

MODERN BİYOLOJİ

GÜNCEL KONULAR VE
DİSİPLİNLERARASI YAKLAŞIMLAR

Editör
ÖZLEM ÖNEN ÇELEBİ
PINAR AKSU KILIÇLE



BİDGE Yayınları

**MODERN BİYOLOJİ: GÜNCEL KONULAR VE
DİSİPLİNLERARASI YAKLAŞIMLAR**

Editör: ÖZLEM ÖNEN ÇELEBİ & PINAR AKSU KILIÇLE

ISBN: 978-625-372-893-9

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 20.12.2025

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



İÇİNDEKİLER

HISTOLOGICAL EFFECTS OF PYRETHROID PESTICIDES ON SOME VERTEBRATES	4
ÖZLEM ÖNEN ÇELEBİ.....	4
PINAR AKSU KILIÇLE	4
ANTİMİKROBİYAL ESANSİYEL YAĞLARIN MİKROKAPSÜLASYONU: KOMPLEKS KOASERVASYON YÖNTEMİ	38
ÜMMÜ GÜLSÜM KOÇ	38
TÜRKİYE ATMOSFERİNDE <i>FRAXINUS</i> POLENLERİNİN DAĞILIMI	71
MUSTAFA KEMAL ALTUNOĞLU	71
NESLİHAN MUTLU	71
NAR'IN (<i>Punica granatum</i> L.) <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> ANTİGENOTOKSİK ETKİLERİ	98
ERHAN ULUMAN	98
BALIKLARDA GENOTOKSİSİTE VE MİKRONÜKLEUS TESTİNİN ÖNEMİ.....	131
PINAR AKSU KILIÇLE	131
ÖZLEM ÖNEN ÇELEBİ.....	131

HISTOLOGICAL EFFECTS OF PYRETHROID PESTICIDES ON SOME VERTEBRATES

ÖZLEM ÖNEN ÇELEBİ¹
PINAR AKSU KILIÇLE²

Introduction

Pesticides are essential tools in contemporary agricultural practices, widely used to manage pest populations and enhance crop productivity. Nevertheless, growing attention is being directed toward their potential environmental and health risks, especially due to their toxic effects on non-target species, including human populations. This paper aims to examine the categorization of pesticides, with particular emphasis on the characteristics and applications of pyrethroid compounds, assess their toxicological impacts on vertebrates, and underscore the significance of investigating the histopathological consequences of pesticide exposure.

¹ Assistant Professor (Dr.), Kafkas University, Science-Art Faculty, Biology Department, Orcid: 0000-0002-9103-1720

² Associate Professor (Dr.), Kafkas University, Science-Art Faculty, Biology Department, Orcid: 0000-0002-3567-5775

Classification of Pesticides

Pesticides are commonly categorized according to their molecular structure and the way they affect target organisms. They are broadly classified into four main types: organochlorines, organophosphates, carbamates, and synthetic pyrethroids. Pyrethroids represent a synthetic class of insecticides developed from natural pyrethrins extracted from chrysanthemum flowers. Unlike older pesticide groups such as organochlorines, which are known for their environmental persistence, pyrethroids exhibit relatively low mammalian toxicity and increased specificity toward target insect species, contributing to their widespread adoption in modern agriculture (Rah & Rustika, 2022; Sanyal & Chakravorty, 2020; Zong et al., 2022).

Chemical Structure and Uses of Pyrethroid Pesticides

Pyrethroid insecticides are generally classified into two categories based on their chemical composition: Type I pyrethroids, which do not possess a cyano group, and Type II pyrethroids, which include this functional group. Type II pyrethroids—such as deltamethrin and cypermethrin—exhibit enhanced chemical stability under diverse environmental conditions when compared to their Type I counterparts (Sanyal & Chakravorty, 2020; Rah & Rustika, 2022). The insecticidal effectiveness of pyrethroids stems from their mechanism of interfering with insect neural activity by delaying the closure of sodium channels. This mode of action underscores their vital role in pest management across a wide range of environments, including both agricultural and residential settings (Huo et al., 2021; Zong et al., 2022).

Pesticide Toxicity in Vertebrate Organisms

The toxicological impact of pesticides is not limited to their intended pest targets; vertebrate species, including humans, are also

at risk. A growing body of research has highlighted the detrimental effects of pyrethroids on mammalian systems, particularly in relation to reproductive and neurobehavioral functions. For example, exposure to these compounds has been associated with hormonal imbalances, such as decreased testosterone levels and compromised reproductive health in male rats (Zhong et al., 2021; Sukharenko & Gasso, 2022).

In addition, numerous studies have linked pesticide exposure to adverse neurodevelopmental outcomes in children. This evidence indicates that the use of such chemicals in both agricultural settings and household environments may pose significant long-term health risks (Lucero & Muñoz-Quezada, 2021; Arcury et al., 2023). The accumulation of pyrethroids within aquatic ecosystems has raised growing environmental concerns. Studies have reported the presence of these residues in fish and in a range of other aquatic organisms, highlighting their widespread distribution and potential ecological impact (Rahman et al., 2021; Chandy, Bhavya, & Sanal Kumar, 2022).

Importance and Need for Research on Histological Effects

Investigating the histological impacts of pesticide exposure is essential for understanding underlying toxicological mechanisms and evaluating the potential long-term effects on different biological systems. Histopathological analyses, which focus on tissue and cellular-level changes, offer valuable insights into the mechanisms through which pesticides induce toxicity. Notably, research has identified pronounced morphological alterations in affected tissues—such as inflammation and apoptosis—that may guide the development of regulatory policies and safety standards for pesticide application in agriculture (El-Fattah et al., 2021; Öz et al., 2024). Moreover, comprehending these histological alterations is crucial for devising strategies aimed at reducing the negative impacts of

pesticides on environmental and human health (Derbalah et al., 2021; Sari, 2022).

In summary, the systematic classification of pyrethroid pesticides, elucidation of their toxicological impacts on vertebrates, and the imperative for thorough histological investigations constitute essential elements in advancing the dialogue surrounding pesticide safety. The effects of these chemicals on biological systems underscore the necessity of harmonizing agricultural productivity with the protection of environmental and public health. As pesticide applications continue to evolve, it is essential for ongoing research to adapt accordingly in order to identify and address the risks linked to synthetic agricultural agents.

Toxicokinetics of Pyrethroids

Understanding the toxicokinetics of pyrethroids—including their absorption, distribution, metabolism, and excretion—is essential for assessing their effects on both target and non-target species. These processes exhibit considerable interspecies variability, revealing diverse metabolic and physiological pathways that contribute to differential susceptibilities to these pesticides.

Absorption Mechanisms

Pyrethroids are predominantly absorbed via dermal, gastrointestinal, and respiratory pathways, with their lipophilicity and molecular weight playing key roles in this process. Due to their high lipid solubility, these compounds can efficiently traverse biological membranes, enhancing dermal absorption, particularly in aquatic and agricultural environments (Akinsanya et al., 2021). In mammals, although the skin serves as a primary protective barrier, specific formulations may facilitate enhanced penetration through interactions with lipids (Stilwell et al., 2024). Research has shown that the efficiency and rate of substance absorption can vary notably

depending on the route of exposure, with dermal uptake proving more effective than oral ingestion in certain species (Mehta et al., 2025).

Distribution

Following absorption, the systemic distribution of pyrethroids differs markedly across species, primarily due to variations in lipid solubility and tissue-specific affinities. Pyrethroids are prone to accumulating in fatty tissues, and their distribution across the body is modulated by metabolic enzymes found in organs like the liver and kidneys (Personne et al., 2021). Studies involving species like the channel catfish have indicated that their inadequate ability to metabolize pyrethroids results in greater tissue accumulation, raising concerns about potential bioaccumulation within aquatic food webs (Maaß et al., 2023). This pattern of selective accumulation suggests a potential ecotoxicological threat to higher trophic level organisms, including humans, through dietary exposure to contaminated aquatic biota (Oliveira, Agostinetto & Siegloch, 2023).

Metabolism and Biotransformation

Pyrethroid metabolism essentially takes place in the liver, where biotransformation occurs through phase I and phase II enzymatic pathways. Phase I metabolism, chiefly catalyzed by cytochrome P450 enzymes, encompasses oxidative and hydrolytic reactions that transform pyrethroids into less toxic derivatives (Li et al., 2025). Specifically, liver enzymes are integral to the metabolic processing of pyrethroids, and distinct gender-related differences in metabolic rates have been reported. These disparities, often more pronounced in females, are attributed to hormonal regulation of enzyme expression (de Alba-González, González-Caballero & Tarazona, 2023).

Furthermore, some research indicates that co-exposure to other pesticides may interfere with the metabolic pathways of pyrethroids, potentially leading to synergistic inhibition and increased toxic effects (Cao et al., 2021). Metabolic capacity varies notably across species; for example, *Anopheles* mosquitoes exhibit adaptive mechanisms involving altered expression of detoxification enzyme genes, a key factor in their development of resistance to pyrethroids (Chabi et al., 2024).

Excretion Routes

Pyrethroid metabolites are predominantly eliminated via urinary excretion, while fecal and biliary routes contribute to a lesser extent. The efficiency of their excretion is largely influenced by the metabolites' polarity, with highly polar compounds being cleared from the body more readily (Ingham, Brown & Ranson, 2020). In both humans and animals, the swift elimination of metabolites through urine reflects an efficient clearance mechanism, which helps reduce the risk of systemic toxicity (Khan & Murphy, 2021). Nevertheless, species exhibiting slower metabolite elimination—such as some fish—remain at risk of bioaccumulation, potentially leading to prolonged toxic retention and subsequent transmission through trophic levels (Cabrera et al., 2021). A comprehensive understanding of excretion patterns is essential for evaluating the long-term ecological and human health implications of continued pyrethroid application.

To conclude, the toxicokinetic profile of pyrethroids involves intricate mechanisms including absorption, distribution, metabolism, and excretion. Accounting for species-specific differences and environmental influences within these processes is crucial for formulating effective safety standards and reducing ecological harm. Ongoing research into their pharmacokinetic

behavior will support more accurate risk evaluations and inform the development of robust regulatory policies.

Histopathological Results of Pyrethroid Exposure

Exposure to pyrethroid pesticides has become a major public health concern because of their potential to induce histopathological changes across a range of organisms, including humans. This section examines the primary exposure pathways, the histological effects that vary according to dose and exposure duration, and the distinctions between acute and chronic exposure to pyrethroids.

Routes of Exposure (Oral, Dermal, Inhalation)

Pyrethroids may enter the body via several exposure routes, including ingestion, skin contact, and inhalation. Among these, dermal absorption represents a particularly significant pathway, as the widespread domestic application of pyrethroids for pest management frequently results in direct skin contact. Studies have demonstrated that certain compounds, notably deltamethrin, can efficiently permeate the skin barrier, leading to toxic outcomes such as neurotoxicity and inflammatory responses within epithelial tissues (Kim et al., 2021). For example, research has shown that dermal contact with deltamethrin can cause marked histopathological alterations in the liver and brain of exposed organisms, suggesting systemic toxic effects associated with disrupted detoxification processes (Hong et al., 2020).

Oral exposure represents another major pathway, typically arising from the consumption of contaminated food or water, which can lead to gastrointestinal lesions characterized by inflammation and necrotic damage (Ali et al., 2022). Although less frequent in domestic environments, inhalation represents a notable exposure route in occupational settings where pyrethroids are dispersed as aerosols. Inhalation exposure has been associated with respiratory

disorders and work-related asthma, supported by case studies reporting asthma development in professional pest control workers following prolonged pyrethroid contact (Alexandri & Spaeth, 2020).

Dose - and Duration - Dependent Histological Changes

The histopathological consequences of pyrethroid exposure are largely dependent on both dosage and exposure duration. Experimental evidence from animal models suggests that elevated doses are associated with more extensive tissue injury. Comparative studies have shown that even sub-lethal concentrations of pyrethroids can disrupt normal cellular functions. These disruptions often lead to oxidative stress and the induction of apoptosis, particularly in neuronal tissues. Moreover, rat studies have shown that higher levels of pyrethroid exposure are associated with elevated markers of oxidative stress. This increase reflects a clear dose-dependent rise in lipid peroxidation within brain tissues (Hong et al., 2020; Atere et al., 2021). Comparable/parallel evidence of oxidative toxicity has also been documented in fish exposed to oxidative disinfectants such as sodium hypochlorite. Acute exposure to this compound has been shown to produce dose-dependent tissue damage and marked genotoxic effects (Aksu et al., 2008).

Furthermore, extended exposure appears to intensify these histological alterations. Prolonged exposure to pyrethroids has been linked to cumulative biological effects. Over time, these effects can drive adaptive cellular changes that further interfere with normal physiological processes. Studies in prairie voles have shown that developmental exposure to pyrethroids disrupts folate metabolism. This disruption appears to exacerbate neurodevelopmental impairments. It is also linked to histopathological changes, including reduced neural integrity and the activation of neuroinflammatory pathways (Nguyen et al., 2023; Saferin et al., 2024). These results

highlight that the degree and exposure period to pyrethroids critically influence the progression of histological damage.

Comparison of Acute and Chronic Exposure

Short-term exposure to pyrethroids is often characterized by immediate neurobehavioral symptoms—such as seizures and impaired motor coordination—along with distinct histological alterations, including neuronal degeneration and cytotoxic edema in brain regions (Naveen et al., 2022). Examination of brain tissues after acute high-dose exposure showed significant necrotic damage in the cortex and hippocampus, suggesting strong neurotoxic outcomes (Hong et al., 2020; Ravula & Yenugu, 2022).

By contrast, prolonged exposure is associated with more gradual yet pervasive consequences. Evidence indicates that long-term exposure can lead to persistent modifications in neuronal architecture, such as enduring decreases in dendritic complexity and impairments in synaptic plasticity, which collectively shape subsequent cognitive and behavioral functioning (Kim, Hong & Choi, 2021; Curtis et al., 2023). For example, investigations of maternal and fetal tissue distribution have demonstrated that sustained exposure induces alterations in both neural architecture and behavioral profiles of offspring, implying potential transgenerational consequences arising from extended pyrethroid toxicity (Elser et al., 2022).

Moreover, accumulating research indicates that prolonged exposure can induce toxicity across multiple physiological systems, impairing not only neural function but also eliciting immune dysregulation and disturbances in metabolic processes, as demonstrated in investigations of immune responses and oxidative balance following repeated pyrethroid administration (Kouassi et al.,

2020; Atere et al., 2021). Such inflammatory reactions may further intensify the associated histopathological alterations.

In conclusion, the evaluation of histopathological findings associated with pyrethroid exposure provides essential insight into the mechanisms driving their toxicity, underscoring how both the exposure route and its duration critically shape the risk profile of these extensively utilized pesticides.

Organ and Tissue-Based Histological Effects of Pyrethroid Exposure

Liver (Hepatotoxicity) in Pyrethroid Exposure

Pyrethroid exposure has been associated with marked hepatotoxicity, reflected in a range of histopathological disturbances. Evidence suggests that these compounds precipitate hepatocellular degeneration, with liver cells showing clear indicators of stress and structural compromise. Such alterations are frequently accompanied by inflammatory cell infiltration, further disrupting normal hepatic organization. Additionally, the occurrence of necrotic foci within the liver parenchyma is commonly reported, supporting the view that oxidative stress—driven by elevated reactive oxygen species (ROS)—is a central mechanism underlying pyrethroid-induced liver damage (Al-Omar et al., 2020).

Furthermore, pronounced sinusoidal alterations are evident in the histopathological assessment of livers exposed to pyrethroids. Such alterations may disrupt intrahepatic blood flow, thereby intensifying the toxicological impact on hepatic tissue. The presence of inflammatory cell infiltration further characterizes the liver pathology, as the marked accumulation of immune cells—particularly in regions of cellular injury—reflects the inflammatory responses triggered by pyrethroid exposure (Al-Omar et al., 2020).

Kidney (Nephrotoxicity) in Pyrethroid Exposure

Exposure to pyrethroids has been associated with notable nephrotoxic outcomes, predominantly reflected in injuries affecting both the glomeruli and renal tubules. Histopathological evaluations indicate glomerular alterations, including mesangial expansion and the development of glomerulosclerosis, which collectively point to compromised filtration function intensified by oxidative stress (Zain & Aitte, 2022). Subsequent tubular impairment is frequently observed, marked by tubular atrophy and functional decline, serving as key indicators of pyrethroid-induced nephrotoxicity in experimental models (Zain & Aitte, 2022).

Histopathological evaluations of renal tissue following pyrethroid exposure often demonstrate a marked infiltration of inflammatory cells, which contributes to progressive tubular degeneration and necrosis (Zain & Aitte, 2022). Notably, increased concentrations of renal injury biomarkers—including NGAL and KIM-1—correlate with the structural alterations observed in the kidneys after such exposure. These biomarkers not only reflect the severity of tissue damage but also highlight the activation of apoptotic pathways that culminate in irreversible loss of tubular epithelial cells (Dursun et al., 2018).

Brain and Nervous System (Neurotoxicity) in Pyrethroid Exposure

Pyrethroid exposure has been demonstrated to adversely influence neuronal integrity within the central nervous system. Marked neuronal loss and degeneration have been documented, largely associated with oxidative stress-driven damage and excitotoxic mechanisms (Al-Omar et al., 2020). Increased ROS levels in neural tissue are known to disrupt mitochondrial function,

thereby amplifying neuronal death and facilitating the progression of neurodegenerative alterations (Al-Omar et al., 2020).

Additionally, glial cells demonstrate pronounced reactivity following pyrethroid exposure, exhibiting both heightened activation and inflammatory responses. This glial activation reflects an underlying reaction to neuronal injury and intensifies neuroinflammatory pathways that may contribute to long-term neurodegenerative outcomes. The reactive state of glial populations plays a pivotal role in mediating the neurotoxic consequences attributed to pyrethroid exposure (Al-Omar et al., 2020).

Gonads in Pyrethroid Exposure (Effects on the Reproductive System)

Pyrethroids have been associated with notable reproductive toxicity, particularly manifesting as testicular atrophy and disruptions in oocyte maturation. Histopathological examinations commonly reveal vacuolation and degenerative alterations within the seminiferous tubules, reflecting impaired spermatogenic activity and suggesting possible consequences for male fertility (Kalkan et al., 2024). The observed testicular atrophy is further linked to disturbances in hormonal regulation, which may negatively influence overall reproductive function.

Likewise, research indicates that pyrethroid exposure can hinder oocyte maturation, resulting in developmental abnormalities within female gametes. Such disruptions have the potential to markedly reduce reproductive capacity, emphasizing the necessity of investigating gonadal integrity in the context of pyrethroid-related toxicity (Kalkan et al., 2024).

Spleen and Immune System Tissues in Pyrethroid Exposure

Histological investigations have also highlighted the impact of pyrethroids on immune-associated organs, particularly the spleen. Observed inflammatory alterations include lymphoid tissue degeneration and impairments in immune cell proliferation. These structural and functional disruptions may compromise overall immune competence, increasing vulnerability to infections and other immunological disorders (Al-Omar et al., 2020).

Pyrethroid exposure commonly induces distinct alterations in splenic architecture, including atrophy of lymphoid follicles and an expansion of the red pulp region. These modifications indicate a transition toward a pro-inflammatory immunological profile while simultaneously undermining effective immune function (Al-Omar et al., 2020). Such a shift may markedly affect the organism's capacity to combat pathogens, thereby influencing overall health and physiological resilience.

Histochemical and Immunohistochemical Findings in Pyrethroid Exposure

Oxidative Stress Markers in Pyrethroid Exposure

Pyrethroid insecticides have been widely examined for their capacity to induce oxidative stress across multiple biological systems. Research in rodent models demonstrates that pyrethroid exposure elevates reactive oxygen species (ROS) levels and alters the activity of key antioxidant enzymes, underscoring the potential for oxidative injury in affected tissues (Al-Omar et al., 2020; Zhang et al., 2021). Notably, oxidative stress induction in organs such as the brain has been associated with pronounced histopathological alterations, including cellular necrosis and structural degeneration (Al-Omar et al., 2020). Additionally, increased oxidative stress markers have been linked to adverse reproductive outcomes,

suggesting that pyrethroids may impair physiological functions through oxidative pathways (Meeker, Barr & Hauser, 2008).

Apoptosis and Necrosis Markers in Pyrethroid Exposure

Histochemical analyses have demonstrated that pyrethroid exposure markedly influences apoptotic and necrotic signaling pathways across multiple tissues. Exposure to permethrin and related compounds has been associated with elevated expression of pro-apoptotic markers, accompanied by insufficient levels of anti-apoptotic proteins, thereby creating a cellular milieu that favors necrotic outcomes (Hossain et al., 2016). Evidence also suggests that these molecular alterations contribute to the neurodegenerative effects linked to chronic pyrethroid exposure, including heightened microglial activation and subsequent neuroinflammatory responses (Hossain, Liu & Richardson, 2016). Moreover, disruptions in apoptotic signaling cascades—characterized by increased caspase activity and pro-inflammatory cytokine production—have been implicated in driving both apoptotic and necrotic cell death within affected tissues (Grosman, 2007).

Expression of Inflammatory Cytokines in Pyrethroid Exposure

Within the framework of inflammatory responses, numerous studies have reported that pyrethroid exposure leads to the heightened expression of pro-inflammatory cytokines. In particular, increased concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and various interleukins indicate a pronounced inflammatory reaction capable of contributing to both systemic and tissue-specific damage (Hossain, Liu & Richardson, 2016). The activation of microglia following pyrethroid exposure is especially significant, as these central nervous system immune cells release a range of cytokines that intensify neuroinflammation and may help explain the neurobehavioral impairments documented in children exposed to

such pesticides (Oulhote & Bouchard, 2013). This cytokine-mediated inflammatory profile has been associated with heightened cognitive and developmental risk, suggesting that inflammatory pathways play a crucial role in pyrethroid-induced neurotoxicity (Wagner-Schuman et al., 2015).

In summary, the evidence presented underscores the complex biological effects of pyrethroid exposure, as demonstrated through histochemical and immunohistochemical evaluations. These findings highlight the central roles of oxidative stress, apoptotic signaling, and inflammatory cytokine activity in driving the toxic responses associated with pyrethroid compounds.

Interspecies Susceptibility to Pyrethroid Exposure: Model Organism Comparisons

Mouse and Rat Models

Mouse and rat models serve as essential systems for examining interspecies susceptibility to pyrethroid exposure, owing to their biological relevance and the wealth of existing toxicological data. Studies in murine models indicate that pyrethroid exposure induces neurotoxic effects, providing valuable insights into its impact on mammalian physiology. Prolonged exposure has been associated with neurobehavioral impairments, including deficits in motor coordination and cognitive function, particularly in strains known for heightened sensitivity to environmental toxicants (Agrawal, Lee & Gong, 2024).

Fish (e.g., *Danio rerio*) Models

Teleost fish models, especially zebrafish (*Danio rerio*), have become highly valuable for evaluating chemical toxicity due to their embryonic transparency, rapid developmental cycles, and significant genetic similarity to humans. Zebrafish have been widely employed

to assess environmental pollutants, including pyrethroids, using behavioral and developmental endpoints. Histopathological analyses reveal that exposure to certain pyrethroid compounds can induce renal and hepatic damage, indicating toxicity pathways that are comparable to those observed in mammalian systems (Borges et al., 2019; Chelcea et al., 2022). Furthermore, the capacity of zebrafish to bioaccumulate these compounds underscores their utility in environmental biomonitoring studies (Lu et al., 2020).

Bird and Amphibian Models

Investigations into the sensitivity of avian and amphibian species to pyrethroid exposure reveal both distinct susceptibilities and parallels with mammalian models. In birds, particularly songbirds, exposure to environmental contaminants such as pyrethroids can disrupt endocrine regulation, thereby compromising reproductive and developmental outcomes. Research further indicates that pyrethroid exposure elicits oxidative stress in avian species, consistent with observations reported in mammalian studies (Ottinger & Dean, 2011; Marlatt et al., 2022).

Amphibians, such as the African clawed frog (*Xenopus laevis*), are highly susceptible to environmental stressors and chemical pollutants due to their permeable integument and complex ontogeny. Pyrethroid toxicity in amphibians has been shown to impair development and cause elevated larval mortality, paralleling effects observed in mammalian embryonic models (Wozniak et al., 2020; Virk, Trujillo-Provencio & Serrano, 2024). These findings underscore a shared vulnerability across vertebrate species, highlighting the importance of comparative approaches for evaluating the ecological risks associated with chemical contaminants.

A cross-species synthesis reveals that, despite differences in susceptibility and mechanisms of action following pyrethroid exposure, these model organisms collectively contribute to a deeper understanding of toxic effects. Integrating findings from mammalian systems, teleosts such as zebrafish, and various avian and amphibian models establishes a comprehensive framework for anticipating the ecological consequences of pyrethroid contamination on biodiversity (DeMicco et al., 2010; Shwamyil, Danjuma & Chundusu, 2020; Marlatt et al., 2022).

Reversibility and Tissue Repair in Pyrethroid Exposure

Tissue Healing After Cessation of Exposure

Exposure to pyrethroids, synthetic insecticides structurally derived from natural pyrethrins, has been associated with toxicity in multiple organs, particularly those involved in metabolism and detoxification. Evidence indicates that, following the cessation of exposure, tissues may undergo recovery, supported by both the biochemical milieu and protective factors. Pyrethroids can impair cellular function and trigger oxidative stress, resulting in organ injury; however, endogenous repair mechanisms, along with antioxidant supplementation, can facilitate the restoration of tissue integrity.

Evidence suggests that antioxidants, including ascorbic acid and α -tocopherol, can significantly mitigate pyrethroid-induced tissue damage. Al-Omar et al. (2020) demonstrated that supplementation with these antioxidants during pyrethroid exposure reduces oxidative stress and supports recovery in organs such as the liver, brain, and kidneys. Their protective effects are attributed to free radical scavenging and the enhancement of the tissue redox balance. As oxidative stress diminishes, the capacity for tissue repair

and regeneration is improved, facilitating more effective recovery following exposure.

The rate and extent of recovery following pyrethroid exposure appear to be influenced by both the intensity and duration of prior exposure (Akhigbe et al., 2024). Prolonged or repeated exposure can induce persistent modifications in metabolic pathways and may lead to the development of long-term resistance in various organisms (Cecere et al., 2024). In the context of human health, Hodoşan et al. (2023) emphasize the importance of addressing both acute and chronic physiological effects of pyrethroid exposure, underscoring the need for comprehensive post-exposure health evaluations.

Effects of Antioxidants and Protective Agents

Antioxidant supplementation has been shown to support recovery from pyrethroid-induced organ toxicity. Findings by Al-Omar et al. highlight the protective functions of ascorbic acid and α -tocopherol in mitigating oxidative stress triggered by pyrethroid exposure. Their results indicate that these antioxidants limit cellular injury by neutralizing reactive oxygen species generated in response to pyrethroids (Al-Omar et al., 2020). This is particularly relevant given that oxidative stress drives inflammatory processes and apoptosis, both of which impede efficient tissue repair.

In addition, various micronutrients have been investigated for their antioxidant potential and their contributions to cellular repair processes. Essential minerals such as zinc and magnesium play key roles in the synthesis of protective enzymes, including glutathione peroxidase, which helps counteract oxidative injury induced by pesticide exposure (Medithi et al., 2022). By enhancing the activity of antioxidant enzymes, these micronutrients support the

restoration of redox balance and facilitate tissue recovery following the cessation of pyrethroid exposure (Medithi et al., 2022).

The role of oxidative stress in key pathways required for tissue repair highlights the necessity of maintaining adequate antioxidant levels to support cellular proliferation and regeneration. Numerous studies have confirmed a positive association between antioxidant status and enhanced tissue recovery following oxidative injury (Hodoşan et al., 2023; Akhigbe et al., 2024). Consequently, therapeutic approaches that both reduce pyrethroid exposure and bolster the body's antioxidant defenses may substantially improve healing outcomes after insecticide-induced tissue damage.

In conclusion, although pyrethroid toxicity poses substantial threats to cellular and tissue integrity, the body retains a considerable ability to recover, particularly when antioxidant systems are engaged to support repair processes. Strategies that simultaneously reduce exposure and strengthen endogenous antioxidant defenses can create conditions conducive to effective tissue regeneration and improved overall health.

Pyrethroid Exposure - Conclusion and Evaluation

Summary of General Findings

The growing body of literature consistently demonstrates that, despite their widespread use in pest management and comparatively lower toxicity to non-target species, pyrethroid insecticides present notable health risks to humans. Numerous studies have shown that both maternal and prenatal exposure to these compounds are associated with developmental disturbances in offspring. Zhang et al. reported that pyrethroids can compromise male reproductive health and reduce fertility, with occupationally exposed individuals exhibiting decreased fecundability (Zhang et al., 2021). Complementary findings by Ma et al. indicate a rising

prevalence of gestational diabetes among women exposed to pyrethroids, suggesting disruptions in glucose regulation mediated through increased insulin resistance (Ma et al., 2024). Neurodevelopmental consequences have also been documented, as early-life exposure has been linked to cognitive impairments and behavioral disorders, including ADHD, highlighting a strong association between pyrethroid exposure and adverse developmental outcomes in children (Quirós-Alcalá, Mehta & Eskenazi, 2014; Wagner-Schuman et al., 2015).

Interpretation of Effects on Human Health

The evidence emerging from these studies raises substantial concern regarding the potential health consequences of pyrethroid exposure, particularly for vulnerable groups such as pregnant women, infants, and children. Quirós-Alcalá et al. identified a notable association between pyrethroid exposure and the occurrence of learning disabilities, reinforcing apprehensions about cognitive impairments in exposed children (Quirós-Alcalá, Mehta & Eskenazi, 2014). Beyond reproductive and neurocognitive effects, additional research has suggested links between elevated pyrethroid exposure and endocrine disruption, as well as an increased risk of childhood acute lymphocytic leukemia (Ding et al., 2012; Furlong et al., 2017). Moreover, specific gestational windows appear especially critical, as the placenta plays a mediating role in shaping developmental outcomes related to pyrethroid exposure, with effects varying depending on the timing during pregnancy (Wang et al., 2024).

Recommendations for Future Studies

Advancing our understanding of the health impacts of pyrethroid exposure necessitates the implementation of additional longitudinal and multi-generational studies that consider different life stages, exposure durations, and pyrethroid types. Current

approaches, particularly those measuring pyrethroid metabolites in biological matrices, require refinement to minimize exposure misclassification and enhance the reliability of associations with health outcomes (Richardson et al., 2015; Li et al., 2018). Future research should also emphasize the inclusion of diverse populations to ensure the generalizability of findings across varying socio-economic and demographic contexts. Furthermore, elucidating the underlying biological mechanisms that mediate pyrethroid-related health effects will be essential for informing robust risk assessments and guiding public health strategies aimed at reducing exposure, especially in occupational environments (Mallick et al., 2020).

References

Agrawal, I., Lee, A., & Gong, Z. (2024). Identifying universal fish biomarker genes in response to pcb126 exposure by comparative transcriptomic analyses. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(8), 7862-7876. <https://doi.org/10.3390/cimb46080466>

Akhigbe, R., Oyedokun, P., Akhigbe, T., Adenike, S., Oladipo, A., & Hughes, J. (2024). Does pyrethroid exposure lower human semen quality? a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Toxicology*, 6, 1395010. <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1395010>

Akinsanya, B., Isibor, P. O., Olaleru, F., Abayomi, A., Akeredolu, E., Ohazulike, M. I., & Saliu, J. K. (2021). Bioaccumulation of pyrethroid in parasite *Wenyonia acuminata* (Cestoda: Caryophyllaeidae) and host fish *Synodontis clarias* (Linnaeus, 1758) from Lekki Lagoon, Lagos Nigeria. *Brazilian Journal of Biology*, 81(3), 822-834. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.236427>

Aksu, P., Gül, S., Özkan, O., Nur, G., & Kaya, T. O. (2008). Evaluation of the acute toxicity and genotoxicity of NaOCl on blackbrow bleak (*Acanthalburnus microlepis* De Filippi, 1863). *Fresenius Environmental Bulletin*, 17(3), 298-302.

Alexandri, M. and Spaeth, K. (2020). Nontransient third-degree heart block and persistent respiratory findings as sequelae of acute occupational exposure to pyrethroids insecticide. *American Journal of Industrial Medicine*, 63(7), 644-648. <https://doi.org/10.1002/ajim.23111>

Ali, R., Patel, A., Owolabi, M., Bengart, R., Klein, E., & Sugnanam, V. (2022). A rare case of pyrethroid poisoning presenting as auditory hallucination. *Journal of Medical Cases*, 13(2), 76-79. <https://doi.org/10.14740/jmc3878>

Al-Omar, M. S., Naz, M., Mohammed, S. A. A., Mansha, M., Ansari, M. N., Rehman, N. U., Kamal, M., Mohammed, H. A., Yusuf, M., Hamad, A. M., Akhtar, N., & Khan, R. (2020). Pyrethroid-induced organ toxicity and anti-oxidant-supplemented amelioration of toxicity and organ damage: the protective roles of ascorbic acid and α -tocopherol. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6177. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176177>

Arcury, T. A., Chen, H., Quandt, S. A., Talton, J. W., Anderson, K. A., Scott, R. P., Summers, P., & Laurienti, P. J. (2023). Pesticide exposure among latinx children in rural farmworker and urban non-farmworker communities: associations with locality and season. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(9), 5647. <https://doi.org/10.3390/ijerph20095647>

Atere, A., Moronkeji, A., Moronkeji, A., & Osadolor, H. (2021). Serum levels of inflammatory biomarkers, glycaemic control indices and leptin receptors expression in adult male wistar rats exposed to pyrethroids. *Journal of Cellular Biotechnology*, 7(1), 41-55. <https://doi.org/10.3233/jcb-210034>

Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>

Borges, R.S., Matias Pereira, A.C., Souza, G.C., & Carvalho, J.C. (2019). Histopathology of Zebrafish (*Danio rerio*) in Nonclinical Toxicological Studies of New Drugs. *Zebrafish in Biomedical Research*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88639>

Cabrera, J., Marcoval, M., Díaz-Jaramillo, M., & González, M. (2021). Single and combined effects of cypermethrin and uvr pre-exposure in the microalgae *Phaeodactylum tricornutum*. *Archives of*

Environmental Contamination and Toxicology, 81(3), 507-516.
<https://doi.org/10.1007/s00244-021-00889-1>

Cao, Y., Navarro, A., Perrella, L., & Cedergreen, N. (2021). Can organophosphates and carbamates cause synergisms by inhibiting esterases responsible for biotransformation of pyrethroids? *Environmental Science & Technology*, 55(3), 1585-1593. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c04493>

Cecere, M. C., Gaspe, M. S., Macchiaverna, N. P., Enriquez, G. F., Alvedro, A., Laiño, M. A., Alvarado-Otegui, J.A., Cardinal, M., V. & Gürtler, R. E. (2024). Slow recovery rates and spatial aggregation of triatoma infestans populations in an area with high pyrethroid resistance in the argentine chaco. *Parasites & Vectors*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06366-7>

Chabi, J., Edi, C. V. A., Kouassi, B. L., Gbalegba, C. N. G., Kouassi, A. E., Kouame, J. K. I., Kadio, Y. K. A., Yokoly, F. N., Golou, L. B., Gouaméné, J., Assamoi, J. B., Tia, E., Yapo, R. M., Konan, L. Y., N'Tamon, R. N., Koffi, A. A., Tanoh, A. M., Ging-Cissé, N., Zinzindohoué, P., Kouadio, B., Yepassis-Zembrou, P. L., Irish, S. R., Flatley, C. & Kirby, M. (2024). Level of involvement of four selected cytochrome p450s (cyps) in pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* (s.s.) and *Anopheles coluzzii* across côte d'ivoire. *Current Research in Parasitology and Vector-Borne Diseases*, 6, 100223. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2024.100223>

Chandy, J., Bhavya, L.R., & Sanal Kumar, M.G. (2022). Toxicity bioassay and bioaccumulation studies of lambda cyhalothrin on various tissues of *Channa striatus* (Bloch, 1793). *International Journal of Zoological Investigations*, 08(02), 459-463. <https://doi.org/10.33745/ijzi.2022.v08i02.056>

Chelcea, I., Örn, S., Hamers, T., Koekkoek, J., Legradi, J., Vogs, C. & Andersson, P. (2022). Physiologically based

toxicokinetic modeling of bisphenols in zebrafish (*Danio rerio*) accounting for variations in metabolic rates, brain distribution, and liver accumulation. *Environmental Science & Technology*, 56(14), 10216-10228. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c01292>

Curtis, M., Dhamsania, R., Branco, R., Guo, J., Creeden, J., Neifer, K. L., Black, C. A., Winokur, E. J., Andari, E., Dias, B. G., Liu, R. C., Gourley, S. L., Miller, G. W. & Burkett, J. (2023). Developmental pyrethroid exposure causes a neurodevelopmental disorder phenotype in mice. *Pnas Nexus*, 2(4). <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad085>

de Alba-Gonzalez, M., González-Caballero, M. C., & Tarazona, J. V. (2023). Applicability of food monitoring data for assessing relative exposure contributions of pyrethroids in retrospective human biomonitoring risk estimations. *Toxics*, 12(1), 24.

DeMicco, A., Cooper, K.R., Richardson, J.R., & White, L.A. (2010). Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides in zebrafish embryos. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 113(1), 177–186. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp258>

Derbalah, A., Massoud, A., El-Mehasseb, I., Allah, M., Ahmed, M., Albrakati, A. & Elmahallawy, E. (2021). Microbial detoxification of dimethoate and methomyl residues in aqueous media. *Water*, 13(8), 1117. <https://doi.org/10.3390/w13081117>

Ding, G., Shi, R., Gao, Y., Zhang, Y., Kamijima, M., Sakai, K., Wang, G., Feng, C. & Tian, Y. (2012). Pyrethroid pesticide exposure and risk of childhood acute lymphocytic leukemia in shanghai. *Environmental Science & Technology*, 46(24), 13480-13487. <https://doi.org/10.1021/es303362a>

Dursun, M., Şahin, S., Beşiroğlu, H., Ötünçtemur, A., Özbek, E., Çakır, S., Çekmen, M. & Somay, A. (2018). Protective effect of nebivolol on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Bratislava Medical Journal*, 119(11), 718-725. https://doi.org/10.4149/blj_2018_128

El-Fattah, A., El-Wahab, A., Jamal, Z., & El-Helaly, A. (2021). Histopathological studies of red palm weevil *Rhynchophorus ferrugineus*, (Olivier) larvae and adults to evaluate certain nano pesticides. *Brazilian Journal of Biology*, 81(1), 195-201. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.227621>

Elser, B., Simonsen, D., Lehmler, H., & Stevens, H. (2022). Maternal and fetal tissue distribution of α -cypermethrin and permethrin in pregnant cd-1 mice. *Environmental Advances*, 8, 100239. <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2022.100239>

Furlong, M., Barr, D., Wolff, M., & Engel, S. (2017). Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and childhood behavior and executive functioning. *Neurotoxicology*, 62, 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.08.005>

Grosman, N. (2007). Influence of pyrethroids and piperonyl butoxide on histamine release from isolated rat mast cells. *Inflammation Research*, 56(11), 473-478. <https://doi.org/10.1007/s00011-007-7111-5>

Hodoşan, C., Gîrd, C. E., Ghica, M. V., Dinu-Pîrvu, C.-E., Nistor, L., Bărbuică, I. S., Marin, Ş.-C., Mihalache, A., & Popa, L. (2023). Pyrethrins and pyrethroids: a comprehensive review of natural occurring compounds and their synthetic derivatives. *Plants*, 12(23), 4022. <https://doi.org/10.3390/plants12234022>

Hong, Y., Huang, Y., Yan, G., Yin, H., & Huang, Z. (2020). DNA damage, immunotoxicity, and neurotoxicity induced by

deltamethrin on the freshwater crayfish, *Procambarus clarkii*. *Environmental Toxicology*, 36(1), 16-23. <https://doi.org/10.1002/tox.23006>

Hossain, M., Liu, J., & Richardson, J. (2016). Pyrethroid insecticides directly activate microglia through interaction with voltage-gated sodium channels. *Toxicological Sciences*, 155(1), 112-123. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw187>

Huo, Y., Li, M., An, Z., Sun, J., Mei, Q., Wei, B., ... & He, M. (2021). Ozonolysis of permethrin in the atmosphere: mechanism, kinetics, and evaluation of toxicity. *The Journal of Physical Chemistry A*, 125(35), 7705-7715. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c04812>

Ingham, V., Brown, F., & Ranson, H. (2020). Sub-lethal pyrethroid exposure and ageing lead to pronounced changes in gene expression in insecticide resistance *Anopheles coluzzii*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.14.250852>

Kalkan, K.T., Yalçın, B., Cengiz Mat, Ö., Yay, A.H. (2024). Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of Methotrexate-Induced Gonadal Damage in Rats: Role of SCF, mTOR, and SIRT-1. *Medeniyet Medical Journal*, 39, 283-292. <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2024.04932>

Khan, M. and Murphy, C. (2021). *Cunninghamella* spp. produce mammalian-equivalent metabolites from fluorinated pyrethroid pesticides. *Amb Express*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13568-021-01262-0>

Kim, U., Hong, M., & Choi, Y. (2021). Environmental pyrethroid exposure and cognitive dysfunction in U.S. older adults: the NHANES 2001–2002. *International Journal of Environmental*

Research and Public Health, 18(22), 12005.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182212005>

Kouassi, B. L., Edi, C., Tia, E., Konan, L. Y., Akré, M. A., Koffi, A. A., Ouattara, A. F., Tanoh, A. M., Zinzindohoue, P., Kouadio, B., Andre, M., Irish, S. R., Armistead, J., Dengela, D., Cissé, N. G., Flatley, C., & Chabi, J. (2020). Susceptibility of *Anopheles gambiae* from côte d'ivoire to insecticides used on insecticide-treated nets: evaluating the additional entomological impact of piperonyl butoxide and chlorfenapyr. *Malaria Journal*, 19(1), 454 <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03523-y>

Li, C., Cao, M., Ma, L., Ye, X., Song, Y., Pan, W., Xu, Z., Ma, X., Lan, Y., Chen, P., Liu, W., Liu, J., & Zhou, J. (2018). Pyrethroid pesticide exposure and risk of primary ovarian insufficiency in Chinese women. *Environmental Science & Technology*, 52(5), 3240-3248. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06689>

Li, J., Zuo, T., Fei, S., Chen, Y., Zhang, X., Chen, Q., Song, L., & Zhang, K. (2025). Non-target effects of beta-cypermethrin on *Baryscapus dioryctriae* and ecological risk assessment. *Insects*, 16(9), 948. <https://doi.org/10.3390/insects16090948>

Lu, P., Lee, H., Liou, Y., Tung, S., Kuo, K., & Chen, Y. (2020). Nephroprotective role of zhibai dihuang wan in aristolochic acid-intoxicated zebrafish. *Biomed Research International*, 2020(1). <https://doi.org/10.1155/2020/5204348>

Lucero, B. and Muñoz-Quezada, M. (2021). Neurobehavioral, neuromotor, and neurocognitive effects in agricultural workers and their children exposed to pyrethroid pesticides: a review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.648171>

Ma, Y., Song, J., Wu, Y., Zhang, R., Zhu, S., Han, M., Wang, B., Liang, Z. & Liu, J. (2024). First evidence of the associations of exposure to pyrethroid insecticides with the risk of gestational diabetes mellitus. *Environmental Science & Technology Letters*, 11(5), 418-425. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.4c00018>

Maaß, C., Schaller, S., Dallmann, A., Bothe, K., & Müller, D. (2023). Considering developmental neurotoxicity in vitro data for human health risk assessment using physiologically-based kinetic modeling: deltamethrin case study. *Toxicological Sciences*, 192(1), 59-70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad007>

Mallick, P., Song, G., Efremenko, A. Y., Pendse, S. N., Creek, M. R., Osimitz, T. G., Hines, R. N., Hinderliter, P., Clewell, H. J., Lake, B. G., Yoon, M. & Moreau, M. (2020). Physiologically based pharmacokinetic modeling in risk assessment: case study with pyrethroids. *Toxicological Sciences*, 176(2), 460-469. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa070>

Marlatt, V.L., Bayen, S., Castaneda-Cort`es, D., Delb`es, Grigorova, G., P., Langlois, V.S., Martyniuk, C.J., Metcalfe, C.D., Parent, L., Rwigemera, A., Thomson, P., Van Der Kraak, G. (2022). Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife and humans. *Environmental Research*, 208, 1-20, 112584.

Medithi, S., Kasa, Y., Kankipati, V., Kodali, V., Jee, B., & Jonnalagadda, P. (2022). Impact of micronutrient supplementation on pesticide residual, acetylcholinesterase activity, and oxidative stress among farm children exposed to pesticides. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.872125>

Meeker, J., Barr, D., & Hauser, R. (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Human Reproduction*, 23(8), 1932-1940. <https://doi.org/10.1093/humrep/den242>

Mehta, P., Parajuli, R., Chronister, B., Yang, K., Barr, D., Tu, X., ... & Suárez-López, J. (2025). Pesticide and liver biomarkers among ecuadorian adolescents and adults living in agricultural settings. *Toxics*, 13(8), 685. <https://doi.org/10.3390/toxics13080685>

Naveen, A., Sahu, M., Mohanty, M., Mohanty, R., Sethy, M., & Velayutham, B. (2022). Lethal neurotoxicity in lambda-cyhalothrin poisoning. *American Journal of Forensic Medicine & Pathology*, 44(1), 52-54. <https://doi.org/10.1097/paf.0000000000000789>

Nguyen, J. H., Curtis, M. A., Imami, A. S., Ryan, W. G., Alganem, K., Neifer, K. L., Saferin, N., Nawor, C. N., Kistler, B. P., Miller, G. W., Shukla, R., McCullumsmith, R. E. & Burkett, J. (2023). Developmental pyrethroid exposure disrupts molecular pathways for map kinase and circadian rhythms in mouse brain. <https://doi.org/10.1101/2023.08.28.555113>

Oliveira, D., Agostinetto, L., & Siegloch, A. (2023). Comparison of the drinking water standard for pesticides of the Brazil with other countries. *Heliyon*, 9(3), e13783. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13783>

Ottinger, M. A., & Dean, K. M. (2011). Neuroendocrine impacts of endocrine-disrupting chemicals in birds: life stage and species sensitivities. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part-B, Critical Reviews*, 14(5-7), 413–422. <https://doi.org/10.1080/10937404.2011.578560>

Oulhote, Y. and Bouchard, M. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in canadian children. *Environmental Health Perspectives*, 121(11-12), 1378-1384. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306667>

Öz, M., İnanan, B., Üstüner, E., Karagoz, B., & Dikel, S. (2024). Effects of dietary garlic (*Allium sativum*) oil on growth performance, haemato-biochemical and histopathology of cypermethrin-intoxicated Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Veterinary Medicine and Science*, 10(3). <https://doi.org/10.1002/vms3.1449>

Personne, S., Brochot, C., Marcelo, P., Corona, A., Desmots, S., Robidel, F., Lecomte, A., Bach, V. & Zeman, F. (2021). Evaluation of placental transfer and tissue distribution of cis- and trans-permethrin in pregnant rats and fetuses using a physiological-based pharmacokinetic model. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.730383>

Quirós-Alcalá, L., Mehta, S. & Eskenazi, B. (2014). Pyrethroid pesticide exposure and parental report of learning disability and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children: NHANES 1999–2002. *Environmental Health Perspectives*, 122(12), 1336-1342. <https://doi.org/10.1289/ehp.1308031>

Rah, Z. and Rustika, B. (2022). Toxicity and health hazards of pyrethroid pesticides. *Science Insights*, 41(6), 733-739. <https://doi.org/10.15354/si.22.re096>

Rahman, M., Hoque, M., Bhowmik, S., Ferdousi, S., Kabiraz, M., & Brakel, M. (2021). Monitoring of pesticide residues from fish feed, fish and vegetables in Bangladesh by GC-MS using the quechers method. *Heliyon*, 7(3), e06390. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06390>

Ravula, A. and Yenugu, S. (2022). Effect of a mixture of pyrethroids at doses similar to human exposure through food in the Indian context. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(9). <https://doi.org/10.1002/jbt.23132>

Richardson, J. R., Taylor, M. M., Shalat, S. L., Guillot, T. S., 3rd, Caudle, W. M., Hossain, M. M., Mathews, T. A., Jones, S. R., Cory-Slechta, D. A., & Miller, G. W. (2015). Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *The Faseb Journal*, 29(5), 1960-1972. <https://doi.org/10.1096/fj.14-260901>

Saferin, N., Haseeb, I., Taha, A. M., Beecroft, S. E., Pillai, S., Neifer, A. E., Lakkuru, R., Kistler, B. P., Nawor, C. N., Malik, I., Hasan, D., Carlson, J. A., Zade, K. K., Dressel, S. P., Carney, E. M., Shah, R., Gautam, S., Vergis, J., Neifer, K. L., Johnson, Z. V., Gustison, M. L., Hall, F. S. & Burkett, J. P. (2024). Folate prevents the autism-related phenotype caused by developmental pyrethroid exposure in prairie voles. <https://doi.org/10.1101/2024.11.25.625285>

Sanyal, S. and Chakravorty, P. (2020). Response of life history and enzyme biomarkers in oligochaete earthworm due to synthetic pyrethroid contamination: an ecotoxicological study. *International Research Journal of Multidisciplinary Scope*, 1(4), 29-37. <https://doi.org/10.47857/irjms.2020.v01i04.017>

Sarı, F. (2022). Lethal and sublethal effects of the pyrethroid insecticide tau-fluvalinate on the non-target organism *Gammarus roeseli*: a study of acute toxicity, genotoxicity and locomotor activity. *Archives of Biological Sciences*, 74(4), 347-358. <https://doi.org/10.2298/abs220930033s>

Shwamyil, G., Danjuma, G. & Chundusu, E. (2020). Examining the process of decomposition and carbon cycling in 'fadama' coastal wetlands: a case study of heaping wetlands ecosystem. *Fudma Journal of Sciences*, 4(3), 10-16. <https://doi.org/10.33003/fjs-2020-0403-344>

Stilwell, J., Perry, S., Petrie-Hanson, L., Sheffler, R., Buchweitz, J. & Delaune, A. (2024). Pyrethroid-associated nephrotoxicity in channel catfish, *Ictalurus punctatus*, and blue catfish, *I. furcatus*, at a public aquarium. *Veterinary Pathology*, 61(4), 633-640. <https://doi.org/10.1177/03009858231222226>

Sukhareenko, E. and Gasso, V. (2022). Cypermethrin induces neurotoxicity via inhibition of glial cell viability and apoptosis initiation. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 10(4). <https://doi.org/10.32819/2022.10019>

Virk, S., Trujillo-Provencio, C., & Serrano, E. (2024). Transcriptomic analysis identifies candidate genes for differential expression during *Xenopus laevis* inner ear development. <https://doi.org/10.1101/2023.12.29.573599>

Wagner-Schuman, M., Richardson, J. R., Auinger, P., Braun, J. M., Lanphear, B. P., Epstein, J. N., Yolton, K. & Froehlich, T. E. (2015). Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environmental Health*, 14, 44. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0030-y>

Wang, Y., Holstein, J., Hermetz, K., Burt, A., Lesseur, C., Panuwet, P., Fiedler, N., Prapamontol, T., Suttiwan, P., Nimmapiarat, P., Sittiwang, S., Naksen, W., Yakimavets, V., Barr, D. B., Hao, K., Chen, J. & Marsit, C. J. (2024). Prenatal pyrethroid exposure, placental gene network modules, and neonatal neurobehavior, *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.05.13.24307124>

Wozniak, K. L., Bainbridge, R. E., Summerville, D. W., Tembo, M., Phelps, W. A., Sauer, M. L., Wisner, B. W., Czekalski, M. E., Pasumathy, S., Hanson, M. L., Linderman, M. B., Luu, C. H., Boehm, M. E., Sanders, S. M., Buckley, K. M., Bain, D. J., Nicotra, M. L., Lee, M. T. & Carlson, A. E. (2020). Zinc protection

of fertilized eggs is an ancient feature of sexual reproduction in animals. *Plos Biology*, 18(7), e3000811. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000811>

Zain, M. and Aitte, S. (2022). Histopathological changes in the kidney tissues of white swiss mice (*Mus musculus* L.) exposed to alpha-cypermethrin. *Journal of Nephropathology*, 12(4), e17303. <https://doi.org/10.34172/jnp.2022.17303>

Zhang, X., Zhang, T., Ren, X., Chen, X., Wang, S., & Qin, C. (2021). Pyrethroids toxicity to male reproductive system and offspring as a function of oxidative stress induction: rodent studies. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.656106>

Zhong, M., Zhai, Q., Zhang, R., Yin, H., Li, J., Ma, Z., Fang, L., Zhang, C., & Li, Y. (2021). Effect of pyrethroid pesticides on the testis of male rats: a meta-analysis. *Toxicology and Industrial Health*, 37(4), 229-239. <https://doi.org/10.1177/07482337211000979>

Zong, W., Su, W., Xie, Q., Gu, Q., Deng, X., Ren, Y., & Li, H. (2022). Expression, characterization, and immobilization of a novel sgnh esterase est882 and its potential for pyrethroid degradation. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1069754>

ANTİMİKROBİYAL ESANSİYEL YAĞLARIN MİKROKAPSÜLASYONU: KOMPLEKS KOASERVASYON YÖNTEMİ

ÜMMÜ GÜLSÜM KOÇ¹

Giriş

Bu bölümün amacı, antimikrobiyal özelliklere sahip esansiyel yağların mikroenkapsülasyonunda kullanılan yenilikçi yaklaşımlar hakkında bilgi vermektir. Mikroenkapsülasyon, özellikle esansiyel yağların stabilitesini artırmak, biyoyararlanımını geliştirmek ve kontrollü salınım sağlamak amacıyla uygulanan önemli bir teknolojidir. Kompleks koaservasyon yöntemi, karşıt yüklü polimerlerin elektrostatik etkileşimlerine dayalı bir süreç olup, esansiyel yağların uçuculuğunu azaltarak çevresel koşullara karşı daha dayanıklı hâle gelmesini sağlar. Bu yöntemde kullanılan biyoyouumlu ve toksik olmayan duvar materyalleri, kapsüllerin güvenli bir şekilde gıda, farmasötik ve kozmetik ürünlerinde kullanılmasına imkân tanır. Kompleks koaservasyonla elde edilen mikrokapsüller, doğal antimikrobiyal ajanların etkinliğini koruyarak

¹ Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Kars/Türkiye, Orcid: 000-000-1478-2616

ürün güvenliğini artıran fonksiyonel bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda çalışma, esansiyel yağların mikroenkapsülasyonunda kompleks koaservasyon yönteminin etkinliğini ve farklı endüstrilerdeki uygulama potansiyelini ayrıntılı biçimde tartışmaktadır.

Esansiyel Yağlar

Esansiyel yağlar, bitkisel ham maddelerden buhar distilasyonu, mekanik sıkma veya kuru distilasyon gibi yöntemlerle elde edilen uçucu bileşik karışımlarıdır ve işlem sonunda su fazından ayrılarak saf hâle getirilir. Ketonlar, aldehitler ve aromatik bileşikler gibi uçucu moleküller içermeleri nedeniyle aromaterapide zihinsel ve fiziksel stresin azaltılmasında önemli bir role sahiptirler. Aynı zamanda bitkilerde kimyasal sinyal taşıyıcısı olarak görev yaparak zararlıları uzaklaştırma, polinatörleri çekme ve otçullarla iletişim kurma gibi ekolojik fonksiyonlar üstlenirler (Bhavaniramy & ark., 2019).

Gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan esansiyel yağlar, bitkilerin yaprak, çiçek, gövde, tohum veya kabuk gibi farklı kısımlarında bulunan uçucu aromatik bileşiklerden oluşan renksiz sıvılar şeklinde tanımlanır. Bu yağlar alkolde çözünebilirken suda çözünmez ve fermantasyon, ekstraksiyon veya distilasyon gibi tekniklerle elde edilir. Yüksek optik aktivite ve özgün kırılma indisi, esansiyel yağların karakteristik özelliklerini belirler. Birçoğu FDA tarafından GRAS kapsamında güvenli kabul edildiğinden karanfil, tarçın, fesleğen, muskat ve kekik gibi yaygın baharat türleri önemli kaynaklar arasında yer alır. Gıda ve içecek sektörü, kozmetik ürünler, ev bakım ürünleri ve aromaterapi uygulamaları gibi birçok endüstride kullanım bulmaları; doğal antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri ile aroma ve tat katkısı sağlamalarından kaynaklanmaktadır. Esansiyel yağların antimikrobiyal etkinliği, bitkiler tarafından üretilen ikincil metabolitlerin türü ve miktarıyla

yakından ilişkilidir. Ayrıca esansiyel yağların kalitesi; iklim, toprak yapısı ve yetiştirme koşulları gibi çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir (Jackson-Davis & ark., 2023).

Esansiyel yağdaki aktif bileşikler

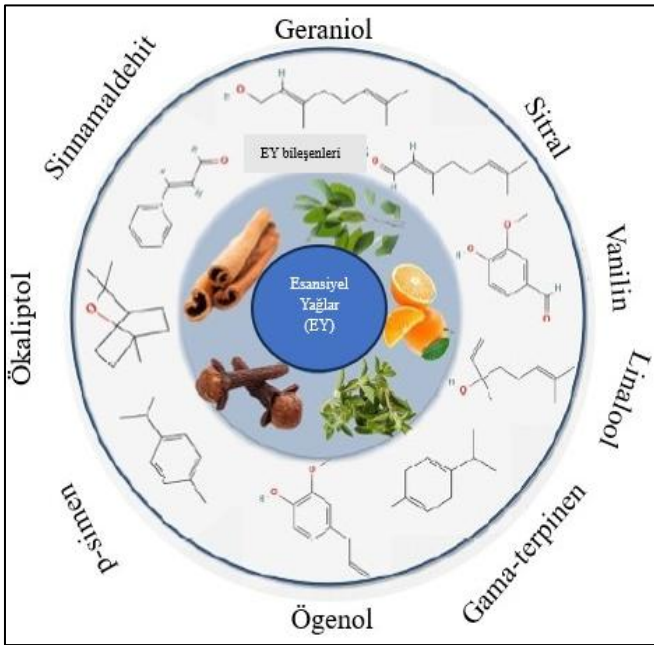
Esansiyel yağlar, çok sayıda bileşeni bir arada bulunduran karmaşık karışımlar olup içeriklerindeki bileşiklerin türü ve oranı bitkiden bitkiye büyük farklılık gösterebilir. Bu bileşikler bitkilerin trikomları, salgı tüyleri, epidermal yapıları ve salgı cepleri gibi özel hücre yapılarında sentezlenir ve depolanır. Genellikle yaklaşık üç yüz farklı uçucu bileşenden oluşan esansiyel yağların moleküler ağırlıkları düşüktür ve çoğu 1000 Da'nın altında, hatta çoğunlukla 300 Da civarındadır. Esansiyel yağlarda bazı bileşikler ana bileşen olarak yüksek oranlarda bulunurken, diğerleri yalnızca iz miktarlarda yer alır; bu ana bileşenler yağın biyolojik aktivitesinin belirleyicisidir. Normal atmosfer koşullarında uçuculukları yüksek olduğu için esansiyel yağlar oda sıcaklığında kısmen buhar fazında bulunabilir (Bhavaniramy & ark., 2019).

Esansiyel yağların kimyasal yapısı terpenler, alkol, ester, aldehit, keton, epoksit, amin ve sülfürlü bileşikler gibi çok sayıda bileşen grubunu içerir ve bu maddeler genel olarak terpenler ve aromatik yapı olmak üzere iki ana sınıfta değerlendirilir. Terpen yapısındaki bileşikler izopren birimlerinin farklı kombinasyonlarıyla oluşur ve çoğu esansiyel yağın %90'ını oluşturan monoterpenler sayesinde uçuculuk ve karakteristik koku belirgin hâle gelir. Esansiyel yağlarda toplam bileşimin büyük bölümünü genellikle iki ila üç ana madde oluşturur; örneğin tarçın yağında sinnamaldehit ve trans-anetol, kekik yağında ise karvakrol ve timol baskın bileşenlerdir. Fenolik yapıdaki bileşiklerin fazla olması, esansiyel yağların antibakteriyel etkinliğini artıran önemli bir faktördür; timol, ögenol ve karvakrol bu açıdan en bilinen örneklerdir (Şekil 1). Bu fenolik bileşenler kekik, karanfil ve tarçın gibi baharat yağlarından

elde edilebilir ve sahip oldukları hidroksil grupları nedeniyle güçlü antimikrobiyal özellik sergilerler (Wang & ark., 2024).

Esansiyel yağların antimikrobiyal etkisi büyük ölçüde içerdiği aktif bileşenlerin kimyasal yapısına bağlıdır; benzer yapıya sahip olsa bile timol, ögenol ve karvakrolün bakteri ve mantarlar üzerindeki etki mekanizmaları birbirinden farklılık gösterebilir. Son yıllarda sennamaldehit, sitral ve perilla aldehiti gibi bileşiklerin hem bakteriyel gelişimi hem de mantar çoğalmasını ve toksin üretimini baskılayan geniş spektrumlu etkileri detaylı olarak araştırılmıştır. Bu bulgular, esansiyel yağlardaki aktif bileşenlerin yalnızca patojen bakterilere karşı değil, aynı zamanda bozulma mikroorganizmalarına karşı da güçlü inhibitör özellikler taşıdığını göstermektedir (Wang & ark., 2024).

Şekil 1 Uçucu yağlarda antibakteriyel aktiviteye sahip başlıca bileşenler



Kaynak: Wang & ark., 2024

Esansiyel yağlar ve antimikrobiyal etkileri

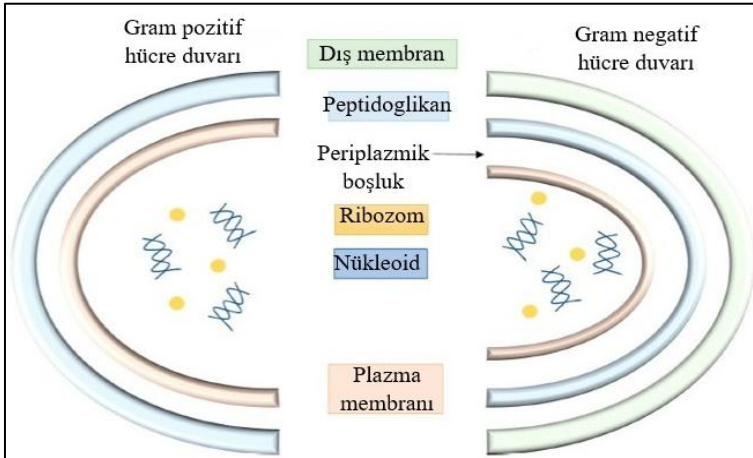
Taze sebze ve meyveler, üretim zincirinin farklı aşamalarında çeşitli gıda kaynaklı patojenlerle kontamine olabilmektedir. Tarla koşullarında kirlenmiş su ve toprak, çiftlik hayvanları ya da yabani fauna aracılığıyla bulaşma gerçekleşebilirken; hasat sırasında çalışanlardan veya kullanılan ekipmanlardan çapraz kontaminasyon ortaya çıkabilmektedir. Hasat sonrası dönemde ise ürünlerin temas ettiği yüzeyler, işleme alanları, personel ve yıkama sularında bulunan mikroorganizmalar ek bir bulaşma kaynağı oluşturur. *Salmonella enterica*, enterohemorajik *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus* en sık görülen bakteriyel patojenler arasında yer alırken; hepatit A virüsü, norovirüs, *Cryptosporidium* türleri, *Giardia lamblia* ve *Cyclospora cayetanensis* gibi virüs ve protozoonlar da taze ürünlerde kontaminasyona neden olabilir. Gıda kaynaklı salgınların önlenmesi amacıyla çoğu taze ürün hasat sonrasında dezenfektanlarla yıkanmakta olup, en yaygın yöntem klor uygulamasıdır; ancak klorun etkinliği organik madde varlığına ve pH gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde azalabilmektedir (Gurtler & Garner, 2022).

Birçok bitkisel esansiyel yağ, tarih boyunca doğal antimikrobiyal ajan, sağlık destekleyici bileşen ve aroma verici olarak kullanılmıştır. Günümüzde esansiyel yağların gıda kaynaklı patojenlere karşı etkileri hem taze ürünlerde hem de farklı gıda sistemlerinde kapsamlı biçimde araştırılmaktadır. Bu yağların antibakteriyel özellikleri, monoterpenler ve seskiterpenler gibi hidrokarbon yapıli bileşenlerle oksijen içeren alkoller, aldehytler, esterler, ketonlar, laktonlar ve fenolik bileşikler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır. Özellikle sinnamaldehit, sitral, karvakrol, öjenol ve timol gibi aldehyt veya fenol gruplu bileşenler yüksek antimikrobiyal aktivite gösterirken; ketonlar veya esterler

bakımından zengin esansiyel yağlar daha zayıf, yalnızca terpen hidrokarbonlardan oluşunlar ise genel olarak etkisiz kabul edilmektedir (Gurtler & Garner, 2022).

Gram pozitif bakterilerin, esansiyel yağlardaki hidrofobik bileşenlere karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu durum, GP bakterilerin hücre duvarını oluşturan kalın peptidoglikan tabakasının teikoik asit ve protein gibi hidrofobik yapı taşları içermesiyle ilişkilendirilir. Buna karşın Gram negatif bakteriler, lipopolisakkarit içeren dış zar yapısı sayesinde hidrofobik moleküllere karşı daha dirençlidir (Şekil 2). Bazı araştırmalar, GP ve GN bakterilerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) değerlerinin belirgin şekilde farklı olmadığını bildirirken; diğer çalışmalar hidrofobik bileşenlerin porin kanalları aracılığıyla GN hücre zarı içine geçebildiğini göstermektedir. Esansiyel yağların antibakteriyel etkisi üzerine yapılan birçok çalışma, model organizma olarak GN bakteriyi temsilen *E. coli*'yi ve GP bakteriyi temsilen *S. aureus*'u kullanmaktadır (Angane & ark., 2022).

Şekil 2 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri hücre duvarının şematik gösterimi



Kaynak: Angane & ark., 2022

Esansiyel yağların antibakteriyel etkisi, tek bir mekanizmaya değil aynı anda işleyen birden fazla biyokimyasal sürece bağlıdır. Her aktif bileşenin yapısal özellikleri, farklı patojenler üzerinde değişen düzeylerde antimikrobiyal etki oluşturabilir. Bu nedenle esansiyel yağların ve içerdikleri bireysel bileşenlerin etki mekanizmalarını anlamak, antibakteriyel aktivitelerinin bütüncül ve sistematik şekilde değerlendirilmesi açısından önemlidir. Çoğu durumda esansiyel yağ karışımlarının, tek bileşenli sentetik maddelere kıyasla daha güçlü etki göstermesi, bileşenler arasındaki sinerjiden kaynaklanmaktadır. Önceki bulgular, esansiyel yağların hücre duvarı ve hücre zarının bütünlüğünü bozabildiğini, enerji metabolizmasını ve enzim aktivitelerini etkileyerek büyümeyi engellediğini ortaya koymuştur. Örneğin portakal esansiyel yağı, ilaç dirençli *Staphylococcus aureus*'ta hücre duvarı sentezinden sorumlu genlerin ekspresyonunu baskılayarak lizisi teşvik ederken; tarçın yağı hücre zarındaki lipid profilini değiştirerek ATPaz aktivitesini bloke edebilir, biyofilm oluşumunu engelleyebilir ve hücre kümelenmesini tetikleyebilir (Wang & ark., 2024).

Esansiyel yağların antibakteriyel etkilerinde zar bütünlüğünün bozulması, membran proteinlerinin zarar görmesi, proton gradyanının kaybı ve hücre içeriğinin dışarı sızması gibi mekanizmalar rol oynar. Timol ve karvakrol gibi fenolik bileşenler GN bakterilerde dış zarı zayıflatabilir; bu süreçte lipopolisakkaritler serbest kalır ve ATP geçirgenliği artar. Aktif bileşenlerin kimyasal yapısı mekanizmayı belirler: örneğin sinnamaldehit küçük iyonların sızmasına yol açarak proton itici gücü bozarken, fenolik bileşikler daha büyük moleküllerin (ATP gibi) hücre dışına çıkmasına neden olur. Bakterilerin bu bileşenlere duyarlılığı, hücre duvarı yapısı ve bileşenlerin fonksiyonel gruplarının konumuna bağlı olarak değişmektedir (Gurtler & Garner, 2022).

Hidrofobik moleküller GP hücre duvarını kolayca geçebilse de GN bakterilerin lipopolisakkarit içeren dış zarı hidrofobik

bileşiklere karşı koruyucu bir bariyer oluşturur. Fenol içeriği yüksek yağlar, bakteriyel fosfolipit tabakasına yerleşerek zar proteinlerine bağlanabilir ve bu proteinlerin normal işlevlerini bozabilir. Karvakrolün yağ zincirleriyle etkileşimi zarın genişlemesine, geçirgenliğin artmasına ve hücre içeriğinin sızmasına neden olabilir. Timol ve karvakrol aynı zamanda lipopolisakkarit salınımını artırarak bazı GN bakterilerde antibakteriyel etkiyi güçlendirir. Bu bileşiklerle muamele edilen mikroorganizmalarda hücre morfolojisinin değişmesi, membranda por oluşumu ve iyon dengesinin bozulması gözlenmektedir. Karvakrol uygulanan *Bacillus cereus* hücrelerinde ATP seviyesinin azalması ve iyon gradyanının bozulması enerji metabolizmasının çökmesine yol açarken; trans-sinamaldehitin *Enterobacter sakazakii*'de ATP sentaz enzimini baskılaması da büyümeyi engelleyen bir başka mekanizmadır (Şekil 3) (Wang & ark., 2024).

Yapılan in vitro çalışmalar, karvakrol ve timolün en güçlü antimikrobiyal bileşenler arasında yer aldığını göstermektedir. Fenolik yapıdaki bu bileşiklerde bulunan hidroksil grubunun konumu hem antibakteriyel hem de antioksidan aktiviteyi belirleyen temel faktördür. Timol ve karvakrol yapısal olarak benzer görünse de hidroksil grubunun farklı konumu nedeniyle Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı farklı etki mekanizmaları sergiler. Timol özellikle Gram pozitif bakterilere karşı daha geniş bir antibakteriyel aktivite profili sunmaktadır (Gurtler & Garner, 2022).

Her ne kadar laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar esansiyel yağların etkilerine ilişkin önemli bilgiler sunsa da gerçek gıda sistemlerinde bu etkinlik birçok faktörden etkilenir. Ürün yüzeyinin yapısı, bitki yüzeyindeki hidrofobiklik, patojenlerin dokular içine yerleşebilme yeteneği, biyofilm oluşumu, organik maddelerle etkileşim, besin içeriği ve su miktarı gibi değişkenler esansiyel yağların etkisini azaltabilir. Bu nedenle taze kesilmiş ve minimal işlenmiş ürünlerde esansiyel yağların gerçek etkinliğinin

Şekil 3 Esansiyel yağın antibakteriyel mekanizması ve aktif bileşenleri



Esansiyel yağların gıda uygulamalarındaki antimikrobiyal ajan olarak sınırlamaları

Gıda ürünlerinde esansiyel yağların antimikrobiyal ajan olarak kullanımında karşılaşılan temel sorunlardan biri, bazı bileşenlerin —örneğin pulegon ve tujon gibi uçucu moleküllerin— yüksek miktarlarda tüketildiğinde toksisite riski oluşturmalarıdır. Her ne kadar birçok esansiyel yağ güvenlik değerlendirmelerinden geçirilmiş ve belirli limitlerde gıdalarda kullanımı uygun bulunmuş olsa da toksikolojik açıdan hassas bileşenler uygulama sınırlamalarına yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, esansiyel yağların uzun süreli veya yoğun kullanımının, mikroorganizmaların seçici geçirgenlik, kemotaksi temelli hareket ve efflux/influx mekanizmaları gibi çeşitli hücresel savunma süreçlerini aktive ederek antimikrobiyal direnç gelişimine katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur. Bu durum, doğal antimikrobiyal ajan olsalar bile kontrolsüz kullanımın istenmeyen biyolojik sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir (Mukurumbira & ark., 2022).

Esansiyel yağların gıda sistemlerinde kullanımını sınırlayan önemli teknik faktörler arasında yüksek uçuculuk, ısıya duyarlılık, düşük suda çözünürlük ve oksidatif kararsızlık yer alır. Bileşenlerin taşıdığı reaktif fonksiyonel gruplar çevresel koşullara bağlı olarak kimyasal değişime uğrayabilir ve bu da yağların antimikrobiyal etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Gıda matrisleriyle etkileşim de etkinliği azaltan önemli bir husustur; çünkü esansiyel yağ bileşenleri yağ, protein ve karbonhidratlarla bağlanarak serbest aktif fraksiyonun azalmasına yol açabilir. Bu tür etkileşimler nedeniyle etkili dozların artırılması gerekebilir, ancak yüksek konsantrasyonlar ürünün aroma, tat ve doku gibi duyuşal özelliklerini olumsuz etkileyerek tüketici kabulünü düşürebilir. Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek amacıyla mikroenkapsülasyon, esansiyel yağların stabilitesini artıran, kontrollü salınım sağlayan ve

gıda sistemlerinde istenmeyen duyuusal etkileri minimize eden etkili bir yaklaşım olarak önerilmektedir (Mukurumbira & ark., 2022).

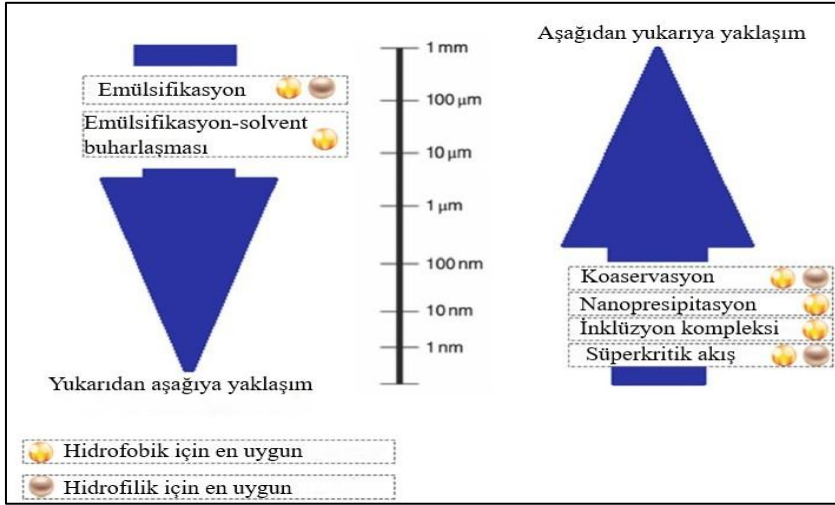
Enkapsülasyon

Enkapsülasyon, aktif bileşenlerin geçici olarak bir koruyucu tabaka içerisine hapsedilmesini sağlayan ve böylece bu bileşenlerin belirli çevresel koşullar altında kontrollü biçimde salınmasına imkân veren bir teknolojidir. Bu yöntemle kapsüllenen aktif maddeler; katı, sıvı veya gaz formunda bulunabilir ve pH, sıcaklık, su aktivitesi ya da zaman gibi parametrelerdeki değişime bağlı olarak serbest bırakılabilir. Yaklaşık yarım yüzyıldır kullanılan enkapsülasyon, bu süre zarfında önemli teknik gelişmelerle birlikte çok yönlü ve geniş uygulama alanlarına sahip bir teknoloji hâline gelmiştir. Günümüzde bu yöntem; gıda, ilaç, kozmetik, analitik kimya, nanoelektronik ve çeşitli araştırma alanlarında yaygın şekilde uygulanmaktadır (Alu'datt & ark., 2022).

Gıda ve içecek sektöründe enkapsülasyonu gerekli kılan temel etkenlerden biri, gıda sistemlerinde hızla bozulabilen veya etkisini kaybedebilen biyolojik olarak aktif bileşenlerin korunması ihtiyacıdır. Vitaminler, antioksidanlar, yağ asitleri, fitosteroller, lutein, likopen, mineraller ve probiyotikler gibi pek çok değerli bileşen, enkapsülasyon sayesinde hedef bölgelere daha etkili biçimde taşınabilmektedir. Enkapsülasyon teknolojileri farklı boyutlarda partiküller üretebilmekte olup sistemler, parçacık boyutuna, hidrofobiklik düzeyine, kullanılan üretim yöntemine ve hedeflenen uygulamaya göre sınıflandırılabilir. En yaygın sınıflandırma yaklaşımı, kapsüllerin oluşum mekanizmasına dayanır ve iki temel metoda ayrılır: aşağıdan yukarıya (bottom-up) yaklaşımı ve yukarıdan aşağıya (top-down) yaklaşımı. Bottom-up yaklaşımı, moleküllerin kendiliğinden birleşmesine dayanan nanometre ölçeğinde süreçleri içerirken; top-down yaklaşımı, büyük

parçacıkların enerji uygulanarak küçültülmesini esas alır (Şekil 4) (Alu'datt & ark., 2022).

Şekil 4 Kapsülleme teknolojilerinin yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya yaklaşımlara ve parçacık boyutuna göre sınıflandırılması



Kaynakça: Alu'datt & ark., 2022

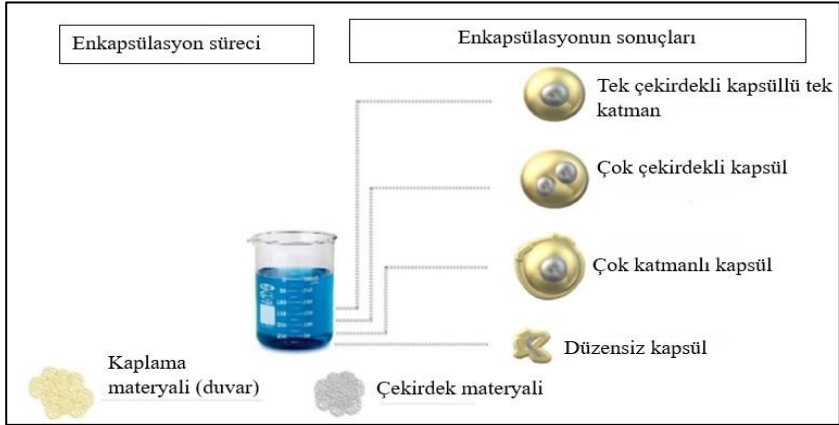
Biyolojik olarak aktif bileşikler; fenolikler, doğal antioksidanlar, çoklu doymamış yağ asitleri, vitaminler, biyoaktif peptitler ve probiyotikler gibi insan sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren bileşenleri kapsar. Bu bileşikler gıda sistemlerinde ısı, oksidasyon, pH değişimi ve su aktivitesi gibi faktörlere karşı hassas olduklarından hızla bozulabilir veya etkinliklerini kaybedebilirler. Bu nedenle, bu değerli bileşiklerin vücutta istenen bölgeye ulaşana kadar korunmaları için enkapsülasyon önemli bir strateji sunar. Fonksiyonel gıdaların temelinde de bu biyolojik olarak aktif bileşiklerin korunması ve biyoyararlanımlarının artırılması yer alır. Ayrıca enkapsülasyon, bu bileşiklerin çözünürlük, emülgasyon kapasitesi ve termal stabilite gibi teknolojik özelliklerini geliştirme potansiyeline sahiptir. Gıda üreticileri, biyoaktif bileşenleri ürünlere dahil ederken sıcaklık, oksidasyon, düşük pH veya yüksek su

aktivitesi gibi koşulların neden olduğu kararsızlık sorunlarıyla karşılaşmaktadır. Enkapsülasyon, bu hassas bileşenleri koruyucu bir taşıyıcı yapı içine alarak bozulmayı önlemekte ve biyoyararlanımın azalmasının önüne geçebilmektedir. Bu nedenle teknoloji, fonksiyonel gıdalar ve doğal sağlık ürünlerinde biyolojik olarak aktif bileşiklerin korunması açısından güçlü bir araç olarak kabul edilmektedir (Alu'datt & ark., 2022).

Gıda ve nutrasötik uygulamalarda enkapsülasyon; istenmeyen koku, tat ve renklerin maskelenmesi, işlem kolaylığının artırılması, raf ömrünün uzatılması, besin maddelerinin kontrollü salınımı ve biyoyararlanımın iyileştirilmesi için yaygın şekilde kullanılmaktadır. Literatürde, çeşitli biyolojik olarak aktif bileşiklerin başarılı bir şekilde enkapsüle edilerek stabilitesinin artırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır; örneğin peynir altı suyu proteinleri ile Tartary karabuğday flavonoidlerinin kapsüllenmesi sonucunda yüksek termal stabilite elde edilmiş ve acılık etkili şekilde maskelenmiştir. Benzer şekilde, zein proteini ile yapılan nanoenkapsülasyon uygulamalarında resveratrolün biyoyararlanımının arttığı ve asidik ortamlara karşı korunduğu gösterilmiştir (Alu'datt & ark., 2022).

Enkapsülasyon sonucunda elde edilen parçacık boyutları birkaç nanometreden birkaç milimetreye kadar değişebilir. Kapsülün içinde bulunan madde çekirdek materyali veya iç faz olarak adlandırılırken, çevresini saran yapı kaplama, duvar malzemesi veya matris olarak tanımlanmaktadır. Gıda uygulamalarındaki çekirdek materyalleri genellikle vitaminler, probiyotikler, omega-3 yağ asitleri, mineraller, lifler ve polifenol gibi doğal biyoaktif komponentler içerir. Bu bileşenleri koruyan kaplamalar ise çoğunlukla polisakkarit veya protein esaslıdır (Şekil 5) (Alu'datt & ark., 2022).

Şekil 5 Kapsüllemede iç biyoaktif çekirdek ve dış kabuğun şematik gösterimi



Kaynakça: Alu'datt & ark., 2022

Gıda sınıfı kapsülleme sistemlerinde kullanılan polisakkarit-protein kaplamalar arasında ksantan gam/jelatin, soya proteini izolatu/pektin, jelatin/arap zamkı ve arap zamkı/albümin gibi kombinasyonlar bulunmaktadır. Enkapsülasyon verimi ve kapsüllerin stabilitesi, seçilen duvar malzemesinin fiziksel ve kimyasal özelliklerine doğrudan bağlıdır. Bu malzemelerin stabil olması, çekirdeği çevreleyerek uygun koruma sağlaması, nötr tat ve kokuya sahip olması ve ekonomik açıdan uygulanabilir olması temel gereklilikler arasındadır. Ayrıca, kaplama materyalinin jel oluşturma kabiliyeti, çözünürlüğü, yüzey özellikleri ve çekirdekle uyumluluğu da başarılı bir enkapsülasyon için kritik faktörlerdir. Uygun maliyet, erişilebilirlik ve son ürüne kazandıracağı fonksiyonel avantajlar da duvar malzemesi seçiminde belirleyici olmaktadır (Alu'datt & ark., 2022).

Enkapsülasyon türleri

Enkapsülasyon işlemi, üretilen kapsüllerin boyutlarına göre üç temel sınıfa ayrılır: nano kapsüller ($<0,2 \mu\text{m}$), mikro kapsüller

(0,2–5000 µm) ve makro kapsüller (>5000 µm). Gıda ve nutrasötik ürünlerde, diyet takviyeleri dışında en yaygın kullanılan sistemler mikro ve nano kapsülleme teknolojileridir. Bu iki yaklaşım; aktif ambalaj uygulamaları, doğal aroma ve tat maddelerinin korunması, antioksidan ve koruyucu ajanların stabilizasyonu, bitkisel yan ürünlerin fonksiyonelleştirilmesi ve biyoaktif bileşiklerin taşınması gibi birçok alanda önemli bir potansiyele sahiptir (Alu'datt & ark., 2022).

Mikroenkapsülasyon

Mikroenkapsülasyon, gaz, sıvı veya katı haldeki aktif maddelerin yaklaşık 1–1000 µm çapındaki küçük kapsüller içerisine yerleştirilmesini sağlayan bir teknolojidir. Bu kapsüller, içerdikleri çekirdek bileşeni, belirli çevresel koşullar altında kontrollü hızlarla serbest bırakabilecek şekilde tasarlanmıştır. İlk olarak farmasötik alanda yaygınlık kazanan bu yöntem, daha sonra gıda ve nutrasötik sektörlerinde kararsız biyoaktif bileşenleri koruma ve yeni fonksiyonel ürünler geliştirme amacıyla benimsenmiştir. Son yirmi yılda çeşitli mikroenkapsülasyon teknikleri geliştirilmiş olup, en uygun yöntemin seçimi aktif bileşiğin özelliklerine, duvar materyalinin kimyasal yapısına ve ürünün hedeflendiği uygulamaya göre belirlenmektedir. Mikroenkapsülasyonun önemli avantajlarından biri, istenmeyen tat, koku veya aromayı maskeleyerek ürünün duyu kalitesini artırmasıdır. Ayrıca bu yöntem, mikrobiyal gelişmeyi sınırlayarak ürün güvenliğini de destekler. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, vitaminler, karotenoidler ve fenolik bileşikler gibi değerli biyoaktif maddeler, tüketici taleplerine uygun fonksiyonel ürünlerin geliştirilmesi için sıklıkla mikroenkapsüle edilmektedir. Ancak bu bileşikler ışık, oksijen, sıcaklık ve pH değişimlerine karşı oldukça duyarlı olduğundan, üretim ve depolama süreçlerinde hızla kararsız hâle gelebilirler. Bu nedenle mikroenkapsülasyon, bu hassas

bileşenleri işleme sırasında oluşabilecek zorlayıcı koşullara karşı koruyan etkili bir yöntemdir (Alu'datt & ark., 2022).

Gıda bileşenleri arasında farklı aroma maddeleri, yağlar, antioksidanlar, uçucu yağlar, pigmentler, probiyotikler ve vitaminler en yaygın mikroenkapsüle edilen maddeler arasında yer almaktadır. Mikroenkapsülasyon; değerli ve hassas bileşenleri fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkilerden koruyarak hedef bölgede uygun zamanda serbest bırakılmalarını sağlar. Örneğin, sakızlarda kapsüllenen aromalar sadece çiğneme sırasında açığa çıkarak daha uzun süreli bir tat deneyimi sunar (Choudhury, Meghwal & Das, 2021).

Mikroenkapsülasyon için sprey kurutma, sprey soğutma, akışkan yatak kaplama, lipozomlara hapsetme, ekstrüzyon, dondurarak kurutma ve koaservasyon gibi pek çok teknik kullanılmaktadır. Seçilen yöntem ve bileşenlere bağlı olarak farklı kapsül tipleri elde edilebilir: (i) tek çekirdekli basit küresel kapsüller, (ii) düzensiz çekirdeğe sahip kapsüller, (iii) aynı duvar malzemesi içinde çoklu çekirdekler, (iv) çok katmanlı kapsüller ve (v) matris yapı içerisine gömülü çekirdek parçacıkları. Kullanılan kaplama materyalinin özellikleri, oluşan mikro kapsüllerin boyutu, şekli, gözenekliliği, higroskopikliği, hidrofobikliği ve ısı davranışı üzerinde doğrudan etkilidir. Bu özelliklerin bilinmesi, kapsüllerin gıda sistemi içindeki davranışlarını öngörmek açısından kritiktir. Ayrıca bu faktörler, çekirdek bileşiğin kontrollü salınımı ile doğrudan ilişkilidir ve kapsülün etkinliğini belirler. Salınım hızını; çekirdeğin fiziksel yapısı, çekirdek-duvar malzemesi oranı, kaplama materyalinin yapısı ve kapsül içi etkileşimler büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle uygun tasarlanmış bir mikroenkapsülasyon sistemi, geniş bir gıda uygulama alanı sağlayarak ürün verimliliğini artırır (Choudhury, Meghwal & Das 2021).

Kapsülleme teknolojileri

Biyoaktif çekirdek maddesinin özellikleri ve hedeflenen ürünün kullanım alanı doğrultusunda hem mikro hem de nano ölçekli kapsülleme için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bu teknikler; gıda, ilaç, tarım, tekstil, kâğıt endüstrisi ve ilgili pek çok sektörde çeşitli uygulama imkânı bulmaktadır. Kapsülleme teknolojileri genel olarak üç ana sınıfta toplanmaktadır: kimyasal yöntemler (ara yüzey polimerizasyonu, inklüzyon kompleksleri, emülsifikasyon gibi), fiziksel-kimyasal yöntemler (kompleks koaservasyon, lipozomlara hapsetme, emülsifikasyon gibi) ve fiziksel-mekanik yöntemler (sprey kurutma, sprey soğutma, ekstrüzyon, sıvı yatak kaplama ve elektrodinamik teknikler gibi). Gıda endüstrisinde en yaygın kullanılan temel kapsülleme yaklaşımı, biyoaktif bileşiğin bir kaplama maddesi ile pan kaplama, sprej işlemi veya akışkan yatak sistemi kullanılarak kaplanması ve sonrasında kurutulmasıdır. Bunun yanında, özellikle uçucu yağlar veya enzim çözeltileri gibi çekirdek maddeler, uygun bir kaplama materyali içeren çözeltilerle emülsifiye edilip kurutulmuş toz hâlinde kapsüller elde edilmektedir; bu durum taşıma ve depolamayı oldukça kolaylaştırır. Sprey kurutma, düşük maliyeti ve operasyonel kolaylığı sayesinde gıda sektöründe biyoaktif bileşenlerin kapsüllenmesinde en sık tercih edilen teknolojidir. Ayrıca akışkan yatak kaplama, sprej soğutma, ekstrüzyon ve koaservasyon gibi yöntemler de popüler alternatifler arasında yer almakta ve farklı ürün özelliklerine göre yaygın olarak uygulanmaktadır (Alu'datt & ark., 2022).

Esansiyel Yağların Kapsülasyonu

Uçucu yağlar; anti-inflamatuar, antispazmodik, sedatif, analjezik ve sindirim sistemini destekleyici etkiler de dâhil olmak üzere geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesi ile bilinmektedir. Kimyasal açıdan oldukça zengin ve karmaşık bir yapıya sahip

olduklarından, tek bir uçucu yağ birden fazla biyolojik etki gösterebilir. Örneğin kekik uçucu yağı, sindirim fonksiyonlarını iyileştirme, iştah artırma ve gaz giderici özellikleriyle bilinir. Ayrıca bu yağ; bakteriler, mayalar ve küfler üzerinde güçlü bir antimikrobiyal etki sergilediği için gıda güvenliğinde de önemli bir potansiyele sahiptir. Kekik uçucu yağı hem Gram-pozitif (örn. *Enterococcus spp.*) hem de Gram-negatif bakteriler (örn. *Salmonella spp.*) üzerinde, ayrıca maya (*Candida spp.*) ve küf (*Penicillium spp.*) türlerinde büyümeyi baskılayabilmektedir. Bu geniş etki spektrumu nedeniyle uçucu yağlar, yaygın kullanılan kimyasal koruyuculara doğal bir alternatif olarak değerlendirilmiştir (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Bununla birlikte, uçucu yağların doğrudan gıda ürünlerine eklenmesinin birtakım sınırlamaları vardır. En belirgin sorun, kendilerine özgü yoğun tat ve aromalarının gıdanın duyuşal özelliklerini olumsuz etkileyebilmesidir. Ayrıca uçucu yağlar ışık, oksijen ve sıcaklık gibi çevresel faktörlere karşı oldukça hassas olduklarından kolayca bozulabilirler. Lipofilik yapıları nedeniyle düşük su çözünürlüğü göstermeleri; biyoyararlanımlarını ve biyolojik erişilebilirliklerini de sınırlayan bir diğer faktördür. Bu sınırlamalar, mikroenkapsülasyon teknolojisi kullanılarak büyük ölçüde giderilebilmekte ve uçucu yağların stabilitesi ile etkinliği artırılabilir. Kapsülleme sırasında kullanılan duvar materyali, içerideki aktif bileşiği koruyucu bir bariyer görevi görür ve oksijen, nem, ısı, ışık veya basınç gibi dış etkenlere karşı etkili bir koruma sağlar. Üretilen mikrokapsüllerin şekli, kullanılan enkapsülasyon yöntemine, aktif bileşene ve seçilen duvar maddesine bağlı olarak yuvarlak veya düzensiz olabilir. Mikrokapsüllerin ortalama parçacık boyutu genellikle 100–500 µm aralığında değişmektedir (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Mikroenkapsülasyon, uçucu yağları ışık, oksijen, nem, sürtünme ve sıcaklık gibi zorlu koşullardan koruyarak gıdalarda

daha stabil hâle gelmelerine yardımcı olur. Ayrıca çözünürlüklerini ve biyoyararlanımlarını iyileştirir; kontrollü salınım sağlayarak etkinliklerini optimize eder ve gıda bileşenleriyle istenmeyen etkileşimleri azaltır. Uçucu yağların buharlaşmasını, kütle transferini veya fiziksel özelliklerindeki hızlı değişimleri sınırlamak açısından da etkili bir yöntemdir. Bu teknoloji aynı zamanda uçucu yağları sıvı hâlden katı bir forma dönüştürerek daha kolay taşınabilir, dozlanabilir ve depolanabilir hâle getirir. Mikrokapsülasyon, uçucu yağların keskin tat ve kokusunu maskeleyerek ürünün duyu kalitesini de iyileştirir. Özellikle su içeriği yüksek olan gıda sistemlerinde, mikroenkapsülasyon uçucu yağların matrisle homojen dağılmasını kolaylaştırarak antimikrobiyal etkinliği artırabilir. Parçacık boyutunun küçülmesi, uçucu yağ moleküllerinin bakteri hücre duvarlarına daha kolay ulaşmasını ve bağlanmasını sağlayarak antimikrobiyal etkiyi güçlendirir (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Kapsüllemenin uçucu yağların fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri üzerindeki etkileri

Enkapsülasyon, uçucu yağların fizikokimyasal davranışlarını, stabilitesini, salınım profilini, duyu etkilerini ve antimikrobiyal kapasitelerini doğrudan etkileyen bir tekniktir; bu etkinin boyutu ise kapsülleme yöntemi, duvar malzemesi ve kapsüle edilen yağın yapısal özelliklerine göre değişiklik gösterir. Kapsülleme, uçucu yağları çevresel stres faktörlerinden koruyarak oksidasyon ve buharlaşmayı belirgin şekilde sınırlar. Örneğin okaliptüs yağının mikroenkapsülasyonu, yağın kimyasal ve fiziksel stabilitesinin bir yıl boyunca korunduğunu ortaya koymuştur. *Zanthoxylum tingoassuiba* yağının lipozomal kapsüllere alınması ise oksidasyon başlangıç sıcaklığını 120°C'nin altından 282°C'ye çıkarmış ve kapsüllemenin termal-oksidatif dayanıklılığı büyük ölçüde artırdığını göstermiştir. Kapsüllenmiş uçucu yağlar, duvar materyali ile kurdukları etkileşimler sayesinde daha uzun süre sistemde tutulur ve sürekli veya kontrollü salınım gösterebilir. Tarçın

uçucu yağının kapsüllenmesi, salınım süresinin uzaması ve etkinlik süresinin artmasıyla sonuçlanmıştır. Bununla birlikte bazı nanoemülsiyon sistemlerinde toksisitenin arttığı; örneğin *Zataria multiflora* ve *Mentha longifolia* nanoemülsiyonlarının serbest yağlara kıyasla daha yüksek toksisite sergilediği bildirilmiştir (Mukurumbira & ark., 2022).

Kapsülleme, uçucu yağların güçlü ve baskın aromalarının gıda ürünlerinde oluşturduğu istenmeyen duyuşal etkileri hafifletebilir. Yapılan duyuşal analizlerde, kapsüllenmiş portakal yağıyla hazırlanan keklerin daha yumuşak bir aroma profiline sahip olduğu, serbest yağ kullanılan ürünlerde ise aroma yoğunluğunun daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, kapsüllenmiş kekik yağının marulda olumsuz tat ve aroma oluşturmadağı; serbest yağın ise belirgin duyuşal bozulmalara neden olduğu rapor edilmiştir. Antimikrobiyal etkinlik açısından kapsülleme çoğu durumda avantaj sağlar. Siklodekstrinle kapsüllenmiş Meksika keklik otu yağlarının *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* üzerinde daha düşük minimum bakterisit konsantrasyonlarıyla etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin, kapsülleme sonrası timol ve karvakrol konsantrasyonundaki artış ve yağların suda çözünürlüğünün iyileşmesiyle ilişkili olabileceğı düşünülmektedir. Çay ağacı ve okaliptüs yağlarının lipozomal formunda da benzer şekilde antimikrobiyal etkinliğin arttığı rapor edilmiştir (Mukurumbira & ark., 2022).

Kapsüllenmiş uçucu yağların gıda ambalajlarında kullanımı

Gıda ambalaj teknolojisi, son yıllarda geleneksel koruyucu işlevlerin ötesine geçerek mikrobiyal güvenlik, sürdürülebilirlik ve hile önleme gibi ilave fonksiyonlar içeren gelişmiş sistemlere dönüşmüştür. Bu gelişmeler arasında antimikrobiyal aktif ambalajlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu tür ambalajlarda aktif bileşen, gıdaya kontrollü bir şekilde salınarak mikrobiyal büyümeyi baskılar ve

ürünün raf ömrünü uzatır. Kapsüllenmiş uçucu yağların ambalajlara eklenmesi, yağların doğrudan gıda ile temasında ortaya çıkabilecek duyuusal bozulmaları ve gıda bileşenleriyle olası etkileşimleri azaltır. Aynı zamanda kapsüller, uçucu yağların gıda ürününe daha kontrollü bir şekilde iletilmesini sağlayarak, ürünün raf ömrü boyunca daha uzun süreli bir antimikrobiyal aktivite sunar. Birçok polimerin hidrofilik yapıda olması, hidrofobik uçucu yağların filme doğrudan eklenmesini zorlaştırır da kapsülleme bu engeli ortadan kaldırarak daha yüksek entegrasyon verimi sağlar. Kitosan filmlerine eklenen kapsüllenmiş kekik yağı, saf yağlara kıyasla peynirin raf ömrünü bir hafta daha uzatmıştır. Benzer şekilde, tarçın nanoemülsiyonlarıyla güçlendirilen peynir altı suyu protein filmlerinin, saf esansiyel yağ içeren filmlere göre daha yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir (Mukurumbira & ark., 2022).

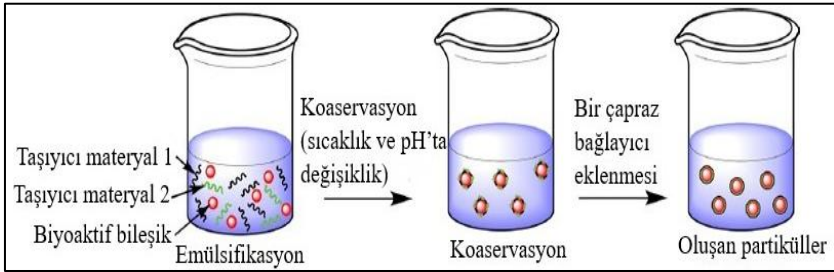
Antimikrobiyal ajanların ambalajlara doğrudan entegrasyonu, yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip film üretmenin en etkili yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak ısıya duyarlı uçucu yağların filme zarar vermeden eklenebilmesi için döküm veya elektrospinning gibi düşük sıcaklıklı yöntemler tercih edilmektedir. Kontrollü salınım amacıyla geliştirilen üç katmanlı film sistemlerinde ise antimikrobiyal madde matris katmanında tutulmakta, bariyer katmanı dışa göçü engellemekte ve iç katman gıdaya kontrollü salınımı sağlamaktadır (Mukurumbira & ark., 2022).

Koaservasyon

Koaservasyon, kapsülleme teknolojileri arasında hem tarihsel olarak en eski hem de uygulama açısından en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Yöntem, temel olarak emülsifikasyon prensiplerine dayansa da daha modifiye ve kontrollü bir süreçtir. Bu teknikte, hidrokolloidin ana çözeltiden ayrılarak ikinci bir sıvı faz oluşturmaları sağlanır ve bu faz “koaservat” olarak

adlandırılır. Oluşan koaservatlar sistemin sürekli fazını, geriye kalan çözeltinin ise dengelenmiş çözeltisini oluşturur. Koaservasyon işlemi genel olarak dört temel aşamada gerçekleşir. İlk aşamada, kapsüllenecek çekirdek materyal sıvı ortam içerisinde askıda tutulur. Ardından sistemde ikinci bir sıvı faz oluşması sağlanır ve bu faz koaservat damlacıkları şeklinde belirir. Üçüncü aşamada, sıvı polimer yapısındaki koaservat, çekirdek parçacıklarının etrafında toplanarak çökeler ve kapsül duvarının ilk formunu oluşturur. Sürecin son aşaması ise jelleşme veya sertleşme yoluyla bu duvarın kalıcı olarak katılaştırılmasıdır. Böylece istenen özelliklere sahip mikrokapsüller elde edilir. Bu yapı, Şekil 6'da şematik olarak gösterildiği gibi, koaservasyonun kontrollü mikrokapsül üretimi için oldukça uygun bir teknik olduğunu ortaya koymaktadır (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Şekil 6 Koaservasyon yönteminde yer alan farklı adımların şematik gösterimi



Kaynakça: Yammine & ark., 2024

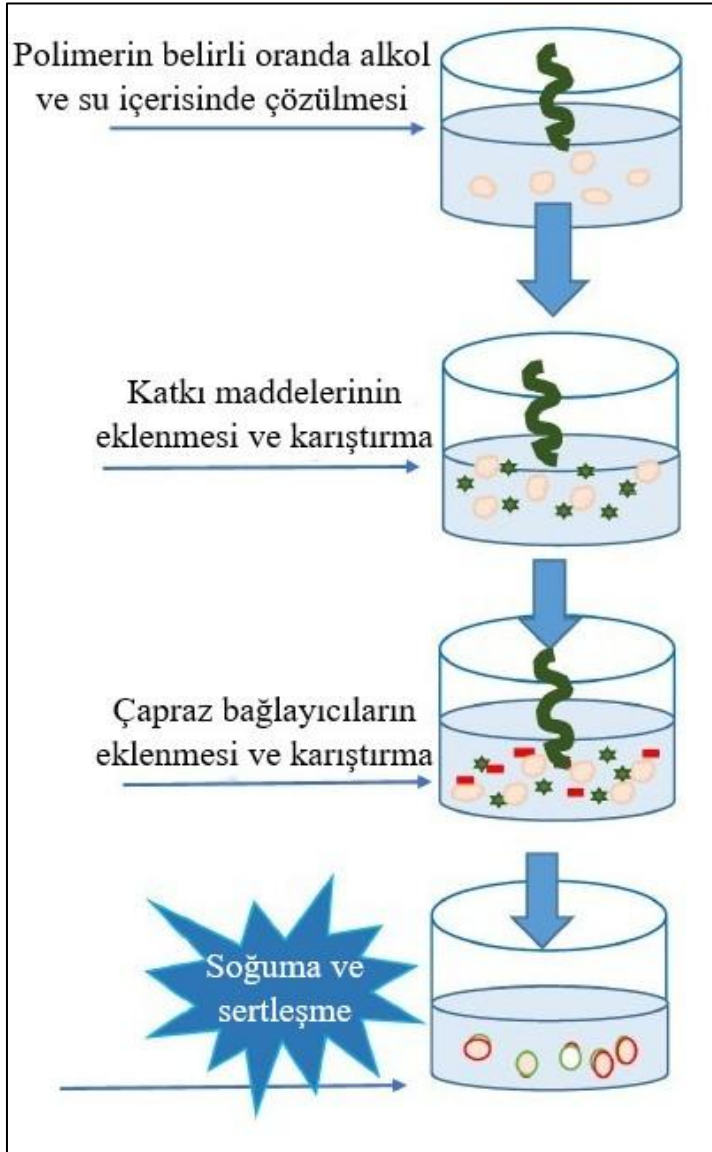
Koaservasyon, genel olarak basit ve kompleks olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır. Basit koaservasyon yönteminde kapsül duvarını oluşturan yapı yalnızca tek bir polimerden meydana gelir. Bu teknikte yağ damlacıkları, çözeltideki polimerin dehidrasyon ajanlarının eklenmesi veya sıcaklığın artırılması yoluyla kademeli olarak çözücünden ayrılması (desolvasyon) sayesinde polimer tarafından sarılır. Böylece polimer fazı, çekirdek maddeyi kuşatarak kapsül duvarını oluşturur (Şekil 7) (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Kompleks koaservasyon, birbirine zıt yüke sahip iki veya daha fazla polimer arasındaki elektrostatik çekimle gerçekleşen, mikrokapsülasyon alanında yaygın kullanılan bir tekniktir. Bu yöntemin temel itici gücü, karşıt yüklü polielektrolitlerin etkileşmesi sonucu sistemin serbest elektrostatik enerjisinin azalmasıdır. Polimerler arasındaki bu uyumlu etkileşim, uygun koşullar altında ikinci bir fazın ayrılmasıyla sonuçlanarak koaservat damlacıklarının oluşmasını sağlar. Kompleks koaservasyonun verimliliği ve oluşan kapsüllerin özellikleri birçok parametre tarafından belirlenir. Süreç en çok pH değerine duyarlıdır; koaservat oluşumu genellikle polimerlerin izoelektrik noktasının hemen altında ortaya çıkan dar bir pH aralığında gerçekleşir. Ayrıca ortamın iyonik gücü, polimerlerin protein-polisakkarit oranı, toplam biyopolimer konsantrasyonu, kullanılan çekirdek materyalinin özellikleri ve çekirdek-duvar oranı kapsül oluşumunu doğrudan etkileyen diğer önemli değişkenlerdir (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Karıştırma hızı, kompleks koaservasyon sırasında oluşan koaservat damlacıklarının boyut kontrolünde belirleyici bir faktördür. Daha yüksek karıştırma hızları genellikle daha küçük ve homojen kapsüllerin oluşmasını sağlarken, yetersiz karıştırma düzensiz ve daha büyük parçacıkların oluşumuna yol açabilir. Bununla birlikte polimer yükleri arasındaki fark, koaservasyonun gerçekleşmesi için yeterince yüksek olmalı; fakat aşırı yüksek yük farklılıkları, istenmeyen çökelti oluşumuna neden olmamalıdır. Literatürde yüksek derecede yüklü polimerlerin geniş bir moleküler konformasyon sergilediği ve bunun koaservasyon verimini olumsuz etkileyebildiği bildirilmektedir. Bu teknikle elde edilen mikrokapsüller genellikle suya dirençli ve ısıya dayanıklı yapıda olup, diğer kapsülleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında kompleks koaservasyonun en önemli avantajları arasında yüksek kapsülleme verimliliği ve kontrollü salınımına olanak tanınması yer alır. Sürecin sonunda, aktif bileşeni çevreleyen, duvar malzemesi ile kaplanmış

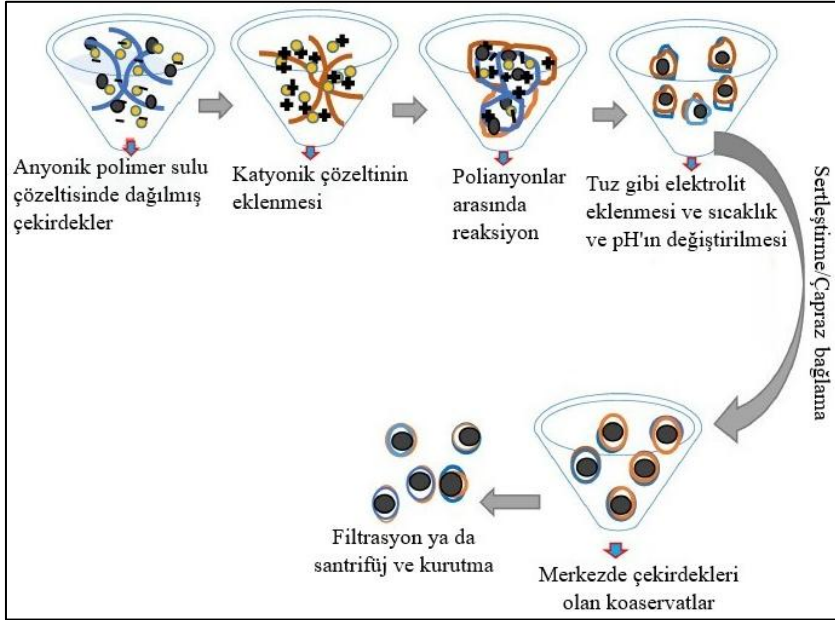
ve genellikle küresel morfolojiye sahip stabil mikrokapsüller elde edilir (Şekil 8) (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Şekil 7 Basit koaservasyonun şematik gösterimi



Kaynakça: Nezamdoost-Sani, Amiri & Khaneghah, 2024

Şekil 8 Karmaşık koaservasyonun şematik gösterimi



Kaynakça: Timilsena & ark, 2019

Kompleks koaservasyon, gıda endüstrisi, kişisel bakım ürünleri, farmasötik formülasyonlar ve tarımsal uygulamalar gibi pek çok alanda geniş kullanım alanı bulan verimli bir kapsülleme tekniğidir. Bu yöntem; basit uygulanabilirliği, düşük maliyeti, büyük ölçeklerde üretime uyarlanabilirliği ve yüksek tekrarlanabilirliği nedeniyle tercih edilmektedir. Ayrıca, çok yüksek yükleme kapasitesi sayesinde aktif bileşenlerin yüksek kapsülleme verimliliğiyle tutulmasına olanak tanır (Tian & ark., 2021).

Kompleks koaservasyonun başarısı, süreçte yer alan polimer zincirleri arasındaki elektrostatik etkileşimlere bağlıdır. Bu etkileşimler hem koaservat fazının hem de kapsül içerisinde tutulan aktif maddenin yapısal örgütlenmesini ve stabilitesini belirleyen temel unsurlardır. Bu nedenle üretim sırasında koaservasyonun başlatılması, devam ettirilmesi ve sonlandırılması aşamalarında

çeşitli parametrelerin dikkatle kontrol edilmesi gerekir. Sıcaklık, iyonik kuvvet, polimerlerin karışım oranı, polimerlerin moleküler ağırlıkları, toplam biyopolimer konsantrasyonu ve yük yoğunluğu, kapsül oluşumunun verimliliğini doğrudan etkileyen kritik faktörler arasında yer alır (Tian & ark., 2021).

Polikasyonların ve polianyonların iyonizasyon derecesi, kompleks koaservasyonun en önemli belirleyici parametrelerinden biridir. Polielektrolitler, çok sayıda fonksiyonel grup içeren makromoleküller oldukları için çözeltinin pH değerine bağlı olarak yük kazanabilir veya nötral hâle gelebilirler. Proteinlerde bulunan amino grupları ve polisakkaritlerdeki karboksil grupları birlikte bulunduğu, pH değişimi iki temel duruma yol açar: (i) pH, proteinin izoelektrik noktasının altında olduğunda, proteinler protonlanarak pozitif yüke sahip olur. (ii) pH, polisakkaritlerdeki karboksil grubunun pKa değerinin üzerinde olduğunda, karboksil grupları deprotonlanır ve polisakkaritler negatif yük taşır. Bu karşıt yüklenme durumu, kompleks koaservasyonun temelini oluşturan elektrostatik çekimin gerçekleşmesini ve stabil mikrokapsüllerin oluşmasını sağlar (Tian & ark., 2021).

Esansiyel Yağların Kompleks Koaservasyon ile Kapsüllemesi

Esansiyel yağların kompleks koaservasyon yöntemiyle mikrokapsülasyonu, birbirini takip eden birkaç kritik aşamadan oluşmaktadır. Sürecin ilk adımında, kapsül duvarını oluşturacak polimerlerin çözeltisi hazırlanır ve tam hidrasyonu sağlanır. Bu polimer çözeltisine daha sonra esansiyel yağ ve uygun bir emülgatör (örneğin Tween 20, Tween 60 veya Tween 80) eklenerek emülsifikasyon gerçekleştirilir. Emülsifikasyon aşaması, elde edilecek mikrokapsüllerin stabilitesi açısından belirleyicidir; çünkü damlacık boyutu, dağılımı ve damlacıklar arası etkileşimler, koaservasyon sürecinin ilerleyen basamaklarında kapsüllerin yapısal bütünlüğünü doğrudan etkiler. Sürecin son aşamasında ise oluşan

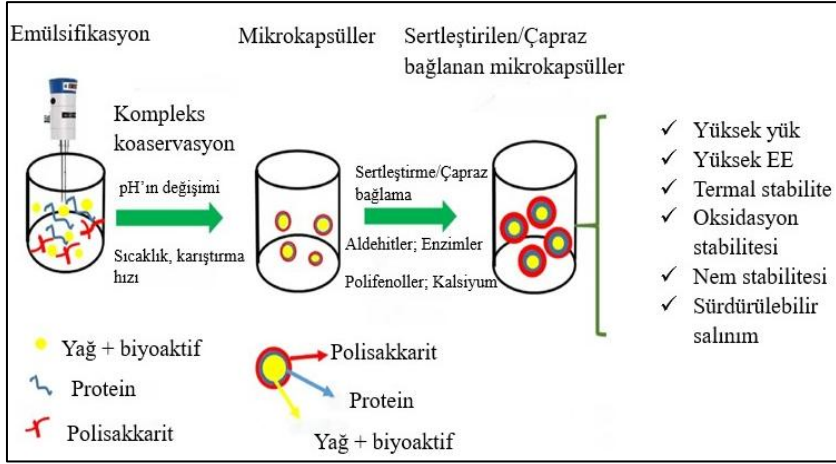
mikrokapsüller sprey kurutma veya liyofilizasyon (dondurarak kurutma) yöntemleriyle sertleştirilerek stabil hâle getirilir (Şekil 9) (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Üretim sonrası esansiyel yağ mikrokapsüllerinin performansı, uygulanacakları gıda matrisinin özelliklerine göre değerlendirilmelidir çünkü gıda ürünleri işleme ve depolama boyunca sıcaklık değişimleri, pH farklılıkları, iyonik güç, mekanik stres ve nem gibi birçok değişkene maruz kalır. Kompleks koaservasyonla hazırlanan esansiyel yağ mikrokapsülleri, bu çevresel faktörlere karşı esansiyel yağların fiziksel ve kimyasal stabilitesini koruyarak etkinliklerinin devam ettirilmesini sağlayabilir. Aynı zamanda, doğal koruyucu nitelikleri sayesinde gıda uygulamalarında esansiyel yağların daha kontrollü ve etkili bir şekilde kullanılmasına imkân tanır. Bu mikroenkapsülasyon yaklaşımı, hem sentetik gıda katkı maddelerinin kullanımını azaltmaya yardımcı olmakta hem de fonksiyonel gıda kategorisinde değerlendirilebilecek yeni ürünlerin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Dolayısıyla kompleks koaservasyon ile üretilen esansiyel yağ mikrokapsülleri, gıda formülasyonlarında hem koruyucu etkinlik sağlayan hem de besinsel kaliteyi destekleyen önemli bir alternatif teknoloji olarak görülmektedir (Napiórkowska & Kurek, 2022).

Esansiyel yağ (EY) kompleks koaservatları üzerine yürütülen araştırmalar; yeni ambalaj malzemelerinin geliştirilmesi, antibakteriyel ajanların tasarlanması, fonksiyonel gıdaların zenginleştirilmesi, gıdaların korunması ve depolanması, ayrıca moleküler-hücre biyolojisinde taşıyıcı sistemlerin incelenmesi gibi pek çok alana odaklanmaktadır. EY'nin kompleks koaservasyon ile kapsüllenmesi, termal stabilitesini belirgin şekilde artırarak şekerleme ürünleri, fırıncılık mamulleri ve ekstrüde gıdalar gibi yüksek sıcaklığa maruz kalan sistemlerde daha dayanıklı hâle gelmesine olanak tanımaktadır. Buna ek olarak, kompleks

koaservatların çok küçük partikül boyutları, özellikle aromatik özelliklerin iyileştirilmesinde önemli bir avantaj sağlayarak ürünün genel tat profilini geliştirebilmektedir (Zhang & ark., 2024).

Şekil 9. Karmaşık koaservasyonla kapsüllenen esansiyel yağların şematik gösterimi



Kaynakça: Muhoza & ark., 2022

Kompleks koaservasyonla elde edilen bu sistemler, duvar malzemesinin kapsüllenen bileşiği çevrelemesi sayesinde çeşitli işlevsel avantajlar sunar: (i) Koruyucu bariyer etkisi: Uygulanan duvar malzemesi, esansiyel yağların oksidasyon ve buharlaşma gibi dış faktörlere karşı korunmasını sağlayarak biyoyararlanımını artırır ve kontrollü salınım mekanizmalarını düzenler (ii) Suda çözünürlüğün artırılması: Uyumlu duvar malzemeleri, genellikle hidrofobik yapıya sahip olan esansiyel yağların su içerisinde daha kolay disperse olmasını sağlayarak kullanım alanlarını genişletir (iii) Fizikokimyasal özelliklerin iyileştirilmesi: Kompleks koaservatlar, uçuculuğun azaltılması, tat bileşenlerinin daha uzun süre hissedilmesi, hoş olmayan aromaların maskelenmesi ve ürünün besinsel kalitesinin artırılması gibi önemli değişiklikler sağlayabilir (iv) Isıya dayanıklılık kazandırma: Duvar malzemesinin oluşturduğu

yapı, esansiyel yağların termal dayanımını artırarak ısıl işlem ve sterilizasyon gibi proseslere uygun hâle getirir. (v) Enzim ve aktif bileşik stabilitesi: Kompleks koaservasyon, ısı, oksijen, sıcaklık ve nem gibi zararlı dış etkenlere karşı hassas olan enzimlerin veya diğer aktif bileşenlerin taşınma ve depolama süreçlerinde stabil kalmasına yardımcı olur (Zhang & ark., 2024).

Sonuç

Bu bölümde, esansiyel yağların mikroenkapsülasyonu ve özellikle kompleks koaservasyon tekniğinin gıda sistemlerindeki uygulamalarına ilişkin güncel yaklaşımlar ele alınmıştır. Esansiyel yağlar güçlü antimikrobiyal ve fonksiyonel özelliklere sahip olsalar da uçuculuk, oksidasyona duyarlılık, düşük çözünürlük ve yoğun aroma gibi sınırlamalar nedeniyle doğrudan kullanımlarında çeşitli zorluklar ortaya çıkmaktadır. Mikroenkapsülasyon, bu sorunları azaltarak esansiyel yağların stabilitesini artırmakta, kontrollü salınım sağlamaktadır ve duyuusal özellikler üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirmektedir.

Kompleks koaservasyon yöntemi, zıt yüklü biyopolimerlerin etkileşimiyle oluşturduğu güçlü kapsül yapısı sayesinde esansiyel yağların ısı, ışık, oksijen ve nem gibi faktörlere karşı korunmasını mümkün kılmaktadır. Bu yöntem, yüksek kapsülleme verimi, küçük partikül boyutu ve sürdürülebilir salınım özellikleriyle gıda işleme ve depolama süreçlerinde önemli avantajlar sunmaktadır. Ayrıca, bu teknoloji ile üretilen mikrokapsüller, gıdalara daha iyi dağılılabilirlik kazandırarak antimikrobiyal etkinliği artırmakta ve istenmeyen tat-koku değişimlerini en aza indirerek ürün kalitesini olumlu yönde etkilemektedir.

Kompleks koaservasyonla kapsüllenmiş esansiyel yağların aktif ambalajlama, fonksiyonel gıdalar, antibakteriyel ajan geliştirme ve çevre dostu paketleme teknolojileri gibi alanlarda uygulanabilirliği giderek artmaktadır. Bu yaklaşım, hem doğal

koruyucu kullanımını teşvik etmekte hem de sentetik katkı maddelerine duyulan ihtiyacı azaltarak daha sağlıklı ürünlerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Gelecekte, duvar malzemelerinin yapısal özelliklerinin iyileştirilmesi, salınım davranışının daha hassas şekilde kontrol edilebilmesi ve üretim süreçlerinin ölçeklenebilirliğinin artırılmasıyla, kompleks koaservasyon tekniğinin gıda endüstrisinde daha geniş bir kullanım alanı bulması beklenmektedir. Bu doğrultuda yapılan araştırmalar hem sürdürülebilir gıda teknolojilerinin gelişmesine hem de doğal bileşenlerin endüstriyel ölçekte daha etkin kullanımına yön vermektedir.

Kaynakça

Alu'datt, M. H., Alrosan, M., Gammoh, S., Tranchant, C. C., Alhamad, M. N., Rababah, T., Zghoul, R., Alzoubi, H., Ghatasheh, S., Ghozlan, K. & Tan, T.-C. (2022). Encapsulation-based technologies for bioactive compounds and their application in the food industry: A roadmap for food-derived functional and health-promoting ingredients. *Food Bioscience*, 50, 101971.

Angane, M., Swift, S., Huang, K., Butts, C. A., & Quek, S. Y. (2022). Essential oils and their major components: An updated review on antimicrobial activities, mechanism of action and their potential application in the food industry. *Foods*, 11(3), 464.

Bhavaniramy, S., Vishnupriya, S., Al-Aboody, M. S., Vijayakumar, R. & Baskaran, D. (2019). Role of essential oils in food safety: Antimicrobial and antioxidant. *Grain & Oil Science and Technology*, 2(2), 49-55.

Choudhury, N., Meghwal, M., & Das, K. (2021). Microencapsulation: An overview on concepts, methods, properties and applications in foods. *Food Frontiers*, 2(4), 426-442.

Gurtler, J. B., & Garner, C. M. (2022). A review of essential oils as antimicrobials in foods with special emphasis on fresh produce. *Journal of food protection*, 85(9), 1300-1319.

Jackson-Davis, A., White, S., Kassama, L. S., Coleman, S., Shaw, A., Mendonca, A., Cooper, B., Thomas-Popo, E., Gordon, K. & London, L. (2023). A Review of Regulatory Standards and Advances in Essential Oils as Antimicrobials in Foods. *Journal of Food Protection*, 86(2), 100025-100048.

Muhoza, B., Qi, B., Harindintwali, J. D., Koko, M. Y. F., Zhang, S., & Li, Y. (2022). Combined plant protein modification and complex coacervation as a sustainable strategy to produce

coacervates encapsulating bioactives. *Food Hydrocolloids*, 124, 107239.

Mukurumbira, A. R., Shellie, R. A., Keast, R., Palombo, E. A., & Jadhav, S. R. (2022). Encapsulation of essential oils and their application in antimicrobial active packaging. *Food control*, 136, 108883.

Napiórkowska, A., & Kurek, M. (2022). Coacervation as a novel method of microencapsulation of essential oils—A review. *Molecules*, 27(16), 5142.

Nezamdoost-Sani, N., Amiri, S., & Khaneghah, A. M. (2024). The application of the coacervation technique for microencapsulation bioactive ingredients: A critical review. *Journal of Agriculture and Food Research*, 18, 101431.

Tian, Q., Zhou, W., Cai, Q., Ma, G., & Lian, G. (2021). Concepts, processing, and recent developments in encapsulating essential oils. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 30, 255-271.

Timilsena, Y. P., Akanbi, T. O., Khalid, N., Adhikari, B., & Barrow, C. J. (2019). Complex coacervation: Principles, mechanisms and applications in microencapsulation. *International journal of biological macromolecules*, 121, 1276-1286.

Wang, J., Zhao, F., Huang, J., Li, Q., Yang, Q. & Ju, J. (2024). Application of essential oils as slow-release antimicrobial agents in food preservation: Preparation strategies, release mechanisms and application cases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(18), 6272-6297.

Yammine, J., Chihib, N. E., Gharsallaoui, A., Ismail, A., & Karam, L. (2024). Advances in essential oils encapsulation:

development, characterization and release mechanisms. *Polymer Bulletin*, 81(5), 3837-3882.

Zhang, L., Zhang, M., Ju, R., Mujumdar, A. S., & Deng, D. (2024). Recent advances in essential oil complex coacervation by efficient physical field technology: A review of enhancing efficient and quality attributes. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(11), 3384-3406.

TÜRKİYE ATMOSFERİNDE *FRAXINUS* POLENLERİNİN DAĞILIMI

MUSTAFA KEMAL ALTUNOĞLU¹
NESLİHAN MUTLU²

Giriş

Türkiye, sahip olduğu olağanüstü floristik çeşitlilik ile dünya üzerindeki önemli biyolojik çeşitlilik merkezlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ülkede 11.000’i aşkın bitki türünün bulunması ve bu türlerin önemli bir bölümünün endemik karakter taşıması, Türkiye’nin üç büyük biyocoğrafik bölgenin kesişim noktasında yer almasından kaynaklanmaktadır (Çetin & ark., 2006; Noroozi & ark., 2019; Borelli & ark., 2022). Bitki türlerinin yaklaşık %10’unun yenilebilir veya çeşitli geleneksel kullanımlara sahip olması, Türkiye florasının hem ekolojik hem kültürel hem de ekonomik açıdan büyük önem taşıdığını göstermektedir (Borelli & ark., 2022). Ülkenin geniş topografik çeşitliliği, iklimsel zenginliği ve habitat farklılığı,

¹ Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars/Türkiye, ORCID: 0000-0001-6906-3403.

² Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars/Türkiye, ORCID: 0000-0002-1339-3267.

floristik kompozisyonun şekillenmesinde temel belirleyici faktörlerdir.

Bitkilerin devamlılığını sağlayan en temel süreçlerden biri üreme ve tozlaşmadır. Polenlerin erkek organlardan dişi organlara taşınmasıyla gerçekleşen tozlaşma; böcekler, kuşlar ve diğer hayvanlar tarafından sağlanabildiği gibi, rüzgâr gibi abiyotik faktörlerle de gerçekleşebilir (Perfectti & ark., 2009). Rüzgârla tozlaşan (anemofilik) bitkiler, atmosferde uzun süre asılı kalabilen ve geniş mesafelere taşınabilen yüksek miktarda polen üretirler (Valverde & ark., 2015). Atmosferdeki polen yoğunluğu; bitki fenolojisi, bölgesel flora yapısı, iklim koşulları ve meteorolojik değişkenlerle sıkı bir ilişki içerisinde (Kehrberger & Holzschuh, 2019). Anemofilik bitkilerin yoğun polen üretimi ekosistem fonksiyonları açısından önemli olduğu kadar, solunum yolu hassasiyeti olan bireylerde alerjik reaksiyonlara yol açması nedeniyle halk sağlığı açısından da dikkatle takip edilmesi gereken bir unsurdur (Macgregor & ark., 2019; Sánchez-Castro & ark., 2022).

Günümüzde polen alerjilerinin hem dünya genelinde hem de Türkiye’de artış gösterdiği bilinmektedir. Özellikle kentleşmenin yoğunlaştığı, çevresel değişimlerin hızlandığı bölgelerde polen seviyelerinde artış gözlemlendiği ve buna bağlı alerjik duyarlılıkların yaygınlaştığı bildirilmektedir (Mohamed & ark., 2022; Tizek & ark., 2022). Polenlerle gıdalar arasında görülen çapraz reaksiyonlara bağlı polen–gıda sendromlarının da giderek daha fazla klinik önem kazandığı ifade edilmektedir (Jeon, 2020; Li & ark., 2020). Bu durum, atmosferik polen ölçümlerinin yalnızca ekolojik değil, aynı zamanda tıbbi açıdan da kritik bir öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Türkiye’de farklı coğrafi bölgelerde yürütülen aeropalinolojik çalışmalar, atmosferik polenlerin mevsimsel ve

yıllık değişimlerini ortaya koymakta ve çeşitli taksonların bölgesel yayılışlarını ayrıntılı şekilde rapor etmektedir. Türkiye’de yapılan aeropalinolojik çalışmalar, Poaceae, Gymnospermae, Urticaceae, Betulaceae ve Oleaceae gibi rüzgârla taşınan familyalara ait polenlerin atmosferde baskın olduğunu ortaya koymaktadır (Bicakci & ark., 2009a; Bicakci & ark., 2009b; Akpınar, 2023; Akpınar & Akdoğan Karadağ, 2024; Akpınar, Akdoğan Karadağ & Altunoglu, 2024). Bu çalışmalar, polen dağılımının iklim, bitki örtüsü ve antropojenik etkilerden doğrudan etkilendiğini ve bölgesel farklılıkların belirgin olduğunu ortaya koymaktadır.

Oleaceae familyası dünya genelinde ılıman ve tropik bölgelerde geniş yayılış gösteren ve ekolojik açıdan önemli taksonları içeren bir gruptur (Dupin & ark., 2020). Bu familya içerisinde yer alan *Fraxinus* (dişbudak) türleri de geniş bir coğrafi dağılıma sahip olup, erken ilkbahar döneminde atmosfere yoğun miktarda polen bırakmaktadır. *Fraxinus* polenleri anemofilik yayılım özellikleri ve atmosferde yüksek temsil oranları nedeniyle birçok bölgede dikkat çekmektedir (Murray & ark., 2010; Sofiev & Bergmann, 2013). Ayrıca *Fraxinus* poleninın alerjenik potansiyeli, Oleaceae familyasındaki diğer taksonlarla olan çapraz reaksiyon eğilimi nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadır (Obispo & ark., 1993; Fernández-González & ark., 2020). İklim değişikliği ve çevresel faktörlerin polen fenolojisini etkilemesi de *Fraxinus* polenine bağlı alerjik şikâyetlerin süresi ve şiddeti üzerinde etkili olabilmektedir (Kubik-Komar & ark., 2018; Ščevková & ark., 2024). Bu nedenle *Fraxinus* poleninın bölgesel ve mevsimsel açıdan değerlendirilmesi hem ekolojik hem de tıbbi açıdan önem taşımaktadır.

Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde yapılan atmosferik polen çalışmalarında *Fraxinus* polenine belirli oranlarda rastlanmakla birlikte, bu cinsin ülke genelindeki polen dağılımını bütüncül biçimde değerlendiren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu

durum, Türkiye’de *Fraxinus* poleninini dağılımını sistematik biçimde ortaya koyan bir derlemenin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de *Fraxinus* polenlerinin coğrafi yayılışını, atmosferik yoğunluklarını ve ekolojik farklılıklarını derleyerek ayrıntılı bir değerlendirme sunmak; böylece *Fraxinus* türlerinin Türkiye florasındaki yeri, aeropalinolojik önemi ve halk sağlığı açısından taşıdığı potansiyel etkileri ortaya koymaktır.

Oleaceae Familyası ve *Fraxinus* Cinsinin Genel Özellikleri

Oleaceae Familyasının Genel Özellikleri

Oleaceae familyası, dünya genelinde özellikle ılıman ve tropik kuşaklarda yayılış gösteren, çoğunlukla ağaç, çalı ve nadiren tırmanıcı formdaki türleri içeren önemli bir bitki ailesidir. Familya yaklaşık 25–28 cins ve 600–700 tür ile temsil edilmekte olup, ekonomik ve ekolojik değeri yüksek *Olea* (zeytin), *Fraxinus* (dişbudak), *Jasminum* (yasemin) ve *Syringa* (leylak) gibi cinsleri kapsamaktadır (Dupin & ark., 2020). Morfolojik olarak Oleaceae üyeleri genellikle karşılıklı dizilişli yapraklara, dört parçalı çiçeklere ve iki stamenli bir çiçek yapısına sahiptir. Meyve tipleri drupa, kapsül, bakka veya samara olabilmektedir ve bu çeşitlilik familyanın sistematik açıdan ayırt edilmesini kolaylaştırmaktadır (Seçmen & ark., 2000).

Oleaceae familyası, geniş ekolojik toleransları sayesinde ormanlar, çalılıklar, maki toplulukları ve kültüre alınmış alanlar gibi çeşitli habitatlarda yayılış gösterebilmektedir. Aile bünyesindeki birçok tür, peyzaj düzenlemesi, kereste üretimi, tıbbi kullanım ve tarım gibi farklı alanlarda ekonomik değer taşımaktadır. Türkiye florasında Oleaceae familyası 7 cins ve 10 tür ile temsil edilmekte olup, bu türlerin çoğu hem doğal ekosistemlerde hem de kültürel peyzaj alanlarında önemli işlevlere sahiptir (Seçmen & ark., 2000).

***Fraxinus* Cinsinin Genel Özellikleri**

Fraxinus (dişbudak) cinsi, Kuzey Yarı Küre'nin ılıman bölgelerinde yayılış gösteren yaklaşık 40 türden oluşmaktadır. Türkiye'de dört doğal *Fraxinus* türü bulunmaktadır ve bu türler çoğunlukla orman ekosistemlerinin üst katmanında yer alarak habitatların yapısal bütünlüğüne katkıda bulunur. Morfolojik olarak *Fraxinus* türleri karşılıklı dizilmiş imparipinnat veya trifoliat bileşik yapraklara, petallerin az gelişmiş veya tamamen bulunmadığı çiçeklere ve karakteristik samara tipindeki meyvelere sahiptir (Seçmen & ark., 2000).

Erken ilkbahar döneminde yoğun polen üretmeleri, *Fraxinus* cinsini aeropalinolojik çalışmalar açısından önemli bir takson hâline getirmektedir. Anemofilik (rüzgârla tozlaşan) polen yayılışına sahip bu türler, atmosferde geniş mesafelere taşınabilecek yüksek miktarda polen üretir (Murray & ark., 2010; Sofiev & Bergmann, 2013). *Fraxinus* poleninin alerjenik potansiyeli yüksektir ve Oleaceae familyasındaki diğer türler ile belirli ölçülerde çapraz reaktivite göstermesi nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadır (Obispo & ark., 1993; Fernández-González & ark., 2020). Ayrıca iklim değişikliğinin çiçeklenme ve polen salınım zamanlarını etkilemesi, alerjik reaksiyonların süresini ve şiddetini artırabilmektedir (Kubik-Komar & ark., 2018; Ščevková & ark., 2024).

2.3. *Fraxinus* Polenlerinin Morfolojik Özellikleri

Fraxinus polenleri, aeropalinolojik çalışmalarda tanımlanabilir ayırt edici morfolojik karakterlere sahiptir. Polenler genel olarak sferoidal veya suboblat formda olup, tipik olarak triporat (üç apertürlü) yapı gösterir. Ortalama P/E oranı 0.86–0.89 arasında değişmektedir.

Ekzin kalınlığı 1.45–1.88 µm arasında olup, skulptur tipi belirgin şekilde retikülat yapıdadır. Lümina düzensiz büyüklükte

olup, retiküler ağ yapısı belirgin olarak görülür. Apertürler ince, uzun colpus yapısındadır ve uç kısımlarında granüllerden oluşan bir operculum gözlenebilir. Polar üçgen belirgin ve tanısaldır. İntin tabakası ince olmakla birlikte bazı bölgelerde 2.5–8.4 µm kalınlığa ulaşabilir. Polenlerin genel yapısı tectate tiptedir ve ecto/endexine oranı yaklaşık 3/2'dir (Pehlivan, 1995) (Tablo 1).

Tablo 1. Fraxinus polen özellikleri

Polen Tipi	Triplicate
Polen Şekli	Sphaeroidea, P/E= 0.89 (W); Suboblata P/E= 0.86 (E)
Ekzin	Ortalama kalınlık 1.88 µm (W); 1.45 µm (E).
Apertürler	Colpus'lar ince, uzun; uçları sivri, sınırları belirgin. Granüllerden oluşmuş operculum görülüyor. Polar üçgen büyük. Fosilize polenlerde colpus'lar biraz daha ince.
Skrüktür	Tectate Ect/end≈3/2.
Skulptür	Reticüle. Lümina gayrimuntazam şekil ve büyüklükte.
İntin	İnce
	Apertürler arasında, İnt≈ ende; colpus'lar altında, int=2.51 ve 8.41 µm.

Bu tanısal özellikler, *Fraxinus* polenin Oleaceae familyasındaki *Olea* ve *Ligustrum* gibi morfolojik olarak yakın türlerden ayrılmasını kolaylaştırmakta ve atmosferik polen çalışmalarında güvenilir bir sınıflandırma olanağı sunmaktadır.

Yöntem

Bu kitap bölümünde Türkiye'de *Fraxinus* türlerinin atmosferik polen dağılımını değerlendirmek amacıyla, ülkenin farklı bölgelerinde yürütülmüş yaklaşık 67 aeropalinolojik çalışmanın bulguları sistematik olarak incelenmiştir. Bu çalışmalar hem gravimetrik hem de volumetrik yöntemlerle yapılmış olup, farklı bölgesel iklimlerde *Fraxinus* polenin mevsimsel ve yıllık dağılımını değerlendirme imkânı sunmaktadır.

Volumetrik yöntemlerde kullanılan Hirst tipi cihazlar, belirli bir hızda hava emerek polenleri yapışkan bir yüzeye toplar ve böylece saatlik ve günlük polen konsantrasyonlarının ayrıntılı biçimde belirlenmesini sağlar. Bu yöntem, polen sezonunun başlangıcı, maksimum seviyesi ve meteorolojik değişkenlerle ilişkisini ortaya koymada yüksek doğruluk sağlamaktadır (Pınar, Akgül & Tuğ, 2003).

Gravimetrik yöntem ise polenlerin yerçekimi etkisiyle yatay yüzeylere birikmesine dayanır ve haftalık toplam polen birikimini değerlendirmede kullanılır. Yöntem pratik ve düşük maliyetli olması nedeniyle Türkiye’de ve dünyada birçok çalışmada yaygın şekilde tercih edilmiştir (Pınar, Akgül & Tuğ, 2003).

Her iki yöntemi kullanan çalışmaların bulguları bir arada değerlendirilerek, Türkiye’de *Fraxinus* poleninin coğrafi ve mevsimsel dağılımı bütüncül bir yaklaşımla yorumlanmıştır.

Bulgular

Türkiye’nin farklı bölgelerinde yürütülen yaklaşık 67 aeropalinolojik çalışmanın incelenmesi sonucunda *Fraxinus* polen oranlarının ülke genelinde oldukça geniş bir aralıkta değiştiği belirlenmiştir. Veriler, *Fraxinus* poleninin Türkiye’de %0.03 ile %21.13 arasında değişen oranlarda atmosferde temsil edildiğini göstermektedir (Tablo 2). En yüksek değer Konya’da (%21.13), en düşük değer ise Osmaniye’de (%0.03) kaydedilmiş olup, bu farklılık *Fraxinus* türlerinin Türkiye genelinde bölgesel olarak değişen yoğunluklarda yayılış gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır (Altunoglu & ark., 2010; Alaca, 2018). Genel eğilimler değerlendirildiğinde, *Fraxinus* poleninin erken ilkbaharda hızla arttığı ve birçok bölgede maksimum seviyeye Nisan–Mayıs aylarında ulaştığı görülmüştür (Tablo 2).

İç Anadolu Bölgesi, *Fraxinus* poleninin Türkiye’de en yüksek değerlere ulaştığı alan olup Konya’daki oran ülke

genelindeki maksimum değeri oluşturmuştur (Altunoglu & ark., 2010). Eskişehir-Sivrihisar, Niğde ve Nevşehir gibi diğer istasyonlarda da dikkat çekici seviyeler saptanmıştır (Potoglu-Erkara, 2007; Seçil, 2018; Hayoub, 2020). Akdeniz Bölgesi'nde polen oranları orta düzeyde seyretmiş; Mersin'de %5'in üzerinde değerler kaydedilirken Muğla ve Bodrum gibi kıyı istasyonlarında oranlar daha düşük kalmıştır (Tosunoglu & ark., 2009; Armutçuoğlu, 2015; Tosunoglu & Bicakci, 2015; Çakır & Doğan, 2020). Marmara Bölgesi'nde Kocaeli ve İstanbul gibi yerleşim alanlarında *Fraxinus* poleninin %3–5 arasında değişen oranlarda atmosferde temsil edildiği; Bursa, Balıkesir ve Yalova gibi istasyonlarda ise bu oranların daha düşük olduğu belirlenmiştir (Bicakci & Akyalcin, 2000; Bicakci & ark., 2003; Bilisik, Akyalcin & Bicakci, 2008; Altunoglu & ark., 2009; Bekil, Celenk & ark., 2009; Celenk & ark., 2010; Saatcıoğlu & ark., 2011; Tosunoglu, Babayigit & Bicakci, 2015; Akyalcin, Tosunoglu & Bicakci, 2018; Tosunoglu & Bicakci, 2019; Yurtcan, 2020). Karadeniz Bölgesi'nde oranlar genellikle düşük–orta düzeyde kalmış; Sinop ve Trabzon çalışmaları bölge içindeki en yüksek seviyeleri oluşturmuştur (Ceter, Özler & Pınar, 2020; Altunoglu & ark., 2022; Fişne & Pehlivan, 2022). Ege Bölgesi'nde Uşak ve İzmir-Dikili yüksek oranlarıyla dikkat çekerken kıyı kesimlerinde oranların daha düşük olduğu görülmüştür (Uguz & ark., 2018; Tosunoglu, 2021). Doğu Anadolu'da Elazığ ve Van yüksek değerlere sahipken Ardahan-Posof, Kars ve Kars-Kağızman gibi daha serin ve yüksek rakımlı alanlarda düşük oranlar kaydedilmiştir (Bicakci & ark., 2017; Yalçın & ark., 2017; Kilic & ark., 2019; Akdoğan Karadağ & Altunoglu, 2025; Karabağ & Akpınar, 2025). Güneydoğu Anadolu'da genel olarak düşük düzeyde dağılış bulunmuş; en yüksek değer Mardin-Kızıltepe'de görülmüştür (Tablo 2) (Potoglu-Erkara, Osoydan & Karataş, 2016).

Tablo 2. Türkiye Atmosferinde yapılan çalışmalardaki Fraxinus polen yoğunluğu (%)

Çalışılan Bölge	Fraxinus (%)	KAYNAKÇA	Çalışılan Bölge	Fraxinus (%)	KAYNAKÇA
Konya (2010)	21,13	Altunoglu & ark., 2010	Nevşehir - Ürgüp	0,81	Ünver, 2012
Elazığ	14,49	Kilic & ark., 2019	Siirt	0,81	Akpınar, 2025
Van	8,56	Bicakci & ark., 2017	Denizli	0,80	Güvensen & ark., 2013
Uşak	5,47	Uguz & ark., 2018	Muğla - Bodrum	0,80	Tosunoglu & Bicakci, 2015
Mersin	5,06	Çakır & Doğan, 2020	Afyon	0,75	Bicakci & ark., 2000
Kocaeli	4,91	Saitoğlu, 2013	Bursa (2009)	0,75	Celenk & ark., 2009
Bitlis	3,67	Celenk & Bicakci, 2005	Diyarbakır (2004)	0,73	Bursalı, 2007
Eskişehir - Sivrihisar	3,65	Potoglu-Erkara, 2007	Bilecik	0,69	Türe & Böcük, 2009
İstanbul - Asya	3,58	Celenk & ark., 2010	Bilecik - Bozüyük	0,60	Türe & Salkurt, 2005
Niğde	3,40	Seçil, 2018	Balıkesir - Dursunbey	0,58	Akyalçın, Tosunoglu & Bicakci, 2018
Muğla - Köyceğiz	3,36	Tosunoglu & ark., 2009	Kars	0,57	Akdoğan Karadağ & Altunoglu, 2025
Düzce	3,20	Serbes & Kaplan, 2014	İzmir - Foça	0,56	Yağmur İlkereenler, 2023
İstanbul - Avrupa	3,01	Celenk & ark., 2010	Gümüşhane	0,56	Türkmen, Ceter & Pınar, 2018
Bursa - Gemlik	2,41	Saatcioğlu & ark., 2011	Balıkesir (2000)	0,52	Bicakci & Akyalçın, 2000
Mardin-Kızıltepe	2,15	Potoglu-Erkara, Osoydan & Karataş, 2016	Muğla	0,49	Armutçuoğlu, 2015
Edirne	2,14	Bicakci & ark., 2004	Antalya	0,47	Tosunoglu & ark., 2015
İzmir - Dikili	2,10	Tosunoglu, 2021	Mardin	0,47	Tosunoglu & ark., 2018
Balıkesir(2023)	1,79	Bekil, 2023	Yalova	0,40	Altunoglu & ark., 2009
Tekirdağ	1,73	Erkan, Bicakci & Aybeke, 2010	Bursa - Büyükorhan	0,34	Tosunoglu, Babayiğit & Bicakci, 2015
Balıkesir - Ayvalık	1,71	Yurtcan, 2020	Karabük	0,34	Kaplan & Özdoğan, 2015
Sinop	1,70	Ceter, Özler & Pınar, 2020	Kars - Kağızman	0,30	Yalçın & ark., 2017
Eskişehir	1,59	Potoglu-Erkara, Pehlivan & Tokur, 2007	Aksaray	0,29	Şafak, 2022
Ardahan - Posof	1,45	Karabağ & Akpınar, 2025	Aydın - Kuşadası	0,27	Tosunoglu & ark., 2013
Sakarya	1,29	Bicakci, 2006	Aydın-Didim	0,24	Bilisik & ark., 2008
Balıkesir - Savaştepe	1,26	Bilisik, Akyalçın & Bicakci, 2008	Kars - Sarıkamış	0,21	Akpınar & Altunoglu, 2024
Nevşehir	1,20	Hayoub, 2020	Kastamonu (2017)	0,21	Demirci, 2017
Bursa - Karacabey	1,09	Bekil, Tosunoglu & Bicakci, 2019	Kastamonu	0,20	Ceter & ark., 2012
Bursa (2003)	1,09	Bicakci & ark., 2003	Isparta	0,16	Bicakci & ark., 2000
Trabzon (v)	1,05	Altunoglu & ark., 2022	Hatay	0,14	Tosunoglu & ark., 2018
Balıkesir - Gönen	0,98	Tosunoglu, Akyalçın & Bicakci, 2018	Adana	0,12	Altıntaş & ark., 2004
Kırklareli	0,96	Erkan & ark., 2011	Gümüşhane - Şiran	0,06	Ergün, 2020
Kütahya - Tavşanlı	0,93	Celenk & ark., 2016	Ankara	0,03	Pınar & ark., 1999
Kayseri	0,91	Acar & ark., 2015	Osmaniye	0,03	Alaca, 2018
Trabzon (g)	0,85	Fişne & Pehlivan, 2022			

Tablo 3. Türkiye Atmosferinde yapılan çalışmalardaki Fraxinus polenin in aylık yoğunluğu (%)

Çalışan Bilgiler	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Toplam (%)	Kaynakça
Konya (2010)			19,64	0,52	0,88	0,09							21,13	Altunoglu & ark., 2010
Elazığ	0,004	0,25	4,01	9,41	0,81	0,01	0,002						14,49	Kilic & ark., 2019
Uşak		0,08	0,2	0,36	4,58	0,23	0,003						5,47	Uğuz & ark., 2018
Mersin			3,35	1,08	0,6		0,01		0,01	0,003		0,01	5,06	Çakır & Doğan, 2020
Kocaeli	0,26	1,14	0,62	2,71	0,17	0,02							4,91	Saitoglu, 2013
Bitlis			2,11	1,47	0,09								3,67	Celenk & Bicakci, 2005
Niğde		0,42	1,56	1,09	0,33								3,40	Seyil, 2018
Muğla-Köyceğiz	0,02	0,02	0,13	2,82	0,35						0,01	0,02	3,36	Tosunoğlu & ark., 2009
Düzce		0,26	1,73	0,11	0,47	0,63							3,20	Serbes & Kaplan, 2014
Bursa - Gemlik		0,94		0,31	1,09	0,06							2,40	Saatcioğlu & ark., 2011
İzmir-Dikili		0,25	1,6	0,24		0,01							2,10	Tosunoğlu, 2021
Balıkesir (2023)	0,05	0,19	0,51	0,85	0,19	0,003							1,79	Bekli, 2023
Ardahan-Posof			0,07	0,48	0,89	0,01							1,45	Karabağ & Akpınar, 2025
Sakarya		0,74	0,51	0,01									1,29	Bicakci, 2006
Balıkesir - Savaştepe		0,07	0,97	0,23									1,26	Bitişik, Akyalcin & Bicakci, 2008
Nevşehir		0,03	0,22	0,61	0,25	0,06							1,17	Hayoub, 2020
Bursa-Karacabey	0,06	0,23	0,49	0,11	0,14	0,06							1,09	Bekli, Tosunoğlu & Bicakci, 2019
Balıkesir - Gönen		0,28	0,67	0,02									0,98	Tosunoğlu, Akyalcin & Bicakci, 2018
Nevşehir - Ürgüp					0,26	0,55							0,81	Ünver, 2012
Diyarbakır			0,19	0,33	0,11	0,11							0,74	Bursalı, 2007
Muğla	0,01	0,04	0,14	0,23	0,07								0,49	Armutcuoğlu, 2015
Karabük		0,07	0,29	0,01									0,34	Kaplan & Özdoğan, 2015
Kars - Kağızman				0,08	0,23								0,30	Yalçın & ark., 2017
Aksaray			0,26	0,03									0,29	Şafak, 2022
Kars - Sarıkamış				0,03	0,05	0,09	0,03						0,21	Akpınar & Altunoglu, 2024
Kastamonu			0,07	0,14									0,21	Demirci, 2017
Adana	0,01	0,04	0,04	0,02	0,01								0,12	Altınbaş & ark., 2004
Gürüşhane - Şiran			0,06										0,06	Ergün, 2020
Osmaniye				0,03									0,03	Alaca, 2018

İncelenen 29 bölgeye ait aylık dağılım verileri, *Fraxinus* poleninin Türkiye genelinde belirgin bir ilkbahar merkezli fenolojik desen sergilediğini göstermektedir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda polen yoğunluğu Mart ayında düşük seviyelerde başlamış, Nisan–Mayıs aylarında zirveye ulaşmış ve Haziran ayı itibarıyla kademeli olarak azalmıştır. Akdeniz ve Ege kıyı şeridinde sezonun daha erken (Mart sonu–Nisan başı) başladığı; İç Anadolu ve Doğu Anadolu’da daha geç başlayan ancak daha yüksek ve keskin pikli bir dağılım görüldüğü tespit edilmiştir. Karadeniz kıyı kesimlerinde ise yüksek nem ve yoğun orman örtüsü nedeniyle polen dağılımının daha yayvan ve düşük yoğunluklu olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, *Fraxinus* poleninin Türkiye florasında tipik bir erken ilkbahar odunsu taksonu olarak davrandığını ve polen sezonunun bölgesel iklimsel farklılıklara göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 3).

Tartışma

Bu kitap bölümünde Türkiye’nin farklı ekolojik bölgelerinde yürütülmüş yaklaşık 67 aeropalinolojik çalışmanın değerlendirilmesiyle *Fraxinus* poleninin ülke genelindeki dağılımı ortaya konmuştur. Bulgular, *Fraxinus* polen oranlarının %0.03 ile %21.13 arasında geniş bir aralıkta değiştiğini göstermiş olup, bu farklılıkların temel nedenleri arasında iklimsel koşullar, yükselti, bitki örtüsü kompozisyonu ve yerleşim alanlarına bağlı antropojenik etkiler bulunmaktadır. Bu durum literatürde de desteklenmekte, *Fraxinus* polen fenolojisinin bulunduğu coğrafyaya göre belirgin değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Acar Şahin & Pınar, 2018; Menzel & ark., 2021; Ortiz & ark., 2024).

Fraxinus poleninin fenolojik özellikleri incelendiğinde, çoğu bölgede polen sezonunun erken ilkbaharda başladığı ve iklim koşullarına duyarlı olarak Mart–Nisan döneminde hızla yükselişe geçtiği görülmektedir. Avrupa ve Asya’daki uzun dönemli

alışmalar, sıcaklık artışlarının *Fraxinus* türlerinde çiçeklenme zamanını ne çektiğini ve polen sezonlarının daha uzun ve yoğun hâle geldiğini göstermektedir (Lind & ark., 2016; Zhang & Steiner, 2022; ukanovi & ark., 2024). Türkiye’de de polen sezonunun özellikle İç Anadolu ve Ege bölgelerinde daha erken başlaması, kış aylarının daha ılıman geçmesiyle uyumludur (Acar şahin & Pınar, 2018). Buna karşın, Doğu Anadolu gibi daha karasal ve soğuk iklimli bölgelerde polen sezonunun daha geç başladığı ancak kısa sürede yüksek yoğunluklara ulaştığı belirlenmiştir.

Literatür, *Fraxinus* poleninin yüksek aerodinamik kapasitesi ve trikolporat–retiklat polen morfolojisinin uzun mesafeli taşınımı kolaylaştırdığını belirtmektedir (Zaynidinovna, 2025). Bu durum Türkiye’de yapılan çalışmalarla uyumludur; özellikle Konya, Eskişehir ve Mersin gibi istasyonlarda polen yoğunluklarının yüksek olmasının nedeni yalnızca bölgedeki *Fraxinus* popülasyonlarının yoğunluğuyla değil, aynı zamanda rüzgâr rejimleri ve bölgesel bitki örtüsü yapısıyla da ilişkilidir. Ayrıca, polen üretiminin yüksek olduğu yıllarda atmosferik taşınımın da arttığı, bazı yıllarda bölgelere özgü olmayan *Fraxinus* polenlerinin uzun mesafeli taşınım sonucu tespit edildiği çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır (Gehrig & Clot, 2021; Menzel & ark., 2021).

Meteorolojik faktörlerin polen sezonları üzerindeki etkisi pek çok çalışma tarafından desteklenmektedir. Sıcaklık artışları polen sezonunun başlamasını hızlandırırken, yağış ve yüksek nem dönemleri polen miktarının azalmasına neden olmaktadır (Kubik-Komar & ark., 2018; Ceter & ark., 2020). Türkiye’de *Fraxinus* polen sezonunun yıllar içinde değişkenlik göstermesi de bu duruma işaret etmektedir. Kubik-Komar ve ark. (2018), Polonya’da yaptıkları çalışmada *Fraxinus* polen sezonunun özellikle şubat–Mart aylarındaki sıcaklık değişimlerine duyarlı olduğunu ve *Betula* gibi diğer alerjenik taksonlarla çiçeklenme dönemlerinin çakışmasının alerjik yükü artırdığını bildirmiştir. Benzer şekilde Türkiye’de de

Betula, *Quercus* ve *Oleaceae* üyeleriyle çiçeklenme çakışması, alerjik risk açısından önemli bir husustur.

İklim değişikliği kapsamında yapılan uluslararası çalışmalar, *Fraxinus* poleninin gelecekte daha uzun süre atmosferde kalabileceğini, polen miktarının artabileceğini ve alerjik etkilerinin daha geniş kitleleri etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (Anderegg & ark., 2021; Ščevková & ark., 2024). Türkiye’de yapılan sınırlı sayıda uzun dönemli çalışma bulunmakla birlikte, mevcut veriler polen sezonunun giderek erken başlama eğiliminde olduğunu desteklemektedir.

Bu değerlendirilen çalışmaların büyük çoğunluğu volumetrik yöntemle (Hirst tipi tuzaklar) yürütülmüştür. Bu yöntem, günlük ve saatlik polen yoğunluklarını kaydetmede yüksek duyarlılık sunduğundan özellikle şehir merkezlerinde atmosferik polenlere ilişkin yaygın ve güvenilir veri üretmektedir. Gravimetrik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar ise daha sınırlı olmakla birlikte, özellikle kıyı ve yüksek rakımlı bölgelerde polen birikim düzeylerini değerlendirmede önemli katkılar sağlamaktadır.

Sonuç olarak, Türkiye genelinde *Fraxinus* polen oranlarının geniş aralıkta değiştiğini gösteren bu çalışma, hem iklimsel hem floristik hem de antropojenik faktörlerin polen dağılımı üzerindeki etkilerini destekleyen uluslararası literatürle uyumludur. Ayrıca, Türkiye’de *Fraxinus* polen dağılımını bütüncül olarak ele alan ilk derlemelerden biri olması bakımından literatürde önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Sonuç

Türkiye’nin farklı bölgelerinde gerçekleştirilen yaklaşık 67 aeropalinolojik çalışmanın değerlendirilmesi, *Fraxinus* poleninin ülke genelinde heterojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. İç Anadolu ve bazı Ege–Akdeniz istasyonlarında yüksek, Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu’da ise düşük polen oranları gözlenmiştir.

Aylık dağılımlar *Fraxinus* poleninin Türkiye’de tipik bir erken ilkbahar taksonu olduğunu, polen sezonunun bölgesel iklim koşullarına göre değişkenlik gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Çalışma genel olarak, Türkiye’de *Fraxinus* poleninin atmosferdeki davranışına ilişkin kapsamlı bir çerçeve sunmakta, özellikle alerjik hassasiyeti yüksek bölgelerde halk sağlığı açısından dikkate alınması gereken bir takson olduğunu göstermektedir. Ayrıca, iklim değişikliğinin gelecekte *Fraxinus* polen sezonlarını etkileme potansiyeli düşünüldüğünde, bu tür derlemelerin polen takvimlerinin güncellenmesi, alerji yönetim stratejilerinin geliştirilmesi ve ekolojik izleme çalışmaları açısından kritik öneme sahip olduğu değerlendirilmektedir.

Kaynakça

Acar Şahin, A., Pınar, N. M., (2018). Fraxinus L. pollen dynamics in Ankara atmosphere. *Communications Faculty of Science University of Ankara Series C Biology Geological Engineering and Geophysical Engineering*, 27(2), 141-149.

Acar, A., Pınar, N. M., Şafak, F., & Silici, S. (2015). Analysis of airborne pollen grains in Kayseri, Turkey. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 5(2), 79–88.

Akdoğan Karadağ, G. E., & Altunoglu, M. K. (2025). Airborne pollen seasonality of Kars province, a high-altitude region in NE Anatolia-Turkey. *Palynology*.

Akpınar, S. (2023). Distribution of allergenic Urticaceae pollen in the atmosphere of Turkey. In O. Talaz (Ed.), *Advances in Science and Mathematics* (ss. 5–24). Platanus Publishing.

Akpınar, S. (2025). Aerobiological Dynamics and Climatic Sensitivity of Airborne Pollen in Southeastern Türkiye: A Two-Year Assessment from Siirt. *Biology*, 14(7), 841.

Akpınar, S., & Akdoğan Karadağ, G. E. (2024). Türkiye atmosferinde Gymnosperm polenlerinin dağılımları. In G. E. Akdoğan Karadağ & N. Mutlu (Eds.), *Biyoloji alanındaki güncel konular* (ss. 106–126). BİDGE Yayınları.

Akpınar, S., & Altunoglu, M. K. (2024). Determination of atmospheric pollen grains by volumetric method in Sarıkamış District (Kars-Türkiye). *Biology*, 13(7), 475.

Akpınar, S., Akdoğan Karadağ, G. E., & Altunoglu, M. K. (2024). Türkiye atmosferinde Betulaceae (*Alnus*, *Betula*, *Carpinus*, *Corylus*) familyasının polen dağılımı. In A. Aksoy & H. Akgül (Eds.), *Biyoloji alanında uluslararası araştırma ve değerlendirmeler* (ss. 19–36). Serüven Yayınevi.

Akyalcin, H., Tosunoglu, A., & Bicakci, A. (2018). Analysis of atmospheric pollen grains in Dursunbey (Balıkesir), Turkey. *Trakya University Journal of Natural Sciences*, 19(2), 137–146.

Alaca, T. (2018). Osmaniye ilinin atmosferik polenlerinin mevsimsel dağılımı. [Yüksek Lisans Tezi, Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi].

Altıntaş, D. U., Karakoç, G. B., Yılmaz, M., Pınar, N. M., Kendirli, S. G., & Çakan, H. (2004). Relationship between pollen counts and weather variables in East-Mediterranean coast of Turkey. *Journal of Immunology Research*, 11(1), 87–96.

Altunoglu, M. K., Bicakci, A., Çelenk, S., Canitez, Y., Malyer, H., & Sapan, N. (2008). Airborne pollen grains in Yalova, Turkey, 2004. *Biologia*, 63, 658–663.

Altunoglu, M. K., Şahin, Ü., Karataş, M., Yılmaz, S., Akpınar, S., Akdoğan, G. E., & Bicakci, A. (2022). Trabzon ili atmosferindeki alerjenik polenlerin volumetrik yöntemle belirlenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(3), 1364–1374.

Altunoglu, M. K., Toraman, E., Temel, M., Bicakci, A., & Kargioğlu, M. (2010). Analysis of airborne pollen grains in Konya, Turkey, 2005. *Pakistan Journal of Botany*, 42(2), 765–774.

Anderegg, W. R., Abatzoglou, J. T., Anderegg, L. D., Bielory, L., Kinney, P. L., & Ziska, L. (2021). Anthropogenic climate change is worsening North American pollen seasons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(7), e2013284118.

Armutçuoğlu, Ş. (2015). Muğla ili (merkez) atmosferik polenleri. [Doktora Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi].

Bekil, S., Tosunoglu, A., & Bicakci, A. (2019). Pollen diversity in the atmosphere of Karacabey (Bursa), Turkey. *Asthma Allergy Immunology*, 17, 140–151.

Bicakci, A. (2006). Analysis of airborne pollen fall in Sakarya, Turkey. *Biologia, Bratislava*, 61(4), 457–461.

Bicakci, A., & Akyalcin, H. (2000). Analysis of airborne pollen fall in Balikesir, Turkey, 1996–1997. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 7(1).

Bicakci, A., Akkaya, A., Malyer, H., Ünlü, M., & Sapan, N. (2000). Pollen calendar of Isparta, Turkey. *Israel Journal of Plant Sciences*, 48(1), 67–70.

Bicakci, A., Altunoglu, M. K., Tosunoglu, A. B., Celenk, S., Canitez, Y., Malyer, H., & Sapan, N. (2009a). Türkiye’de Oleaceae familyasına ait allerjenik *Olea* (zeytin ağacı) ve *Fraxinus* (dişbudak ağacı) polenlerinin havadaki dağılımları. *Asthma Allergy Immunology*, 7, 133-146.

Bicakci, A., Çelenk, S., Altunoglu, M. K., Bilisik, A., Canitez, Y., Malyer, H., & Sapan, N. (2009b). Türkiye’de allerjenik Gramineae (çayır, çimen vb.) polenlerinin havadaki dağılımları. *Asthma Allergy Immunology*, 7(2).

Bicakci, A., Ergün, S., Tatlıdil, S., Malyer, H., Özyurt, S., Akkaya, A., & Sapan, N. (2002). Airborne pollen grains of Afyon, Turkey. *Acta Botanica Sinica*, 44(11), 1371–1375.

Bicakci, A., Olgun, G., Aybeke, M., Erkan, P., & Malyer, H. (2004). Analysis of airborne pollen fall in Edirne, Turkey. *Acta Botanica Sinica*, 46(10), 1149–1154.

Bicakci, A., Tatlıdil, S., Sapan, N., Malyer, H., & Canitez, Y. (2003). Airborne pollen grains in Bursa, Turkey, 1999–2000. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 10(1), 31–36.

Bicakci, A., Tosunoglu, A., Altunoglu, M. K., Saatçioğlu, G., Keser, A. M., & Özgökçe, F. (2017). An aeropalynological survey in the city of Van, a high-altitudinal region, East Anatolia-Turkey. *Aerobiologia*, 33, 93–108.

Bilisik, A., Akyalçın, H., & Bicakci, A. (2008). Airborne pollen grains in Savaştepe (Balıkesir). *Ekoloji*, 17(67), 8–14.

Bilisik, A., Yenigün, A., Bicakci, A., Eliacık, K., Canitez, Y., Malyer, H., & Sapan, N. (2008). An observation study of airborne pollen fall in Didim (SW Turkey): Years 2004–2005. *Aerobiologia*, 24(1), 61–66.

Borelli, T., Güzelsoy, N., Hunter, D., Tan, A., Karabak, S., Uçurum, H. Ö., Çavuş, F., Tuğrul Ay, S., Adanacioğlu, N., Özbek, K., Özen, B., Tokat, E., Taşçı, R. (2022). Assessment of the nutritional value of selected wild food plants in Türkiye and their promotion for improved nutrition. *Sustainability*, 14(17), 11015.

Bursalı, B. (2007). Diyarbakır ili atmosferik polen ve sporlarının araştırılması. (Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

Camci Çetin, S., Karaca, A., Haktanır, K., & Yildiz, H. (2007). Global attention to Turkey due to desertification. *Environmental monitoring and assessment*, 128(1), 489-493.

Celenk, S., & Bicakci, A. (2005). Aerobiological investigation in Bitlis, Turkey. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 12(1), 87–93.

Celenk, S., Bicakci, A., Tamay, Z., Guler, N., Altunoglu, M. K., Canitez, Y., Malyer, H., Sapan, N., & Ones, U. (2010). Airborne pollen in European and Asian parts of Istanbul. *Environmental Monitoring and Assessment*, 164(1–4), 391–402.

Celenk, S., Canitez, Y., Bicakci, A., Sapan, N., & Malyer, H. (2009). An aerobiological study on pollen grains in the atmosphere of north-west Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 158(1–4), 365–380.

Celenk, S., Karasu, A., & Malyer, H. (2016). Airborne pollen content of Tavşanlı, Kütahya (Turkey). *Annals of West University of Timișoara, Series Biology*, 19(2), 167–176.

Ceter, T., Özler, H., & Pınar, N. M. (2020). First aeropalynological survey on the atmosphere of Sinop, Turkey. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 20(3), 272–284.

Ceter, T., Pınar, N. M., Güney, K., Yıldız, A., Aşcı, B., & Smith, M. (2012). A two-year aeropalynological survey of allergenic pollen in the atmosphere of Kastamonu, Turkey. *Aerobiologia*, 28(4), 355–366.

Čukanović, J., Ljubojević, M., Djordjević, S., Narandžić, T., Petrov, D., & Oćokoljić, M. (2024). The Impact of Climate Variability on the Blooming of *Fraxinus ornus* ‘Globosa’ as a Component of Novi Sad’s (Serbia) Green Infrastructure. *Sustainability*, 16(19), 8404.

Çakir, N., & Doğan, C. (2020). Relationship between pollen counts and weather variables in the atmosphere of Mersin Province on the eastern Mediterranean coast of Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 44(5), 526–538.

Demirci, C. B. (2017). Kastamonu ili 2017 yılı atmosferik polen konsantrasyonunun incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu.

Dupin, J., Raimondeau, P., Hong-Wa, C., Manzi, S., Gaudeul, M., & Besnard, G. (2020). Resolving the phylogeny of the olive family (Oleaceae): confronting information from organellar and nuclear genomes. *Genes*, 11(12), 1508.

Ergün, N. (2020). Şiran (Gümüşhane) ilçesinin atmosferik polenlerinin belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Uludağ Üniversitesi, Bursa.

Erkan, P., Bıçakcı, A., Aybeke, M., & Malyer, H. (2011). Analysis of airborne pollen grains in Kırklareli. *Turkish Journal of Botany*, 35, 57–65.

Erkan, P., Bicakci, A., & Aybeke, M. (2010). Analysis of airborne pollen fall in Tekirdag, Turkey. *Asthma Allergy Immunology*, 8, 46–54.

Fernández-González, M., González-Fernández, E., Fernández-González, D., & Rodríguez-Rajo, F. J. (2020). Secondary outcomes of the Ole e 1 proteins involved in pollen tube development: impact on allergies. *Frontiers in Plant Science*, 11, 974.

Fişne, A., & Pehlivan, S. (2022). Trabzon (Türkiye) atmosferindeki polenlerin araştırılması. *Bağbahçe Bilim Dergisi*, 9(1), 64–74.

Galindo Ortiz, S., García Sánchez, A., & Sánchez Reyes, E. (2024). Impact of climate change on the pollen season on relevant species in Iberian's dehesa: a case study of *Fraxinus* sp. *Aerobiologia*, 40(4), 501–516.

Gehrig, R. & Clot, B. (2021). 50 years of pollen monitoring in Basel (Switzerland) demonstrate the influence of climate change on airborne pollen. *Frontiers in Allergy*, 2, 677159.

Güvensen, A., Çelik, A., Topuz, B., & Öztürk, M. (2013). Analysis of airborne pollen grains in Denizli. *Turkish Journal of Botany*, 37, 74–84.

Hayoub, J. A. H. (2020). Nevşehir atmosferinde polen konsantrasyonunun incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu.

Jeon, Y. (2020). Pollen-food allergy syndrome in children. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(12), 463-468.

Kaplan, A., & Özdoğan, Y. (2015). Seasonal variations of airborne pollen grains in Karabük, Turkey. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 5(2), 89–100.

Karabağ, M., & Akpınar, S. (2025). Aeropalynological analysis of airborne pollen in Posof Türkiye and its relationship with meteorological factors. *Scientific Reports*, 15(1), 25271.

Kehrberger, S., & Holzschuh, A. (2019). How does timing of flowering affect competition for pollinators, flower visitation and seed set in an early spring grassland plant?. *Scientific Reports*, 9(1), 15593.

Kilic, M., Altunoglu, M. K., Akpınar, S., Akdoğan, G. E., & Taşkın, E. (2019). Relationship between airborne pollen and skin prick test results in Elazığ, Turkey. *Aerobiologia*, 35, 593–604.

Kızılpınar, İ., Doğan, C., Artaç, H., Reisli, İ., & Pekcan, S. (2012). Pollen grains in the atmosphere of Konya (Turkey) and their relationship with meteorological factors, in 2008. *Turkish Journal of Botany*, 36, 344–357.

Kubik-Komar, A., Piotrowska-Weryszko, K., Weryszko-Chmielewska, E., & Kaszewski, B. M. (2018). Analysis of Fraxinus pollen seasons and forecast models based on meteorological factors. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 25(2), 285-291.

Kubik-Komar, A., Piotrowska-Weryszko, K., Weryszko-Chmielewska, E., & Kaszewski, B. M. (2018). Analysis of Fraxinus

pollen seasons and forecast models based on meteorological factors. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 25(2), 285-291.

Li, J. D., Du, Z. R., Liu, J., Xu, Y. Y., Wang, R. Q., & Yin, J. (2020). Characteristics of pollen-related food allergy based on individual pollen allergy profiles in the Chinese population. *World Allergy Organization Journal*, 13(5), 100120.

Lind, T., Ekebom, A., Alm Kübler, K., Östensson, P., Bellander, T., & Lohmus, M. (2016). Pollen season trends (1973-2013) in Stockholm area, Sweden. *PloS One*, 11(11), e0166887

Macgregor, C. J., Pocock, M. J., Fox, R., & Evans, D. M. (2019). Effects of street lighting technologies on the success and quality of pollination in a nocturnally pollinated plant. *Ecosphere*, 10(1), e02550.

Menzel, A., Ghasemifard, H., Yuan, Y., & Estrella, N. (2021). A first pre-season pollen transport climatology to Bavaria, Germany. *Frontiers in Allergy*, 2, 627863.

Mohamed, M. F., Refaat, M. M., Melek, N. A. E. N., Ahmed, E. A., Al-Din, N. M. N., & Latif, O. M. A. (2022). Pollen sensitization among egyptian patients with respiratory allergic diseases. *The Egyptian Journal of Immunology*, 29, 1–11.

Murray, M., Galán, C., & Villamil, C. (2010). Airborne pollen in Bahía Blanca, Argentina: seasonal distribution of pollen types. *Aerobiologia*, 26(3), 195-207.

Noroozi, J., Zare, G., Sherafati, M., Mahmoodi, M., Moser, D., Asgarpour, Z., & Schneeweiss, G. M. (2019). Patterns of endemism in Turkey, the meeting point of three global biodiversity hotspots, based on three diverse families of vascular plants. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 7, 159.

Obispo, T. M., Melero, J. A., Carpizo, J. A., Arreira, J. C., & Lombardero, M. (1993). The main allergen of *Olea europaea* (Ole e I) is also present in other species of the Oleaceae family. *Clinical & Experimental Allergy*, 23(4), 311-316.

Perfectti, F., Gómez, J. M., & Bosch, J. (2009). The functional consequences of diversity in plant–pollinator interactions. *Oikos*, 118(9), 1430-1440.

Pınar, N. M., Akgül, G., Tuğ, G. 2003. *Palinoloji laboratuvar kılavuzu*. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi Yayınları, Ankara, 6-32

Pınar, N. M., Şakıyan, N., İnceoğlu, Ö., & Kaplan, A. (1999). A one-year aeropalynological study at Ankara, Turkey. *Aerobiologia*, 15, 307–310.

Potoglu-Erkara, İ. (2008). Concentrations of airborne pollen grains in Sivrihisar (Eskişehir), Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 138, 81–91.

Potoglu-Erkara, İ., Osoydan, K., & Karataş, M. (2016). Relationship between meteorological factors and airborne pollen grains of Kızıltepe (Mardin), Turkey. *Journal of Applied Biological Sciences*, 10(1), 33–40.

Potoglu-Erkara, İ., Pehlivan, S., & Tokur, S. (2007). Concentrations of airborne pollen grains in Eskişehir City (Turkey). *Journal of Applied Biological Sciences*, 1(1), 33–42.

Saatçioğlu, G., Tosunoglu, A., Malyer, H., & Bicakci, A. (2011). Airborne pollen grains of Gemlik (Bursa). *Asthma Allergy Immunology*, 9, 29–36.

Saitoğlu, G. (2013). Kocaeli (İzmit) ili atmosferindeki bazı allerjik polenlerin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Uludağ Üniversitesi, Bursa.

Sánchez-Castro, D., Armbruster, G., & Willi, Y. (2022). Reduced pollinator service in small populations of *Arabidopsis lyrata* at its southern range limit. *Oecologia*, 200(1), 107-117.

Ščevková, J., Štefániková, N., Dušička, J., Lafféřsová, J., & Zahradníková, E. (2024). Long-term pollen season trends of *Fraxinus* (ash), *Quercus* (oak) and *Ambrosia artemisiifolia* (ragweed) as indicators of anthropogenic climate change impact. *Environmental Science and Pollution Research*, 31(30), 43238-43248.

Ščevková, J., Štefániková, N., Dušička, J., Lafféřsová, J., & Zahradníková, E. (2024). Long-term pollen season trends of *Fraxinus* (ash), *Quercus* (oak) and *Ambrosia artemisiifolia* (ragweed) as indicators of anthropogenic climate change impact. *Environmental Science and Pollution Research*, 31(30), 43238-43248.

Seçil, D. (2018). Niğde ili atmosferik polenlerinin saatlik değişimlerinin araştırılması (Doktora Tezi). Ankara Üniversitesi, Ankara.

Serbes, A. B., & Kaplan, A. (2014). The survey of pollen and spore dispersal in the atmosphere of Düzce City. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 4(2), 46–58.

Sofiev M, Bergmann K. C. (2013). *Allergenic Pollen: A Review of the Production, Release, Distribution and Health Impacts*. Springer, ISBN-13: 978- 9400748804 ISBN-10: 9400748809

Şafak, F. (2022). Aksaray il merkezi atmosferinde bulunan polen ve sporların volümetrik yöntemlerle incelenmesi (Doktora Tezi). Ankara Üniversitesi, Ankara.

Tizek, L., Redlinger, E., Ring, J., Eyerich, K., Biedermann, T., & Zink, A. (2022). Urban vs rural–Prevalence of self-reported

allergies in various occupational and regional settings. *World Allergy Organization Journal*, 15(1), 100625.

Tosunoglu, A. (2021). Pollen spectrum and the effects of weather variables on main pollen types in Dikili (Turkey) atmosphere. *Pakistan Journal of Botany*, 53(2), 621–630.

Tosunoglu, A., & Bicakci, A. (2015). Seasonal and intradiurnal variation of airborne pollen concentrations in Bodrum, SW Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 187, 1–21.

Tosunoglu, A., Akyalçın, H., & Bicakci, A. (2018). Pollen spectrum of Gönen (Balıkesir) atmosphere. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(1), 38–46.

Tosunoglu, A., Altunoglu, M. K., Bicakci, A., Kılıç, O., Gonca, T., Yilmazer, İ., Saatçioğlu, G., Akkaya, A., Çelenk, S., Canitez, Y., Malyer, H., & Sapan, N. (2015). Atmospheric pollen concentrations in Antalya, south Turkey. *Aerobiologia*, 31, 99–109.

Tosunoglu, A., Babayiğit, S., & Bicakci, A. (2015). Aeropalynological survey in Büyükorhan, Bursa. *Turkish Journal of Botany*, 39, 40–47.

Tosunoglu, A., Bicakci, A., Malyer, H., & Sapan, N. (2009). Analysis of airborne pollen fall in Köyceğiz Specialty Protected Area (SW Turkey). *Fresenius Environmental Bulletin*, 18, 1860–1865.

Tosunoglu, A., İlçim, A., Malyer, H., & Bicakci, A. (2018). Aeropalynological spectrum of Hatay, Turkey, the eastern coast of the Mediterranean Sea. *Aerobiologia*, 34, 557–572.

Tosunoglu, A., Saatçioğlu, G., Bekil, S., Malyer, H., & Bicakci, A. (2018). Atmospheric pollen spectrum in Stone City, Mardin; the northern border of Mesopotamia/SE-Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190, 635.

Tosunoglu, A., Yenigün, A., Bicakci, A., & Eliaçık, K. (2013). Airborne pollen content of Kuşadası. *Turkish Journal of Botany*, 37, 297–305.

Turkmen, Y., Ceter, T., & Pınar, N. M. (2018). Analysis of airborne pollen of Gümüşhane Province in Northeastern Turkey and its relationship with meteorological parameters. *Turkish Journal of Botany*, 42, 687–700.

Türe, C., & Böcük, H. (2009). Analysis of airborne pollen grains in Bilecik, Turkey. *Environmental Monitoring and Assessment*, 151(1), 27–35.

Türe, C., & Salkurt, E. (2005). Airborne pollen grains of Bozüyük (Bilecik, Turkey). *Journal of Integrative Plant Biology (Formerly Acta Botanica Sinica)*, 47(6), 660–667.

Uguz, U., Güvensen, A., Şengonca Tort, N., Dereboylu, A. E., & Baran, P. (2018). Volumetric analysis of airborne pollen grains in the city of Uşak, Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 42(1), 57–72.

Ünver, A. (2012). Ürgüp (Nevşehir)’ün atmosferik polenlerinin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Erciyes Üniversitesi, Kayseri.

Valverde, J., Gómez, J. M., & Perfectti, F. (2016). The temporal dimension in individual-based plant pollination networks. *Oikos*, 125(4), 468–479.

Yağmur-İlkerenler, Y. (2023). Foça (İzmir) İlçesinin Atmosferik Polen Analizi (Yüksek Lisans Tezi). Ege Üniversitesi, İzmir.

Yalçın, Ş., Altunoglu, M. K., Akpınar, S., & Akdoğan, G. E. (2017). Kars ili Kağızman ilçesi atmosferik polen ve mantar sporlarının belirlenmesi. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 172–180.

Yurtcan, H. E. (2020). Ayvalık (Balıkesir) atmosferik polenlerinin volumetrik analizi (Yüksek Lisans Tezi). Ege Üniversitesi, İzmir.

Zaynidinovna, S. G. (2025). Morphological and phenological characteristics of *Fraxinus* and *Populus* plant pollens (on the example of Navoi City Area). *Nypubhouse Library for American Journal of Applied Science and Technology*, 5(09), 25-30.

Zhang, Y., & Steiner, A. L. (2022). Projected climate-driven changes in pollen emission season length and magnitude over the continental United States. *Nature communications*, 13(1), 1234

Pehlivan, S. (1995). *Türkiye'nin alerjen polenleri atlası*. S. Pehlivan.

Seçmen, Ö., Gemici, Y., Görk, G., Bekat, L., & Leblebici, E. (2000). *Tohumlu bitkiler sistematiği*. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kitaplar Serisi, 116, 394.

NAR'IN (*Punica granatum* L.) *in vivo* ve *in vitro* ANTİGENOTOKSİK ETKİLERİ

ERHAN ULUMAN¹

Giriş

Günümüzde bitkiler ve bitkisel ilaç hammaddeleri tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bitkiler üzerinde yapılan mikrobiyolojik, kimyasal ve farmakolojik çalışmalar sayesinde her geçen gün bitkisel ilaç hammaddelerinin sayısı artmaktadır (Dağcı & Dığrak, 2005). Bitkisel hammaddelerden üretilen ilaçların ciddi yan etkilere daha az sahip olması ve çoğunlukla olumlu etkiler göstermesi, onların sentetik ilaçlara kıyasla daha çok tercih edilmesini sağlamaktadır (Lania & ark., 2019).

Lythraceae (Punicaceae) familyasına ait olan nar (*Punica granatum* L.) ılıman iklim meyvesidir. Narın asıl menşei İran, Ortadoğu, Kafkasya olarak bilinmektedir. Binlerce yıldır bu bölgelerde hem yetiştiriciliği yapılmış hem de besin olarak tüketilmiştir. (Özgüven & Yılmaz., 2000). Bu sebeple Nar dünya üzerinde geniş alanlara yayılan bir meyvedir (Özhan-Tümer, 2006).

¹ Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Kars/Türkiye, Orcid No:0000-0002-8025-6430.

Fitokimyasal bileşenler bakımından oldukça zengin bir meyve olan nar, kansere karşı koruyucu özelliği ve kalp-damar hastalıklarını iyileştirme potansiyeli sayesinde güçlü bir antioksidan olarak kabul edilir (Dikmen & ark., 2011).

Nar (*Punica granatum* L.)

Punica granatum olarak Latince isimlendirilen nar, tarih sahnesine ilk olarak Romalı tarihçi Plinius'un 'Naturalis Historia' adlı eserinde *Malum punicum* (kartaca elması) olarak girmiştir. Bu familyanın diğer üyesi ise Yemen'de yetişen *Punica protopunica*'dır. Nar (*Punica granatum* L.), Lythraceae familyasından 5 metre boylarına ulaşabilen, genellikle kırmızı renkli, dört köşe dallı, dikenli bir ağaç meyvesidir (Yılmaz, 2005).

Subtropik iklimlerde yapraklarını döken, tropik iklimlerde ise yaprak dökmeyen nar ağacı genellikle ağustos sonuna doğru olgunlaşmaktadır. Yarı kurak bölgelerde ilave sulama yapılmadan gelişebilen nar, güneşli ve killi toprakları sever. Meyveleri küre şeklinde önceleri ilk oluşum zamanlarında yeşil daha sonra ise kırmızı renk alan, kabuğu derimsi ve parlak, çok tohumlu bir meyvedir (Ozguven & Yılmaz., 2000).

Nar Meyve Kısımları

Narın yapı taşları, tohum, su ve kabuk olmak üzere üç ana bileşenden oluşur. Bu üç kısım ile yapılan çalışmalarda narın terapötik ve farmakolojik etkilerinin olduğu saptanmıştır (Yılmaz & Usta., 2010). Nar içeriği bakımından çeşitli flavonoid polifenoller ve fenolik asitler bakımından oldukça zengindir. Flavanoidler (kateşinler, antosiyaninler ve diğer kompleks flavonoidler) ve taninler (punisik asit, punikalın, punikalagin, elajik asit, gallik asit,) içermektedir (Afağ & ark., 2005; Başer & ark., 2021).

Bitki Kısımları	Kimyasal Bileşenler
Nar yaprağı	Taninler (punikalin ve punikafolin), flavon glikozidleri
Narçiçeği	Gallik asit, ursolik asit, tritepenoidler, maslinik asit
Nar kabuğu ve kökü	Ellagitaniinler, çok sayıda piperidin alkaloidleri
Nar meyve örtüsü (kabuk ve iç zarlar)	Fenolik maddeler, gallik asit ve diğer yağ asitleri, katesin, kuersetin, rutin, antosiyanidler, flavanoller
Nar suyu	Antosiyaninler, glikoz, askorbik asit, ellagik asit, katesin, kuersetin, rutin, çok sayıda mineral, demir, amino asitler
Nar çekirdeği ve yağı	% 95 punisik asit, yağ asitleri, steroller, ellagik asit

Narın bitki kısımları ve kimyasal bileşenleri (Jurenka, 2008).

Nar Kabuğu

Nar kabuğu; tanenler, kateşin, kuersetin, antosiyanin ve ferulik asit gibi fenolik bileşikler açısından güçlü bir kaynaktır. Zengin polifenol içeriği sayesinde oksidasyonu azaltma, mikrobiyal büyümeyi engelleme ve bazı kanserler ile kardiyovasküler hastalıkların riskini düşürme gibi biyolojik etkilere sahiptir (Opara & ark., 2009).

Geleneksel tıpta nar kabuğu, parazitleri uzaklaştırıcı (kurt dökücü) özelliğinin yanı sıra ishal, ülser ve dizanteri tedavisinde de kullanılmaktadır (Ajaikumar & ark., 2005). Nar kabuğu, meyvenin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Meyve suyu endüstrisinde önemli bir atık ürün olmasının yanında, fonksiyonel bileşenler açısından da yüksek değere sahiptir. Nar kabuğundan elde edilen tanenlerin genital herpes virüsüne karşı antiviral etkileri olduğu, ayrıca nar kabuğu ekstraktlarının virüsidal etkiler gösterdiği ve antifungal ile antiviral özellik taşıyan preparatların hazırlanmasında kullanıldığı belirlenmiştir (Singh & ark., 2002).

Bunun yanı sıra, nar kabuğundan elde edilen sulu ekstraktların gebeliği önleyici etkisi ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde yararlı olduğu bilinmektedir. Nar kabuk ekstraktları, erkek ve dişi üreme organlarının enfeksiyonlarının yanı sıra; meme iltihabı, deri inflamasyonu, akne, orta kulak iltihabı,

diyare, dizanteri ve bazı ağız hastalıklarının tedavisinde kullanılan farmasötik preparatların bileşiminde de yer almaktadır. Bu özellikleri, nar kabuğunun hem farmakolojik hem de fonksiyonel gıda ve ilaç uygulamalarında potansiyel bir kaynak olduğunu göstermektedir (Singh & ark., 2002).

Aralarında narında bulunduğu 28 çeşit meyvenin kabuk kısımlarının FRAP yöntemi ile antioksidan aktivitelerinin hesaplanması sonucunda, nar kabuğunun diğer 27 meyve türüne oranla daha fazla olduğu ve antioksidan kapasitesinin en yüksek olduğu meyveden yaklaşık olarak üç kat fazla antioksidan aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Guo & ark., 2003). Aynı zamanda nar kabuğunun diğer kısımlardan antioksidan kapasitesi bakımından 114 kat daha fazla olduğu yapılan çalışmayla bilinmektedir (Li & ark., 2006).

Nar Çekirdeği

Nar meyvesinin çekirdekleri, çeşitlere bağlı olarak kilogram meyve ağırlığı oranına yaklaşık 40 gr ile 100 gr arasında değişiklik göstermektedir. Çekirdekler yaklaşık olarak %6,63-19,3 lipit bulundurmaktadır (Fadavi & ark., 2005). Bunların yanı sıra çekirdekte lignin, selüloz ve polisakkaritlerinde olduğu bilinmektedir (Dalimov & ark., 2003).

Narın çekirdek kısmı ise magnezyum, potasyum, mangan, çinko ve punisik asit bakımından zengin olduğu yapılan çalışmalarla bilinmektedir. Nar çekirdek yağı yaklaşık olarak %80 oranında punisik asit bulundurmaktadır. Narın çiçek kısmında ise maslinik asit, ursolik asit ve asiatic asit bulunmaktadır. Nar suyu çekirdeğinde ise temel antioksidan polifenolik bileşikler oldukça fazladır. Aynı zamanda içerisinde gallik asit, elajik asit, protokateşik asit, klorojenik asit, kaffeik asit ve ferulik asit bulunur. (Yılmaz & Usta, 2010).

Son zamanlarda tüketiciler sağlık üzerine olumlu etkileri olan zorunlu yağ asitleri içeren kaynakları tercih etmektedir. Çoklu doymamış elzem yağ asitleri kolesterol seviyesinin düşürülmesinde ve kardiyovasküler rahatsızlıkların giderilmesinde önemli derecede rol oynamaktadır (Fadavi & ark., 2006). Nar çekirdeğinin lipit fraksiyonu β -sitosterol, stigmasterol, kampesterol gibi steroller, γ tokoferol, 17- α -estradiol, estrone ve estriol gibi steroidleri bulundurmaktadır (Lansky & ark., 2005).

İspanya’da gerçekleştirilen bir araştırmada, ülkenin yedi ayrı bölgesinden toplanan nar çekirdeklerinin yağ asidi kompozisyonu incelenmiş ve çekirdek yağlarının yaklaşık %4.16–26.5 oranında doymuş, %73.4–95.8 oranında doymamış yağ asitleri içerdiği belirlenmiştir.

İran’da yapılan başka bir çalışmada ise toplam 25 farklı nar çeşidine ait çekirdek yağlarının yağ asidi bileşimi değerlendirilmiştir. Buna göre:

- **Tatlı nar çeşitlerinde** yağ asidi bileşimi yaklaşık %6.8-13.3 doymuş ve %86.7-93.2 doymamış yağ asitlerinden,
- **Mayhoş çeşitlerde** %6.4-12.1 doymuş ve %87.9-93.6 doymamış yağ asitlerinden,
- **Ekşi çeşitlerde** ise %4.8-26.8 doymuş ve %73.2-94.4 doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır.

Bu bulgular, nar çekirdek yağının çeşit ve yetiştirme koşullarına bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak doymamış yağ asitleri bakımından zengin bir profile sahip olduğunu göstermektedir (Fadavi & ark., 2006).

Nar Suyu

Nar suyu, meyvenin iç kısmındaki arillerin preslenmesiyle veya bütün meyvenin mekanik olarak sıkılmasıyla elde edilen sıvı

fraksiyondur (Kaya & Sozer, 2005). Tüm meyvenin preslenmesiyle üretilen nar suyunun antioksidan kapasitesine ilişkin yapılan bir çalışmada, yalnızca arillerin sıkılmasıyla elde edilen nar suyuna kıyasla yaklaşık 20 kat daha yüksek olduğu; fenolik bileşik içeriğinin ise yaklaşık 6,5 kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Hidrolik presleme ile tüm meyvenin işlenmesi sonucu elde edilen nar suyunda bulunan antioksidanların yaklaşık %92'sinin kabuktan geldiği saptanmış; bu yüksek antioksidan düzeyinin özellikle suda çözünebilen tanenlerden kaynaklandığı ortaya konmuştur. Bu bulgular, nar kabuğunun nar suyunun fonksiyonel özelliklerine önemli ölçüde katkı sağladığını ortaya koymaktadır (Tzulker & ark., 2007).

Ticari nar sularının yüksek antioksidan kapasitesi ve antiaterosklerotik etkileri, içeriklerinde bulunan ellajik asit, flavonoidler ve ellagitanninlerden kaynaklanmaktadır. Bu fenolik bileşiklerin, özellikle meme ve prostat kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu nedenle punikalagin ve diğer ellagitanninler, nar suyunun biyolojik aktivitesine önemli katkı sağlayan temel bileşenler olarak değerlendirilmektedir (Adams & ark., 2006).

Narın Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri

Nar içeriğinde bulunan etken maddelerin yapılarına göre alt başlıklara ayrılmıştır.

Alkaloidler

Narın kök kabuklarında yaklaşık %3 oranında alkaloid bulunduğu, gövde kabuklarında ise alkaloid oranının %0,35–0,60 arasında değiştiği bilinmektedir (Baytop, 1963). Yapılan araştırmalar, narın kök, gövde ve dal kabuklarında pelletierin, pseudopelletierin, metilpelletierin, izopelletierin ve metil-izopelletierin gibi alkaloidlerin bulunduğunu göstermiştir (Keogh &

Donovan., 1970; Liebisch & ark.,1968; Torres & Fresno., 1970) Ayrıca, kök ve gövde kabuklarında tespit edilen doymuş alkaloidlerin narın yapraklarında bulunmadığı belirlenmiştir. Yaprak ekstraktlarında ise doymamış alkaloidlerden biri olan 2-(2-propenil) piperidinin varlığı ortaya konmuştur. Bu bulgular, nar bitkisinin farklı organlarının kimyasal bileşimlerinin önemli ölçüde değişiklik gösterdiğini ve her bir kısmın farklı biyolojik özelliklere sahip olabileceğini göstermektedir (Roberts & ark., 1967).

Antosiyaninler

Nar bitkisinde fenolik bileşikler ve özellikle antosiyaninler, meyve ve çiçek dokularında yaygın olarak bulunmaktadır. Nar kabuğu, bu bileşikler açısından en zengin kısım olup özellikle pelargonidin-3-glukozit ve pelargonidin-3,5-diglukozit bakımından yüksek konsantrasyonlara sahiptir. Bu bileşiklerin çekirdek dokusunda daha düşük miktarlarda bulunduğu bildirilmektedir (Du & ark., 1975; Gabbasova & Abdurzakova., 1969).

Ayrıca siyanidin-3-glukozit ve siyanidin-3,5-diglukozit gibi diğer önemli antosiyaninler hem nar kabuğunda hem de arillerde yapılan analizlerle tespit edilmiştir. Bu antosiyaninler, narın karakteristik kırmızı renginin oluşmasında temel rol oynamanın yanı sıra güçlü antioksidan özellikleri nedeniyle beslenme ve sağlık açısından da önem taşımaktadır. Narın fenolik profili; çeşit, olgunluk derecesi, yetiştirme koşulları ve işleme yöntemleri gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmekte ve bu kimyasal çeşitlilik narın fonksiyonel gıda ve tıbbi bitki olarak değerini artırmaktadır (Du & ark., 1975; Gabbasova & Abdurzakova., 1969; Batta & Rangaswami, 1973).

Flavonoidler

Narda P vitamini aktivitesine sahip flavonoidlerin bulunduğu bilinmektedir. Bu flavonoidler, damar geçirgenliğini düzenleme, kapiller dayanıklılığı artırma ve antioksidan savunmayı güçlendirme

gibi önemli biyolojik işlevlere sahiptir. Yapılan çalışmalar, nar meyvesinin kempferol (kertesol) ve farklı flavonoid yapısında bileşikler içerdiğini ortaya koymuştur (Fayez & ark., 1963).

Ayrıca nar; flavonoller, flavanonlar ve antosiyaninler gibi geniş bir flavonoid spektrumuna sahiptir. Bu bileşikler, narın antioksidan kapasitesine önemli ölçüde katkı sağlamakta, aynı zamanda anti-inflamatuar, antikanser ve kardiyoprotektif etkilerin temel biyokimyasal etkenleri arasında yer almaktadır. Flavonoid içeriğinin meyvenin olgunluk düzeyi, yetiştirildiği bölge ve işleme yöntemleri gibi faktörlere bağlı olarak değiştiği bilinmekte; bu değişkenlik narın fonksiyonel besin olarak değerini daha da artırmaktadır (Yurtaev, 1959; Nakov & Koleva, 1982).

Triterpenik Asitler

Nar bitkisinin çeşitli kısımlarında triterpenik yapıya sahip önemli bir bileşik olan ursolik asidin bulunduğu belirlenmiştir. Araştırmalar, özellikle meyve kabuklarının yaklaşık %0,6 oranında ursolik asit içerdiğini, yaprak ve çiçek dokularında ise bu oranın %0,45 civarında olduğunu göstermektedir (Brieskorn & Keskin, 1954). Ursolik asit; antioksidan, antiinflamatuar, antimikrobiyal ve antikanser potansiyeliyle bilinen biyolojik olarak aktif bir triterpenoiddir. Bu nedenle narın ursolik asit açısından zengin kısımları, hem farmasötik hem de nutrasötik alanlarda değerli bir hammadde (Khodzhaeva, Yuldasheva, & Khsanov, 1985).

Polisakkaritler

Nar meyvesinde fruktoz, glukoz ve rafinoz gibi serbest şekerler bulunmaktadır. Ayrıca, narda pektik maddelerin, hemiselüloz A ve B'nin yanı sıra suda çözünebilen çeşitli polisakkaritlerin de bulunduğu bilinmektedir. Meyvenin kabuk kısmında yapılan analizlerde, yaklaşık %2,58 oranında polisakkarit içerdiği belirlenmiştir (Khodzhaeva, Yuldasheva, & Khsanov, 1985; Koleva & Kitanov, 1981).

Nar kabuğu üzerinde yürütülen pektin araştırmalarında ise pektin yapısında glukoz, galaktoz, ramnoz, mannoz, arabinoz ve galakturonik asit gibi monosakkaritlerin var olduğu ortaya konmuştur (Koleva & Kitanov, 1981). Bu sonuçlar, nar kabuğunun önemli bir diyet lifi ve fonksiyonel polisakkarit kaynağı olduğunu göstermektedir.

Tanen ve Benzeri Bileşikler

Narda hidrolize olabilen C-glikozit yapısındaki punicacarine A, B, C ve D bileşenlerinin yanı sıra glukonik asit içeren pruniglukoninin varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca bitkide kasuarinin ve kasuarilin gibi önemli fenolik bileşikler de belirlenmiştir (Tanaka & ark., 1985).

Nar yaprakları üzerinde yapılan çalışmalar ise, yaprakların punicafolin ile birlikte iki gallotanen ve dört farklı ellajitanen türevini içerdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, narın hem meyve hem de yaprak dokularının çeşitli antioksidan bileşiklere sahip olduğunu, bu nedenle farmakolojik ve biyolojik açıdan önemli bir bitki olduğunu göstermektedir (Tanaka & ark., 1986).

Diğer Bileşikler

Nar çiçeği ve meyvesi, biyokimyasal olarak zengin bir içeriğe sahiptir. Nar çiçeği üzerinde yapılan çalışmalarda maslinik asit, sitosterol, asiatic asit, stiosterol ve çeşitli alkanlar tespit edilmiştir. Alkollü ekstraktlar incelendiğinde ise içeriklerinde elajik asit ve gallik asit bulunduğu belirlenmiştir (Batta, 1973).

Nar suyunun neredeyse tüm amino asitleri içerdiği ve özellikle valin ile metionin açısından zengin olduğu bildirilmiştir (Seppi & Franciosi, 1980). Ayrıca yapılan başka çalışmalar, nar suyunun tiamin, C vitamini, invert şeker, riboflavin ve protein içerdiğini göstermiştir (Borir, 1980).

Nar suyunda organik asitler de mevcuttur; bunlar arasında malik asit, sitrik asit ve oksalik asit bulunmaktadır. Meyvenin yenilebilir kısmında ise yaklaşık %4,68 oranında karoten ve %14,31 oranında karotenoid bulunduğu rapor edilmiştir (Feldman & Markh, 1970).

Yabani nar türlerinde ise fenolik asitler bakımından zengin bir profil gözlemlenmiş olup, bunlar arasında neoklorojenik asit, vanilik asit, klorojenik asit, kumk asit, ferulik asit ve kafeik asit yer almaktadır. Bu bulgular, narın hem çiçek hem de meyve dokularının vitaminler, amino asitler, organik asitler ve fenolik bileşikler açısından zengin olduğunu ve bu nedenle beslenme ve farmakolojik açıdan değerli bir bitki olduğunu göstermektedir (Feldman & Markh, 1970; Lomanika, 1970).

Genotoksisite ve Antigenotoksisite Araştırmalarında Kullanılan Test Yöntemleri

Bir maddenin mutajenik veya genotoksik potansiyele sahip olup olmadığını belirlemek amacıyla çeşitli analitik ve biyolojik test yöntemleri geliştirilmiştir. Bu test yöntemleri arasında CA (chromosomal aberration), MN (mikronukleus) ve SCE (Sister Chromatid Exchange) frekanslarının incelendiğı sitogenetik testler ile alkali koşullarda DNA (deoksiribonükleik asit) elektroforezinin yapıldığı COMET (Single Cell Gel Electrophoresis, SCGE) yöntemleri bulunmaktadır. Söz konusu yöntemler hem laboratuvar çalışmalarında hem de popülasyon taramalarında ve çevre kirliliğı araştırmalarında kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemlerle doğal ürünlerin anti-karsinojenik ve anti-mutajenik özellikleri de değerlendirilebilmektedir.

SCE Analiz Yöntemi

Perry ve Evans (1975) tarafından tanımlanan kardeş kromatid değişim (SCE) analizi, günümüzde genotoksisite

değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan temel sitogenetik yöntemlerden biri haline gelmiştir. SCE, bir kromozomun kardeş kromatidleri arasında gerçekleşen karşılıklı (resiprokal) DNA segment değişimlerini ifade eder. Mutajenik ve karsinojenik ajanların bu değişimlerin frekansını artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle analiz sırasında kardeş kromatidlerin farklı şekilde boyanması sağlanarak SCE frekansı doğrudan gözlemlenebilir.

SCE oluşumu, ilk kez Taylor tarafından bitki hücrelerinde trityumla işaretleme ve otoradyografi teknikleri kullanılarak ortaya konmuştur. DNA baz analogu 5-bromodeoksiuridin (BrdU)'un Hoechst 33258 boyası ile birlikte kullanılmasıyla kardeş kromatidlerin ayırt edilebildiği ve SCE'lerin daha net bir şekilde görüntülenebildiği gösterilmiştir. Bu gelişme, SCE analizinin günümüzde yaygın kullanılan hassas bir genotoksisite belirleme yöntemi haline gelmesini sağlamıştır (Latt, 1974).

CA Analiz Yöntemi

Bu yöntem aracılığıyla kromozomlardaki sayısal ve yapısal bozukluklar yüksek çözünürlükte değerlendirilebilmektedir. Mutajen ya da karsinojen özellik taşıyan maddelerin kromozom aberasyonlarını indüklediği gösterilmiş; söz konusu aberasyonların sıklığının ise özellikle kanser riski altındaki bireylerin belirlenmesinde önemli bir biyolojik gösterge olduğu ortaya konulmuştur.

Uygulamada çoğunlukla kolsemid veya kolşisin gibi tubulin polimerizasyonunu engelleyen ajanlar kullanılarak hücre bölünmesi metafaz evresinde durdurulur. Böylece kromozomlar sabit bir aşamada yakalanarak hem sayısal hem de yapısal açıdan ayrıntılı biçimde analiz edilebilir.

Morfolojik özelliklere göre yapısal kromozom hasarı iki ana grupta incelenir:

1. Kromozom tipi hasar, bir ya da birden fazla kromozomun her iki kromatidinin aynı anda etkilenmesiyle ortaya çıkar.
2. Kromatit tipi hasar ise bir ya da birkaç kromozomun tek ya da çift kromatidinde, farklı bölgelerde ortaya çıkan lezyonları ifade eder (Bonassi & ark., 2000; Hagmar & ark., 1994).

Bu sınıflandırma, kromozomal hasarın niteliğinin daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Comet Analiz Yöntemi

Biyolojik ve fiziksel etkenlerin neden olduğu DNA hasarını değerlendirmek amacıyla çeşitli analitik teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında COMET testi veya Tek Hücre Jel Elektforezi, yüksek duyarlılığı ve pratik uygulanabilirliği nedeniyle genotoksisite çalışmalarında en güvenilir yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. “Comet” adı, elektforez sırasında hasarlı DNA parçalarının hücreden ayrılarak kuyruk şeklinde göç etmesi sonucu oluşan ve kuyruklu yıldızı andıran görüntüden kaynaklanmaktadır. Bu teknik hem *in vivo* hem de *in vitro* koşullarda uygulanabilmekte olup, hücre düzeyindeki DNA kırıklarını nicel ve nitel olarak değerlendirme imkânı sunar. Hasarlı DNA'nın elektforez jelinde göç ederek kuyruk oluşturmaları, yöntemin temel değerlendirme kriteridir (Tice & ark., 2000).

Ostling ve Johanson (1984), DNA hasarının tek hücre düzeyinde değerlendirilmesine olanak sağlayan ilk mikrojel elektforez yöntemini geliştirmiştir. Bu yöntemle hücreler agaroz jel içerisine gömülür, ardından deterjanlar ve yüksek tuz konsantrasyonları kullanılarak hücre lizisi gerçekleştirilir. Lizis sonrasında DNA, nötral koşullarda elektforeze tabi tutulur ve bu sayede çift zincirli DNA kırıkları belirlenebilir. Ancak elektforezin

nötral pH’da yapılması, yöntemin yalnızca belirli tipte DNA hasarını tespit edebilmesine neden olduğundan, tekniğin kullanımı bazı sınırlamalar taşımaktadır (Singh & ark., 1988).

Mikronukleus Analiz Yöntemi

Mikronukleuslar, mitotik bölünme sırasında meydana gelen ve ana çekirdeğe dahil olmayan tam kromozomlar veya asentrik kromozom fragmentlerinin sitoplazmada bağımsız yapılar halinde bulunması ile karakterize edilen nükleer anomalilerdir. Fenech ve Morley tarafından 1985 yılında tanımlanan MN testi, günümüzde genotoksisite değerlendirmelerinde kullanılan temel sitogenetik yöntemlerden biri haline gelmiştir (Fenech, 1985-2000; Önen ve İşisag Üçüncü, 2015).

Hücrelerde MN oluşumunun artması, çeşitli fiziksel, kimyasal veya biyolojik ajanların yol açtığı sayısal (aneuploidi) ve yapısal kromozom bozukluklarının dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. MN analizi, klasik kromozom aberasyon testlerine kıyasla daha kolay uygulanabilir olması, daha yüksek sayıda hücrenin değerlendirilebilmesi ve buna bağlı olarak daha güçlü istatistiksel anlamlılık sağlaması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur (Demirel ve Zamani, 2002; Yıldız ve Önen, 2016). Bu özellikleri sayesinde MN testi, sitogenetik hasarın belirlenmesinde güvenilir ve duyarlı bir yöntem olarak literatürde önemli bir yer edinmiştir.

Narın *In-vivo* Antigenotoksik Etkileri

Hiperlipidemik albino fareler ile yapılan bir araştırmada, diyetlerine nar çekirdek yağı ilave edilen farelerin karaciğerlerinde biriken triasilgliserol düzeylerinde, kontrol grubuna kıyasla belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (Arao & ark., 2004). Bu bulgu, nar çekirdek yağının lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir.

Rosenblat ve arkadaşları (Rosenblat & ark., 2006) tarafından yapılan bir araştırmada, 4 ay süre süre ile yağlı diyetle beslenen ve ateroskleroz geliştiren farelere, narın yapısında bulunan gallik asit, 17 ve 51,5 µg eşdeğer/kg/gün dozlarında enjekte edilmiştir. Sonuçlar, gallik asit uygulanan farelerde peritoneal makrofajlardaki oksidatif stres belirteçlerinin azaldığını göstermiştir. Ayrıca, gallik asit uygulanan grup ile yalnızca su verilen kontrol grubu karşılaştırıldığında, hücresel lipid peroksidasyonunda %42 azalma ve aynı zamanda redükte glutatyon seviyesinde %50 artış kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, nar çekirdek yağı ve gallik asidin, hiperlipidemi ve oksidatif stresle ilişkili metabolik bozukluklar üzerinde koruyucu ve düzenleyici etkiler gösterebileceğini desteklemektedir.

Bir çalışmada, farelerin beyin dokusunda H_2O_2 ile indüklenen LDL oksidasyonu modeli kullanılarak Nar meyvesinin antioksidan potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada, meyvenin tamamından elde edilen aseton-su (70:30) ekstraktı ve meyvede bulunan üç majör antosiyanidin (şelfinidin, siyanidin ve pelargonidin) antioksidan aktiviteleri, Elektron Spin Rezonansı (ESR) tekniği ile değerlendirilmiştir.

Deneyisel modelde hidroksil ($\bullet OH$), süperoksit (O_2^-) radikalleri ve nitrik oksit (NO) kullanılmıştır. Bulgular, nar ekstraktının özellikle hidroksil ve süperoksit radikallerine karşı güçlü radikal süpürücü (antioksidan) aktivite sergilediğini göstermiştir. İlave olarak, incelenen antosiyanidinler, bu etkiye ek olarak H_2O_2 (hidrojen peroksit) kaynaklı oksidatif strese karşı da koruyucu etki göstermiştir. Bu sonuçlar, antosiyanidinlerin nar meyvesinin antioksidan kapasitesine kayda değer katkı sağladığını ve özellikle nörodejeneratif stres koşullarında potansiyel koruyucu rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Noda & ark., 2002).

Faria ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, bir aylık süre boyunca nar suyu ile beslenen farelerin karaciğer homojenatları, malondialdehit (MDA) seviyeleri açısından analiz edilmiştir. Bulgular, gruplar arasında MDA açısından anlamlı bir değişim olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, nar suyu uygulanan farelerde karaciğer GSH (glutasyon) düzeyi ile GSH-Px (glutasyon peroksidaz), SOD (süperoksit dismutaz) ve CAT (katalaz) enzim aktivitelerinde düşüş gözlemlenmiştir. MDA seviyelerinin değişmemesi, antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmanın oksidan-antioksidan dengesini önemli ölçüde etkilemediğini düşündürmektedir. Araştırmacılar, antioksidan enzimlerdeki bu azalmanın mekanizmasının açıklığa kavuşturulması için ileri çalışmaların gerekli olduğunu vurgulamışlardır (Faria & ark., 2007).

Başka bir çalışmada ise, streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulmuş farelere nar çekirdeği ekstraktı uygulanmıştır. Fare gruplarına sırasıyla 300 mg/kg ve 600 mg/kg dozlarında ekstrakt verilmiştir. Sonuçlar, nar çekirdeği ekstraktının serum glukoz düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğünü göstermiştir (Das & ark., 2001). Bu bulgular, nar suyunun ve nar çekirdeği ekstraktının antioksidan aktivite ve glukoz metabolizması üzerinde potansiyel etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Başka bir çalışmada, trikloroasetik asit (TCA) uygulanmış farelere 5 gün süreyle nar çayı verilmiştir. Sonuçlar, yalnızca TCA verilen grupta AST (aspartat transaminaz) ve ALT (Alanin transaminaz) enzim seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu göstermiştir. Buna karşın, TCA ile birlikte nar çayı uygulanan grupta ALT, LDH (laktat dehidrogenaz), AST ve CK (kreatin kinaz) enzim seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgular, nar çekirdeği yağının ve nar çayının, PCP (pentaklorofenol)'nin yol açtığı protein, şeker ve lipid metabolizmasındaki enotoksik etkileri

hafifletme ve karaciğer hasarını modüle etme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Çelik & ark., 2009).

Bouroshaki ve arkadaşları, HCB (hekzabütadien) ile nefrotoksisite oluşturulan rat gruplarında, nar çekirdeği yağının antigenotoksik etkilerini incelemişlerdir. Deneyde, ratlara 0.16, 0.32 ve 0.64 mg/kg dozlarında nar çekirdeği yağı uygulanmıştır.

Elde edilen bulgular, HCB uygulanan grupta, bir gün sonrası idrarda glikoz ve protein ile serum kreatinin ve üre seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu göstermiştir; bu durum, HCB'nin sıçanlarda böbrek yetmezliğini tetiklediğini ve böbrek dokusundaki MDA seviyelerini yükselttiğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, nar çekirdeği yağı uygulanan gruplarda, serum kreatinin ve üre seviyeleri ile idrarda glikoz ve protein değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgular, nar çekirdeği yağının HCB kaynaklı böbrek hasarına karşı koruyucu ve antigenotoksik etki gösterdiğini desteklemektedir (Bourashaki & ark., 2010).

Nar çiçeği yağının antitümör etkisinin, içeriğindeki konjuge linolenik asitler ve linoleik asitlerin farmakolojik etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Literatürde, narçiçeği yağının antigenotoksik etkisinin birden fazla mekanizma ile gerçekleştiği belirtilmektedir. Çeşitli çalışmalar, narçiçeği yağının antilipid peroksidatif ve antigenotoksik özellikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Sunulan çalışmada, narçiçeği yağının PCP kaynaklı GSH-Px ve CAT aktivite düşüşünü ve NO düzeylerini kontrol grubuna yakın seviyelere getirdiği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, narçiçeği yağının özellikle H₂O₂ ve peroksinitrit aracılı oksidatif strese karşı güçlü antioksidan etkiler gösterdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, narçiçeği yağının antigenotoksik etkisinde hangi mekanizmaların rol oynadığı hâlen tam olarak açıklığa kavuşmamış olup, ileri araştırmalar literatüre önemli katkılar sağlayabilir.

Sonuç olarak, çalışmada gavaj yoluyla 40 mg/kg dozunda uygulanan PCP, sıçanlarda karaciğer hasarına, lipid peroksidasyonunun artışına ve antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin bir azalmaya yol açmıştır. Öte yandan, 15 ml/kg dozunda 28 gün boyunca uygulanan narçiçeği yağı, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerinde genotoksik etki göstermemiş, karaciğer üzerinde toksik etkiler oluşturmamış ve lipid peroksidasyonunu artırmamıştır. Ayrıca, narçiçeği yağının PCP'nin genotoksik etkilerine karşı belirgin bir antigenotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Kohno & ark., 2004).

Yapılan bir *in vivo* çalışmada, araştırmacılar nar yaprak ve meyvelerinden etanol ile elde edilen ekstraktları, farklı dozlarda 10 gün boyunca erkek farelere gavaj yoluyla uygulamışlardır. Çalışmanın sonunda, farelerin kemik iliğinde MN testi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, nar uygulanan farelerde DNA hasarının kontrol grubuna yakın seviyelerde olduğunu göstermiştir.

Bu bulgular, farelerde oluşan doza bağlı genotoksik ve mutajenik etkilerin, nar ekstraktının antigenotoksik özellikleri sayesinde önemli ölçüde azaltılabildiğini ortaya koymaktadır (Campos & ark., 2010).

Yapılan bir çalışmada, nar çekirdeğinin antigenotoksik özellikleri, CCl₄ (karbon tetraklorür) kaynaklı genotoksisiteye karşı koruyucu etkisi rat modellerinde değerlendirilmiştir. Çalışmada testislerde kromozomal sapmalar, sperm morfolojisi değerlendirmeleri, moleküler analizler ve nükleik asit tayinleri gerçekleştirilmiş olup, elde edilen bulgular CCl₄ maruziyetinin kromozomal düzensizlikleri artırdığını, sperm anormalliklerini tetiklediğini ve amplifiye DNA fragman sayısındaki artış aracılığıyla genotoksik etki oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca CCl₄, toplam çözünebilir protein içeriğini azaltmıştır. Buna karşın, nar çekirdeği

ekstraktı verilen gruplarda, CCl₄'ün indüklediği genotoksisite belirgin şekilde azaltılmıştır. Bu bulgular, nar çekirdeğinin CCl₄ kaynaklı genotoksisiteye karşı antijenotoksik etki gösterdiğini ve bu koruyucu etkinin, içerdiği antioksidan bileşikler ve serbest radikal süpürücü özellikler aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir (Abdou & ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada, farelere farklı dozlarda nar kabuğu özü uygulanmış ve 15 gün boyunca oral yolla verilmiştir. Daha sonra MMC (mitomisin-C) intraperitoneal olarak uygulanmış ve 24 saat sonra kemik iliği hücrelerinde kromozom anomalileri, mikronükleus oranları ve mitotik aktivite incelenmiştir. MMC uygulanan kontrol gruplarında kromozomal bozukluklar ve mikronükleus oranları belirgin biçimde artarken, nar kabuğu özü verilen gruplarda bu parametreler anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalma, verilen nar kabuğu özünün dozuna bağlı olarak daha belirgin hâle gelmiştir. Aynı çalışmada mitotik aktivite üzerine de etkiler değerlendirilmiştir. MMC uygulaması hücre bölünme hızını düşürürken, nar kabuğu özü ile birlikte uygulanan gruplarda mitotik aktivite ve polikromatik eritrosit/normokromatik eritrosit oranları anlamlı şekilde artmıştır. Bu sonuçlar, nar kabuğu özünün yalnızca genetik hasarı azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda hücre bölünme süreçlerini destekleyerek hasarlı hücrelerin onarımını kolaylaştırabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, nar kabuğu özü, MMC kaynaklı genotoksisiteye karşı etkili bir antijenotoksik ajan olarak öne çıkmaktadır. Bu bulgular, narın sadece antioksidan kapasitesiyle değil, aynı zamanda genetik koruyucu etkileriyle de terapötik potansiyel taşıdığını desteklemektedir (Uluman & Aksu-Kılıç, 2020).

Bu biyoaktif bileşikler, polifenoller olarak adlandırılmakta olup, vücutta serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresle mücadelede etkili birer moleküler savunma mekanizması sunar.

Narın *in-vitro* Antigenotoksik Etkileri

Schubert ve arkadaşları tarafından yürütülen *in vitro* çalışmada, fermente nar suyu ekstraktı ile soğuk pres yöntemiyle elde edilen nar çekirdeği yağının antigenotoksik potansiyelleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları, nar ürünlerinin antigenotoksik etkinliğinin kırmızı şaraba kıyasla daha yüksek, yeşil çay ekstraktıyla ise benzer düzeyde olduğunu göstermektedir (Schubert & ark., 1999).

Çalışmalar, nar çekirdeği yağından izole edilen flavonoidlerin koyun kaynaklı siklooksijenaz (COX) enzimlerini %31–44, soya kaynaklı lipoksijenaz (LOX) enzimlerini ise %69–81 oranında inhibe ettiğini göstermiştir. Buna karşın, fermente nar suyu ekstraktından elde edilen flavonoidlerin soya lipoksijenaz enzimlerini %21–30 oranında baskılarken, koyun siklooksijenaz üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Schubert & ark., 1999).

Bu bulgular, narın farklı bölümlerinden elde edilen ürünlerin, enzimatik yollarla inflamasyon ve oksidatif stres mekanizmalarını düzenleyebileceğini ve dolayısıyla antigenotoksik potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Nar çiçekleri, meyve kabukları, tohumları ve çekirdek yağı, yüksek polifenol ve flavonoid içerikleri sayesinde güçlü antioksidan özellikler sergilemektedir. Nar çiçeklerinin etanolik ekstresi ile gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda, yüksek polifenol içeriğinin DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü aktiviteye %81,6 oranında katkı sağladığı belirlenmiş; *in vivo* hayvan deneylerinde ise reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen (RNS) türevlerinden kaynaklanan doku hasarının azaldığı gözlemlenmiştir (Kaur & Kapoor., 2005).

Benzer şekilde, nar meyve suyundaki polifenoller, hem insan hücrelerinde hem de aterosklerotik fare modellerinde makrofajlarda LDL oksidasyonunu inhibe ederek aterosklerotik lezyonların gelişimini engellemiştir. Bu etkinin, temel olarak LDL oksidasyonunun baskılanması yoluyla gerçekleştiği öne sürülmektedir (Aviram & ark., 2002).

Nar meyve kabukları ve tohumları üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda, etil asetat, metanol ve su ekstraktları kullanılmış ve kabukların metanol ekstraktında 50 ppm'de %81-83 oranında, tohumların metanol ekstraktında 100 ppm'de %22,6-23 oranında radikal süpürücü aktivite gözlemlenmiştir. Böylece en yüksek antioksidan etkinin kabuk metanol ekstraktında bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca, fermente nar meyve suyundaki polifenoller ve nar çekirdeği yağından elde edilen polifenoller, çeşitli ekstraksiyon ve saflaştırma yöntemleriyle metanol fazına alınmış ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, hem çekirdek yağının hem de fermente meyve suyundaki polifenollerin serbest radikallere karşı güçlü koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Moayadi, 2004).

Bu veriler, Narın farklı bitki kısımlarının yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğunu ve oksidatif stres kaynaklı hücresel hasarlara karşı koruyucu etkiler sağladığını göstermektedir. Ayrıca, LDL oksidasyonunun engellenmesi aracılığıyla kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stres ile ilişkili patolojilerin önlenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Narın taze olarak tüketilen bir meyve olmasının yanı sıra nar suyu, özel ferahlatıcı etkisi sebebiyle genellikle ateş düşürücü ve aynı zamanda ishal ve dizanteriyi iyileştirici tansiyon düşürücü ve bağırsak parazitlerini azaltıcı etkisi olduğu yapılan çalışmalarla bilinmektedir (Onur, 1982).

Nar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu aracılığıyla vasküler direnç üzerinde etkili olarak tansiyon düşürücü aktivite gösterir. Bu mekanizma, özellikle endotelial hücreler ve düz kas hücreleri üzerinde damar tonusunun düzenlenmesine katkıda bulunur ve kan damarlarında oluşabilecek hasarların önlenmesini sağlar. Ayrıca, narın içerdiği yüksek miktardaki polifenolik bileşikler ve flavonoidler, serbest radikalleri süpürerek oksidatif stresi azaltır; bu sayede hem damar yapısının korunmasına hem de mevcut endotelial hasarın onarımına katkıda bulunur. Narda bulunan doğal şekerler, bu antioksidan etkilerin etkisi altında metabolik olarak daha dengeli bir şekilde işlenir ve böylece kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olur. Bu çok yönlü etki, narın kardiyovasküler ve metabolik sağlığı destekleyen fonksiyonel bir besin olarak önemini ortaya koymaktadır (Rosenblat & ark., 2006)

Narın içerdiği fenolik bileşiklerin yüksek miktarda bulunması, düşük molekül ağırlıklı lipoproteinlerin ve trombositlerin aktivasyonunu inhibe etme özelliği kazandırmaktadır. Bu fenolik bileşenler, damar tıkanıklığına (ateroskleroz) yol açan temel risk faktörlerini azaltarak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterir. Yapılan araştırmalar, nar fenoliklerinin bu süreçte hem pıhtı oluşumunu hem de lipoprotein oksidasyonunu engelleyerek kalp-damar sağlığını desteklediğini ortaya koymuştur (Poyrazoğlu & ark., 2002).

Srividya ve Santhy (2015) yaptıkları bir çalışmada, göğüs kanserine karşı insan lenfositlerinde nar meyve ekstraktının antigenotoksik aktivitesini araştırmışlardır. Kromozomal aberasyon metodu uygulanan bu çalışmada, Valavadi Narayasamy kanser merkezindeki 10 hastanın toplardamarından alınan kan örnekleri nar meyve ekstraktı ile analiz edildi.

Araştırmada dört farklı çözücü ile ekstrakt çıkarılarak uygulanan periferik kan lenfositlerinde metanol ekstraktının kromatid tip

aberasyon değerlerinde azalmalara yol açtığı, kloroform ekstraktının ise kromozom tip aberasyon değerinde ($5,3\pm2,02$) yine azalmalar gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Fakat petrol eter ekstraktında düşük bir inhibisyon gösterirken ($2,9\pm1,03$), suya göre inhibisyon değeri 0 olacak şekilde araştırılmıştır.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman sonuçlar metanol ekstraktının deneysel örneklerde kromatid tip aberasyon sayısında aşamalı olarak inhibisyon göstermiştir ($5,75\pm1,5$). Bununla beraber yine kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman kromozom tip aberasyon değerinde önemli derecede azalmalar gözlemlenmiştir ($5,25\pm2,06$). Bu çalışma kromozomal aberasyonun azalmasının mümkünüğünü vurgulamakla beraber, düzenli olarak nar tüketen insanlarda kanser hücre oluşumunun azaldığını aynı zamanda nar meyvesinin aktif bileşenlerinin ilaç oluşumu için tavsiye edilebilir olduğu vurgulanmıştır (Srividya & Santhy, 2015).

Kanser, dünya genelinde mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olup, genetik materyalde hasara yol açabilen ajanlar genotoksinler olarak tanımlanmaktadır. Bu ajanlar DNA'da mutasyon oluşturdıklarında mutajen, kanserojen veya teratojen nitelik kazanabilirler. Genotoksik maddelerin maruziyeti; kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, kronik inflamasyon ve yaşlanma gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Son yıllarda araştırmalar, fiziksel ve kimyasal mutajenlere karşı koruyucu etki gösterebilen yeni biyoaktif doğal bileşiklerin belirlenmesine odaklanmıştır. Bu kapsamda, insanlar tarafından yaygın olarak tüketilen nar üzerine yapılan fitokimyasal analizler dikkat çekmektedir. Çeşitli in vitro genotoksisite testleri Ames testi, SCE ve MN analiz yöntemi kullanılarak elde edilen bulgular, nar meyvesinin belirgin antimutajenik ve antigenotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Izquierdo-Vega & ark., 2017).

Bu sonuçlar, narın içerdği fenolik bileşikler, flavonoidler ve diğer biyoaktif fitokimyasalların DNA hasarını azaltma ve hücrel savunma mekanizmalarını destekleme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymakta; böylece narın koruyucu bir doğal ajan olarak değerlendirilmesine bilimsel temel oluşturmaktadır.

İranlı bir grup araştırmacı, insan periferel kan hücreleri üzerine nar çekirdek özünü çalışmışlardır. Bu çalışmada glukozdan arındırılmış serum (SGD) üzerine kullanılan narın, nöroprotektif özelliği incelenmiştir. Amaç narın çekirdek ekstraktının SGD ye bağılı olası koruyucu etkilerini araştırmaktır.

Araştırmacılar, serum glukoz deprivasyonu (SGD) ile indüklenen hücrel hasara karşı nar çekirdeği ekstraktının koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla, hücreleri farklı konsantrasyonlarda nar çekirdeği ekstraktı ile ön işlemden geçirmiş ve ardından hücreleri glukozdan yoksun bırakmışlardır. Uygulamadan 12 saat sonra yapılan analizlerde, nar çekirdeği ekstraktı verilen gruplarda hücre canlılığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca ekstraktın, SGD'nin yol açtığı DNA hasarını inhibe edici bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, nar çekirdeği ekstraktının oksidatif stres ve enerji yoksunluğuna bağılı nöronal hasarı azaltma kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymakta; böylece narın nörodejeneratif bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Zahin & ark., 2014).

Kaynakça

Abdou, H., Salah, S. H., Hoda, F., & Abdel, R. (2012). Protective effect of pomegranate against CCl₄-induced genotoxicity. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(17), 3370-3380.

Adams, L. S., Seeram, N. P., Aggarwal, B. B., Takada, Y., Sand, D., & Heber, D. (2006). Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(3), 980-985.

Afaq, F., Saleem, M., Krueger, C. G., Reed, J. D., & Mukhtar, H. (2005). Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF- κ B pathways and inhibits skin tumorigenesis in mice. *International Journal of Cancer*, 113, 423–433.

Ajaikumar, K.B., Asheef, M., Babu, B.H. and Padikkala, J., (2005), The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract, *Journal of Ethnopharmacology*, 96:171-176.

Arao, K., Wang, Y. M., Inoue, N., Hirata, J., Cha, J. Y., Nagao, K., & Yanagita, T. (2004). Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis, 11trans, 13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF rats. *Lipids in health and disease*, 3(1), 24.

Aviram, M., Dornfeld, L., Kaplan, M., Coleman, R., Gaitini, D., Nitecki, S., Hofman, A., Rosenblat, M., Volkova, N., Presser, D., Attias, J., Hayek, T., & Fuhrman, B. (2002). Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs under experimental and clinical Research*, 28(2-3), 49-62.

Başer, D. F., Akkol, E. K., Bozkurt, M., Süntar, İ., & Civelek, T. (2021). Hepatoprotective Effect of Pomegranate (*Punica Granatum* L.) in A Rabbit Model of Steatohepatitis. *Kocatepe Veterinary Journal*, 14(4), 507-519.

Batta, A. K., & Rangaswami, S. (1973). Crystalline chemical components of some vegetable drugs. *Phytochemistry*, 12(1), 214-216.

Baytop, T. (1963). *Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri*. İstanbul: İsmail Akgün Matbaası.

Bonassi, S., Hagmar, L., Strömberg, U., Montagud, A.H., Tinnerberg, H., Forni, A., Heikkilä, P., Wanders, S., Wilhardt, P., Hansteen, I.L., Knudsen, L.E., Norppa, H. (2000). Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Cancer Research*, 60(6), 1619-25.

Borir, T. (1980). Mechanical and Chemical Composition of the Fruit of Some *Punica granatum* Varieties in Macedonia. *Pol. Jopr. Sumar*, 24(3-4), 255-60 (1978) Ref. CA. 92: 127161 h.

Bouroshaki, M. T., Sadeghnia, H. R., Banihasan, M., & Yavari, S. (2010). Protective effect of pomegranate seed oil on hexachlorobutadiene-induced nephrotoxicity in rat kidneys. *Renal failure*, 32(5), 612-617.

Brieskorn, C. H., & Keskin, M. (1954). Triterpenes in the bark, peel and leaf of *Punica granatum* L. 5. Knowledge of biochemistry of triterpenes. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 29(10), 338-340.

Campos, M., Tavares, E. R., Lopes, P., & Realino, J. (2010). Assessment of mutagenic and antimutagenic effects of *Punica*

granatum in mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(1).

Çelik, I., Temur, A., & Işık, I. (2009). Hepatoprotective and antioxidant capacity of pomegranate flower infusion. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 145-149.

Dağcı, E. K., & Dığrak, M. (2005). Bazı meyve ekstraktlarının antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri. *Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8(2), 1-7.

Dalimov, D. N., Dalimova, G. N., & Bhatt, M. (2003). Chemical composition and lignins of tomato and pomegranate seeds. *Chemistry of Natural Compounds*, 39(1), 37-40.

Das, A. K., Mandal, S. C., Banerjee, S. K., Sinha, S., Saha, B. P., & Pal, M. (2001). Studies on the hypoglycaemic activity of *Punica granatum* seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*, 15(7), 628-629.

Demirel, S., & Zamanı, A. G. (2002). Mikronükleus tekniği ve kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*, 12(3), 123-127.

Dikmen, M., Öztürk, N., & Öztürk, Y., 2011. The Antioxidant Potency of *Punica granatum* L. Fruit Peel Reduces Cell Proliferation and Induces Apoptosis on Breast Cancer. *Journal of Medicinal Food*, 14 (12), 1638-1646. <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0062>

Du, C. T., Wang, P. L., & Francis, F. J. (1975). Anthocyanins of Pomegranate, *Punica granatum*. *Journal of Food Science*, 40(2), 417-418.

Fadavi, A., Barzegar, M., Azizi, M. H., & Bayat, M. (2005). Note. Physicochemical composition of ten pomegranate cultivars

(*Punica granatum* L.) grown in Iran. *Food Science and Technology International*, 11(2), 113-119.

Faria, A., Monteiro, R., Mateus, N., Azevedo, I., & Calhau, C. (2007). Effect of pomegranate (*Punica granatum*) juice intake on hepatic oxidative stress. *European Journal of Nutrition*, 46(5), 271-278.

Fayez, M. B. E., Negm, S.A.R., & Sharaf, A. (1963). Constituents of Lokal Plants V. The Constituents of Various Parts of the Pomegranate Plant. *Planta Med.*, 11(4), 439-43

Feldman, A. L. & Markh, A. T. (1970). Biologically Active Substances of Peaches, Pomegranates, Black Currants and Strawberries of Southern Ukraine and Central Asia. *Veschchestuam Plodov Yagod*, 4, 35-40.

Fenech, M., & Morley, A. A. (1985). Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 147(1-2), 29-36.

Fenech, M. (2000). The in vitro micronucleus test. *Mutation Research*, 455, 81-95.

Gabbasova, L. A., & Abdurazakova, S. K. (1969) Chemical composition of pomegranate juice. *Izv. Vyssh. Ucheb. Za-ved., Pishch Tech*, 4, 30-31.

Guo, C., Yang, J., Wei, J., Li, Y., Xu, J., & Jiang, Y. (2003). Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutrition Research*, 23, 1719-1726.

Hagmar, L., Brogger, A., Hansteen, I. L., Heim, S., Högstedt, B., Knudsen, L., Lambert, B., Linnainmaa, K., Mitelman, F., Nordenson, I., Reuterwall, C., Salomaa, S., Skerfving, S., & Sorsa,

M. (1994). Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes. *Cancer Research*, 54, 2919-2922.

Izquierdo-Vega, J. A., Morales-González, J. A., Sánchez-Gutiérrez, M., Betanzos-Cabrera, G., Sosa-Delgado, S. M., Sumaya-Martínez, M. T., Morales-González, A., Paniagua-Pérez, R., Madrigal-Bujaidar, E., & Madrigal-Santillán, E. (2017). Evidence of some natural products with antigenotoxic effects. Part 1: fruits and polysaccharides. *Nutrients*, 9(2), 102.

Jurenka, J. (2008). Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): A review. *Alternative Medicine Review*, 13, 128-144.

Kaur, C., & Kapoor, H. C. (2005). Antioxidant activity of some fruits in Indian diet. *Acta Horticulturae*, 696, 563-565.

Kaya, A. & Sözer, N. (2005) Rheological behaviour of sour pomegranate juice concentrates (*Punica granatum* L.), *International Journal of Food Science and Technology*, 40, 223–227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2004.00897.x>

Keogh, M. F., & Donovan, D. G. (1970). Biosynthesis of alkaloids of *Punica granatum*. *Journal of the Chemical Society C*, 13, 1792-1797.

Khodzhaeva, M. A., Yuldasheva, N. P., & Khsanov, M. (1985). Polysaccharides of *Punica granatum* Residues *Khim. Prirod. Soedin*, 5, 651-652.

Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K., & Tanaka, T. (2004). Pomegranate seed oil suppresses colon carcinogenesis. *Cancer Science*, 95, 481-486.

Koleva M, Kitanov G (1981). Analysis of Perigran and Its Raw Material and Manufacture Intermediate Quantitative Determination of Polysaccharides. *Farmatsiya* 31(1), 236-237

Lania, B. G., Morari, J., Almeida, A. R., Silva, M. N. D., Vieira-Damiani, G., Lins, K. A., César, C. L., Velloso, L. A., Maia, N. B., Cintra, M. L., & Velho, P. E. N. F. (2019) Topical essential fatty acid oil on wounds: Local and systemic effects. *Plos One*, 14(1), 1- 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210059>

Lansky, E. P., Harrison, G., Froom, P., & Jiang, W. G. (2005). Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel™. *Investigational New Drugs*, 23(2), 121-122.

Latt, S. A. (1974). Sister chromatid exchanges: Indices of human chromosome damage and repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 71, 3162-3166.

Li, Y., Guo, C., Yang, J., Wei, J., Xu, J., & Cheng, S. (2006). Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel extract. *Food Chemistry*, 96, 254-260.

Liebisch, H. W., Marekov, N., & Schütte, H. R. (1968). Biosynthesis of alkaloids in *Punica granatum*. *Zeitschrift für Naturforschung*, 23, 1116-1117.

Lomanika, M.I. (1970). Vitamin C in Fruits of Southwestern Turkmenia. *Veschchestuam Plodov Yagod*, 4, 51-54.

Moayadi, A. (2004). Mixtures of pomegranate seed oils for cosmetics. *Japanese Patent, JP, 2004083544, A2*.

Nakov, N., & Koleva, M. (1982). Analysis of the Preparation Perigran, the Raw Material and its Production Intermediate. III.

Quantitative Determination of Flavonoids", *Farmatsiya*, 32(4), 21-24.

Noda, Y., Kaneyuka, T., Mori, A., & Packer, L. (2002). Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 166-171.

Onur C., 1982, Akdeniz Bölgesi narları seleksiyonu, Ç.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 121 s., Adana.

Opara, L. U., Al-Ani, M. R., & Al-Shuaibi, Y. S. (2009). Physico-chemical properties, vitamin C content, and antimicrobial properties of pomegranate fruit. *Food and Bioprocess Technology*, 2, 315-321.

Ostling, O., & Johanson, K. J. (1984). Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 123(1), 291-298.

Önen, Ö., & Üçüncü, S. İ. (2015). Ham Petrolün Suda Çözünebilen Kısımlarının *Poecilia spheps*' ta Meydana Getirdiği Genotoksik Etkiler. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(2), 34-43.).

Ozgüven, A. I., & Yılmaz, C. (2000). Pomegranate growing in Turkey. *I International Symposium on Pomegranate*, 41-48.

Özhan-Tümer, L., 2006. Changes on the amount of phenolic compound on maturation stages of some pomegranate varieties. Institute of Natural and Applied Science, University of Çukurova, MSc. Thesis, 53 pages, Adana, Turkey.

Perry, P., & Evans, H. J. (1975). Cytological detection of mutagen–carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*, 258(5531), 121-125.

Poyrazoğlu, E., Gökmen, V., & Artık, N. (2002). Organic acids and phenolic compounds in pomegranates (*Punica granatum* L.) grown in Turkey. *Journal of Food Composition and Analysis*, 15, 567–575.

Roberts, F. M., Cromwell, B. T., & Webster, D. E. (1967). Occurrence of 2-(2-propenyl)-piperidine in pomegranate leaves. *Phytochemistry*, 6, 711-717.

Rosenblat, M., Volkova, N., Coleman, R., & Aviram, M., (2006). Pomegranate by-product reduces oxidative stress and atherosclerosis in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 1928–1935.

Schubert, S. Y., Lansky, E. P., & Neeman, I. (1999). Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *Journal of Ethnopharmacology*, 66, 11-17.

Seppi, A. & Franchiosi, A., (1980). Chemical Composition of Pomegranate Juice, Amino Acid Contents. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment*, 9(3):211-12.

Singh, N. P., McCoy, M. T., Tice, R. R., & Schneider, E. L. (1988). A simple technique for quantitation for low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Research*, 175, 184-191.

Singh, R. P., Murthy, K. N. C., & Jayaprakasha, G. K. (2002). Studies on the antioxidant activity of pomegranate peel and seed extracts using in vitro models. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 81-86.

Srividya, M., & Santhy, K. S. (2015). In vitro study on anticancer activity of pomegranate fruit extract in lymphocytes of breast cancer patients. *Journal of Pharmacy Research*, 9(4), 250-254.

Tanaka, T., Nonaka, G. and Nishioka, I., (1985). "Punicafolin an Ellagitannin from the Leaves of *Punica granatum*. *Phytochemistry*, 24, 2075- 78

Tanaka, T., Nonaka, G. and Nishioka, I., (1986). Tannis and Related Compounds. XL. Revision of the Structure of Punicalin and Punicalagin, and Isolation and Characterization of 2-O-Galloylpunicalin from the Bark of *P. granatum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 34(2), 650-56.

Tice, R. R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H., Miyamae, Y., Rojas, E., Ryu, J.C., & Sasaki, Y.F. (2000). Single cell gel/comet assay: Guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 35, 206-221.

Torres, J. C., & Fresno, V. A. (1970). Determination of alkaloids in pomegranate rind. *Ars Pharmaceutica*, 11, 337-340.

Tzulker, R., Glazer, I., Bar-Ilan, I., Holland, D., Aviram, M., & Amir, R. (2007). Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(23), 9559-9570.

Uluman, E. & Kılıçlı, P. A. (2020). The investigation of the possible antigenotoxic in vivo effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract on mitomycin-C genotoxicity. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 44(2), 382–390.

Yıldız, Y. & Önen, Ö. (2016). Bazı kirleticilerin Teleostlar üzerindeki genotoksik etkileri. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 63-74.

Yilmaz, C. E. A. A. P., & Ozguven, A. I. (2005). Hormone physiology of preharvest fruit cracking in pomegranate (*Punica granatum* L.). In X International Symposium on Plant Bioregulators in Fruit Production, 727, 545-550.

Yılmaz, B., & Usta, Ç. (2010). Nar'ın (*Punica granatum* L.) terapötik etkileri. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 14(3), 146–153.

Yurtaev, G. I. (1959). Biological Method for the Determination of Vitamin P., Vitamin. Resury and Ispol'zovanie, *Akad. Nauk. Inst. Bio. Chem. Them. AN Bacchus, Proceedings*, 9, 184-8.

Zahin, M., Ahmad, I., Gupta, R. C., & Aqil, F. (2014). *Punica granatum* and ellagic acid demonstrate antimutagenic activity and inhibition of benzo[a]pyrene induced DNA adducts. *BioMed Research International*, 467465.

BALIKLARDA GENOTOKSİSİTE VE MİKRONÜKLEUS TESTİNİN ÖNEMİ

PINAR AKSU KILIÇLE¹
ÖZLEM ÖNEN ÇELEBİ²

Giriş

Genotoksisite, kimyasal maddelerin, biyolojik etmenlerin, radyasyonun veya diğer çevresel faktörlerin DNA yapısına zarar vererek mutasyonlara, sayısal ve yapısal kromozomal bozukluklara ve potansiyel olarak kanserojen veya üreme bozukluklarına yol açması anlamına gelmektedir (Ayobahan & ark., 2019; Audira & ark., 2021). Bu sayılan genetik hasarlar, ekosistemlerde popülasyon dinamiklerini değiştirebilir ve türler arası etkileşimleri bozabilir. Dolayısıyla genotoksisite, ekotoksikolojinin kritik bir alt alanıdır; çünkü genetik düzeyde meydana gelen bozulmalar ekosistem hizmetlerinin aksamasına, bozulmasına ve biyoçeşitliliğin azalmasına neden olabilir (Ayobahan & ark., 2019; Audira & ark., 2021). Ayrıca moleküler düzeyde yaşanan bu etkilerin, uzun vadede

¹Doç. Dr, Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3567-5775.

² Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9103-1720.

Çevresel uyum ve evrimsel süreçler üzerinde önemli sonuçları olabileceği düşünülmektedir.

Ekotoksikoloji kapsamında çevresel toksinlerin zararlı etkilerinin belirlenmesi ve bu etkilerin ekosistem düzeyindeki sonuçlarının anlaşılması temel çalışma alanlarını oluşturur (Baas & ark., 2018; Expsito & ark., 2021). Bu bağlamda çeşitli organizmalar üzerinde gerçekleştirilen toksikolojik deneyler, maddelerin biyoyararlanımını, metabolizmasını ve organ sistemleri üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır (Kim & ark., 2021). Ekosistem içinde yapılan genotoksisite çalışmaları; akut ve kronik maruziyetlerin etkilerini değerlendirmek, potansiyel riskleri saptamak ve düzenleyici süreçlere katkı sağlamak açısından oldukça önemlidir (Expsito & ark., 2021; Kim & ark., 2021). Bu tür çalışmalar, ekosistem sağlığının korunması ve çevresel risklerin azaltılmasına yönelik bilimsel veri temeli sunmaktadır (Baas & ark., 2018).

Genotoksisite Kavramı ve Ekotoksikolojik nemi

Genotoksik ajanlar, hücresel DNA'yı doğrudan veya dolaylı şekilde etkileyerek mutasyonlara, kromozomal anormalliklere ve genomik instabiliteye neden olabilir (Audira & ark., 2021). Ekotoksikolojik açıdan bu durum, ekosistemlerin gelecekteki sürdürülebilirliğini tehdit eden kritik bir mekanizmadır. Çünkü genetik düzeyde oluşan hasar, türlerin uyum yeteneklerini azaltabilir, popülasyon büyüklüklerini etkileyebilir ve trofik zincir boyunca ekolojik dengesizliklere yol açabilir (Ayobahan & ark., 2019).

Ayrıca genotoksisite; kirleticilerin ekosistem üzerindeki etkilerinin erken dönem biyolojik göstergelerinin belirlenmesi, çevresel kalite kontrolünün sağlanması ve risk değerlendirme modellerinin geliştirilmesi açısından kritik bir parametredir (Expsito & ark., 2021). Özellikle endüstriyel, tarımsal ve kentsel kaynaklı kimyasalların çevrede birikmesi, organizmaların maruz kaldığı toksik yükün karmaşık hâle gelmesine neden olur. Bu nedenle

Çevrede biriken kimyasal karışımın toksik etkileri, tek ajan maruziyetlerinden önemli ölçüde farklılık gösterir; bileşiklerin sinerjistik, antagonist veya ekotoksik etkileşimlerle davranması genotoksik risklerin tahmin edilmesini güçleştirir (Baas & ark., 2018).

Bu noktada genotoksisite testleri, sadece DNA hasarını ortaya koymakla kalmayıp aynı zamanda  vresel maruziyetlerin gerçekçi bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Farklı organizma gruplarında yapılan bu testler, kirleticilerin ekosistem sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerinin anlaşılmasına,  vresel izleme çalışmalarının iyileştirilmesine ve korunma stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkı sa lar. Böylece genotoksisite değerlendirmeleri, hem  vresel sürdürülebilirlik hem de halk sağlığı açısından kritik bir araç niteliği taşır.

Balıkların  vresel Toksisite  alışmalarında Model Organizma Olarak Kullanımı

Balıkların  vresel toksisite çalışmalarında model organizma olarak kullanılması, hem sucul ekosistemlerin sa lı ının izlenmesi hem de çevredeki kirleticilerin erken tespiti açısından büyük önem taşımaktadır. Sucul ortamlar, endüstriyel, tarımsal ve evsel kaynaklı pek çok kirleticinin ilk biriktiği ekosistemler olduğundan, balık türleri  vresel stres faktörlerine karşı hassas ve güvenilir biyolojik göstergeler olarak kabul edilmektedir. Balıkların çeşitli toksik ajanlara karşı g stordıkları duyarlılık, genetik, fizyolojik ve biyokimyasal düzeyde meydana gelen değişikliklerin farklı biyobelirteçlerle (biomarker) kolaylıkla değerlendirilebilmesi, onları ekotoksikolojik araştırmalar için ideal test organizmaları hâline getirmektedir. Ayrıca balıklar, geniş coğrafi dağılımları, farklı habitatlara uyum sağlayabilme yetenekleri ve laboratuvar şartlarında kolaylıkla yetiştirilebilmeleri nedeniyle pratik ve ekonomik açıdan avantajlıdır. Ekolojik rollerinin yanı sıra balıkların ticari ve besin

kaynağı olarak ekonomik değere sahip olması, insan sağlığı açısından da önemli bir izleme aracı olmalarını sağlamaktadır. Bu özellikleri sayesinde balıklar, çevresel kirleticilerin biyobirikim süreçlerinin ve toksik etkilerinin anlaşılmasında, su kalitesinin değerlendirilmesinde ve risk yönetimi stratejilerinin geliştirilmesinde yaygın biçimde tercih edilen organizmalardır. Nitekim hem ekosistem sağlığı hem de insan sağlığı ile çevresel sağlık arasındaki ilişkiyi yansıtmaları, balıkları ekotoksikoloji disiplininde vazgeçilmez bir konuma yerleştirmektedir (Gökçe et al., 2018; Kumar & ark., 2020).

Özellikle zebrafish (*Danio rerio*), gelişimsel aşamalardan yetişkinlik dönemine kadar birçok biyolojik yanıtın (davranışsal, gen ekspresyonu, histopatoloji) kolaylıkla gözlemlenebilmesi sayesinde genotoksisite çalışmalarında sık tercih edilmektedir (Audira & ark., 2021). Benzer şekilde *Oryzias latipes* (ricefish) gibi türler de kimyasal maruziyet çalışmalarında yaygın olarak kullanılmakta ve genotoksisite ile diğer toksik etkilerin anlaşılmasına önemli katkılar sunmaktadır (Yaqin & ark., 2022).

Laboratuvar ortamında elde edilen bulguların doğal ortam koşullarıyla uyumunun sağlanması, çevresel kirleticilerin oluşturduğu risklerin doğru biçimde yorumlanmasına olanak tanır (Kim & ark., 2021). Bu nedenle balık türleri, çevresel kirleticilerin etkilerini hem bireysel hem de popülasyon düzeyinde değerlendirmek için en uygun organizmalardan biridir (Kumar & ark., 2020).

Biyoteknolojik ve moleküler yöntemlerle desteklenen balık temelli genotoksisite çalışmaları, maruziyet sonrası gen ekspresyon değişiklikleri, enzimatik yanıtlar ve doku düzeyindeki bozulmalar aracılığıyla çevresel kirleticilerin etkilerinin detaylandırılmasını mümkün kılmaktadır (Ayobahan & ark., 2019). Ayrıca, adverz sonuç

yolları (AOP) yaklaşımının geliştirilmesinde balık modelleri kritik bir yere sahiptir (Baas & ark., 2018).

Balıklarda Genotoksisite Mekanizmaları

Balıklarda genotoksisite mekanizmaları üç ana başlık altında incelenmektedir: (i) DNA hasarı ve onarım süreçleri, (ii) genotoksik ajanların sınıflandırılması ve (iii) oksidatif stres ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) rolü. Bu mekanizmalar, balıkların çevresel toksik maddelere karşı verdiği hücresel ve moleküler yanıtların anlaşılmasında kritik öneme sahiptir.

DNA Hasarı ve Onarım Süreçleri

DNA hasarı, hücresel bileşenlerin kimyasal bütünlüğünün bozulması, nükleotid modifikasyonları veya zincir kırıkları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hücresel düzeyde ortaya çıkan kimyasal yapının bozulması ya da kırılmaları şeklinde de meydana gelebilir. Balıklarda görülen başlıca DNA hasarı tipleri arasında baz modifikasyonları, DNA-protein çapraz bağları ve çift zincir kırıkları (DSB) yer almaktadır. Hücreler bu hasarları giderebilmek için çeşitli onarım mekanizmalarını aktive eder.

Bu süreçlerin başında baz eksizyon onarımı (BER) gelir. BER, oksidatif stres sonucu ortaya çıkan 8-oxo-2'-deoksiguanosin gibi modifiye bazların temizlenmesinde kritik öneme sahiptir (de Angelis & ark., 2021). Diğer önemli onarım mekanizmaları arasında nükleotid eksizyon onarımı (NER) ve homolog rekombinasyon (HR) bulunmaktadır. NER, UV ışınları ve büyük hacimli aduktlar tarafından oluşturulan hasarları giderirken; HR, özellikle çift zincir kırıklarının doğru şekilde tamir edilmesinde görev almaktadır (Sizemore & ark., 2018; Chen & Jin, 2019).

Bu onarım yollarının aktivitesi, balıklarda toksik maddelerle karşılaşıldığında genom bütünlüğünün korunması açısından yaşamsal öneme sahiptir. Onarım sistemlerinin yetersiz

veya baskılanmış olması, genomik instabiliteye ve mutasyon oranında artışlara yol açabilir (Galati & ark., 2019).

Genotoksik Ajanların Sınıflandırılması

Balıklar çevredeki çok çeşitli genotoksik ajanlara maruz kalabilir. Bu ajanlar üç ana kategoride sınıflandırılır:

Fiziksel Ajanlar

İyonize radyasyon ve UV ışınları, DNA üzerinde doğrudan hasar oluşturarak zincir kırıkları ve pirimidin dimerleri meydana getirir. Bu hasarlar, histon modifikasyonları ve DNA tamir kinazlarının aktivasyonu ile hücrel yanıtı tetikler (Gong & Miller, 2019).

Kimyasal Ajanlar

Ağır metaller (ör. arsenik, antimon) ve organik kirleticiler, DNA baz çiftlerinde oksidatif bozulmalara, telomer disfonksiyonuna ve eksizyon onarım yollarında aksamalara neden olabilmektedir (Roy & ark., 2018). Bu ajanların uzun süreli birikimi, balıklarda kalıcı genotoksik hasar oluşumuna yol açabilir.

Biyolojik Ajanlar

Viral ve bakteriyel toksinler, hücrel DNA'ya dolaylı veya doğrudan zarar verebilir. Bazı viral proteinlerin DNA tamir yollarını baskıladığı ve hücrel ölüm sinyal ağlarını etkilediği bilinmektedir (Ovejero & ark., 2025).

Her bir genotoksik ajan tipi, farklı biyokimyasal süreçleri etkileyerek hasar oluşturduğu için balıklarda verilen genotoksik yanıtlar da tür ve doz bağımlı şekilde değişiklik gösterebilir.

Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Rolü

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile hücrel antioksidan savunma mekanizmalarının dengelenememesi

sonucunda ortaya çıkar. Normal koşullarda hücrelerde az miktarda ROS üretilse de toksik maddelere maruz kalındığında bu üretim önemli ölçüde artar (Srinivas & ark., 2019).

Aşırı ROS, DNA bazlarına saldırarak oksidatif modifikasyonlara, zincir kırıklarına ve kromozomal anomalilere yol açabilir. Bu tür hasarlar BER başta olmak üzere çeşitli DNA onarım sistemleri tarafından düzeltilir; ancak ROS üretiminin yüksek olduğu durumlarda onarım kapasitesi yetersiz kalabilir (Galati & ark., 2019). Balıklarda glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan sistemler ROS birikimini azaltmak için kritik rol oynar.

Oksidatif stres aynı zamanda hücre döngüsü kontrol noktalarını etkileyerek tamir süreçlerini düzenler ve aşırı durumlarda apoptotik süreçleri tetikleyebilir (Roy & ark., 2018). Bu nedenle ROS aracılı genotoksisite, balıklarda hem akut hem de kronik toksisite çalışmalarında sıklıkla kullanılan temel belirteçlerden biridir.

Balıklarda genotoksisite mekanizmaları, DNA hasarının oluşumu ve onarımındaki biyokimyasal süreçlerin bütünsel bir etkileşimi ile şekillenmektedir. Genotoksik ajanların çeşitliliği ve oksidatif stresin bu süreçlerdeki merkezi rolü, balıkları çevresel risk değerlendirmelerinde duyarlı ve güvenilir biyogöstergeler hâline getirmektedir.

Mikronükleus (MN) Testinin Temel Prensipleri

Mikronükleus (MN) testi, genotoksisite ve kromozomal hasarın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan güvenilir bir biyobelirteç yöntemidir. Test, hücre bölünmesi sırasında oluşan kromozomal kırıklar ya da aneujenik mekanizmalar sonucu meydana gelen, ana çekirdekten bağımsız küçük çekirdekçiklerin (mikronükleusların) belirlenmesine dayanır (Wibowo & ark., 2019;

Wang & ark., 2021). Mikronükleuslar, genetik stabilite kaybının önemli göstergesi olarak kabul edilir.

Mikronükleus Oluşum Mekanizması

MN oluşumu iki ana mekanizma ile gerçekleşmektedir:

Klastojenik Mekanizma

Kromozomal kırılmalar sonucu ortaya çıkan DNA parçaları mitoz sırasında ana çekirdeğe dahil olamaz ve sitoplazmada mikronükleus olarak kapsüllenenek yer alır (Wang & ark., 2021).

Aneujenik Mekanizma

Mitotik iğ ipliklerinde meydana gelen bozukluklar, kromozomların yanlış ayrılmasına neden olur. Ayrılamayan kromozomlar çekirdek dışında kalarak mikronükleus oluşturur (Ye & ark., 2019).

Bu mekanizmalar hem in vitro hem de in vivo sistemlerde kolaylıkla analiz edilebilir.

Mikronükleus Testinin Tarihçesi ve Uygulama Alanları

Mikronükleus testi, genetik hasarın ve kromozomal anormalliklerin belirlenmesinde önemli bir araç olarak, özellikle kanser riskinin değerlendirilmesinde ve kimyasal bileşiklerin genotoksik etkilerinin saptanmasında uzun yıllardır kullanılmaktadır. MN testi ilk kez 1970'li yıllarda kemik iliği hücreleri üzerinde uygulanmış ve mutajenik etkilerin değerlendirilmesinde etkinliği gösterilmiştir (Girish & ark., 2018). Günümüzde test:

- Kimyasal maddelerin toksisite değerlendirmesinde
- Çevresel kirleticilerin biyogüvenlik analizlerinde
- Gıda katkı maddeleri ve ilaçların genotoksisitesinde

- Nanomateriyallerin biyoyumluluk testlerinde

yaygın olarak kullanılmaktadır (Fenech, 2007; Yıldız ve Önen, 2016; Zijno & ark., 2020). Mikronükleus testinin tarihçesi, başlangıcından bu yana yapılan metodolojik yenilemeler sayesinde genotoksisite ve kanser riski değerlendirmelerinde temel bir ölçüt olarak yerini korumuştur. Uygulama alanlarının genişliği; hem hücre kültürü sistemlerinden insan ve hayvan örneklerine, hem de modern otomatik görüntüleme tekniklerinden, bütünsel biyolojik değerlendirmelere kadar uzanmaktadır. Testin uluslararası kabulü OECD TG 487 standardıyla pekiştirilmiştir.

Testin Avantajları ve Sınırlılıkları

Avantajlar

- Yüksek duyarlılık
- Uygulama kolaylığı
- Aneujenik ve klastojenik etkilerin aynı anda tespit edilmesi
- Geniş uygulama alanı (Wibowo & ark., 2019; Wang & ark., 2021)

Sınırlılıklar

- Mikronükleus testinde duyarlılığın yüksek olması bazı durumlarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. OECD TG 487 kılavuzu, hücre döngüsü ilerlemesinin doğrulanması, uygun pozitif/negatif kontrollerin seçimi ve kültür koşullarının standardizasyonu gibi kriterlerle bu sınırlılıkların azaltılması gerektiğini vurgulamaktadır. OECD TG 487, in vitro mikronükleus testinde karşılaşılabilecek yanlış pozitiflikleri minimize etmek için sitokinez-blokajının doğrulanmasını, sitokalazin-B'nin hücresel süreçler üzerindeki potansiyel etkilerinin dikkate alınmasını ve değerlendirme kriterlerinin

standartlaştırılmasını önermektedir. Bu nedenle MN testinin yorumlanmasında uluslararası kılavuzların dikkate alınması büyük önem taşır (OECD, 2016)

- Fenech (2007) tarafından geliştirilen CBMN-cyt protokolü, mikronükleusların değerlendirilmesinde hücre bölünmesinin doğrulanması, nükleer anomalilerin sınıflandırılması ve Cyt-B kullanımının potansiyel etkilerinin dikkate alınması gibi kritik değerlendirme kriterlerini tanımlayarak testin hem güçlü hem de sınırlı yönlerini ortaya koymaktadır.
- Cyt-B gibi kimyasalların in vitro koşullarda hücresel süreçleri etkilemesi (Zijno & ark., 2020)
- Tek başına yeterli olmaması, ek testlerle desteklenmesi gerekliliği

Balıklarda Mikronükleus Testinin Uygulanması

Bu bölümde mikronükleus testinin balıklarda uygulanmasında kullanılan türler, hedef dokular, boyama teknikleri, değerlendirme kriterleri ve kontrol grupları ele alınmaktadır. Mikronükleus testi, balık organizmalarında genotoksisite değerlendirmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup; tür seçimi, doku hedefleri, boyama teknikleri ve standart referans maddeler doğrultusunda uygulanmaktadır (Deshpande & Kadadevaru, 2023; Soares & ark., 2025).

Kullanılan Türler

Balık türleri arasında özellikle ekonomik ve ekolojik öneme sahip türler mikronükleus testinde sıklıkla tercih edilmektedir. Cyprinidae ailesine ait *Cyprinus carpio*, tatlı su ekosistemlerinde yaygın olarak kullanılan model organizmalardan biridir. Aynı şekilde *Oreochromis niloticus* (Nile tilapia) hem toksikoloji hem de

akuakültür çalışmalarında sıkça kullanılan dayanıklı bir türdür (Rajan & Mekala., 2023; Soares & ark., 2025).

Öte yandan, diğer balık türleri de genotoksisite açısından farklı duyarlılık profillerine sahip olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Örneğin, *Channa punctatus* üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, yeni nesil nanomateriyallerin genotoksik etkilerini saptamada mikronükleus ve comet testlerinin etkinliğini ortaya koymuştur (Ali & ark., 2019). Benzer şekilde, *Ctenopharyngodon idella* gibi türlerin kullanıldığı deneylerde, ağır metaller gibi çevresel kirleticilerle temas sonrası ortaya çıkan DNA hasarı, bu türlerin çevresel kirlenmenin erken göstergesi olarak kullanılmasını desteklemektedir (Shah & ark., 2020).

Bu türlerin laboratuvar koşullarına kolay uyum sağlaması ve geniş dağılım göstermesi, genotoksisite çalışmalarında ideal model olmalarını desteklemektedir (Deshpande & Kadadevaru, 2023).

Hedef Dokular

Balıklarda mikronükleus testinde kullanılan doku ve hücre tipleri, testin duyarlılığı ve amacı doğrultusunda seçilmektedir. En yaygın kullanılan hücre tipi çekirdekli eritrositlerdir, çünkü genetik hasar mikronükleus şeklinde açıkça gözlemlenebilir (Deshpande & Kadadevaru, 2023; Soares & ark., 2025). Buna ek olarak, solungaç hücreleri, çevresel kirleticilerin ilk temas noktası olması nedeniyle erken genotoksik etki göstergesidir.

Karaciğer dokusu ve hematopoetik hücreler, sistemik toksik etkilerin değerlendirilmesi için kullanılır (Okada & ark., 2024).

Bu dokuların birlikte değerlendirilmesi, hem lokal hem de sistemik genotoksik yanıtların daha kapsamlı incelenmesini sağlar.

Boyama Teknikleri ve Değerlendirme Kriterleri

Mikronükleus testinde kullanılan boyama yöntemleri testin doğruluğunu doğrudan etkilemektedir. En yaygın tekniklerden biri Giemsa boyasıdır. Bu yöntem, mikronükleusların morfolojik olarak belirginleşmesine olanak tanır ve genellikle %5 Giemsa ile boyama ve 1000× büyütmede inceleme şeklinde uygulanır (de Sousa Filho & ark., 2019).

Değerlendirme kriterleri arasında:

- Mikronükleus sayısı
- Şekli ve boyutu
- Ana çekirdekten ayrılma özellikleri
- Sitoplazmik konumu

yer almaktadır (Deshpande & Kadadevaru, 2023). Bu kriterler düşük maruziyet düzeylerinde dahi genetik hasarın belirlenmesini sağlar.

Çevresel Kirleticilerin Genotoksik Etkileri

Ağır Metaller, Pestisitler ve Endüstriyel Atıklar

Çevresel kirleticiler arasında yer alan ağır metaller, pestisitler, endüstriyel atıklar ve çeşitli organik kimyasallar, hem sucul ekosistemlerin sağlığını hem de bu ekosistemlerde yaşayan organizmaların genetik bütünlüğünü önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle Hg, Cd, Pb ve Cu gibi ağır metallerin balık dokularında birikimi, hücresel metabolizmayı bozarak DNA tamir mekanizmalarını zayıflatmakta ve genotoksisiteye neden olmaktadır (Balali-Mood & ark., 2021; Afıyatillah & ark., 2022). Endüstriyel atıkların içerdiği kompleks kirleticiler, su kalitesini önemli ölçüde düşürmekte, ağır metal ve toksik organik bileşiklerin sucul canlılar üzerindeki uzun vadeli etkileri ise hem ekolojik hem de halk sağlığı

açısından risk oluşturmaktadır (Kapahi & Sachdeva, 2019; Gavrilas & ark., 2025).

Pestisitler ve tarımsal kimyasallar, sadece ekosistem dengesizliklerine yol açmakla kalmayıp, DNA replikasyon süreçlerini bozarak mutasyonlara ve kromozomal anormalliklere neden olabilmektedir. Bu kimyasallara maruz kalan sucul canlılarda mikronükleus frekansında artış gözlenmiş olup, bu artış DNA hasarının doğrudan bir göstergesidir (Aylln & Garca-Vzquez, 2000; Bolognesi & Hayashi, 2011).

Organik Kirleticiler ve Mikronükleus Frekansı İlişkisi

Organik kirleticiler, özellikle petrokimyasal türevler ve pestisit bileşenleri, balık eritrositlerinde kromozomal kırıklar ve nükleer anomaliler oluşturarak mikronükleus frekansında belirgin artışlara neden olabilmektedir. Bu ilişki, hem laboratuvar hem de saha çalışmalarında geniş şekilde rapor edilmiştir. Benzer şekilde, farklı sucul sistemlerde yapılan çevresel izleme çalışmalarında, organik kirleticilere maruz kalan balıklarda mikronükleus ve diğer nükleer anomalilerin anlamlı biçimde arttığı gösterilmiştir (Aylln & Garca-Vzquez, 2000; Bolognesi & Hayashi, 2011).

Su Kalitesi ve Habitat Koşullarının Etkisi

Su kalitesi parametreleri, çevresel kirleticilerin toksisitesinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. pH, çözünmüş oksijen miktarı, su sıcaklığı ve organik madde içeriği gibi faktörler, kirleticilerin çözünürlüğünü, dağılımını ve biyoyararlanımını belirlemektedir (Kapahi & Sachdeva, 2019; Pitasari & et al., 2022). Kirleticilerin biyoyararlanımı arttıkça balıklar gibi sucul canlılarda mikronükleus oluşumu ve DNA hasarı da artmaktadır (Gavrilas & ark., 2025).

Habitat bozulmaları, kirleticilerin yoğunluğunu artırarak ekosistemlerde zincirleme etkilere neden olmakta; ağır metaller ve

pestisitler trofik düzeyler boyunca birikerek türlerin büyüme, üreme ve DNA tamir süreçlerini olumsuz yönde etkilemektedir (Balali-Mood & ark., 2021).

Mikronükleus Testinin Ekotoksikolojik Önemi

Çevresel Risk Değerlendirmelerinde Kullanımı

Mikronükleus testi, ekotoksikolojik değerlendirmelerde çevresel kirleticilerin genom bütünlüğü üzerindeki etkilerini belirlemede kullanılan en güvenilir biyobelirteçlerden biridir. Özellikle su ekosistemlerinde ağır metaller, pestisitler, endüstriyel atıklar ve organik kirleticiler gibi toksik maddelere maruz kalan organizmalarda kromozomal kırıklar, aneugenik ve klastojenik etkiler sonucunda mikronükleus frekansında artış gözlenmektedir (Hussain & ark., 2018; Naz & ark., 2024). MN testinin duyarlılığı, hem in vivo hem in vitro sistemlerde genotoksik etkilerin erken dönemde tespit edilmesini sağlayarak çevresel risk değerlendirmelerinde yaygın biçimde kullanılmasına olanak tanımaktadır (Ohtani & ark., 2022; Pinto & ark., 2025).

Balıkların Biyogösterge Olarak Rolü

Balık türleri, sucul ekosistemlerde kirleticilerin etkilerini yansıtan biyogöstergeler olarak ekotoksikolojik çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Çevresel stres faktörlerine duyarlı olmaları ve dokularında biriken toksik maddelere bağlı genetik hasar gösterebilmeleri nedeniyle MN testi, balıkların biyogösterge rolünü destekleyen önemli bir araçtır (Anifowoshe & ark., 2020). Özellikle *Clarias gariepinus*, *Oreochromis niloticus*, *Labeo rohita* gibi türlerde yapılan çalışmalar, periferik eritrositlerde mikronükleus oluşumunun çevresel kirlilik düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (Anifowoshe & ark., 2020; Naz & ark., 2024). Bu nedenle balık biyogöstergeler, bölgesel ve ulusal düzeyde çevresel izleme programlarında önemli bir yer tutar (Santos & ark., 2025).

Su Ekosistemlerinde Genetik Stabilitenin Önemi

Genetik stabilite, su ekosistemlerinde popülasyonların sürdürülebilirliği ve ekolojik denge açısından kritik bir unsurdur. Çevresel kirleticiler stres yanıtlarını tetikleyerek DNA hasarına, mutasyonlara ve kromozomal anormalliklere yol açmakta; bu durum türlerin adaptasyon yeteneğini azaltarak ekosistem sağlığını tehdit etmektedir (Göney & Gazeloğlu, 2020). Özellikle uzun süreli maruziyetlerde genotoksik etkilerin birikmesi, popülasyon düzeyinde geri dönüşü olmayan bozulmaların oluşmasına neden olabilir (Anifowoshe & ark., 2020).

MN testinin su ekosistemlerinde genetik stabiliteyi değerlendirmede kullanılması, kirleticilerin biyolojik etkilerinin erken teşhis edilmesi ve ekosistem sağlığının korunmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır (El-Sappah & ark., 2022). Elde edilen veriler, çevresel izleme ve su kalitesi yönetimi politikalarının belirlenmesinde bilimsel temeli güçlendirmektedir (Hussain & ark., 2018; Pinto & ark., 2025).

Güncel Yaklaşımlar ve Yeni Gelişmeler

Moleküler Düzeyde Genotoksisite Belirteçleri

Güncel genotoksisite çalışmalarında moleküler düzeyde belirteçlerin kullanımı, DNA hasarının daha hassas ve özgül biçimde tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle γ H2AX, DNA çift iplik kırıklarının belirlenmesinde standart olarak kabul edilen bir biyobelirteçtir. γ H2AX odaklarının floresan mikroskopi ile görüntülenmesi, DNA hasarının miktarı ve dağılımı hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sunmaktadır (Gassman & Holton, 2019). Bunun yanı sıra, DNA tamir mekanizmalarıyla ilişkili diğer moleküler belirteçlerin kullanımı, genotoksisite testlerinin hem duyarlılığını hem de doğruluğunu artırmaktadır (Elespuru & ark., 2018; Chao & Engelward, 2020).

Bu yaklaşım, toksik maddelerin zarar verici etkilerinin erken dönemde tespit edilmesini sağlayarak hem çevresel hem de klinik risk değerlendirmelerine önemli katkılar sunmaktadır. Ayrıca moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi, farklı DNA hasar tiplerinin ayırt edilmesini mümkün kılarak, genotoksik ajanların etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır (Gassman & Holton, 2019).

Kombine Test Sistemleri (MN + Comet Testi)

Güncel ekogenotoksikoloji yaklaşımında, tek bir test sisteminin sınırlılıklarını aşmak amacıyla kombine test sistemleri kullanılmaktadır. Mikronükleus (MN) testi, kromozomal kırıkları ve nükleer anomaliyi değerlendirirken; comet testi (tek hücre jel elektroforezi), DNA iplik kırıkları ve oksidatif hasarı belirlemede yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu iki yöntemin birlikte kullanılması, genotoksik etkilerin daha kapsamlı şekilde anlaşılmasını sağlamaktadır (Franz & ark., 2020).

Örneğin, O-ION nanoparçacıkları üzerinde yapılan çalışmada comet, γ H2AX ve MN testlerinin birlikte uygulanması, farklı DNA hasar tiplerinin ayrıntılı olarak analiz edilmesine olanak sağlamıştır (Fernández-Bertólez & ark., 2019). Sanders ve arkadaşları, aflatoksin B1 ve EMS gibi bilinen genotoksik ajanların etkilerini değerlendirirken MN ve comet testlerinin birlikte kullanımının doz-bağımlı yanıtların doğruluğunu artırdığını göstermiştir (Sanders & ark., 2022). Böylece kombinasyon testleri, genotoksisite değerlendirmelerinde daha güçlü bir analitik strateji sağlamaktadır (Chao & Engelward, 2020; Franz & ark., 2020).

Otomatik Mikronükleus Tespiti ve Dijital Analiz Yöntemleri

Günümüzde mikronükleus analizinde otomasyon ve dijital görüntü işleme teknolojilerinin kullanımı, değerlendirmelerin objektifliğini ve hassasiyetini büyük ölçüde artırmaktadır.

Geleneksel elle sayım yöntemleri gözlemciye bağılı varyasyonlar nedeniyle hataya açık iken, otomatik sistemler yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve algoritma tabanlı analiz yöntemleriyle daha tutarlı sonuçlar sunmaktadır (Rodrigues, 2018).

Lepage ve çalışma arkadaşları (2020) tarafından geliştirilen yüksek verimli görüntüleme platformu, tek hücre düzeyinde mikronükleus tespitini mümkün kılarak genotoksisite testlerini hızlandırmıştır. Bu yöntemler, mikronükleusların boyut, şekil, lokalizasyon ve frekans gibi parametrelerini ayrıntılı şekilde değerlendirerek toksikolojik süreçlerde standartlaştırılmış veri elde edilmesini sağlamaktadır. Dijital analiz sistemleri aynı zamanda büyük ölçekli çalışmalarda iş yükünü azaltarak nanomalzemeler ve diğer modern kirleticilerin genotoksik etkilerinin araştırılmasını kolaylaştırmaktadır (Rodrigues, 2018; Lepage & ark., 2020).

Sonuç ve Öneriler

Balıklarda Mikronükleus Testinin Ekotoksikolojiye Katkısı

Balıklarda mikronükleus (MN) testi, sucul ekosistemlerde genetik hasarın belirlenmesinde güçlü ve duyarlı bir yöntemdir. Balık eritrositlerinde oluşan mikronükleus frekansı, ortamda bulunan kirleticilerin klastojenik (kromozom kırıklarına yol açan) ve aneugenik (kromozom sayısını bozan) etkilerini doğrudan yansıtmaktadır (Turan & Ergenler, 2022; Smorodinskaya & ark., 2023). Bu nedenle MN testi, hem laboratuvar hem de saha koşullarında su kirliliğinin biyolojik etkilerini değerlendirmede yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Ekotoksikolojik araştırmalar, balıkların doğal ve yapay ortamlarda çevresel kirleticilere verdikleri biyolojik yanıtların belirlenmesinde MN testinin güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Özellikle *Clarias gariepinus*, *Danio rerio* ve *Cyprinus carpio* gibi türlerde yapılan çalışmalar, çevresel stres faktörlerinin genetik

instabiliteye yol açtığını ve MN testinin bu etkilerin erken teşhisi için uygun bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (Göney & Gazeloğlu, 2020; Kurita-Oyamada & ark., 2025). Bu bağlamda mikronükleus testi, su ekosistemlerinin sağlığını izleyen ekotoksikolojik değerlendirmelerde temel bir araç haline gelmiştir.

MN testinin diğer bir önemli avantajı ise otomatik görüntüleme sistemleriyle uyumlu olmasıdır. Son yıllarda geliştirilen dijital tanıma ve sınıflandırma teknikleri, mikronükleus analizinde insan kaynaklı hataları azaltmakta ve yüksek doğruluk sağlamaktadır (Lepage & ark., 2020; Wei & ark., 2025). Bu teknolojik ilerlemeler, MN testinin daha geniş ölçekte uygulanmasına katkı sunmaktadır.

Gelecekteki Araştırma Yönelimleri

Gelecekteki araştırmaların, mikronükleus testi ile diğer genotoksik biyobelirteçlerin bütüncül analizine odaklanması beklenmektedir. Günümüzde genomik, transkriptomik ve epigenomik verileri bir araya getiren çok katmanlı yaklaşımlar, çevresel stres faktörlerine verilen hücresel yanıtların daha detaylı anlaşılmasını mümkün kılmaktadır. Bu kapsamda, MN testinin “new approach methodologies” (NAMs) ve omik tabanlı teknolojilerle entegrasyonu, genotoksisite değerlendirmelerinde hassasiyet ve doğruluğu artıracak önemli bir gelişme olarak öne çıkmaktadır (More & ark., 2021; Langan & ark., 2023).

Ayrıca gelecekte, spesifik kirleticilerin (örneğin pestisitler, ağır metaller, endüstriyel atıklar) genetik etkilerini değerlendirmek amacıyla mikronükleus testi ile birlikte comet assay gibi tamamlayıcı test sistemlerinin kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir. Bu integratif yaklaşım, hem akut hem de kronik maruziyetlerin oluşturduğu genetik hasarı kapsamlı biçimde ortaya koyarak çevresel risk değerlendirmelerinin doğruluğunu artıracaktır (Göney & Gazeloğlu, 2020; Turan & Ergenler, 2022).

Global ölçekte çevresel izleme programlarının harmonizasyonu da gelecekte önem kazanacak bir diğer başlıktır. MN testinin uluslararası standart protokollerle desteklenmesi ve otomatik analiz sistemlerinin yaygınlaşması, çevresel genotoksiste değerlendirmelerinde tutarlılığı ve karşılaştırılabilirliği artıracaktır (Langan & ark., 2023). Bu, ekosistemlerin korunması ve sürdürülebilir çevre politikalarının geliştirilmesi açısından kritik bir gerekliliktir.

Kaynakça

Afiyatillah, G., Hariyadi, S., Simanjuntak, C. P., Riani, E., Rostika, R., & Kleinertz, S. (2022). Heavy Metals (Hg, Cd, Pb, Cu) in Greenback Mulletts (*Planiliza subviridis* Valenciennes, 1836) from Bojonegara coastal waters, Banten Bay, Indonesia. *Ilmu Kelautan: Indonesian Journal of Marine Sciences*, 27(2), 169–180. <https://doi.org/10.14710/ik.ijms.27.2.169-180>

Ali, D., Falodah, F., Almutairi, B. O., Alkahtani, S., & Alarifi, S. (2019). Assessment of dna damage and oxidative stress in juvenile *Channa punctatus* (Bloch) after exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Environmental Toxicology*, 35(3), 359-367. <https://doi.org/10.1002/tox.22871>

Anifowoshe, A., Oyebanji, J., Oladipo, O., Oyeyemi, F., Abdulrahim, M., Abdulkareem, S., & Mustapha, M. (2020). Histological changes, micronuclei induction and nuclear abnormalities in the peripheral erythrocytes of *Clarias gariepinus* (Burchell 1822) exposed to water sample from Apodu Reservoir. *Journal of Life and Bio Sciences Research*, 1(01), 01-07. <https://doi.org/10.38094/jlbsr113>

Audira, G., Lai, Y. H., Huang, J. C., Chen, K. H. C., & Hsiao, C. D. (2021). Phenomics approach to investigate behavioral toxicity of environmental or occupational toxicants in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Current Protocols*, 1(8), e223. <https://doi.org/10.1002/cpz1.223>

Ayllon, F., & Garcia-Vazquez, E. (2000). Induction of micronuclei and other nuclear abnormalities in European minnow *Phoxinus phoxinus* and mollie *Poecilia latipinna*: an assessment of the fish micronucleus test. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 467(2), 177-186. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00033-4](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00033-4)

Ayobahan, S. U., Eilebrecht, E., Kotthoff, M., Baumann, L., Eilebrecht, S., Teigeler, M., Hollert, H., Kalkhof, S., & Schäfers, C. (2019). A combined FSTRA-shotgun proteomics approach to identify molecular changes in zebrafish upon chemical exposure. *Scientific Reports*, 9(1), 6599. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43089-7>

Baas, J., Augustine, S., Marques, G. M., & Dorne, J. L. (2018). Dynamic energy budget models in ecological risk assessment: From principles to applications. *Science of the Total Environment*, 628, 249-260. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.058>

Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>

Bolognesi, C., & Hayashi, M. (2011). Micronucleus assay in aquatic animals. *Mutagenesis*, 26(1), 205-213. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq073>

Chao, C., & Engelward, B. P. (2020). Applications of CometChip for environmental health studies. *Chemical Research in Toxicology*, 33(7), 1528-1538. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00393>

Chen, D., & Jin, C. (2019). Histone variants in environmental-stress-induced DNA damage repair. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 780, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.11.002>

de Angelis, P. M., Dorg, L., Pham, S., & Andersen, S. N. (2021). DNA repair protein expression and oxidative/nitrosative

stress in ulcerative colitis and sporadic colorectal cancer. *Anticancer Research*, 41(7), 3261-3270. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15112>

de Sousa Filho, I. A., Lobo, T. M., Grisolia, C. K., Weber, I. T., & Osugi, M. E. (2019). Toxicological study of the degradation products of antineoplastic agent etoposide in commercial formulation treated by heterogeneous photocatalysis using SrSnO₃. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(5), 4224-4233. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1524-2>

Rajan M.R., & Mekala, J. (2023) Impact of differentially synthesized Copper Oxide Nanoparticles on Haematological and Biochemical Changes of Common carp *Cyprinus carpio*. *Nanotechnology and Advanced Material Science*, 6(1): 1–10 <https://doi.org/10.31038/nams.2023612>

Deshpande, A. V., & Kadadevaru, G. G. (2023). Fenpropathrin Induces Oxidative Stress, Inhibits Cholinesterase, and Causes Genotoxicity in *Pethia conchonius* (Hamilton, 1822). *Journal of Ecophysiology and Occupational Health*, 23(4), 273–283. <https://doi.org/10.18311/jeoh/2023/34615>

El-Sappah, A. H., Seif, M. M., Abdel-Kader, H. H., Soaud, S. A., Elhamid, M. A. A., Abdelghaffar, A. M., El-Sappah, H.H., Sarwar, H., Yadav, V., Maitra, P., Zhao, X., Yan, K., Li, J., & Abbas, M. (2022). Genotoxicity and trace elements contents analysis in Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) indicated the levels of aquatic contamination at three Egyptian areas. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 818866. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.818866>

Elespuru, R., Pfuhler, S., Aardema, M. J., Chen, T., Doak, S. H., Doherty, A., Farabaugh, C.S., Kenny, J., Manjanatha, M., Mahadevan, B., Moore, M.M., Ouédraogo, G., Stankowski, L.F., &

Tanir, J. Y. (2018). Genotoxicity assessment of nanomaterials: recommendations on best practices, assays, and methods. *Toxicological Sciences*, 164(2), 391-416. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy100>

Expósito, N., Carafa, R., Kumar, V., Sierra, J., Schuhmacher, M., & Papiol, G. G. (2021). Performance of *Chlorella vulgaris* exposed to heavy metal mixtures: linking measured endpoints and mechanisms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1037. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031037>

Fenech, M. (2007). Cytokinesis-block micronucleus cytochrome assay. *Nature Protocols*, 2(5), 1084-1104. <http://doi:10.1038/nprot.2007.77>

Fernández-Bertólez, N., Costa, C., Brandão, F., Duarte, J. A., Teixeira, J. P., Pásaro, E., Valdiglesias, V., & Laffon, B. (2019). Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity induced by oleic acid-coated iron oxide nanoparticles in human astrocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60(9), 816-829. <https://doi.org/10.1002/em.22323>

Franz, P., Bürkle, A., Wick, P., & Hirsch, C. (2020). Exploring flow cytometry-based micronucleus scoring for reliable nanomaterial genotoxicity assessment. *Chemical Research in Toxicology*, 33(10), 2538-2549. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00071>

Galati, S., Boni, C., Gerra, M. C., Lazzaretti, M., & Buschini, A. (2019). Autophagy: a player in response to oxidative stress and DNA damage. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1, 5692958. <https://doi.org/10.1155/2019/5692958>

Gassman, N. R., & Holton, N. W. (2019). Targets for repair: Detecting and quantifying DNA damage with fluorescence-based

methodologies. *Current Opinion in Biotechnology*, 55, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.08.001>

Gavrilaş, S., Burescu, F. L., Chereji, B. D., & Munteanu, F. D. (2025). The Impact of Anthropogenic Activities on the Catchment's Water Quality Parameters. *Water*, 17(12), 1791. <https://doi.org/10.3390/w17121791>

Gong, F., & Miller, K. M. (2019). Histone methylation and the DNA damage response. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 780, 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.09.003>

Gökçe, B., Önen, Ö., Kiran, M. S., & İşisağ Üçüncü, S. (2018). The effects of polyvinyl chloride microparticles on the apoptotic processes in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *International Journal of Scientific and Technological Research*, 4, 156-161. ISSN: 2422-8702 (Online)

Göney, G., & Gazeloğlu, C. (2020). Evaluation of fish micronucleus results in Turkish ecogenotoxicological studies. *Çanakkale Onsekiz Mart University Journal of Marine Sciences and Fisheries*, 3(1), 1-10. <https://doi.org/10.46384/jmsf.654156>

Hussain, B., Sultana, T., Sultana, S., Masoud, M. S., Ahmed, Z., & Mahboob, S. (2018). Fish eco-genotoxicology: Comet and micronucleus assay in fish erythrocytes as in situ biomarker of freshwater pollution. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(2), 393-398. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.11.048>

Kapahi, M., & Sachdeva, S. (2019). Bioremediation options for heavy metal pollution. *Journal of Health and Pollution*, 9(24), 191203. <https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.24.191203>

Kim, J. H., Jeong, S. H., Kim, S. Y., Kwon, Y. S., Hwang, K. H., Lim, J. S., & Seo, J. S. (2021). Bioconcentration and metabolism of the new herbicide methiozolin in ricefish (*Oryzias latipes*).

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69(33), 9536-9544.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02621>

Kumar, M. M., Kumari, S. B., Kavitha, E., Velmurugan, B., & Karthikeyan, S. (2020). Spectral profile index changes as biomarker of toxicity in *Catla catla* (Hamilton, 1822) edible fish studied using FTIR and principle component analysis. *SN Applied Sciences*, 2(7), 1233. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-3001-z>

Kurita-Oyamada, H. G., Benitez Acuña, A., Baez, L., Ramirez, N., Vega, R., Brites, S. C., Servin, I., Ramirez, C. V., Avila, M., Capdevila, H. C., Godoy, G., Benitez Fernandez, M. D., Ferreira, F. P., & Franco de Diana, D. (2025). Comprehensive biological assessment of Asuncion Bay (Paraguay): evaluating environmental health through zebrafish, *Tradescantia*, and macroinvertebrates biomarkers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vgafl67. <https://doi.org/10.1093/etojnl/vgafl67>

Langan, L. M., Paparella, M., Burden, N., Constantine, L., Margiotta-Casaluci, L., Miller, T. H., Moe, S. J., Owen, S. F., Schaffert, A., & Sikanen, T. (2024). Big question to developing solutions: A decade of progress in the development of aquatic new approach methodologies from 2012 to 2022. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 43(3), 559-574. <https://doi.org/10.1002/etc.5578>

Lepage, C. C., Thompson, L. L., Larson, B., & McManus, K. J. (2020). An automated, single cell quantitative imaging microscopy approach to assess micronucleus formation, genotoxicity and chromosome instability. *Cells*, 9(2), 344. <https://doi.org/10.3390/cells9020344>

Mary, S. J., Girish, K. L., Joseph, T. I., & Sathyan, P. (2018). Genotoxic effects of silver amalgam and composite restorations: Micronuclei-Based cohort and case-control study in oral exfoliated

cells. *Contemporary Clinical Dentistry*, 9(2), 249-254.
https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_849_17

More, S. J., Bampidis, V., Bragard, C., Halldórsson, T. I., Hernández-Jerez, A. F., Bennekou, S. H., Koutsoumanis, K., Lambre, C., Machera, K., Naegeli, H., Nielsen, S. S., Schlatter, J., Schrenk, D., Turck, D., Younes, M., Aquilina, G., Bignami, M., Bolognesi, C., Crebelli, R., G€urtler, R., Marcon, F., Nielsen, E., Vleminckx, C., Carfi, M., Martino, C., Maurici, D., Morte, J. P., Rossi, A., & Benford, D. (2021). Guidance on aneugenicity assessment. *EFSA Journal*, 19(8), e06770. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6770>

Naz, H., Abdullah, S., Ahmed, T., Abbas, K., Shah, S. Q. A., Rizwan, M., Latif, F., Qazi, A. A., & Hassan, M. A. (2024). Chlorpyrifos and Endosulfan Mixture Induced DNA Damage and Nuclear Anomalies in RBCs of Labeo rohita Assessed Through Comet and Micronucleus Assay. *Punjab University Journal of Zoology*, 39(1), 07-13.
<https://doi.org/10.17582/journal.pujz/2024/39.1.7.13>

Ohtani, S., Ushiyama, A., Wada, K., Suzuki, Y., & Hattori, K. (2023). In vivo genotoxicity of high-intensity intermediate frequency magnetic fields in somatic cells and germ cells. *Journal of Radiation Research*, 64(2), 250-260.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rrac081>

Okada, Y., Chikura, S., Kimoto, T., & Iijima, T. (2024). CDK4/6 inhibitor-induced bone marrow micronuclei might be caused by cell cycle arrest during erythropoiesis. *Genes and Environment*, 46(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s41021-024-00298-5>

Ovejero, S., Devin, J., Alibert, L., Soun, C., Lin, Y. L., Dutrieux, L., Abouladze, M., Garcia de Paco, E., Gadacha, O. K., Constantinou, A., Cartron, G., Herbaux, C., Elemento, O., Pasero, P., Roulland, S., Moreaux, J., & Bret, C. (2025). Synthetic Lethal

Combinations of DNA Repair Inhibitors and Genotoxic Agents to Target High-Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Hematological Oncology*, 43(5), e70131. <https://doi.org/10.1002/hon.70131>

Pinto, M., Sacadura, J., Costa, P., Caeiro, S., Louro, H., & Silva, M. (2025). Assessment of the genotoxic hazard of estuarine sediments using an integrative approach with *lacZ* plasmid-based transgenic mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 66(6–7), 300–310. <https://doi.org/10.1002/em.70019>

Pitasari, I. S., Setyono, P., & Wiryanto, W. (2022). Analysis of water quality and heavy metal content of chromium in water, sediment, and flesh of tilapia (*Oreochromis niloticus*) in the Premulung River, Surakarta, Central Java, Indonesia. *International Journal of Bonorowo Wetlands*, 12(2). <https://doi.org/10.13057/bonorowo/w120201>

Rodrigues, M. A. (2018). Automation of the in vitro micronucleus assay using the Imagestream® imaging flow cytometer. *Cytometry Part A*, 93(7), 706-726. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23493>

Roy, J. S., Chatterjee, D., Das, N., & Giri, A. K. (2018). Substantial evidences indicate that inorganic arsenic is a genotoxic carcinogen: a review. *Toxicological Research*, 34(4), 311-324. <https://doi.org/10.5487/tr.2018.34.4.311>

Sanders, J., Thienpont, A., Anthonissen, R., Vanhaecke, T., & Mertens, B. (2022). Impact of experimental design factors on the potency of genotoxicants in in vitro tests. *Mutagenesis*, 37(5-6), 248-258. <https://doi.org/10.1093/mutage/geac025>

Santos, J. L. dos, Sousa, P. P. de, Romão, N. F., Paula, M. V. de, Adriano, A. C. A., Schons, S. de V., Dantas Filho, J. V., & Silva, F. C. da. (2025). Erythrocyte changes and ecotoxicological

evaluation in freshwater of the Pintado stream in the municipality of Ji-Paraná, Brazil: Anurans of the genus *Leptodactylus* (Leptodactylidae) as a bioindicator organism. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, 46(1), e73039. <https://doi.org/10.4025/actascibiols.v46i1.73039>

Shah, N., Khan, A., Habib Khan, N., & Khisroon, M. (2021). Genotoxic consequences in common grass carp (*Ctenopharyngodon idella* Valenciennes, 1844) exposed to selected toxic metals. *Biological Trace Element Research*, 199(1), 305-314. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02122-x>

Sizemore, S. T., Zhang, M., Cho, J. H., Sizemore, G. M., Hurwitz, B., Kaur, B., Lehman, N. L., Ostrowski, M. C., Robe, P. A., Miao, W., Wang, Y., Chakravarti, A., & Xia, F. (2018). Pyruvate kinase M2 regulates homologous recombination-mediated DNA double-strand break repair. *Cell Research*, 28(11), 1090-1102. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0086-7>

Smorodinskaya, S., Kochetkov, N., Gavrilin, K., Nikiforov-Nikishin, D., Reznikova, D., Vatlin, A., Klimuk, A., Odorskaya, M., Nikiforov-Nikishin, A., Ponomarev, A., Marsova, M., & Danilenko, V. (2023). The Effects of Acute Bisphenol A Toxicity on the Hematological Parameters, Hematopoiesis, and Kidney Histology of Zebrafish (*Danio rerio*). *Animals*, 13(23), 3685. <https://doi.org/10.3390/ani13233685>

Soares, I.A, Elias, F., Baroni, S., Gruchouskei, L., Benvegnú, D.M, Souza-Franco, G.M, Silva de Oliveira, K.C., Martins-Mariano, A.C., Freire da Silva, M., Bissani, E. A., Natel, A.B., Gomes Oliveira, A. K., Manosso, F. C., Vieira Gomes, E. M., & Düsman, E. (2025). Cellular, histological alterations, and oxidative stress: a study involving *Oreochromis niloticus* in Brazil-Argentina border

rivers and a conservation unit. *ACS ES&T Water*, 5(8), 4494-4506.
<https://doi.org/10.1021/acsestwater.5c00149>

Srinivas, U. S., Tan, B. W., Vellayappan, B. A., & Jeyasekharan, A. D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, 25, 101084.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084>

Turan, F., & Ergenler, A. (2022). Investigation of the genotoxic effect of acetamiprid in *Cyprinus carpio* using the micronucleus analysis and the comet assay. *Turkish Journal of Maritime and Marine Sciences*, 8(2), 80–89.
<https://doi.org/10.52998/trjmms.1037906>

Wang, B., Katsube, T., Tanaka, K., Murakami, M., & Neno, M. (2021). Mitigation of Iron Irradiation-Induced Genotoxicity and Genomic Instability by Postexposure Dietary Restriction in Mice. *BioMed Research International*, 1, 2888393.
<https://doi.org/10.1155/2021/2888393>

Wei, W., Cao, L., Li, J., & Chen, L. (2025). An efficient cell micronucleus classification network based on multi-layer perception attention mechanism. *Scientific Reports*, 15(1), 7961.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-93158-3>

Wibowo, C. H., Oktarina, E., Wardani, R. D., & Ngibad, K. (2019). The Potential of Walnut Seeds (*Canarium Indicum* L.) In Repairing The Genotoxicity Effect of Mercury on Mice Erythrocytes. *Borneo Journal of Pharmacy*, 2(2), 48-54.
<https://doi.org/10.33084/bjop.v2i2.1020>

Yaqin, K., Lalombo, Y., Omar, S., Rahim, S., & Sari, D. (2022). Survival rates of *Oryzias celebensis* embryo reared in different media for ecotoxicological studies. *International Journal*

on *Advanced Science Engineering and Information Technology*, 12(5), 2008–2014. <https://doi.org/10.18517/ijaseit.12.5.16297>

Ye, C. J., Sharpe, Z., Alemara, S., Mackenzie, S., Liu, G., Abdallah, B., Horne, S., Regan, S., & Heng, H. H. (2019). Micronuclei and Genome Chaos: Changing the System Inheritance. *Genes*, 10(5), 366. <https://doi.org/10.3390/genes10050366>

Yıldız, Y., & Önen, Ö. (2016). Bazı kirleticilerin Teleostlar üzerindeki genotoksik etkileri. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 63-74.

Zijno, A., Cavallo, D., Di Felice, G., Ponti, J., Barletta, B., Butteroni, C., Corinti, S., De Berardis, B., Palamides, J., Ursini, C.L., Fresegna, A. M., Ciervo, A., Maiello, R., & Barone, F. (2020). Use of a common European approach for nanomaterials' testing to support regulation: a case study on titanium and silicon dioxide representative nanomaterials. *Journal of Applied Toxicology*, 40(11), 1511-1525. <https://doi.org/10.1002/jat.4002>

MODERN BİYOLOJİ

GÜNCEL KONULAR VE
DİSİPLİNLERARASI YAKLAŞIMLAR

