ve iç maruziyet düzeyleri, akrilamidin hemogloblin adüktleri (HbAA) ile metaboliti olan glisidamid (HbGA) adüktleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Araştırma, HbAA ve HbGA maruziyet düzeylerinin alerjiyle ilişkili sonuçlarla bağlantılı olup olmadığını incelemiştir. Bulgular, artan HbAA seviyelerinin egzama riskini yükselttiğini, daha yüksek HbGA seviyelerinin ise tüm örnekleme egzama ve kaşıntılı döküntü riskleriyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, çocuklarda alerjik durumların olasılığı azalırken, yetişkinlerde HbAA ve HbGA seviyelerinin artışı ile bu olasılıkların da arttığı gözlenmiştir. Bu durum, HbAA ve HbGA'nın alerjik reaksiyonlar üzerindeki etkisinin yaşa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, HbAA ve HbGA düzeylerinin ABD genel nüfusunda alerjiyle ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve

maruziyet düzeyine göre değişebileceğini göstermiştir (Guo & ark., 2017).

5.5. Obezite

Obezite son yıllardaki en önemli sağlık sorunu olmuştur ve genel popülasyonda obezite insidansının artması ciddi bir endişe kaynağıdır. Çünkü obezite sadece kilo alımına neden olan bir metabolik hastalık olmakla kalmayıp aynı zamanda tip II diyabet, kanser ve koroner kalp hastalığı gibi ciddi hastalıklara da zemin hazırlar. Obeziteye katkıda bulunan en önemli faktörlerin başında aşırı yeme ve yanlış beslenme gibi yaşam tarzı gelir. Bu nedenle genellikle beslenme tarzının değiştirilmesi obezitenin önlenmesi için en çok önerilen yöntem olmuştur (Lee & ark., 2019). Ancak bazı çevresel faktörler ve maruz kalınan kimyasalların da lipid metabolizması yoluyla yağ hücresi farklılaşmasını ve obeziteyi indüklediği bilinmektedir (Takayanagi & ark., 2006). Çeşitli gıdalar, su, sigara ve mesleki maruziyete bağlı olarak vücuda alınan akrilamidin de hiperlipidemi ve obeziteye neden olduğu, kandaki akrilamid hemoglobin biyobelirteçlerinin insanlarda abdominal obezite ve aşırı kilo ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Akrilamidin özellikle kızarmış patates, patates ve mısır cipslerindeki yüksek oranları göz önüne alındığında fast food gıdaların fazlaca tüketildiği obez hastalarda beslenme ve akrilamid ilişkisi dikkat çekmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda akrilamid ile beslenen sıçan ve farelerin serumlarında glikoz, kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki artış akrilamidin obeziteyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca akrilamidin yağ kitlesini arttırarak vücut ve organ ağırlığını artırdığı da gösterilmiştir (Lee & ark., 2019; Rawi & ark., 2012).

Adipogenez, lipid öncü hücrelerinin birkaç aşamayı içeren adiposit farklılaşma süreçleri yoluyla lipid içeren olgun adipositlere dönüştüğü süreçtir ve adiposit farklılaşma süreci birkaç fazı içerir. Adipositlerin farklılaşması için preadipositler birleşme durumunda olmalıdır. Bu lipid gelişiminde gerekli bir aşamadır ve bazı genler tarafından düzenlenir. Akrilamid bu genlerin ifadesini etkileyerek

yağ hücresi farklılaşmasını ve lipid birikimini aktive edebilir (Lee & ark., 2019). Ayrıca, 5' AMP-aktif protein kinaz (AMPK) yağ hücresi farklılaşmasında önemli bir rol sahiptir. AMPK, hücre içi ATP seviyelerini düzenleyerek hücresel enerji seviyesinin düzenlenmesinde rol oynar. Lipogenez, kolesterol sentezi, lipoliz, trigliserit sentezi ve iskelet kası yağ asidi oksidasyonu gibi pek çok metabolizmada görev alır. Akrilamid AMPK ' ların protein ekspresyonunu artırarak yağ hücresi farklılaşmasını etkiler (Bijland & ark., 2013; Lee & ark., 2019).

Obeziteye yol açan maddelerin, yağ hücrelerinin sayısını artırarak yağ dokusunun büyümesine ve inflamatuvar hücrelerin birikimine neden olduğu bilinmektedir. Akrilamidin obezite ile ilişkisini araştıran *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, akrilamid uygulamasının hücre hatlarında ve serumda tümör nekroz faktör α (TNF- α), interlekin 1-beta (IL-1 β) ve interlekin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini artırdığını ortaya koymuştur (Pan & ark., 2018; Jiang & ark., 2021). Bir çalışmada, yetişkin erkek sıçanlara 2 hafta boyunca gastrik gavaj yoluyla günlük 35 mg/kg akrilamid uygulanmasının, sıçanların serumunda TNF- α ve leptin düzeylerinde belirgin bir artışa yol açtığı belirlenmiştir. Kan dolaşımında leptin düzeylerinin yükselmesi, yağ dokusu iltihabı ile doğrudan bağlantılıdır ve obezitenin biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Haidari & ark., 2020).

Akrilamidin obezite ile ilişkisine odaklanan bir araştırmada, ABD genel nüfusunda yapılan prospektif bir çalışmada akrilamid maruziyetinin obezite ile olası ilişkisi incelenmiştir. Bu araştırmada 20-85 yaş aralığında toplamda 8.364 kişiden kan örnekleri toplanarak HbAA ve HbGA düzeyleri araştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda HbGA/HbAA oranının obezite ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiş olup artan HbGA düzeylerinin en yüksek riske sahip oldukları bulunmuştur (Huang & ark., 2018). Norveç'te gerçekleştirilen Anne ve Çocuk Kohort Çalışması (MoBa)

kapsamında, doğum öncesi akrilamide maruz kalma ile çocukların doğumdan sonraki 8 yaşına kadar olan büyüme süreci arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırma, hamilelik sırasında akrilamid maruziyeti ile çocuklarda 3, 5 ve 8 yaşlarında aşırı kilo alma veya obez olma olasılığı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Kadawathagedara & ark., 2018).

Bu çalışmalar ve elde edilen veriler, akrilamid maruziyetinin, özellikle maruz kalınan doz ve sürenin etkisiyle, obezitenin nedenlerinden biri olabileceğini ortaya koymaktadır. Akrilamidin, yağ hücrelerinin sayısını artırarak yağ dokusu hacmini büyüttüğü, buna bağlı inflamasyonu tetiklediği ve AMPK protein ekspresyonunu artırarak yağ hücresi farklılaşmasını etkilediği kanıtlanmıştır.

5.6. Diyabet

Diyabetes Mellitus (DM); pankreastan insülin hormonunun salgılanmasındaki yetersizlik veya üretilen insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması sonucu kan glikoz düzeyinin yükselmesi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (Arkali, 2020). Amerika Diyabet Birliği'ne (ADA) göre, Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM, gençlik başlangıçlı), Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM, yetişkin başlangıçlı), Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM; Gebelik Şekeri) ve diğer nedenlere bağlı gelişen Diyabetes Mellitus olmak üzere dört diyabet türü bulunmaktadır (Association, 2016). Ancak en sık görülen ve patolojik olanlar T1DM ve T2DM'dir. T1DM, pankreasta insülin hormonu salgılayan β hücrelerinin yıkımı sonucunda insülin yetersizliği ile karakterizedir. Daha çok çocuklarda ve gençlerde genetik veya çevresel olarak β hücrelerinin tahribatı ile oluşmaktadır (Arkali, 2020). T2DM ise insülin direncine bağlı olarak oluşan yetersiz insülin salınımı ile karakterizedir. Genellikle yetişkinlerde obezite gibi beslenme bozukluklarına bağlı olarak ileri yaşlarda görülmektedir. Ancak son yıllarda çocuklarda artan obezite sorunu nedeniyle T2DM'nin çocuklarda görülme sıklığı da artmıştır (Aouacheri & ark., 2015). DM' de hiperglisemi,

glikozüri, ketozis, asidozis, poliüri, polidipsi ve polifaji gibi genel belirtiler görülür. Bunun yanı sıra bulanık görme, yaraların geç iyileşmesi, kilo kaybıyla birlikte yorgunluk gibi belirtiler de görülmektedir (Association, 2016). DM' de insülinin yetersiz üretimi karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında yıkımlara yol açarak vücudun hemen hemen tüm hayati organlarında ve sistemlerinde geri dönüşümsüz hasara neden olur. DM' deki bozulmuş metabolik durumdan kaynaklanan bu patolojik olaylar, hücrelerde ve dokularda biyomoleküler içerik, yapı ve işlevde önemli değişikliklere neden olur (Kucuk Baloglu & ark., 2022).

Akrilamid karbonhidrat açısından zengin gıdaların yüksek sıcaklıklarda pişirilmesi ile açığa çıkan ve yoğun olarak maruz kalınan bir gıda kirleticisidir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar akrilamid maruziyeti ile genel popülasyonda diyabetin yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yetişkin sıçanlarda yapılan bir çalışmada akrilamide subkronik olarak maruz kalmanın pankreas α hücrelerinin sayısını artırırken pankreas β hücrelerinin sayısını azalttığı, bunun da pankreasın yeniden şekillenmesine ve anormal glikoz seviyelerine yol açtığı gösterilmiştir (Stošić & ark., 2018). Diğer bir çalışma ise, akrilamid maruziyetinin insülin salgılanmasını azalttığını ve insülin direncini artırdığını, bunun da açlık kan şekeri seviyelerinin yükselmesine ve anormal glikoz metabolizmasına yol açtığını göstermiştir (Lin & ark., 2009). Akrilamidin toksik etki mekanizması ile ilgili yapılan çalışmalarda akrilamid maruziyetinin dokularda oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, inflamasyon ve apoptozu uyatarak toksisite oluşturduğu doğrulanmıştır (Hong & ark., 2021). Ancak bu mekanizmaların akrilamid kaynaklı metabolik toksisitede önemli bir rol oynayıp oynamadığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte yapılan deneysel bir çalışmada diyabetik farelerde akrilamid maruziyetinin oksidatif stres ve inflamasyon yoluyla glikoz ve lipid metabolizması bozukluğunu şiddetlendirme potansiyeli gösterdiği gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada akrilamidin diyabetik farelerde

inflatuar hasara ve oksidatif strese yol açan çeşitli genlerin ifadesini düzenlediği de bildirilmiştir (Wang & ark., 2020). Bu çalışma akrilamidin aslında doğrudan diyabetin bir nedeni olmasa da diyabet gelişimini teşvik edebileceği ve diyabetik komplikasyonların sağlık riskini arttırabileceği hipotezini ortaya koymuştur (Wang & ark., 2020). Bu durum, diyabetli yetişkinlerde akrilamid maruziyetinin sağlık risklerini değerlendirmek için teorik bir temel oluşturmuştur.

Akrilamid maruziyetinin diyabetes mellitus ile ilişkisini değerlendirmek için ABD genel popülasyonunda prospektif bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma farklı yaş, cinsiyet, ırk, eğitim düzeyi, alkol kullanımı, sigara durumu, enerji alımı, hipertansiyon gibi kriterlerler kullanılarak toplam 3.577 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Diyabetes mellitus tanısı konmuş veya tanı konmamış fakat açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL olan ve HbA1c seviyesi ≥ 6.5 olan katılımcılar da diyabetli olarak kabul edilmiştir. Bu katılımcıların kan HbAA ve HbGA düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde, HbAA'nın diyabetes mellitus ile ters ilişkili olduğu, HbGA/HbAA'nın ise yaş, cinsiyet, ırk, eğitim düzeyi, alkol kullanımı, sigara durumu, enerji alımı, hipertansiyon ve albümininden bağımsız olarak diyabetes mellitus riski ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yin & ark., 2021). Bu çalışmanın bulguları, bu varsayımsal nedensel ilişkiyi daha iyi anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

5.7. Üreme toksisitesi

Üreme, canlıların nesillerini devam ettirebilmesi için verimli türler oluşturmayı sağlayan temel bir süreçtir. Bu süreçte spermatozoa ve oosit hücrelerinin gelişimi ile olgunlaşmasının sorunsuz ilerlemesi büyük önem taşır. Çünkü bu aşamalar, birçok faktörün düzenlediği karmaşık mekanizmalarla kontrol edilir (Minucci & ark., 1992). Bu nedenle, gametogenez olarak adlandırılan spermatozoa ve oosit hücrelerinin gelişim ve olgunlaşma süreçleri kolayca aksayabilir ve bu durum, hücre

kalitesini ve dölleme yeteneğini olumsuz etkileyebilir. Gametogenezdeki bu aksaklıklar, birçok türde üreme sistemini olumsuz etkileyerek subfertilite veya infertiliteye yol açabilir. Özellikle erkek kısırlığında önemli bir paya sahip olan bu durum, sperm hücrelerinde sayı, hareketlilik ve morfoloji açısından düşük kalite ile sonuçlanmaktadır (Levine & ark., 2023).

Erkek kısırlığı vakalarının yaklaşık %30'u hala idiyopatik olarak kabul edilse de, bilinen subfertilite veya infertilite nedenleri arasında; genetik ve hormonal anormallikler, çevre kirleticilerine maruz kalma (ağır metaller, endokrin bozucu kimyasallar ve mikroplastikler dahil) (Szabó & ark., 2023), yaşam tarzı (sigara, alkol tüketimi ve aşırı kilo/obezite) (Rotimi & Singh, 2024), kanser (Agarwal & ark., 2021) ve metabolik bozukluklar (Service & ark., 2023) dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar sayılabilir. Akrilamid, bir gıda kirleticisi olarak özellikle erkeklerde belirgin üreme toksisitesine neden olan faktörlerden biridir. Akrilamid CYP450 enzimleri tarafından metabolizması sonucunda karaciğer, böbrek ve diğer dokularda olduğu gibi testis ve yumurtalık gibi üreme organlarında da ROT üretebilir ve bu da lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre ölümlerinin tetikleyebilir. Akrilamide maruz kalma ayrıca üreme süreçlerinde yer alan çeşitli hormonların seviyelerinde değişikliklere sebep olmuştur. Tahmini alım seviyesi 1 µg/kg/gün olan akrilamide maruz kalan okul öncesi yaştaki çocukları inceleyen bir çalışmada androstenediol, dehidroepiandrosteron (DHEA), testosteron (T), östron (E1) ve östradiolün (E2) idrar seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (Exon, 2006). Nagata ve meslektaşları tarafından Japonyada 3-6 yaş aralığındaki 230 erkek ve 198 kız çocuğu arasında gerçekleştirilen bu çalışmada erkeklerde akrilamid alımı ile T ve androstenediol idrar seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, kızlarda akrilamid alımı ve hormon seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Nagata & ark., 2018). Yine aynı ekip tarafından yürütülen başka bir çalışmada, en yüksek akrilamid alımına sahip premenopozal Japon kadınlarda, toplam ve serbest E2

seviyeleri önemli ölçüde daha düşük (sırasıyla %18,2 ve %19,3 daha düşük) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri daha yüksek (%23,5 daha yüksek) olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, plazma DHEA, LH, prolaktin ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde dikkate değer bir değişiklik görülmemiştir (Nagata & ark., 2015). Akrilamide uzun süre maruz kalmak sadece hormon düzeylerini etkilemekle kalmaz ayrıca epididimis sperm rezervlerinde önemli bir azalmaya, testis germ hücrelerinin tükenmesine ve sperm oluşumunu engelleyerek olgun spermin azalmasına neden olur (Zhang & ark., 2023b).

Akrilamid maruziyetinin dokularda oksidatif stres ve apoptoza yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda akrilamidin testis dokusunda MDA düzeylerini arttırdığı, SOD ve GSH aktivitelerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada 10 mg/kg'daki akrilamidin sıçan testislerinde kaspaz-3 pozitif hücre sayısını ve Bax ekspresyon seviyesini önemli ölçüde artırdığı ve bcl-2' nin mRNA ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Abd-Elsalam & ark., 2021). Alkrilamide maruz kalmanın leydig hücrelerinde apoptoz ile birlikte fare testis dokusunda PARP1 proteininin ifadesini artırdığı gösterilmiştir. PARP1 düzeyi DNA hasarının derecesini yansıtır. Akrilamid tedavisinden sonra, leydig hücrelerinde apoptozis düzeyleri, PARP1 protein ekspresyonu ve hücre içi ROT' un düzeylerindeki bu artış akrilamid maruziyetinin oksidatif stres yoluyla apoptoza yol açtığını göstermektedir (Zhang & ark., 2023b). Özetle, akrilamid maruziyeti leydig hücrelerinde ve testis dokularında apoptozu, ROT seviyelerini, oksidatif stresi artırarak; testosteron sentaz ekspresyonunu ve testosteron salgılanmasını azaltarak sperm sayı ve kalitesini düşürür. Bu da erkek kısırlığının önemli sebeplerinden birini oluşturur.

Akrilamidin dişi üreme sistemi üzerindeki etkisi, erkek üreme sistemine kıyasla daha az incelenmiştir. Bu toksik maddenin dişi üreme sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak amacıyla, 30 gün boyunca günlük olarak akrilamid verilen ergenlik öncesi farelerde

nitrik oksit sentaz (NOS) aktiviteleri, vücut ağırlıkları, üreme organı ağırlıkları, korpus luteum sayısı, serum östradiol ve progesteron düzeyleri ile hücre canlılığı değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, oral akrilamid uygulaması dişi farelerde vücut ve organ ağırlıklarında, ayrıca göreceli organ ağırlığında belirgin bir azalmaya neden olmuştur. Yumurtalıklardaki korpus luteum sayısının düşük doz akrilamid ile azaldığı, yüksek dozlarda ise neredeyse hiç korpus luteum gözlenmediği tespit edilmiştir. Korpus luteum, memelilerde yumurtalık fonksiyonlarının sürdürülmesi için hayati önem taşıyan progesteron hormonunun salgılanmasında kritik bir rol oynar. Bu yapıların sayısındaki azalmanın serum progesteron seviyelerinde de ciddi bir düşüşe yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, akrilamid uygulaması NOS aktivitesini artırmış ve bu artışın dişi üreme sistemini önemli ölçüde etkilediği belirlenmiştir. Çünkü NOS, folikül gelişiminde kilit bir role sahiptir (Wei & ark., 2014).

Akrilamidin oositlerin mitokondriyal fonksiyonu, otofaji/apoptozu ve gelişme potansiyeli üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada oosit çapını, sperm bağlama yeteneğini, partenogenetik aktivasyonu ve *in vitro* fertilizasyon (IVF) oranını ve preimplantasyon embriyoların gelişme potansiyelini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca akrilamid maruziyetinin oositlerin kromatin konfigürasyonunu, mitokondriyal dağılımını ve membran potansiyelini ($\Delta\psi$) bozduğunu tespit edilmiştir. Dahası, akrilamid maruziyeti LC3-pozitif sinyalleri, erken apoptoz oranını, anormal ATG3, ATG5, LC3, Beclin1 ve mTOR mRNA ekspresyonunu artırmıştır. Bu sonuçlar akrilamid maruziyetinin mitokondriyal disfonksiyon, aktin filament montajı ve otofaji/apoptozu indükleyerek oositlerinin gelişim potansiyelini etkileyebileceğini göstermektedir (Gao & ark., 2021). Yine başka bir çalışmada akrilamidin over ağırlığını ve serum progesteron ve estradiol konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltarak etki ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada akrilamid maruziyetinin yumurtalık hematoksin boyama sonuçlarında piknotik, heterokromatik özelliklere ve

nükleer parçalanmaya yol açtığı ayrıca, yapılan TUNEL testi ile akrilamidin tedavisinde granüloza hücrelerinin etkilendiğini ve büyümenin farklı aşamalarında foliküllerin apoptozuna yol açtığı gösterilmiştir. Yüksek doz akrilamidin (50 mg/kg/gün) INSL3, CYP17a, IGF1, ESR1, ESR2, ATG5, ATG12 gibi otofaji ile ilgili genlerin aşırı ekspresyonunu önemli ölçüde artırması akrilamid tedavisinin otofajiyi indüklediğini düşündürmektedir (Aldawood & ark., 2020). Benzer etkiler gebelik sırasında özellikle erken ve orta gebelik döneminde akrilamid maruziyetinde de görülmektedir. Akrilamidin yumurtalık anjiyogenezisi, oksidatif stres ve apoptozisin *in vivo* düzensizliği yoluyla luteal endokrin fonksiyonunu önemli ölçüde baskıladığına dair kanıtlar mevcuttur (Yu & ark., 2022). Sonuç olarak, akrilamidin, steroid hormon salınımını etkileyerek, apoptozu ve otofaji ile ilişkili genlerin mRNA seviyelerini artırarak over disfonksiyonunu indüklediği kanıtlanmıştır (Gao & ark., 202; Yu & ark., 2022).

Akrilamide çok kuşaklı maruziyetin yumurtalık fonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada elli günlük Wistar albino dişi sıçanlar, gebeliğin 6. gününden doğuma kadar farklı dozlarda akrilamid ile tedavi edilmiştir. Birinci ve ikinci kuşak elde edilen dişiler 4 haftalıkken ötenazi edilerek plazma ve yumurtalık örnekleri incelenmiştir. Akrilamide çok kuşaklı maruziyetin, histopatolojik olarak kistlerin ve dejenerasyona uğrayan foliküllerin görünümü, oosit vakuolizasyonu ve granüloza hücrelerinde piknozis gibi değişiklikleri indükleyerek birinci kuşakta doğurganlığı ve yumurtalık fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Birinci kuşakta CYP19 geninin ve protein ifadesinin azalması sonucu estradiol konsantrasyonları önemli ölçüde azaltırken, ikinci kuşakta akrilamid maruziyeti yüksek estradiol ve progesteron seviyelerine neden olmuştur. Bu durum CYP19 geninin ve protein ifadesinin yukarı regülasyonuna karşılık gelen erken yumurtalık yaşlanmasına ile ilişkilidir (Aldawood & ark., 2022). Bu çalışma, akrilamidin yumurtalık fonksiyonu ve doğurganlık üzerindeki gelişimsel

olumsuz etkilerini en az iki ardışık nesilde doğrulamaktadır. Bu durum hamilelik sırasında sağlıklı yiyecekler yemek ve kızarmış yiyecekler, kahve gibi akrilamid açısından zengin ürünlerin tüketiminden kaçınmanın nesillerin üreme sağlığı için gerekliliğini vurgulamaktadır.

6. Gıdalarda akrilamid düzeylerini azaltma stratejileri

Gıdalarla vücuda alınan akrilamid, genellikle CYP450 enzimleri aracılığıyla metabolize edilip glutatyon ile detoksifiye edilir. Ancak uzun süreli yüksek akrilamid maruziyeti durumunda, detoksifikasyonu sağlayan metabolik yolların kapasitesi aşılır ve yeterli detoksifikasyon sağlanamaz. Bu durumda, akrilamid dokular ve sistemler üzerinde toksik etkiler göstermeye başlar (Kwolk-Mirek & ark., 2011). Bu nedenle, akrilamid alımını azaltmak için yüksek akrilamid içeren gıdalardan kaçınılması önemli bir stratejidir. Ayrıca, soğan, sarımsak, brokoli ve Brüksel lahanası gibi kükürt içeren yiyecekler ya da glutatyon sentezi için gerekli olan sisteini bol miktarda içeren gıdalar (örneğin, sebzeler, kırmızı biber, tavuk eti, yumurta, yoğurt) tüketilerek glutatyon seviyeleri artırılabilir (Rifai & Saleh, 2020; Ubaoji & ark., 2016). Ancak, bu yöntemler yalnızca kısmi bir etkiye sahiptir ve maruziyeti önemli ölçüde azaltmak için yeterli değildir. Bu sebeple, gıdalardaki akrilamid oluşumunun azaltılması amacıyla son yıllarda farklı stratejiler araştırılmaktadır. Bu stratejiler aşağıda sıralanmıştır.

6.1. Gıda işleme koşullarının değiştirilmesi

Genel olarak, pişirme süresi ve sıcaklığı, akrilamid oluşumunu önemli ölçüde etkileyen faktörlerdir. Özellikle kızarmış patates gibi gıda ürünlerinde akrilamid miktarını belirleyen en kritik unsurlar olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda, bisküvi, kek, pizza, nugget ve patates köftesi gibi fırıncılık, atıştırmalık ve kızartılmış ürünlerin farklı sıcaklık ve süre koşullarında pişirilmesiyle akrilamid oluşumunun nasıl değiştiği araştırılmıştır. Sonuçlar, pişirme süresi ve sıcaklık koşullarının bu ürünlerde akrilamid üretimini etkilediğini göstermektedir. Araştırmalar, yüksek sıcaklıklarda pişirilen veya kızartılan ürünlerin, daha fazla

sırasında çeşitli mikroorganizmalar kullanılmıştır. *P. pentosaceus* ve *L. curvatus* mikroorganizmaları ile mayalanan ekşi hamurdan elde edilen ekmeklerde akrilamidin %29.5-67.2 oranında azaldığı bildirilmiştir (Bartkiene & ark., 2017). *Lactobacillus* türlerinin çavdar ekmeğinde tek başına akrilamid oluşumunu %27-59 arasında azalttığı, *Lactobacillus* türleri ile birlikte *Nigella sativa* kullanıldığında ise bu oranın %46.3'e kadar düştüğü gösterilmiştir (Bartkiene & ark., 2013; Taher & Hassouna, 2016). Ekmeğin yanı sıra, maya kullanımı ve 24 saatlik maya fermantasyonu uygulanan patates cipslerinde ve hazır kahvede de akrilamid oluşumunun yüksek oranda azaldığı tespit edilmiştir (Akıllıoğlu & Gökmen, 2014; Kamkar &, 2015).

6.4. Gıdalarda mikrobiyal kökenli l-asparaginazların kullanımı

Nişasta, glikoz ve benzeri karbonhidratlar açısından zengin gıdaların yüksek sıcaklıkta pişirilmesi sırasında, indirgeyici şekerlerin proteinler veya amino asitlerle (özellikle asparagin) Maillard reaksiyonuna girerek akrilamid oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle, L-asparagin amino asidinin hidrolizi akrilamid oluşumu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. L-asparajinazın, gıdalarla 20 dakika boyunca 40 °C'de inkübe edilmesi, akrilamid oluşumunu azaltmıştır (Ciesarová & Kukurová, 2024). Çeşitli araştırmalar, patates cipsi, buğday bazlı hamurlar, kekler ve kızarmış kochchi kesel cipsleri gibi gıdalarda mikrobiyal kökenli L-asparajinaz kullanımının akrilamid oluşumunu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalarda asparajinaz kaynağı olarak *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Aquabacterium* sp., *Aspergillus terreus*, *Paenibacillus barengoltzii*, *Cladosporium* sp. gibi mikroorganizmalar kullanılmıştır (Mahajan & ark., 2012; Mohan Kumar & ark., 2014; Ravi & Gurunathan, 2018; Sanghvi & ark., 2016; Sun & ark., 2016; Shi & ark., 2017).

6.5. Antioksidan madde kullanımı

Akrilamid etkisini azaltmak amacıyla antioksidan kullanımı, hem gıdalarda hem de canlı organizmalarda araştırılmıştır. Örneğin,

buğday hamuruna biberiye özütü, yağı ve kurutulmuş yapraklar eklendiğinde, akrilamidin, biberiye eklenmemiş buğday çöreklerine kıyasla sırasıyla %62, %67 ve %57 oranında azaldığı gözlemlenmiştir (Hedegaard & ark., 2008). Diğer yandan, ete ısıtmadan önce susamol, E vitamini ve 2,6-bis (1.1-dimetiletıl)-4-metilfenol gibi antioksidanların eklenmesinin akrilamid oluşumunu artırdığı belirlenmiştir (Tareke, 2003). Ayrıca, fırınlanmış gıdalarda üzüm çekirdeğı özü kullanımının akrilamid oluşumunu etkilemediğı bildirilmiştir (Açar & Gökmen, 2009). Bu sonuçlar, gıdalarda antioksidan kullanımının akrilamid oluşumu üzerindeki etkisinin oldukça karmaşık ve belirsiz olduğunu göstermektedir.

Çeşitli hücre kültürlerinde yapılan araştırmalarda, antioksidan ön tedavisinin akrilamidin neden olduğu toksik etkileri üzerine olumlu etkisi gözlemlenmiştir. Antioksidanlar, hücre içindeki ROT oluşumunu, mitokondriyal membran potansiyelini ve GSH tükenmesini önemli ölçüde azaltmış, böylece sitotoksitesiyi önlemiştir (Chen & ark., 2017; Sun & ark., 2018). Benzer şekilde, deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, antioksidan kullanımının akrilamid toksisitesine karşı koruyucu etkisini ortaya koymuştur. Antioksidanlar, oksidatif stresi ve apoptozu baskılayarak mitokondriyal hasarı azaltmış ve dokuların akrilamid toksisitesinden daha az etkilenmesini sağlamıştır (Bao & ark., 2017; Zamani & ark., 2018).

7. Sonuç

2002 yılında SNFA'nın, yüksek sıcaklıklarda (>120°C) işlenen karbonhidrat açısından zengin gıdalarda yüksek seviyelerde akrilamid bulunduğuna dair yayımladığı rapor, dünya çapında büyük bir sağlık alarmına yol açtı. Bu duyurunun ardından, akrilamid ile ilgili araştırmalar dünya genelinde hızla arttı ve bu bileşiğın ciddi bir toksik madde olduğu artık kesin bir şekilde kabul edildi. Akrilamid özellikle gıdalar yoluyla vücuda alındığı için, gıdalardaki akrilamid seviyelerinin azaltılması amacıyla çeşitli stratejiler geliştirilmiş ve bu konuda yoğun çalışmalar yapılmıştır. Bu inceleme, akrilamidin

insan beslenmesindeki rolü, metabolizması, toksisitesi ve gıdalarda akrilamid düzeylerini azaltmaya yönelik güncel stratejiler hakkında bilgiler sunmaktadır.

Kaynakça

Smith, EA. Prues, SL. & Oehme, FW. (1996). Environmental degradation of polyacrylamides. 1. Effects of artificial environmental conditions: temperature, light, and pH. *Ecotoxicology and environmental safety*, 35(2), 121-135.

Koszucka, A. Nowak, A. Nowak, I. Motyl, I. (2020). Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 60(10), 1677-1692.

Hogervorst, JG. Schouten, LJ. Konings, EJ. Goldbohm, RA. van den Brandt, PA. (2007). A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(11), 2304-2313.

Tareke, E. Rydberg, P. Karlsson, P. Eriksson, S. Törnqvist, M. (2000). Acrylamide: A Cooking Carcinogen? *Chem. Res. Toxicol*, 13(6), 517-522.

Tareke, E. Rydberg, P. Karlsson, P. Eriksson, S. Törnqvist, M. (2002). Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem*, 50(17), 4998-5006.

Hasan, GMMA. Das, AK. Satter, MA. (2022). Detection of acrylamide traces in some commonly consumed heat-treated carbohydrate-rich foods by GC-MS/MS in Bangladesh. *Heliyon*, 8(10), e11092.

Krishnakumar, T. Visvanathan, RKT. (2014). Acrylamide in food products: a review. *J Food Process Techno*, 5(7), 1–10.

Parker, JK. Balagiannis, DP. Higley, J. Kinetic model for the formation of acrylamide during the finish-frying of commercial french fries. *J Agric Food Chem*, 60(36), 9321–9331.

International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogen risk to humans: some industrial chemicals. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1994.

Dağoğlu, I. Keskin Alkaç, Z. Korkak, FA. Kazdal, SM. Dağ, A. (2024). Acrylamide in heat-treated carbohydrate-rich foods in Turkey. *Food Addit Contam Part B*, 17, 1-7.

Ölmez, H. Tuncay, F. Özcan, N. Demirel, S. (2008). A survey of acrylamide levels in foods from the Turkish market. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21(7), 564-568.

World Health Organization. Guidelines for Drinking-Water Quality. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.

European Commission, Directive (EU). 2020. 2020/2184 of the European parliament and of the council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption, L435/1-62, 23.12.2020.

Ahn, JS. Castle, L. Clarke, DB. Lloyd, AS. Philo, MR. Speck, DR. (2002). Verification of the findings of acrylamide in heated foods. *Food Addit Contam*, 19(12), 1116–1124.

European Commission. 2017. Commission Regulation 2017/2158 of 20 November 2017 establishing mitigation measures and benchmark levels for the reduction of the presence of acrylamide in food. *Off J Eur Union*. 304:24–44.

Aykas, DP. Urtubia, A. Wong, K. Ren, L. López-Lira, C. Rodriguez-Saona, LE. (2022). Screening of Acrylamide of Par-Fried Frozen French Fries Using Portable FT-IR Spectroscopy. *Molecules*. 27(4), 161.

Lemos, AC. Borba, VS. Cerqueira, MBR. Pereira, AM. Scaglioni, PT. Badiale-Furlong, E. (2024). White and wholewheat bread consumption and the risk of exposure to acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural. *Food Chem*, 460, 140662.

Nica-Badea, D. (2022). Relevance of dietary exposure to acrylamide formed in heat-processed agri-food products. *Cent Eur J Public Health*, 30(3), 179-184.

Capei, R. Pettini, L. Lo Nostro, A. Pesavento, G. (2015). Occurrence of Acrylamide in breakfast cereals and biscuits available in Italy. *J Prev Med Hyg*, 56(4), E190-5.

Amrein, TM. Lukac, H. Andres, L. Perren, R. Escher, F. Amadò, R. Acrylamide in roasted almonds and hazelnuts. *J Agric Food Chem*, 53(20), 7819-25.

Pacetti, D. Gil, E. Frega, NG. Álvarez, L. Dueñas, P. Garzón, A. Lucci, P. (2015). Acrylamide levels in selected Colombian foods. *Food Additives & Contaminants: Part B*, 8(2), 99-105.

Elias, A Roasto, M. Reinik, M. Nelis, K. Nurk, E. Elias, T. (2017). Acrylamide in commercial foods and intake by infants in Estonia. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 34(11), 1875-1884.

Keskin Alkaç, Z. Dağoğlu, I. Korkak, FA. Kazdal, SM. Dağ, A. (2024). Acrylamide Formation: The Effect of Thawing and

Frying Methods in Chicken and Fish Meat. *Journal of Food and Nutrition Research*, 12(7), 349-354.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011. Evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Accessed October 25, 2018. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44514/WHO_TRS_959_eng.pdf;jsessionid=A091086B0648B45825D07E0F8711BF37?sequence=1

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2005. Evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Accessed June 19, 2018. <http://www.fao.org/3/a-at877e.pdf>

Hogervorst, JG. Schouten, LJ. Konings, EJ. Goldbohm, RA. van den Brandt, PA. (2008). Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. *The American journal of clinical nutrition*, 87(5), 1428-1438.

Kwolek-Mirek, M. Zadrąg-Tęcza, R. Bednarska, S. Bartosz, G. (2011). Yeast *Saccharomyces cerevisiae* devoid of Cu, Zn-superoxide dismutase as a cellular model to study acrylamide toxicity. *Toxicology in Vitro*, 25(2), 573-579.

Fennell, TR. Friedman, MA. (2005). Comparison of acrylamide metabolism in humans and rodents. In *Chemistry and Safety of Acrylamide in food* (pp. 109-116). Springer US.

Goempel, K. Tedsen, L. Ruenz, M. Bakuradze, T. Schipp, D. Galan, J. Richling, E. (2017). Biomarker monitoring of controlled dietary acrylamide exposure indicates consistent human endogenous background. *Archives of toxicology*, 91, 3551-3560.

World Health Organization. Acrylamide levels in food should be reduced because of public health concern says UN expert committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.

Deng, H. He, F. Zhang, S. Calleman, C.J. Costa, L.G. (1993). Quantitative measurements of vibration threshold in healthy adults and acrylamide workers. *International archives of occupational and environmental health*, 65, 53-56.

He, F. Zhang, S. Wang, H. Li, G. Zhang, Z. Li, F. Hu, F. (1989). Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 125-129.

Suzuki, K. Pfaff, L.D. (1973). Acrylamide neuropathy in rats: An electron microscopic study of degeneration and regeneration. *Acta Neuropathologica*, 24(3), 197-213.

Sumner, A.J. Asbury, A.K. (1975). Physiological studies of the dying-back phenomenon: muscle stretch afferents in acrylamide neuropathy. *Brain*, 98(1), 91-100.

Wang, S. Zhang, Y. Lou, J. Yong, H. Shan, S. Liu, Z. Song, M. Zhang, C. Kou, R. Liu, Z. Yu, W. Zhao, X. Song, F. (2023). The therapeutic potential of berberine chloride against SARM1-dependent axon degeneration in acrylamide-induced neuropathy. *Phytother Res*, 37(1), 77-88.

Kopanska, M. Czech, J. Zagata, P. Dobrek, L. Thor, P. Formicki, G. (2017). Effect of the different doses of acrylamide on acetylcholinesterase activity, thiol groups, malondialdehyde concentrations in hypothalamus and selected muscles of mice. *J. Physiol. Pharmacol*, 68(4), 565-571.

Couraud, JY. Di Giamberardino, L. Chretien, M. Souyri, F. Fardeau, M. (1982). Acrylamide neuropathy and changes in the axonal transport and muscular content of the molecular forms of acetylcholinesterase. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 5(4), 302-312.

Kjuus, H. Goffeng, LO. Heier, MS. Sjöholm, H. Øvrebø, S. Skaug, V. Brudal, S. (2004). Effects on the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 21-29.

Goffeng, LO. Kjuus, H. Heier, MS. Alvestrand, M. Ulvestad, B. Skaug, V. (2008). Colour vision and light sensitivity in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicology*, 29(1), 31-39.

Chu, Q. Yiyang, Z. Xuer, S. Wen, H. Yanzhen, Z. Xiaodong, Z. Jing, Z. (2017). In vivo-like 3-D model for sodium nitrite-and acrylamide-induced hepatotoxicity tests utilizing HepG2 cells entrapped in micro-hollow fibers. *Scientific Reports*, 7(1), 14837.

Al-Hajm, AYS. Ozgun, E. (2022). Effects of acrylamide on protein degradation pathways in human liver-derived cells and the efficacy of N-acetylcysteine and curcumin. *Drug Chem Toxicol*, 45(4), 1536-1543.

Ji, CH. Kwon, YT. (2017). Crosstalk and interplay between the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Molecules and cells*, 40(7), 441-449.

Peng, C. Zhou, ZM. Li, J. Luo, Y. Zhou, YS. Ke, XH. Huang, KE. (2019). CCl₄-induced liver injury was ameliorated by qi-Ge decoction through the antioxidant pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, (1), 5941263.

Hong, Z. Minghua, W. Bo, N Chaoyue, Y. Haiyang, Y. Haiqing, Y. Yuan, Y. (2021). Rosmarinic acid attenuates acrylamide induced apoptosis of BRL-3A cells by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Food and Chemical Toxicology*, 151, 112156.

aZhang, L. Yang, L. Luo, Y. Dong, L. Chen, F. (2023). Acrylamide-Induced Hepatotoxicity Through Oxidative Stress: Mechanisms and Interventions. *Antioxid Redox Signal*, 38(16-18),1122-1137.

Nan, B. Yang, C. Li, L. Ye, H. Yan, H. Wang, M. Yuan, Y. (2021). Allicin alleviated acrylamide-induced NLRP3 inflammasome activation via oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in Kupffer cells and SD rats liver. *Food and Chemical Toxicology*, 148, 111937.

Kandemir, FM. Yıldırım, S. Kucukler, S. Caglayan, C. Darendelioğlu, E. Dortbudak, MB. (2020). Protective effects of morin against acrylamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: A multi-biomarker approach. *Food and chemical toxicology*, 138, 111190.

Dou, JP. Wu, Q. Fu, CH. Zhang, DY. Yu, J. Meng, XW. Liang, P. (2019). Amplified intracellular Ca²⁺ for synergistic anti-tumor therapy of microwave ablation and chemotherapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 17, 1-17.

Nolfi-Donagan, D. Braganza, A. Shiva, S. (2020). Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox biology*, 37, 101674.

Zhao, M. Wang, P. Zhu, Y. Liu, X. Hu, X. Chen, F. (2015). The chemoprotection of a blueberry anthocyanin extract against the acrylamide-induced oxidative stress in mitochondria: unequivocal evidence in mice liver. *Food & function*, 6(9), 3006-3012.

Hung, CH. Lin, YC. Tsai, YG. Lin, YC. Kuo, CH. Tsai, ML. Kuo, CH. Liao, WT. (2021). Acrylamide Induces Mitophagy and Alters Macrophage Phenotype via Reactive Oxygen Species Generation. *Int J Mol Sci*, 22(4), 1683.

Krebs, J. Agellon, LB. Michalak, M. (2015). Ca²⁺ homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: An integrated view of calcium signaling. *Biochemical and biophysical research communications*, 460(1), 114-121.

Yuan, Y. Wang, X. Li, L. Wang, Z. Li, W. Pang, Y. Yan, H. (2024). Mechanism of apoptosis induced by the combined action of acrylamide and Elaidic acid through endoplasmic reticulum stress injury. *Food Chem Toxicol*, 189, 114733.

Guo, Y. Zhao, T. Yao, X. Ji, H. Luo, Y. Okeke, ES. Mao, G. Feng, W. Chen, Y. Ding, Y. Wu, X. Yang, L. (2024). Acrylamide-Aggravated Liver Injury by Activating Endoplasmic Reticulum

Stress in Female Mice with Diabetes. *Chem Res Toxicol*, 37(5), 731-743.

Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Code of Practice for the Reduction of Acrylamide in Foods; 2009.

Soncu, ED. Kolsarici, N. (2017). Microwave thawing and green tea extract efficiency for the formation of acrylamide throughout the production process of chicken burgers and chicken nuggets. *J Sci Food Agric*, 97(6), 1790-1797.

Khan, MR. Alothman, ZA. Naushad, M. Alomary, AK. Alfadul, SM. Alsohaimi, IH. Algamdi, MS. (2017). Occurrence of acrylamide carcinogen in Arabic coffee Qahwa, coffee and tea from Saudi Arabian market. *Sci Rep*, 7, 41995.

Blasiak, J. Gloc, E Wozniak, K. Czechowska, A. (2004). Genotoxicity of acrylamide in human lymphocytes. *Chemico-biological interactions*, 149(2-3), 137-149.

Jin, FANG. Liang, CL. Jia, XD. Ning, LI. (2014). Immunotoxicity of acrylamide in female BALB/c mice. *Biomedical and Environmental Sciences*, 27(6), 401-409.

Ma, SA. Dantey, KE. Kozlov, N. Cooper, K. (2016). Tumour-like lesions of the spleen. *Diagnostic Histopathology*, 22(12), 485-491.

Xu, H. McClain, S Medina, S. Lauer, FT. Douillet, C. Liu, KJ. Burchiel, SW. (2016). Differential sensitivities of bone marrow, spleen and thymus to genotoxicity induced by environmentally relevant concentrations of arsenite. *Toxicology letters*, 262, 55-61.

Zamani, E. Shaki, F. AbedianKenari, S. Shokrzadeh, M. (2017). Acrylamide induces immunotoxicity through reactive oxygen species production and caspase-dependent apoptosis in mice splenocytes via the mitochondria-dependent signaling pathways. *Biomed Pharmacother*, 94, 523-530.

Chen, Q., Zhang, Z., Zhang, R., Niu, Y., Bian, X., & Zhang, Q. (2011). Tributyltin chloride-induced immunotoxicity and thymocyte apoptosis are related to abnormal Fas expression. *International journal of hygiene and environmental health*, 214(2), 145-150.

Furukawa, M. Nishimura, M. Ogino, D. Chiba, R. Ikai, I. Ueda, N. Naito, S. Kuribayashi, S. Moustafa, MA. Uchida, T. Sawada, H. Kamataki, T. Funae, Y. Fukumoto, M. (2004). Cytochrome p450 gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells in comparison with the liver. *Cancer Sci*, 95(6), 520-9.

Sumner, SC. MacNeela, JP. Fennell, TR. (1992). Characterization and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3-¹³C]acrylamide in rats and mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol*, 5(1), 81-9.

Salimi, A. Baghal, E. Ghobadi, H. Hashemidanesh, N. Khodaparast, F. Seydi, E. (2021). Mitochondrial, lysosomal and DNA damages induced by acrylamide attenuate by ellagic acid in human lymphocyte. *PLoS One*, 16(2), e0247776.

Guo, J. Yu, D. Lv, N. Bai, R. Xu, C. Chen, G. Cao, W. (2006). Relationships between acrylamide and glycidamide hemoglobin adduct levels and allergy-related outcomes in general US population, NHANES 2005-2006. *Environ Pollut*, 225, 506-513.

Lee, HW. Pyo, S. (2018). Acrylamide induces adipocyte differentiation and obesity in mice. *Chem Biol Interact*, 298, 24-34.

Takayanagi, S. Tokunaga, T. Liu, X. Okada, H. Matsushima, A. Shimohigashi, Y. (2006). Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor γ (ERR γ) with high constitutive activity. *Toxicology letters*, 167(2), 95-105.

Rawi, SM. Marie, MAS. Fahmy, SR. El-Abied, SA. (2012). Hazardous effects of acrylamide on immature male and female rats. *Afr J Pharm Pharmacol*, 6(18), 1367-86.

Bijland, S. Mancini, SJ. Salt, IP. (2013). Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clinical science*, 124(8), 491-507.

Pan, X. Wu, X. Yan, D. Peng, C. Rao, C. Yan, H. (2018). Acrylamide-induced oxidative stress and inflammatory response are alleviated by N-acetylcysteine in PC12 cells: Involvement of the crosstalk between Nrf2 and NF- κ B pathways regulated by MAPKs. *Toxicology letters*, 288, 55-64.

Jiang, G. Lei, A. Chen, Y. Yu, Q. Xie, J. Yang, Y. Su, D. (2021). The protective effects of the *Ganoderma atrum* polysaccharide against acrylamide-induced inflammation and oxidative damage in rats. *Food & function*, 12(1), 397-407.

Haidari, F. Mohammadshahi, M. Abiri, B. Zarei, M. Fathi, M. (2020). Cinnamon extract supplementation improves inflammation and oxidative stress induced by acrylamide: An experimental animal study. *Avicenna J Phytomed*, 10(3), 243-252.

Huang, M. Zhuang, P. Jiao, J. Wang, J. Zhang, Y. (2018). Association of acrylamide hemoglobin biomarkers with obesity,

abdominal obesity and overweight in general US population: NHANES 2003-2006. *Sci Total Environ*, 631-632, 589-596.

Kadawathagedara, M. Botton, J. de Lauzon-Guillain, B. Meltzer, HM. Alexander, J. Brantsaeter, AL. Haugen, M. Papadopoulou, E. (2018). Dietary acrylamide intake during pregnancy and postnatal growth and obesity: Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environ Int*, 113, 325-334.

Arkalı, G. (2020). Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Karvakrolün Testikular Apoptozis, İnflamasyon, NRF2/HO-1 Sinyal Yolağı ve Spermatolojik Parametreler Üzerine Etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi. Doktora Tezi.

Association, AD. (2016). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 39(1), 13–22.

Aouacheri, O. Saka, S. Krim, M. (2015). The investigation of the oxidative stress-related parameters in type2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*, 39, 44–49.

Kucuk Baloglu, F. Guldag, Tas, D. Yilmaz, O. Severcan, F. (2022). The recovery effect of Vitamin C on structural alterations due to Streptozotocin-Induced diabetes in rat testicular tissues. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 288, 122149.

Stošić, M. Matavulj, M. Marković, J. (2018). Subchronic exposure to acrylamide leads to pancreatic islet remodeling determined by alpha cell expansion and beta cell mass reduction in adult rats. *Acta Histochemica*, 120(3), 228-235.

Lin, CY. Lin, YC. Kuo, HK. Hwang, JJ. Lin, JL. Chen, PC. Lin, LY. (2009). Association among acrylamide, blood insulin, and insulin resistance in adults. *Diabetes care*, 32(12), 2206-2211.

Wang, B. Qiu, W. Yang, S. Cao, L. Zhu, C. Ma, J. Li, W. Zhang, Z. Xu, T. Wang, X. Cheng, M. Mu, G. Wang, D. Zhou, Y. Yuan, J. Chen, W. (2020). Acrylamide Exposure and Oxidative DNA Damage, Lipid Peroxidation, and Fasting Plasma Glucose Alteration: Association and Mediation Analyses in Chinese Urban Adults. *Diabetes Care*, 43(7), 1479-1486.

Yin, G. Liao, S. Gong, D. Qiu, H. (2021). Association of acrylamide and glycidamide haemoglobin adduct levels with diabetes mellitus in the general population. *Environ Pollut*, 277, 116816.

Minucci, S. Di Matteo, L. Fasano, S. Baccari, GC. Pierantoni, R. (1992). Intratesticular control of spermatogenesis in the frog. *Rana esculenta*. *Journal of Experimental Zoology*, 264(1), 113-118.

Levine, H. Jørgensen, N. Martino-Andrade, A. Mendiola, J. Weksler-Derri, D. Jolles, M. Swan, SH. (2023). Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Human reproduction update*, 29(2), 157-176.

Szabó, A. Váncsa, S. Hegyi, P. Váradi, A. Forintos, A. Filipov, T. Kopa, Z. (2023). Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 5.

Rotimi, DE. Singh, SK. (2024). Implications of lifestyle factors on male reproductive health. *JBRA Assisted Reproduction*, 28(2), 320.

Agarwal, A. Baskaran, S. Parekh, N. Cho, CL. Henkel, R. Vij, S. Shah, R. (2021). Male infertility. *The Lancet*, 397(10271), 319-333.

Service, CA. Puri, D. Al Azzawi, S. Hsieh, TC. Patel, DP. (2023). The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. *Fertility and Sterility*, 120(6), 1098-1111.

Exon, JH. (2006). A review of the toxicology of acrylamide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 9(5), 397-412.

Nagata, C. Konishi, K. Wada, K. Tamura, T. Goto, Y. Koda, S. Ando, K. (2018). Associations of acrylamide intake with urinary sex hormone levels among preschool-age Japanese children. *American journal of epidemiology*, 187(1), 75-81.

Nagata, C. Konishi, K. Tamura, T. Wada, K. Tsuji, M. Hayashi, M. Yasuda, K. (2015). Associations of acrylamide intake with circulating levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 24(1), 249-254.

bZhang, J. Zhu, X. Xu, W. Hu, J. Shen, Q. Zhu, D. Xu, X. Wei, Z. Zhou, P. Cao, Y. (2023). Exposure to acrylamide inhibits testosterone production in mice testes and Leydig cells by activating ERK1/2 phosphorylation. *Food Chem Toxicol*, 172, 113576.

Abd-Elsalam, RM. El Badawy, SA. Ogaly, HA. Ibrahim, FM. Farag, OM. Ahmed, KA. (2021). *Eruca sativa* seed extract modulates

oxidative stress and apoptosis and up-regulates the expression of Bcl-2 and Bax genes in acrylamide-induced testicular dysfunction in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(38), 53249-53266.

Wei, Q. Li, J. Li, X. Zhang, L. Shi, F. (2014). Reproductive toxicity in acrylamide-treated female mice. *Reprod Toxicol*, 46, 121-8.

Aldawood, N. Alrezaki, A. Alanazi, S. Amor, N. Alwasel, S. Sirotkin, A. Harrath, AH. (2020). Acrylamide impairs ovarian function by promoting apoptosis and affecting reproductive hormone release, steroidogenesis and autophagy-related genes: An in vivo study. *Ecotoxicol Environ Saf*, 197, 110595.

Gao, JG. Yang, JK. Zhu, L. Xu, C. Nie, LW. (2021). Acrylamide impairs the developmental potential of germinal vesicle oocytes by inducing mitochondrial dysfunction and autophagy/apoptosis in mice. *Hum Exp Toxicol*, 40(12), S370-S380.

Yu, D. Jiang, X. Ge, W. Qiao, B. Zhang, D. Liu, H. Kuang, H. (2022). Gestational exposure to acrylamide suppresses luteal endocrine function through dysregulation of ovarian angiogenesis, oxidative stress and apoptosis in mice. *Food Chem Toxicol*, 159, 112766.

Aldawood, N. Jalouli, M. Alrezaki, A. Nahdi, S. Alamri, A. Alanazi, M. Manoharadas, S. Alwasel, S. Harrath, AH. (2022). Fetal programming: in utero exposure to acrylamide leads to intergenerational disrupted ovarian function and accelerated ovarian aging. *Aging (Albany NY)*, 14(17), 6887-6904.

Ubaoji, KI. Orji, VU. (2016). A review on acrylamide in foods: Sources and implications to health. *Mgbakoigba: Journal of African Studies*, 6(1).

Rifai, L. Saleh, FA. (2020). A Review on Acrylamide in Food: Occurrence, Toxicity, and Mitigation Strategies. *Int J Toxicol*, 39(2), 93-102.

Ahmad, MM. Qureshi, TM. Mushtaq, M. Aqib, AI. Mushtaq, U. Ibrahim, SA. Rehman, A. Iqbal MW. Imran, T. Siddiqui, SA. Javed, A. Shamim, S. Saleem, MH. (2022). Influence of baking and frying conditions on acrylamide formation in various prepared bakery, snack, and fried products. *Front Nutr*, 9, 1011384.

Navruz-Varlı, S. Mortaş, H. (2024). Acrylamide formation in air-fried versus deep and oven-fried potatoes. *Front Nutr*, 10, 1297069.

Mestdagh, F. Maertens, J Cucu, T. Delporte, K. Van Peteghem, C. De Meulenaer, B. (2008). Impact of additives to lower the formation of acrylamide in a potato model system through pH reduction and other mechanisms. *Food chemistry*, 107(1), 26-31.

Gökmen, V. & Şenyuva, HZ. (2007). Acrylamide formation is prevented by divalent cations during the Maillard reaction. *Food chemistry*, 103(1), 196-203.

Bartkiene, E. Bartkevics, V. Krungleviciute, V. Pugajeva, I. Zadeike, D. Juodeikiene, G. (2017). Lactic acid bacteria combinations for wheat sourdough preparation and their influence on wheat bread quality and acrylamide formation. *Journal of food science*, 82(10), 2371-2378.

Bartkiene, E. Jakobsone, I. Juodeikiene, G. Vidmantiene, D. Pugajeva, I. Bartkevics, V. (2013). Study on the reduction of acrylamide in mixed rye bread by fermentation with bacteriocin-like inhibitory substances producing lactic acid bacteria in combination with *Aspergillus niger* glucoamylase. *Food control*, 30(1), 35-40.

Taher, IB. Hassouna, M. (2016). Reduction of acrylamide formation in bread by lactic acid bacteria and *Nigella sativa* oil. *International Research Journal of Engineering and Technology*, 3.

Kamkar, A. Qajarbeygi, P. Jannat, B. Haj Hosseini Babaei, A. Misaghi, A. Molaee Aghaee, E. (2015). The inhibitory role of autolysed yeast of *Saccharomyces cerevisiae*, vitamins B3 and B6 on acrylamide formation in potato chips. *Toxin Reviews*, 34(1), 1-5.

Akillioglu, HG. Gökmen, V. (2014). Mitigation of acrylamide and hydroxymethyl furfural in instant coffee by yeast fermentation. *Food Research International*, 61, 252-256.

Ciesarová, Z. & Kukurová, K. (2024). Impact of l-asparaginase on acrylamide content in fried potato and bakery products. In *Acrylamide in Food* (pp. 473-491). Academic Press.

Sun, Z. Qin, R. Li, D. Ji, K. Wang, T. Cui, Z. Huang, Y. (2016). A novel bacterial type II L-asparaginase and evaluation of its enzymatic acrylamide reduction in French fries. *International journal of biological macromolecules*, 92, 232-239.

Sanghvi, G. Bhimani, K. Vaishnav, D. Oza, T. Dave, G. Kunjadia, P. Sheth, N. (2016). Mitigation of acrylamide by L-asparaginase from *Bacillus subtilis* KDPS1 and analysis of degradation products by HPLC and HPTLC. *Springerplus*, 5, 533.

Mahajan, RV. Saran, S. Kameswaran, K. Kumar, V. Saxena, RK. (2012). Efficient production of L-asparaginase from *Bacillus licheniformis* with low-glutaminase activity: optimization, scale up and acrylamide degradation studies. *Bioresource technology*, 125, 11-16.

Ravi, A. & Gurunathan, B. (2018). Acrylamide mitigation in fried kochchi kesel chips using free and immobilized fungal asparaginase. *Food Technology and Biotechnology*, 56(1), 51-57.

Shi, R. Liu, Y. Mu, Q. Jiang, Z. Yang, S. (2017). Biochemical characterization of a novel L-asparaginase from *Paenibacillus barengoltzii* being suitable for acrylamide reduction in potato chips and mooncakes. *International journal of biological macromolecules*, 96, 93-99.

Mohan Kumar, NS, Shimray, CA. Indrani, D. Manonmani, HK. (2014). Reduction of acrylamide formation in sweet bread with L-asparaginase treatment. *Food and Bioprocess Technology*, 7(3), 741-748.

Hedegaard, RV. Granby, K. Frandsen, H. Thygesen, J. Skibsted, LH. (2008). Acrylamide in bread. Effect of prooxidants and antioxidants. *European Food Research and Technology*, 227, 519-525.

Tareke, E. (2003). Identification and origin of potential background carcinogens: Endogenous isoprene and oxiranes, dietary acrylamide (Doctoral dissertation, Department of Environmental Chemistry).

Açar, ÖÇ. Gökmen, V. (2009). Investigation of acrylamide formation on bakery products using a crust-like model. *Molecular nutrition & food research*, 53(12), 1521-1525.

Chen, W. Su, H. Xu, Y. Jin, C. (2017). In vitro gastrointestinal digestion promotes the protective effect of blackberry extract against acrylamide-induced oxidative stress. *Scientific reports*, 7(1), 40514.

Sun, J. Li, M. Zou, F. Bai, S. Jiang, X. Tian, L. Bai, W. (2018). Protection of cyanidin-3-O-glucoside against acrylamide-and glycidamide-induced reproductive toxicity in leydig cells. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 268-274.

Zamani, E. Shokrzadeh, M. Ziar, A. Abedian-Kenari, S. Shaki, F. (2018). Acrylamide attenuated immune tissues' function via induction of apoptosis and oxidative stress: Protection by l-carnitine. *Human & experimental toxicology*, 37(8), 859-869.

Bao, W. Cao, C. Li, S. Bo, L. Zhang, M. Zhao, X. Sun, C. (2017). Metabonomic analysis of quercetin against the toxicity of acrylamide in rat urine. *Food & function*, 8(3), 1204-1214.

Peivasteh-Roudsari, L. Karami, M. Barzegar-Bafrouei, R. Samiee, S. Karami, H. Tajdar-Oranj, B. Mahdavi, V. Alizadeh, AM. Sadighara, P. Conti, GO. Khaneghah, AM. (2024). Toxicity, metabolism, and mitigation strategies of acrylamide: a comprehensive review. *International Journal of Environmental Health Research*, 34(1), 1-29.

Atabati, H. Abouhamzeh, B. Abdollahifar, MA. Javadinia, SS. Bajestani, SG. Atamaleki, A. Raoofi, A. Fakhri, Y. Oliveira, CA. Khaneghah, AM. (2020). The association between high oral intake of acrylamide and risk of breast cancer: an updated systematic

review and meta-analysis. *Trends in Food Science & Technology*, 100, 155-163.

Filippini, T. Halldorsson, TI. Capitão, C. Martins, R. Giannakou, K. Hogervorst, J. Vinceti, M. Åkesson, A. Leander, K. Laguzzi, F. (2022). Dietary acrylamide exposure and risk of site-specific cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Frontiers in nutrition*, 9, 875607.

Zhivagui, M. Ng, AW. Ardin, M. Churchwell, I., Pandey, M. Renard, C. Villar, S. Cahais, V. Robitaille, A. Zavadil, J. (2019). Experimental and pan-cancer genome analyses reveal widespread contribution of acrylamide exposure to carcinogenesis in humans. *Genome research*, 29(4), 521-531.

Ikeda, S. Sobue, T. Kitamura, T. Ishihara, J. Kotemori, A. Zha, L. Liu, R. Sawada, N Iwasaki, M. Tsugane, S. (2021). Dietary acrylamide intake and the risks of renal cell, prostate, and bladder cancers: a Japan public health center-based prospective study. *Nutrients*, 13(3), 780.

Jiang, F. Teng, M. Zhu, YX. Li, YJ. (2020). No association between dietary acrylamide and renal cell carcinoma: an updated meta-analysis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(7), 3071-3077.

Zha, L. Liu, R. Sobue, T. Kitamura, T. Ishihara, J. Kotemori, A. Ikeda, S. Sawada, N. Iwasaki, M. Tsugane, S. (2021). Dietary acrylamide intake and the risk of hematological malignancies: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Nutrients*, 13(2), 590.

Kito, K. Ishihara, J. Kotemori, A. Zha, L. Liu, R. Sawada, N. Iwasaki, M. Sobue, T. Tsugane, S. (2020). Dietary acrylamide intake and the risk of pancreatic cancer: The Japan public health center-based prospective study. *Nutrients*, 12(11), 3584.

Liu, R. Zha, L. Sobue, T. Kitamura, T. Ishihara, J. Kotemori, A. Ikeda, S. Sawada, N. Iwasaki, M. Tsugane, S. (2020). Dietary acrylamide intake and risk of lung cancer: The Japan public health center based prospective study. *Nutrients*, 12(8), 2417.

Kotemori, A. Ishihara, J. Zha, L. Liu, R. Sawada, N. Iwasaki, M. Sobue, T. Tsugane, S. JPHC Study Group. (2018a). Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer science*, 109(3), 843-853.

Kotemori, A. Ishihara, J. Zha, L. Liu, R. Sawada, N. Iwasaki, M. Sobue, T. Tsugane, S. JPHC Study Group. (2018b). Dietary acrylamide intake and the risk of endometrial or ovarian cancers in Japanese women. *Cancer science*, 109(10), 3316-3325.

Alzahrani, HAS. (2011). Protective effect of l-carnitine against acrylamide-induced DNA damage in somatic and germ cells of mice. *Saudi journal of biological sciences*, 18(1), 29-36.

Adani, G. Filippini, T. Wise, LA. Halldorsson, TI. Blaha, L. Vinceti, M. (2020). Dietary intake of acrylamide and risk of breast, endometrial, and ovarian cancers: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 29(6), 1095-1106.

Obón-Santacana, M. Lujan-Barroso, L. Travis, RC. Freisling, H. Ferrari, P. Severi, G. Duell, EJ. (2016). Acrylamide and glycidamide hemoglobin adducts and epithelial ovarian cancer: a

nested case-control study in nonsmoking postmenopausal women from the EPIC cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 25(1), 127-134.

Capuano, E. & Fogliano, V. (2011). Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural (HMF): A review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies. *LWT-food science and technology*, 44(4), 793-810.

Rifai, L. & Saleh, FA. (2020). A review on acrylamide in food: Occurrence, toxicity, and mitigation strategies. *International journal of toxicology*, 39(2), 93-102.

Pan, M. Liu, K. Yang, J. Hong, L. Xie, X. Wang, S. (2020). Review of Research into the Determination of Acrylamide in Foods. *Foods*, 9(4), 524.

Pundir, CS. Yadav, N. Chhillar, AK. (2019). Occurrence, synthesis, toxicity and detection methods for acrylamide determination in processed foods with special reference to biosensors: A review. *Trends in food science & technology*, 85, 211-225.

BÖLÜM IX

Pharmacological Properties And Therapeutic Potential Of Natural Psychedelics

Jale AKGÖL¹

Introduction

Psychedelics are serotonergic hallucinogens, so-called magic mushrooms. Natural psychodeliges such as LSD (d-lysergic acid diethylamide), psilocybin and mescaline are potent psychoactive substances which, unlike narcotics, have no addictive effects and are formed from natural or processed forms of certain plants and vines. They are known to have been used historically for healing, ritual and pleasure purposes and their therapeutic use was proposed in 1956 by Humpptay Osmand.

With the prohibition of psychedelics in the 1970s due to uncontrolled intake for recreational purposes, research has lost momentum. In recent years, with the demonstration of therapeutic efficacy, it has started to attract attention again. Today, it is known

¹ Assist.Prof. Jale Akgöl, Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Medical Pharmacology, , 03030 Afyonkarahisar ORCID ID: 0000-0002-9163-3991 jale.akgol@afsu.edu.tr

that the effects of psychedelic drugs in the brain are agonists or partial agonists at serotonin 5-hydroxytryptamine 2A receptors. For this reason, their therapeutic effects in neuropsychiatric areas such as anxiety, depression, post-traumatic stress disorder have been investigated in the clinic. (Nichols, 2016) The use of hallucinogens among young adults in the past years has increased significantly since 2020, reaching an all-time high of 9% in 2023, compared to 5% in 2016 and 3% in 2011.(NIDA; NIDA. 2022) Among the types of hallucinogens used, LSD, mescaline, psilocybin were determined to be in the first place.

The main aim of this study is to evaluate the usage areas, efficacy, safety and side effect profiles of natural psychedelics with the literature, to determine their therapeutic potential, to provide more in-depth information on the subject and to provide basic information that will help to make decisions on the social acceptance of psychedelics and legal regulations.

Pharmacological Properties of Psychedelic Substances

Psychedelics are classified into three classes of chemical structures: tryptamines, ergolines and phenethylamines. Tryptamines, which include compounds such as psilocybin and DMT, are related to serotonin (5-hydroxytryptamine or 5-HT). Ergolins, such as LSD, are derived from the ergot mushroom. Phenethylamines, characterised by a benzene ring with an amino group, include substances such as 2C-B and mescaline. In addition to classical psychedelics, there are phenethylamines such as MDMA (ecstasy), deliriant such as muscimol and scopolamine, and dissociatives such as salvinorin A, ibogaine, nitrous oxide, PCP and ketamine. Table 1. All these atypical psychedelic drugs constitute subgroups of hallucinogens. (Kelmendi, Kaye, Pittenger, & Kwan, 2022)

Table1: Hallucinogens

Hallucinogens	Examples	Sources	Mechanism of Action
<u>Indolealkylamines</u>	LSD*, LSA** Psilocybin, Psilocin, DMT***	Ergot fungus (LSD), Morning glory seeds (LSA), Psilocybe mushrooms (Psilocybin, Psilocin) Virola tree bark (DMT)	Modulation of Serotonin (5-HT) and Dopamine (D2) receptors
<u>Phenylethylamines</u>	Mescaline, MDA#, MDMA [™] , PMA [¥] , 2-CB, STP, TMA	Peyote cactus (Mescaline), Synthetic sources	Stimulation of Serotonin (5-HT), Dopamine, and Norepinephrine release
<u>Arylcycloalkylamines</u>	PCP [°] Ketamine	Synthetic sources	NMDA Receptor Antagonist - Dissociative Drugs
Cannabinoids	THC [€]	Marijuana, Hash, Hash oil	CB1 and CB2 receptor agonism leading to modulation of neurotransmitter release
Anticholinergics	Atropa belladonna, Jimsonweed (Datura stramonium)	Solanaceae plant family	Muscarinic acetylcholine receptor antagonism
Diterpenes	Salvinorin-A	Salvia divinorum plant	Kappa-opioid receptor agonism

*LSD(d-lysergic acid diethylamide), ** LSA (d-lysergic amide), ***DMT (dimethyltryptamine) #MDA (methylenedioxyamphetamine), [¥] PMA (paramethoxyamphetamine), [°]PCP (phencyclidine), [€]THC (tetrahydrocannabinol)

Psilosibin;(4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine)

Psilocybin and Psilocin is a tryptamine found naturally in psychoactive mushroom species. It is a chemical that can be found in about 200 mushrooms and has been used in religious rituals for years due to its euphoric and hallucinogenic effects. Mushrooms can be used as fresh or dried products. Psilocybin has also been shown to act on many other receptors in the brain, especially 5-HT1A, 5-HT2C, and 5-HT3 receptors. It is agonistic on the serotonergic receptor (5HT2A) and its effect lasts between 2 and 6 hours with differences in fungal species, dose and metabolism. Its metabolites are shown in figure 2. Psilocybin is a prodrug that is rapidly metabolised into its active form, psilocin, primarily by dephosphorylation through alkaline phosphatase and other phosphatases in the liver and gut. Psilocin is then responsible for the psychoactive effects (Watts, Day, Krzanowski, Nutt, & Carhart-Harris, 2017)

Psilocin undergoes further metabolism via two primary pathways:

1. **Conjugation with Glucuronic Acid:** Psilocin is conjugated to form psilocin-O-glucuronide, a water-soluble metabolite that is primarily excreted in urine.
2. **Oxidation:** A minor pathway involves the oxidative deamination of psilocin, resulting in the production of 4-hydroxyindole-3-acetic acid (4-HIAA), which is also excreted in urine.

The half-life of psilocin in the human body is approximately 2 to 3 hours, and its psychoactive effects are typically experienced within 30 to 60 minutes after ingestion. Psilosibin ve psilocin hızla metabolize olur ve çoğunlukla böbrekler aracılığıyla atılır. (Hasler, Bourquin, Brenneisen, Bär, & Vollenweider, 1997)

Psilocybin is a psychoactive compound derived from the compound tryptamine and is synthetically produced by various chemical reactions. In the first step, tryptamine must be converted into a 4-

hydroxyindole derivative; this is achieved by the addition of a hydroxyl group to the indole ring of tryptamine. The molecular structure of psilocybin is then modified by reactions such as acetylation and amination. In these steps, the chemical structure of psilocybin becomes more stable by adding an acetyl group. In the next step, the molecule is made more functional by reduction and modifications with phosphonate derivatives. Finally, by hydrogenation reactions the unsaturated bonds of the molecule are made saturated, which increases the stability of the compound. These chemical processes allow psilocybin to be produced more effectively while retaining its biological and pharmacological properties .(Fricke, Blei, & Hoffmeister, 2017)

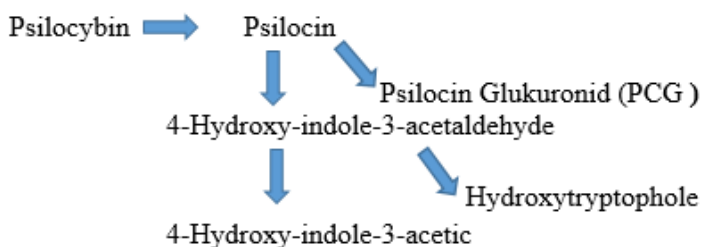


Figure 2: Metabolism of Psilobysin

With psychedelic and hallucinogenic effects, it has been determined that people experience intense emotional changes such as disruption of space-time orientation, illusionary perception changes related to the five senses, the feeling of being in a dream, dissolution of the ego. High doses can cause panic and psychosis. Physical effects can include nausea, confusion and lack of co-ordination, which can be exacerbated when combined with other substances. Bad trip experiences (horrific visualisations) and, in rare cases, death can occur.(Grob et al., 2011)

Although therapeutic efficacy is limited, the results especially in the field of neuropsychiatry have increased the appetite for research on

psilocybin. In another study, it was reported that a single dose of psilocybin clinically improved anxiety and depression in patients given a single dose of psilocybin, while two doses administered at weekly intervals were beneficial in cases of resistant depression. (Lowe et al., 2021; Ross et al., 2016) Psilocybin has been found to be effective in alleviating existential distress, such as a sense of loss of meaning in life, in patients undergoing cancer treatment. In studies at New York University and Johns Hopkins University, psilocybin treatment improved depression and anxiety by 60-80 per cent long-term. This treatment offers a more effective alternative to conventional medication. (Agin-Liebes et al., 2020)

Psilocybin has been studied for its potential therapeutic effects on a variety of conditions, including alcohol, stimulant, cocaine, tobacco, nicotine, opioid, and cannabis addiction, as well as anxiety disorders (PTSD, OCD, and cancer-related anxiety), Alzheimer's disease, dementia, depression (including treatment-resistant and existential forms), chronic pain, suicidality, personality disorders, epilepsy, and emotional dysregulation. It also shows potential in treating problems like demoralisation, social cognitive impairment, and inflammation. (Bogenschutz et al., 2015; Goodwin et al., 2022; Kargbo, 2020; Winkelman, Szabo, & Frecska, 2023)

A double-blind placebo-controlled study by Hasler et al. in 2004 on the safety of different doses of psilocybin indicated that there was no evidence of health hazards. (Hasler, Grimberg, Benz, Huber, & Vollenweider, 2004).

In clinical trials, psilocybin is being investigated as a promising option for anxiety, depression and treatment-resistant illnesses in combination with psychotherapeutic interventions. However, further research is needed to ensure that these effects can be utilised safely and effectively.

LSD (d-lysergic acid diethylamide)

LSD (d-lysergic acid diethylamide) is a psychoactive substance, usually an illegal to use serotonergic compound with the potential to produce hallucinations and changes in perception. High doses are used in modelling of psychosis. It is derived from lysergic acid found in the ergot fungus. It can be found in various forms, including blotter paper, gelatin squares, tablets and liquid. The bioavailability of LSD ranges from 80-100% after oral ingestion. Plasma levels peak approximately 30-60 minutes after the dose and effects may last 6-12 hours. LSD is rapidly metabolised in the liver and the major metabolites are the acidic derivatives 2-oxo-3-hydroxy-LSD. The elimination of LSD usually occurs through urine and the half-life is around 3 hours .(Passie, Halpern, Stichtenoth, Emrich, & Hintzen, 2008)

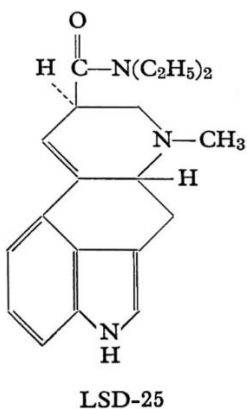


Figure 3 : LSD d-lysergic acid diethylamide

LSD's primary psychological effects are mediated by its action on serotonin (5-HT) receptors in the brain. It works primarily by binding partially agonistically to the 5-HT_{2A} receptor and agonistically to the 5-HT_{1A} receptor. It has a strong effect, resulting in hallucinations, perceptual alterations, and changed mental processes. LSD has also been shown to have impacts on the dopamine and norepinephrine systems. High concentrations of these

medications activate dopamine D₂, Trace Amine Associated receptor 1 (TAAR₁), and 5-HT 2A receptors, affecting the Ventral Tegmental Area.(De Gregorio, Comai, Posa, & Gobbi, 2016)

Although the therapeutic use of LSD has historically been limited, clinical studies in recent years have led to its re-examination as a potential therapeutic tool in the treatment of some psychiatric disorders. In particular, positive effects of LSD have been demonstrated in conditions such as anxiety, depression, post-traumatic stress disorder (PTSD) and alcohol dependence. Research suggests that LSD may enhance neuroplasticity and, when combined with psychotherapy, may be helpful in managing conditions such as treatment-resistant depression. (Schindler, Dave, Smolock, Aloyo, & Harvey, 2012)

From a physiological point of view, LSD is known to be a non-toxic and medically safe substance when taken in standard doses (50-200 µg). In high doses, LSD can produce harmful effects such as psychosis, agitation, severe anxiety and delirium. LSD users may experience severe hallucinations, false perceptions, long-term psychological effects and psychotic disorders. LSD toxicity has been associated with “bad trip” in five fatal cases at normal doses and hyperthermia in one case.(Nichols & Grob, 2018) In a clinical trial conducted in Spain in 2020, 567 patients were given LSD orally and IV in doses ranging from 20 mcg to 800 mcg, and it was observed that it was especially effective in the treatment of alcoholism, and it was determined that the participants were provoked in 2 people with a history of seizures and psychosis, but recovered without complications.(Fuentes, Fonseca, Elices, Farré, & Torrens, 2019). In the study by Li et al., it was emphasised that a dose of 100 mcg LSD had the potential to be used in psychological assisted treatment, but that more research on its use was needed. (Li et al., 2022).

The therapeutic potential of LSD has been an important topic of research in recent years. Clinical studies show that LSD can be effective in the treatment of anxiety, depression, PTSD and even

addiction when combined with psychotherapy. The effects of LSD activate specific serotonin pathways in the brain, leading to an expansion of individuals' conscious experiences and perceptions, which may be useful for psychotherapeutic interventions. (Holze, Gasser, Müller, Dolder, & Liechti, 2023)

Mescaline (3,4,5-trimetoksifenetilamin)

Mescaline's molecular structure is 3,4,5-trimethoxyphenethylamine. The phenethylamine skeleton is a class of biological molecules that are responsible for the majority of mescaline's pharmacological actions. The addition of three methoxy (-OCH₃) groups to the 3,4,5-trimethoxy benzene ring enhances mescaline's lipophilicity and receptor binding characteristics. Mescaline is quickly absorbed from the gastrointestinal tract when taken orally. Passive diffusion rather than carrier-mediated processes dominate the absorption process. Mescaline, a weak base, dissolves more easily in the small intestine's slightly alkaline pH environment. The rate of absorption depends on the gastric emptying time and the concentration of the dose consumed..(Dinis-Oliveira, Pereira, & da Silva, 2019)

Mescaline's poor first-pass metabolism results in an oral bioavailability of 50-60%. Mescaline interacts to plasma proteins at a low rate (20-30%). The volume of distribution is around 3-4 L/kg, showing that mescaline has a poor penetration rate into tissue. Because of its hydrophilic form, its diffusion across cell membranes and passage over the blood-brain barrier are limited; yet, its actions on the serotonergic system generate perceptual changes in the cerebral cortex, particularly in visual and sensory regions. (Shah & Green, 1973) The majority of mescaline metabolism occurs in the liver, however it is fairly limited, with the primary metabolites being 4-Hydroxymescaline and demethylation products, both of which are inactive and non-toxic. Mescaline is primarily excreted through the kidneys, and it can be found in urine unmodified. The elimination rate varies with urine pH. Mescaline can be reabsorbed in an alkaline urine environment, while acidic pH increases excretion. The

elimination half-life is 6–8 hours..(Vamvakopoulou, Narine, Campbell, Dyck, & Nutt, 2023) Figure 4.

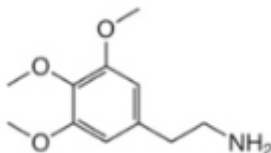


Figure4 : .Mescaline

Humans typically experience acute toxic effects at levels greater than 500 mg. Heart failure or respiratory depression are linked to lethal doses (at the gramme threshold). Serious organ damage is not a result of repeated mescaline use. Chronic usage, however, may exacerbate mental health issues. Use may cause tachycardia, hypertension, vasodilatation, nausea, vomiting, cramping in the stomach, changes in perception, and lightheadedness. (Vezikov & Simpson, 2024)

Mescaline acts mainly on serotonergic (5-HT) and catecholaminergic systems. Agonism of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} and dopaminergic and adrenergic receptors are involved. Mescaline increases euchronal excitability and synaptic plasticity via phospholipase C. (López-Giménez & González-Maeso, 2018)

Because of its insight-gaining benefits, it is being researched as a treatment-supportive tool for bipolar illness, anxiety, post-traumatic stress disorder, and antidepressant action, particularly in cases of alcohol and opiate dependence. Mescaline may promote neuronal repair processes by increasing the release of neurotrophic factors (BDNF, NGF). (Bosch, Halm, & Seifritz, 2022; Johnson, Hendricks, Barrett, & Griffiths, 2019)

Other Natural Psychedelics

The fungus *Amanita muscaria* contains muscimol. It is a GABA-A receptor agonist. It inhibits the central nervous system, which results in sedative and hallucinatory effects. Taken orally, it is quickly absorbed. Usually starting in a few hours, the effects can extend for six to eight hours. In contemporary medicine, it has no recognised therapeutic use. Nonetheless, it has previously been employed in shamanic ceremonies. Its sedative properties may lead to its investigation as a possible tranquillizer..(Johnston, 2014; Rivera-Illanes & Recabarren-Gajardo, 2024)

Plants including *Hyoscyamus niger*, *Datura stramonium*, and *Atropa belladonna* contain scopolamine. Muscarinic acetylcholine receptors are antagonistic to it. Cholinergic signalling in both the central and peripheral nervous systems is suppressed by it. It can be used topically, injected, or taken orally. It quickly passes across the blood-brain barrier, and its effects might linger anywhere from a few hours to several days. Through the application of transdermal patches, motion sickness is prevented.(Doron, Samuel, Karfunkel-Doron, & Tal, 2020; Wang et al., 2023)

The leaves of the *Salvia divinorum* plant contain salvinorin A. It is a strong kappa-opioid receptor agonist. It does not directly relate to the serotonergic system; instead, it acts through a distinct hallucinogenic pathway. It metabolises quickly. The effects of smoking begin 5–10 minutes later and often subside within 30 minutes. In clinical practice, there is no authorised usage. There is continuous research on analgesic and anti-inflammatory qualities as well as addiction treatment.(Coffeen & Pellicer, 2019; Listos, Merska, & Fidecka, 2011)

The Tabernanthe iboga plant is the source of ibogaine. It affects serotonin and dopamine transporters and is an antagonist of NMDA receptors. Additionally, it might boost glial cell-derived neurotrophic factors. Its effects, when taken orally, may extend for 24 to 48 hours after beginning slowly (1-2 hours). Its long-lasting action can be explained by its highly lipophilic structure. Potential therapy modalities for alcohol, nicotine, and opioid dependency are being researched. (Noller, Frampton, & Yazar-Klosinski, 2018)

Conclusion

Psychedelic substances are natural or processed substances derived from cactus, ivy, cereal grains and mushroom species that cause changes in the user's perception, emotion and cognitive functions. Historically known to have been used in religious rituals and to enhance mysticism, these substances are attracting more and more attention due to their potential therapeutic effects, especially in mental health treatments. Psychedelics are not addictive and do not damage the central nervous system like narcotics. However, the safety profiles of psychedelics such as Lysergic Acid Diethylamide (LSD), Psilocybin, etc. are complex and need to be treated with caution. Although they provide significant benefits in clinical practice, particularly for conditions such as post-traumatic stress disorder, depression and anxiety, there are some concerns for both medical and recreational use. For example, uncontrolled use can lead to confusion and exacerbate psychological problems. Overdoses are also an important safety concern.

Furthermore, drug interactions, e.g. with alcohol, are of great importance in terms of their consequences and there is a need for increased research. It is vital that practitioners adhere to ethical principles and guidelines within legal frameworks, adhering to strict training and supervision processes, to prevent harm and maximise their therapeutic potential. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of psychedelics are critical in understanding their therapeutic potential. Due to their low toxicity

profile and neurological effects, these substances may be a promising tool in the development of new therapeutic approaches in the field of psychiatry. However, further clinical research is needed to evaluate the safety and efficacy of their use.

References

Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., . . . Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol*, 34(2), 155-166. doi:10.1177/0269881119897615

Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*, 29(3), 289-299. doi:10.1177/0269881114565144

Bosch, O. G., Halm, S., & Seifritz, E. (2022). Psychedelics in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Int J Bipolar Disord*, 10(1), 18. doi:10.1186/s40345-022-00265-5

Coffeen, U., & Pellicer, F. (2019). Salvia divinorum: from recreational hallucinogenic use to analgesic and anti-inflammatory action. *J Pain Res*, 12, 1069-1076. doi:10.2147/jpr.S188619

De Gregorio, D., Comai, S., Posa, L., & Gobbi, G. (2016). d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *Int J Mol Sci*, 17(11). doi:10.3390/ijms17111953

Dinis-Oliveira, R. J., Pereira, C. L., & da Silva, D. D. (2019). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Peyote and Mescaline: Clinical and Forensic Repercussions. *Curr Mol Pharmacol*, 12(3), 184-194. doi:10.2174/1874467211666181010154139

Doron, O., Samuel, O., Karfunkel-Doron, D., & Tal, D. (2020). Scopolamine Treatment and Adaptation to Airsickness. *Aerosp Med Hum Perform*, 91(4), 313-317. doi:10.3357/amhp.5499.2020

Fricke, J., Blei, F., & Hoffmeister, D. (2017). Enzymatic Synthesis of Psilocybin. *Angew Chem Int Ed Engl*, 56(40), 12352-12355. doi:10.1002/anie.201705489

Fuentes, J. J., Fonseca, F., Elices, M., Farré, M., & Torrens, M. (2019). Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Front Psychiatry*, 10, 943. doi:10.3389/fpsy.2019.00943

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., . . . Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med*, 387(18), 1637-1648. doi:10.1056/NEJMoa2206443

Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71-78. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116

Hasler, F., Bourquin, D., Brenneisen, R., Bär, T., & Vollenweider, F. X. (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv*, 72(3), 175-184. doi:10.1016/s0031-6865(97)00014-9

Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)*, 172(2), 145-156. doi:10.1007/s00213-003-1640-6

Holze, F., Gasser, P., Müller, F., Dolder, P. C., & Liechti, M. E. (2023). Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Biol Psychiatry*, 93(3), 215-223. doi:10.1016/j.biopsych.2022.08.025

Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2019). Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacol Ther*, 197, 83-102. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.11.010

Johnston, G. A. (2014). Muscimol as an ionotropic GABA receptor agonist. *Neurochem Res*, 39(10), 1942-1947. doi:10.1007/s11064-014-1245-y

Kargbo, R. B. (2020). Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm. *ACS Med Chem Lett*, 11(4), 399-402. doi:10.1021/acsmedchemlett.0c00048

Li, H., Zhong, Y., Yang, S., Wang, J., Li, X., Xu, J., . . . Chen, G. (2022). The potential role of lysergic acid diethylamide for psychological assisted therapy: A meta-analysis of randomised controlled trials in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*, 37(3), e2825. doi:10.1002/hup.2825

Listos, J., Merska, A., & Fidecka, S. (2011). Pharmacological activity of salvinorin A, the major component of *Salvia divinorum*. *Pharmacol Rep*, 63(6), 1305-1309. doi:10.1016/s1734-1140(11)70694-6

López-Giménez, J. F., & González-Maeso, J. (2018). Hallucinogens and Serotonin 5-HT(2A) Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Curr Top Behav Neurosci*, 36, 45-73. doi:10.1007/7854_2017_478

Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., . . . Gordon, L. (2021). The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*, 26(10). doi:10.3390/molecules26102948

Nichols, D. E., & Grob, C. S. (2018). Is LSD toxic? *Forensic Sci Int*, 284, 141-145. doi:10.1016/j.forsciint.2018.01.006

Noller, G. E., Frampton, C. M., & Yazar-Klosinski, B. (2018). Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 44(1), 37-46. doi:10.1080/00952990.2017.1310218

Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*, 14(4), 295-314. doi:10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x

Rivera-Illanes, D., & Recabarren-Gajardo, G. (2024). Classics in Chemical Neuroscience: Muscimol. *ACS Chem Neurosci*, 15(18), 3257-3269. doi:10.1021/acscchemneuro.4c00304

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., . . . Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression

in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*, 30(12), 1165-1180. doi:10.1177/0269881116675512

Schindler, E. A., Dave, K. D., Smolock, E. M., Aloyo, V. J., & Harvey, J. A. (2012). Serotonergic and dopaminergic distinctions in the behavioral pharmacology of ($\pm$)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) and lysergic acid diethylamide (LSD). *Pharmacol Biochem Behav*, 101(1), 69-76. doi:10.1016/j.pbb.2011.12.002

Shah, N. S., & Green, C. (1973). Tissue levels of mescaline in mice: Influence of chlorpromazine on repeated administration of mescaline. *European Journal of Pharmacology*, 24(3), 334-340. doi:[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(73\)90159-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(73)90159-3)

Vamvakopoulou, I. A., Narine, K. A. D., Campbell, I., Dyck, J. R. B., & Nutt, D. J. (2023). Mescaline: The forgotten psychedelic. *Neuropharmacology*, 222, 109294. doi:10.1016/j.neuropharm.2022.109294

Vezikov, L. V., & Simpson, M. (2024). Plant Alkaloids Toxicity. In *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Simpson declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

Wang, Q., Zhang, X., Guo, Y. J., Pang, Y. Y., Li, J. J., Zhao, Y. L., . . . Lei, P. (2023). Scopolamine causes delirium-like brain network dysfunction and reversible cognitive impairment without neuronal loss. *Zool Res*, 44(4), 712-724. doi:10.24272/j.issn.2095-8137.2022.473

Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2017). Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 520-564. doi:10.1177/0022167817709585

Winkelman, M. J., Szabo, A., & Frecska, E. (2023). The potential of psychedelics for the treatment of Alzheimer's disease and related dementias. *European Neuropsychopharmacology*, 76, 3-16. doi:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.003>

BÖLÜM X

Representation Of Women In Clinical Studies And Gender On Pharmacological Response

Jale AKGÖL¹

Introduction

The participation of women in clinical trials and the examination of pharmacological differences are of great importance in terms of medical science and ethics. The exclusion of women from clinical trials due to factors such as pregnancy potential, menstrual/menopausal hormonal fluctuations leads to underrepresentation of women in clinical trials and ignoring the gender-specific effects of drugs and treatment protocols. Many differences in muscle mass, fat ratio, gastrointestinal motility and liver metabolising enzymes alter the pharmacological response of the drug. Currently, ‘female gender’ is recognised as a risk factor for clinically significant adverse drug reactions. What is the role of the fact that drug doses are calculated for men in studies with men and that these differences are ignored in these increased rates of adverse

¹ Assist.Prof. Jale Akgöl, Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Medical Pharmacology, , 03030 Afyonkarahisar ORCID ID: 0000-0002-9163-3991 jale.akgol@afsu.edu.tr

drug reactions? This study examines the factors that prevent women from participating in clinical trials and the impact of pharmacological differences on clinical practice.

Gender Specific Pharmacological Differences

Men and women have many biological differences at genetic, pharmacodynamic, anatomical, hormonal and metabolic levels. The effect of all these on pharmacological response is the main topic of Gender Specific Medicine. Basically, it investigates the consequences of denying biological differences in medicine (Ostan et al., 2016) Table 1. An evaluation of 300 new drugs reviewed by the FDA between 1994 and 2000 showed that in 31% of the studies there was a pharmacokinetic (PK) difference of more than 20% between men and women. In fact, although this difference exceeded 40 per cent for 11 drugs, no gender-specific dose recommendations were made on the grounds that it was not clinically significant. This was the case for the sedative-hypnotic drug Zolpidem, for which gender-specific dose adjustments were made after cognitive side effects were observed in women due to standard male dosing In clinical trials of cardiovascular disease, the proportion of female participants to all participants is still below thirty per cent (30%) and only half (1/2) of scientific publications include an analysis by sex in their results .(Karlsson Lind, von Euler, Korkmaz, & Schenck-Gustafsson, 2017)

Gender Specific Pharmacokinetic Difference

Pharmacokinetics analyses how a drug acts in the body. Absorption, distribution, metabolism and excretion levels in women differ from men. Due to hormonal fluctuations in gastric pH, gastrointestinal motility and estrogen, drug absorption rates in women are not the same as in men and are periodic. Women generally have a higher body fat percentage than men. This may cause lipophilic (fat-soluble) drugs to act longer in women. In addition, liver enzyme activities, especially the cytochrome P450 enzyme system, may be affected by hormonal changes in women. For example, estrogen is known to alter the activities of these enzymes. Renal function and glomerular filtration rate may differ in

women compared to men, which may affect the rate at which drugs are excreted from the body.(Bartkowiak-Wieczorek et al., 2015; Franceschi et al., 2000)

Table 1: Biological Differences between Men and Women



Gender Specific Pharmacodynamic Differences

Pharmacodynamics studies how drugs act in the body. Women's hormonal levels can change the sensitivity of the receptors to which drugs bind. For example, the response of women to analgesic drugs may vary depending on the hormonal cycle. Women generally report a higher rate of side effects than men. This may be due to both biological and perceptual differences in the effects of medicines. For example, women are more prone to cardiac side effects such as QT interval prolongation.(Anderson, 2008)

Women secrete less stomach acid than men and have a longer gastrointestinal transit time. This physiological difference causes a significant disadvantage for female patients when using medications

that are pH-dependent and soluble in acidic environments. For example, CYP3A4, which metabolises around half of all medicines, is more active in women and appears to be influenced by oestrogens and progestins. Using sickle contraception makes women more susceptible to medication interactions. Drug absorption vary between male and female patients, as well as across different stages of women's lives. An example of this transition is the role of oestrogen..(Mauvais-Jarvis et al., 2020). Men have larger lungs, wider airways, and a greater lung diffusion capacity than women. This anatomical difference results in differing levels of medication absorption through the respiratory system in male and female individuals.(Prasad, Wollenhaupt-Aguiar, Kidd, de Azevedo Cardoso, & Frey, 2021).

In women, plasma concentrations of beta-blockers are higher than in men, leading to more pronounced reductions in heart rate and blood pressure during exercise.(Courchesne et al., 2024). Women are affected in 2/3 of Torsades des Pointes arrhythmias and being female is an important risk factor leading to increased mortality.(Yasin, Aydemir, Şevik, & Özyalçın, 2019)

When Pharmacovigilance Data are analysed, it has been reported that women are approximately 1.7 times more vulnerable to adverse drug reactions than men.(Ergün & Altıntaş Aykan, 2020)

Female individuals are more likely to experience side effects from ribavirin and peginterferon combination therapy for HCV (Hepatitis C Virus) infection. As a result, female patients undergoing this treatment require more frequent dose modifications than male patients. .(Legato, Johnson, & Manson, 2016)

Genetic variations between men and women may cause changes in enzyme activity, altering drug metabolism. Women's epigenetic modifications may be more pronounced due to hormone effects. These differences must be taken into account in clinical practice in

order to optimise medicine dose and treatment options for each gender.(Zucker & Prendergast, 2020)

Gender Differences at Diagnosis and Treatment Level

One study analysed 28 years of health data from a cohort of 27,542 people, 54% of whom were women, and found that the risk and incidence of cardiovascular disease increased at lower thresholds of systolic blood pressure (SBP) in women compared to men, concluding that the optimal sex-specific SBP for women should be lowered.(Burks, Doede, Showalter, & Keim-Malpass, 2020)

A heart attack in 20% of women has an entirely different course from a heart attack in an elderly guy who leans forwards due to rapid chest pain. Symptoms do not appear immediately and may not appear for several hours. Female patients, unlike male patients, report more widespread symptoms such as nausea. Women present to the hospital significantly later due to abnormal symptoms. The risk of death after a first heart attack may be 70 per cent higher in women than in men, and this difference may be due to sex-related cardiovascular differences.(Çelebi, Parlak, Kahraman, & YASİN, 2020) . Women have fewer quantities of the enzyme alcohol dehydrogenase than men, and their body fluid content differs, resulting in higher blood ethanol levels when the same amount of alcohol is consumed. The relative risk of having cirrhosis is around 2.5 times that of women..(Tan et al., 2023) The research found that female patients were twice as likely as male patients to be misdiagnosed, and women were ten times less likely than men to be explored further when imaging methods identified issues. Furthermore, in a UK study, women's therapy was found to be inadequate when compared to men; women's cardiac risk factors were less documented, less measures were taken, and fewer cardiology consultations were scheduled.(Legato et al., 2016)

The effects of major risk factors for cardiovascular disease are assumed to be the same in both sexes. However, research shows that women are more affected than men by different variables, such as blood glucose levels, and new female-specific risk factors need to be identified. For example, doctors often prescribe the same dose of cardiovascular drugs for men and women, despite the fact that women are twice as likely as men to develop adverse reactions.(Al Meslamani, 2024)

Gender disparities in ischaemic stroke symptoms have significant implications. During a stroke, both men and women typically experience symptoms such as numbness in the face, arm, or leg, loss of strength, confusion, difficulty speaking or seeing, difficulty walking, dizziness, and severe headache; however, women may also experience hiccups, nausea, chest pain, extreme fatigue, shortness of breath, and rapid heartbeat. These differences highlight the importance of tailoring diagnosis and treatment specifically to women. Furthermore, women are more likely to suffer a stroke if they take contraception, are pregnant, or have atrial fibrillation. (Bösch, Angele, & Chaudry, 2018).

This may indicate that female patients have difficulty in accessing both treatment and medication. Gender may cause differences in many areas from the dose of medication to side effects.

Participation of Women in Clinical Research

In rodent animal studies, researchers claim that the menstrual cycle adds too many variables to the experiments due to different hormone releases, that it is an important confounding factor, and that females are already ‘unstudiable’; the effect of many different diseases on the female body is never identified, overlooked, and there is a risk that diseases that are not adequately studied are not adequately treated. According to a paper published by the Ludeman Family Centre for Women's Health Research at the University of Colorado, gender differences lead to underdiagnosis or delayed

diagnosis of more than 700 diseases in women compared to men(Lally, 2009) The representation of women in clinical research has shown significant changes in the historical context. Traditionally, women have been excluded or underrepresented in clinical research for many years. In the early years of the 20th century, most clinical research was conducted on men. Women were often excluded on the basis that hormonal cycles and possible pregnancies could complicate research results. In the 1950s, the drug thalidomide was thought to be safe in pregnancy, but it was found to cause serious birth defects in foetuses. Thalidomide, called a miracle cure for morning sickness, attracted the most interest in 1957 when it was marketed by Grünenthal Pharmaceuticals under the brand name Contergan. Although clinical trials on humans were not conducted as required, side effects rarely occurred in various animal experiments such as rats and rabbits. The drug was promoted as a ‘miracle drug with no side effects’ and was sold as a sedative and sleeping pill that could be bought without a doctor's prescription in about 50 countries around the world. Many pregnant women used it, especially to calm morning sickness, and more than 10 000 disabled babies were born. This crisis has raised concerns about the use of the drug during pregnancy and led to the further exclusion of women in research.(Vargesson & Stephens, 2021)

1977 FDA Directive In 1977, the US Food and Drug Administration (FDA) recommended that women be excluded from early-stage clinical trials due to their fertility potential. This decision severely limited the representation of women in research. In 1993, the National Institutes of Health (NIH) in the USA issued a directive encouraging the participation of women in clinical research. In the same year, the FDA lifted the ban on the exclusion of women from early phase trials. In the 2000s and later, various national and international regulations were implemented to increase women's participation in clinical research and to make gender-based analyses mandatory. (Bierer, Meloney, Ahmed, & White, 2022)

The Baltimore Longitudinal Study of Aging, which is stated to have been initiated in 1958 to examine ‘normal human aging’, is a study that did not include any women in its first 20 years.(High, Alvarez, Champion, Anger, & Handa, 2024)

The Physicians' Health Study, conducted between 1981 and 2007, which concluded that daily aspirin use reduces the risk of heart disease, was conducted on 22,071 men and 0 women. (Page)The 1982 Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), which measured the effect of dietary change and exercise in preventing heart disease, included only 13,000 men in its sample. (Sarma & Scott, 2016) (Yasin et al., 2019)

In the study by Werz and colleagues, MK886 reduced leukotriene levels eight times more effectively in blood samples from women compared to men. Similarly, the drug sulindac sulphide was ineffective in men, but showed a significant effect in women. However, three of the five drugs Werz analysed, including MK886, were found to be ineffective and not approved for use. (Yasin et al., 2019)

Between 1997 and 2000, drugs withdrawn from the market by the US Food and Drug Administration (FDA) had a much higher risk of causing serious complications in women than in men. A 2018 study on the reasons for this revealed a systematic problem caused by the predominance of male participants in clinical and preclinical research. These allegedly well-intentioned protectionist approaches, while intended to protect women from the potential harms of medical experimentation, have in fact had profound negative consequences for equal access to health. (Denby et al., 2020)

Despite reforms in clinical research, the male orientation of preliminary experiments persists. In these studies, where male rats are five times more likely to be used than females, gender awareness has long been ignored. It was only in 2014 that the US National Institute of Health (NIH) took action to recognise this problem and

in 2016 mandated the inclusion of female animals in all funded studies. (Papapetrou, Panoulis, Mourouzis, & Kouzoupis, 2020)

Women-specific health conditions, such as menstruation, dysmenorrhoea, premenstrual syndrome (PMS) and fibromyalgia, are not considered serious enough and research in these areas is under-resourced. Even in conditions such as Premenstrual Dysphoric Disorder, which affects 2-5% of women in the premenopausal period and can lead to serious consequences such as suicidal thoughts, there are significant gaps between research and treatment practices.(Prasad et al., 2021)

Conclusion

Failure to determine effective and safe drug doses for women, higher rates of side effects and toxicity in women as a result of research on men, and neglect of Gender Specific Diseases have consequences. Women's participation rates in clinical research have increased, but there are still problems of representation. Gender-based distinctions are not taken into account in the majority of studies. Women's life stages, e.g. menstruation, pregnancy, and menopause, are not sufficiently analysed

The inclusion of women in clinical trials is crucial for understanding gender-based differences and developing more effective therapeutic strategies. Further investment and work is needed to better understand the unique biological characteristics of women, without compromising ethical guidelines and scientific methodologies. The inclusion of the menstrual cycle, pregnancy and menopause in trials should be recognised as an important step in drug development and women enrolled in clinical trials should be selected to ensure representation of the different periods. It is thought that a gender-based medical approach can emphasise the visibility and fulfilment of the different health needs of male and female patients.

This situation arising from the differences in male and female physiology necessitates the specialisation of the treatment given to female and male patients of the same weight and age.

KAYNAKLAR

Al Meslamani, A. Z. (2024). Adverse drug event reporting among women: uncovering disparities in underserved communities. *Expert Opin Drug Saf*, 23(5), 543-545. doi:10.1080/14740338.2024.2337745

Anderson, G. D. (2008). Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol*, 83, 1-10. doi:10.1016/s0074-7742(08)00001-9

Bartkowiak-Wieczorek, J., Wolski, H., Bogacz, A., Kujawski, R., Ożarowski, M., Majchrzycki, M., & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2015). Gender-specific implications for pharmacology in childbearing age and in postmenopausal women. *Ginekol Pol*, 86(2), 143-149. doi:10.17772/gp/2002

Bierer, B. E., Meloney, L. G., Ahmed, H. R., & White, S. A. (2022). Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Cell Rep Med*, 3(4), 100553. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100553

Burks, A. C., Doede, A., Showalter, S. L., & Keim-Malpass, J. (2020). Perceptions of Clinical Trial Participation Among Women of Varying Health Literacy Levels. *Oncol Nurs Forum*, 47(3), 273-280. doi:10.1188/20.Onf.273-280

Courchesne, M., Manrique, G., Bernier, L., Moussa, L., Cresson, J., Gutzeit, A., . . . Matoori, S. (2024). Gender Differences in Pharmacokinetics: A Perspective on Contrast Agents. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 7(1), 8-17. doi:10.1021/acspsci.3c00116

Çelebi, M. M., Parlak, E., Kahraman, G., & YASİN, Ö. Ü. Y. (2020). “Eşit Ama Aynı Değil”: Cinsiyet Temelli Tıp

Perspektifinden Kardiyovasküler Hastalıklara Bakış. *MN Kardiyoloji*, 27(1), 49-57.

Ergün, Y., & Altıntaş Aykan, D. (2020). Advers İlaç Reaksiyonlarına Yaklaşım. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(2), 97-107. doi:10.17827/aktd.555013

Franceschi, C., Motta, L., Valensin, S., Rapisarda, R., Franzone, A., Berardelli, M., . . . Baggio, G. (2000). Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians (IMUSCE). *Aging (Milano)*, 12(2), 77-84. doi:10.1007/bf03339894

High, R. A., Alvarez, M., Champion, B., Anger, J., & Handa, V. L. (2024). Longitudinal study of cognitive decline among women with and without urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 231(1), 105.e101-105.e108. doi:10.1016/j.ajog.2024.02.305

Karlsson Lind, L., von Euler, M., Korkmaz, S., & Schenck-Gustafsson, K. (2017). Sex differences in drugs: the development of a comprehensive knowledge base to improve gender awareness prescribing. *Biol Sex Differ*, 8(1), 32. doi:10.1186/s13293-017-0155-5

Lally, R. M. (2009). In the moment: women speak about surgical treatment decision making days after a breast cancer diagnosis. *Oncol Nurs Forum*, 36(5), E257-265. doi:10.1188/09.Onf.E257-e265

Legato, M. J., Johnson, P. A., & Manson, J. E. (2016). Consideration of Sex Differences in Medicine to Improve Health Care and Patient Outcomes. *Jama*, 316(18), 1865-1866. doi:10.1001/jama.2016.13995

Mauvais-Jarvis, F., Bairey Merz, N., Barnes, P. J., Brinton, R. D., Carrero, J. J., DeMeo, D. L., . . . Suzuki, A. (2020). Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*, 396(10250), 565-582. doi:10.1016/s0140-6736(20)31561-0

Ostan, R., Monti, D., Guerresi, P., Bussolotto, M., Franceschi, C., & Baggio, G. (2016). Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)*, 130(19), 1711-1725. doi:10.1042/cs20160004

Page, W. Retrieved from <https://phs.bwh.harvard.edu/phs1.htm>

Prasad, D., Wollenhaupt-Aguiar, B., Kidd, K. N., de Azevedo Cardoso, T., & Frey, B. N. (2021). Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*, 30(12), 1693-1707. doi:10.1089/jwh.2021.0185

Sarma, A., & Scott, N. S. (2016). Aspirin Use in Women: Current Perspectives and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep*, 18(12), 74. doi:10.1007/s11883-016-0630-1

Tan, D. J. H., Lim, W. H., Yong, J. N., Ng, C. H., Muthiah, M. D., Tan, E. X., . . . Huang, D. Q. (2023). UNOS Down-Staging Criteria for Liver Transplantation of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of 25 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 21(6), 1475-1484. doi:10.1016/j.cgh.2022.02.018

Vargesson, N., & Stephens, T. (2021). Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf*, 20(12), 1455-1457. doi:10.1080/14740338.2021.1991307

Yasin, Y., Aydemir, E., Şevik, İ., & Özyalçın, E. (2019). Hâlâ Göremediklerimiz: Cinsiyet ve Toplumsal Cinsiyet Temelli Tıp Yaklaşımı. *Turkish Journal Of Public Health*, 17(3), 350-361.

Zucker, I., & Prendergast, B. J. (2020). Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*, 11(1), 32. doi:10.1186/s13293-020-00308-5