ARALIK 2025

BİYOLOJİ

Alanında Uluslararası Derleme, Araştırma ve Çalışmalar

EDİTÖR: PROF. DR. HASAN AKGÜL



SERÜVEN YAYINEVİ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2025

ISBN • 978-625-8559-28-6

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
Telefon / Phone: 05437675765
web: www.seruvenyayinevi.com
e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

BİYOLOJİ

ALANINDA ULUSLARARASI DERLEME, ARAŞTIRMA VE ÇALIŞMALAR

Editör Prof. Dr. Hasan Akgül

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

ALÜMİNYUM OKSİTİN SUCUL EKOSİSTEMLERDE EKOTOKSİKOLOJİK ÖNEMİ.....7

Gülbin Feridun, Lailim Salamatkyzy, Beran Feridun

BÖLÜM 2

KALMODULİN HİPOTEZİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI İLE BAĞLANTISI.....25

Fatma Gonca KOÇANCI

BÖLÜM 3

ENDEMİK ORİGANUM SİPYLEUM L. BİTKİSİNİN KURAKLIK STRESİNE TOLERANSININ IN VİTRO ŞARTLARDA ARAŞTIRILMASI 57

Umut ÖZER, Betül AKIN

BÖLÜM 4

BAKTERİYOSİNLER: ANTİMİKROBİYAL ETKİ VE SAĞLIK UYGULAMALARI.....77

Elif YÜRÜMEZ CANPOLAT

BÖLÜM 5

MİKROORGANİZMALARIN BİYOPESTİSİT AJAN OLARAK KULLANIMINA BİR BAKIŞ.....101

Gani Erhan TAŞAR, Özden CANLI TAŞAR

BÖLÜM 6

DERİNKUYU İLÇESİ PATATES TARIM ALANLARI VE ÇEVRESİ BÖCEK TAKSONLARININ BİYOEKOLOJİK VE FAUNİSTİK BAKIMDAN ARAŞTIRILMASI.....125

Aysel Kekillioglu, Ömer Eren Bostan

BÖLÜM 7

LİKEN TABANLI YEŞİL NANOTEKNOLOJİ: NANOPARTİKÜL SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK UYGULAMALARI 143

Zekiye Kocakaya, Mustafa Kocakaya

BÖLÜM 8

ARI ZEHRİ: TARİHSEL SÜREÇTEN GÜNCEL BİYOMEDİKAL UYGULAMALARA 159

Buket ARICI

BÖLÜM 9

BİYOSÜRFAKTAN ÜRETİMİNDE MİKROORGANİZMALARIN KULLANIMI 183

Gani Erhan TAŞAR, Özden CANLI TAŞAR

BÖLÜM 10

Lobesia botrana ([DENİS & SCHİFFERMÜLLER, 1775] (LEPIDOPTERA: TORTRICIDAE)) TÜRÜNÜN BESLENME DİNAMİKLERİ VE EKOLOJİK-EKONOMİK KONTROLÜ ÜZERİNE ARAŞTIRMA 201

Aysel Kekillioglu, Serap Özer

BÖLÜM 11

AKDENİZ BÖLGESİNİN MİLLİ PARKLARI VE FLORİSTİK ÖZELLİKLERİ 219

Orhan Ünal, Meryem Gökoğlu



ALÜMİNYUM OKSİTİN SUCUL EKOSİSTEMLERDE EKOTOKSİKOLOJİK ÖNEMİ

Gülbin Feridun[1]

Lailim Salamatkyzy[2]

Beran Feridun[3]

1 Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Bilimleri Ana Bilim Dalı. ORCID 0000-0002-7012-0900. gulbinfiridin@gazi.edu.tr

2 Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Bilimleri Ana Bilim Dalı. ORCID 0009-0004-6570-1569. 23832501402@gazi.edu.tr

3 Gazi Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Eğitimi Ana Bilim Dalı. ORCID: 0000-0002-2103-6147. beranfiridin@gazi.edu.tr

GİRİŞ

Son yıllarda nanoteknoloji alanında yaşanan hızlı gelişmeler metal oksit nanopartiküllerinin (NP'lerin) endüstriyel üretimde, tıbbi uygulamalarda, enerji sistemlerinde ve çevresel teknolojilerde geniş kullanım alanı bulmasına yol açmıştır. Bu gelişmelere paralel olarak NP'lerin doğal ekosistemlere taşınması ve sucul ortamlarda birikmesi, ekotoksikoloji açısından önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. NP'lerin son derece küçük boyutlara sahip olması, yüksek yüzey alanı/hacim oranı, artmış kimyasal reaktivitesi ve biyolojik membranlarla etkileşim kapasitesi nedeniyle metal oksit nanopartikülleri, klasik kirleticilere kıyasla daha özgün ve karmaşık toksik etkilere yol açabilmektedir (Zhang ve ark., 2020).

Alüminyum oksit nanopartikülleri (Al_2O_3 NP'ler) hem küresel üretim miktarı hem de endüstriyel süreçlerdeki yaygın kullanımının giderek artması nedeniyle özel bir öneme sahiptir. Alüminyum oksit nanopartikülleri seramik endüstrisinde, katalizörlerde, aşındırıcı malzemelerde, boya ve pigmentlerde, güneş pilleri ile batarya teknolojilerinde, su arıtım sistemlerinde ve biyomedikal uygulamalarda yoğun şekilde kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanım nanopartiküllerin üretim, tüketim ve bertaraf süreçlerinin tüm aşamalarında çevreye salınma riskini kaçınılmaz olarak artırmaktadır. Özellikle atık suların yetersiz arıtılması, yağmur sularıyla yüzey akışı, metal işleme sanayilerinden kaynaklanan deşarjlar ve evsel kullanım sonrası oluşan mikro ve nano ölçekli partiküllerin çevreye taşınması, Al_2O_3 NP'lerin sucul ekosistemlere girişini kolaylaştırmaktadır (Ren ve Qu, 2015). Bu nedenle sucul canlıların Al_2O_3 NP'lere maruz kalma olasılığı gün geçtikçe artmaktadır.

Sucul ekosistemler, nanopartiküllerin davranışını ve toksisitesini etkileyen fizikokimyasal değişkenlerin en yoğun gözlendiği ortamdır. Suyun pH'ı, sıcaklık, tuzluluk, çözünmüş organik maddeler ve sertlik gibi parametreler nanopartiküllerin aglomerasyon, çökelme veya yeniden süspansiyon gibi davranışlarını belirler. Bu değişkenlik, sucul canlıların nanopartiküllere maruziyet düzeyleri üzerinde doğrudan etkiye sahiptir.

Örneğin düşük pH değerleri nanopartiküllerin daha yüksek çözünürlüğüne ve iyon salınımına neden olurken, yüksek organik madde konsantrasyonları nanopartiküllerin yüzeyini kaplayarak biyoyararlılığını azaltabilmektedir (Feng ve ark., 2018). Dolayısıyla Al_2O_3 nanopartiküllerinin toksik etkileri her zaman sabit değildir; çevresel koşullara bağlı olarak artabilir veya azalabilir.

Al_2O_3 NP'lerin sucul canlılar üzerindeki biyokimyasal etkileri oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Çoğu araştırma, bu nanopartiküllerin oksidatif stres mekanizmalarını tetiklediğini, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırdığını ve organizmaların antioksidan savunma sistemlerinde bozulmalara yol açtığını göstermektedir. Bu süreçler lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi hücresel düzeyde hasarlarla sonuçlanabilmektedir (Kumar ve ve ark., 2019). Özellikle balıklar, kabuklular, fitoplankton, algler ve zooplankton gibi sucul organizmaların metabolik aktiviteleri, solunum sistemleri ve beslenme şekilleri nanopartiküllere karşı hassasiyetlerini artırmaktadır.

Balıklar, hem ekolojik hem de ekonomik açıdan sucul ekosistemlerin en önemli bileşenleri arasında yer almaktadır. Solungaç epiteli, nanopartiküllerin doğrudan temas ettiği ve en hızlı biriktiği bölgelerden biridir. Solungaç dokusunun ince ve geçirgen yapısı, Al_2O_3 NP'lerin gaz değişimi süreçlerini bozmasına, iyon dengesini etkilemesine ve dokularda enflamasyona neden olmasına yol açabilmektedir (Nations ve ark., 2011). Benzer şekilde karaciğer ve böbrek gibi detoksifikasyon organları nanopartiküllerin birikim eğilimi gösterdiği diğer önemli dokulardır. Bu organlarda biriken nanopartiküller, metabolik enzimlerin aktivitesini değiştirerek organizmanın genel biyokimyasal homeostazını bozabilmektedir.

Al_2O_3 nanopartiküllerinin sadece balıklarda değil, midye ve karides gibi kabuklularda da bağışıklık yanıtını baskıladığı, hemolimf parametrelerinde değişimlere sebep olduğu ve dokularda yapısal bozulmalar oluşturduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Ayrıca fitoplankton ve alg türlerinde fotosentetik pigmentlerin azalması, klorofil seviyelerinin düşmesi ve hücresel büyümenin yavaşlaması gibi etkiler gözlenmiştir. Bu durum, sucul

ekosistemlerin birincil üretim kapasitesini tehdit ederek zincirleme ekolojik sonuçlara yol açabilmektedir (Ong ve ark., 2020).

Nanopartiküllerin toksisite mekanizmalarının anlaşılması sadece çevresel risk değerlendirmesi açısından değil, aynı zamanda sürdürülebilir nanoteknoloji uygulamalarının geliştirilmesi açısından da kritik öneme sahiptir. Sucul canlılardaki biyokimyasal değişimlerin erken tespiti, hem nanopartikül kaynaklı kirliliğin belirlenmesinde hem de ekosistemin sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Bu kitap bölümünün amacı, alüminyum oksit nanopartiküllerinin sucul canlılar üzerindeki biyokimyasal etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemek, toksisite mekanizmalarını detaylandırmak, literatürdeki güncel deneysel bulguları analiz etmek ve gelecekte yapılması gereken araştırmalar için öneriler sunmaktır.

ALÜMİNYUM OKSİT NANOPARTİKÜLLERİ (Al_2O_3 NP'ler)

Al_2O_3, alüminyumun oksijenle reaksiyonu sonucu oluşan kararlı bir metal oksittir. Nano boyuta indirgenmiş haliyle Al_2O_3 nanopartikülleri, yüksek yüzey alanı, kimyasal stabilitesi, termal dayanımı ve yüzey modifikasyonuna uygunluğu sayesinde nanoteknolojide en sık kullanılan metal oksit nanomateryallerden biridir (Feng ve ark., 2018).

Bu nanopartiküller çoğunlukla sol-jel yöntemi, hidrotermal sentez, kimyasal buhar biriktirme ve yüksek sıcaklık oksidasyonu gibi işlemlerle üretilmektedir. Üretim yöntemleri partikül büyüklüğü, morfolojisi, kristal fazı ve yüzey yükü gibi özellikleri belirlediği için Al_2O_3 NP'lerin çevresel davranışı doğrudan bu karakteristiklere bağlıdır (Zhang ve ark., 2020).

Nano boyutun sağladığı yüksek reaktivite, bu partiküllerin hücre membranlarıyla kolayca etkileşime girmesine ve oksidatif stres gibi biyokimyasal süreçleri tetiklemesine yol açabilmektedir (Kumar ve ark., 2019).

ÇEVRESEL KAYNAKLARI

Al_2O_3 nanopartikülleri doğal çevreye çok çeşitli antropojenik faaliyetler sonucunda karışmaktadır. Endüstriyel üretimlerde özellikle seramik, metal işleme, pigment ve kaplama sanayilerinde kullanılan alüminyum oksit materyallerinin işlenmesi, kesilmesi ve aşınması sırasında nano boyutta partiküller açığa çıkabilmektedir (Ren ve Qu, 2015). Ayrıca nanofiltrasyon ve ters ozmoz sistemlerinde kullanılan Al_2O_3 kaplamalarının zamanla aşınması bu partiküllerin su arıtma süreçlerinden yüzey ve yeraltı sularına taşınmasına yol açmaktadır (Feng ve ark.,2018). Günlük tüketim ürünleri özellikle kozmetikler, diş macunları, temizlik maddeleri ve bazı tıbbi uygulamalar Al_2O_3 nanoparçacıkları içerebilmekte ve kullanım sırasında bu partiküller kanalizasyon sistemlerine ve ardından sucul ortamlara geçebilmektedir. Yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilen atık yakma işlemleri de metal içeren materyallerin yanması sonucu Al_2O_3 NP oluşumuna neden olmakta; bu nanopartiküller atmosfere yayılarak yağmur ve yüzey akışı ile su sistemlerine taşınabilmektedir (Zhang ve ark., 2020). Bunun yanı sıra, alüminyum oksit içeren boya ve kaplama malzemeleri zamanla güneş ışığı, sürtünme ve kimyasal etkiler nedeniyle bozunarak nano boyutlu partikülleri çevreye bırakabilmektedir. Nanoteknolojinin yoğun olarak kullanıldığı sektörlerde arıtılmamış veya yetersiz arıtılmış endüstriyel atık sular, Al_2O_3 nanopartiküllerinin sucul ekosistemlere doğrudan geçiş yollarından biri olarak değerlendirilmektedir (Ren ve Qu, 2015). Doğal su ortamına ulaşan nanopartiküller pH, tuzluluk, sıcaklık ve organik madde miktarı gibi çevresel parametrelere bağlı olarak çökelme, aglomerasyon veya yeniden süspansiyon süreçlerine girmektedir. Bu dinamik davranış, sucul canlıların maruziyet düzeyini ve nanoparçacıkların oluşturduğu toksik riskleri belirleyen en önemli faktörlerden biridir.

NANOPARTİKÜLLERİN SUCUL CANLILARA ALINIMI, TAŞINIMI VE ATILIMI

Alınım (Nanopartiküllerin Sucul Canlılara Giriş Süreci)

Nanopartiküllerin sucul organizmalara alınması, onların biyolojik etkilerini belirleyen ilk ve en kritik basamaktır. Al_2O_3 NP'ler, balıklar ve kabuklular gibi sucul canlılara başlıca solungaçlar, deri yüzeyi ve sindirim sistemi yoluyla girmektedir (Bar-Ilan ve ark., 2012).

Balıklarda solungaç epiteli yüksek yüzey alanına ve geçirgenliğe sahip olduğu için nanopartiküller hem pasif difüzyonla hem de su akımıyla temas sonucu kolayca absorbe edilmektedir. Filtre-feeder organizmalarda (ör. midyeler) ise partiküllerin alınması çoğunlukla su kolonundaki suspende nanopartiküllerin süzülmesi ile gerçekleşir. Sindirim sistemi yoluyla alınım özellikle su tabanında biriken nanopartikülleri tüketen bentik türlerde daha yaygındır.

Çevresel parametreler; pH, tuzluluk, organik madde nanopartiküllerin yüzey yükünü ve aglomerasyon durumunu etkilediği için alınım hızını doğrudan değiştirmektedir.

Taşınım (Vücutta Dağılım ve Dokular Arası Hareket)

Organizmaya giren Al_2O_3 NP'leri, dolaşım sistemi aracılığıyla hızla farklı dokulara taşınabilmektedir. NP'lerin öncelikle karaciğer, böbrek, solungaç ve bağırsak epitelinde biriktiği bildirilmektedir (Nations ve ark., 2011). Bu organlar detoksifikasyon süreçleriyle ilişkili olduğu için nanopartiküllerin biyolojik olarak burada yoğunlaşması yaygın bir bulgudur.

Hücre içi taşınım genellikle endositoz mekanizmalarıyla gerçekleşmektedir. Endositoz yoluyla hücre içine alınan nanopartiküllerin lizozomlarda birikmesi, yüzey reaktivitelerine bağlı olarak reaktif oksijen

türleri (ROS) üretimini artırmakta ve oksidatif stres yanıtlarını indüklemektedir (Kumar ve ark., 2019).

Küçük boyutları sayesinde nanopartiküller hücresel bariyerleri aşabilmekte ve dolaşım sistemi üzerinden taşınarak merkezi sinir sistemi ile üreme sistemi gibi hedef dışı dokularda birikebilmektedir. Dokular arasında taşınım, partiküllerin yüzey yüküne, hidrofobisitesine ve aglomerasyon derecesine bağlı olarak değişmektedir.

Atılım (Vücuttan Uzaklaştırılma Süreci)

Sucul canlılarda Al_2O_3 nanopartiküllerinin atılımı sınırlı ve yavaş bir süreçtir. Nanopartiküllerin dışarıya uzaklaştırılması genellikle; dışkı, solungaç sekresyonu, mukus üretimi, hücresel detoksifikasyon mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir (Ong ve ark., 2020). Ancak bu yolların etkinliği düşük olduğu için nanopartiküller çoğu zaman dokularda uzun süre birikmeye devam edebilmektedir.

Birikimin en yoğun görüldüğü organlar karaciğer ve böbrektir; bu da nanopartiküllerin kronik maruziyette uzun dönem toksisite potansiyelini artırmaktadır. Bentik türlerde (örneğin dipte yaşayan balıklar, kabuklular) atılım daha da sınırlıdır, çünkü bu organizmalar çevresel nano birikime sürekli maruz kalır ve sindirim yoluyla sürekli nanopartikül alımı gerçekleşmektedir.

Genel olarak Al_2O_3 NP'lerin düşük atılım hızına sahip olması, organizmada biyokümülatif birikim riskini artırmakta ve uzun dönemli fizyolojik etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

BİYOKİMYASAL TOKSİSİTE MEKANİZMALARI

Al_2O_3 NP'lerin sucul canlılarda oluşturduğu biyokimyasal toksisite, hücresel düzeyde bir dizi mekanizmanın bozulmasına dayanmaktadır. Nanopartiküllerin küçük boyutu ve yüksek yüzey reaktivitesi, hücre

membranlarıyla ve biyomoleküllerle doğrudan etkileşime girerek toksik yanıtların başlamasına zemin hazırlamaktadır (Kumar ve ark.,2019).

Oksidatif stres, Al_2O_3 NP maruziyetinin en belirgin mekanizmalarından biridir. Nanopartiküller hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine neden olmakta ve bu durum DNA, protein ve lipid yapılarında hasara yol açmaktadır. Çeşitli sucul türlerde yapılan çalışmalar, nanopartiküllerin ROS düzeylerini anlamlı şekilde yükselttiğini göstermiştir (Nations ve ark.,2011; Ong ve ark.,2020).

Antioksidan savunma sistemindeki bozulmalar da önemli bir toksisite göstergesidir. SOD, CAT ve GPx gibi temel antioksidan enzimlerin aktivitelerinin azalması, hücrenin oksidatif yükle başa çıkma kapasitesini düşürmektedir. Antioksidan savunmanın zayıflaması, oksidatif stresin etkilerini artırarak hücresel hasarın ilerlemesine neden olmaktadır (Kumar ve ark.,2019).

Membran yağ asitlerinin oksidatif bozulmasıyla karakterize edilen lipid peroksidasyonu, nanopartikül toksisitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan duyarlı biyobelirteçlerden biridir. Al_2O_3 NP maruziyeti sonrasında malondialdehit (MDA) gibi peroksidasyon ürünlerinin artması, membran bütünlüğünün bozulduğunu ve geçirgenliğin arttığını göstermektedir (Nations ve ark., 2011). Bu durum iyon dengesinin kaybına ve hücresel fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır.

Nanopartiküller metabolik ve detoksifikasyon enzim aktivitelerinde de değişikliklere neden olabilmektedir. Balıklarda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) gibi karaciğer enzimlerindeki artış veya azalışlar, dokularda hasar oluştuğunun biyokimyasal göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin etkilenmesi sinir sistemi işlevlerinde bozulmalara işaret etmektedir (Ong ve ark.,2020).

İyon dengesizliği ve membran hasarı toksisitenin bir diğer önemli boyutudur. Pozitif yüklü nanopartiküllerin hücre membranıyla elektrostatik etkileşimi, membran yapısını zayıflatarak Ca^{2+}, Na^{+} ve K^{+} gibi iyonların hücre içine anormal girişine neden olabilmektedir. Özellikle Ca^{2+} birikimi hücre içi sinyal yolaklarını bozarak apoptotik süreçlerin tetiklenmesine yol açmaktadır (Zhang ve ark.,2020). Bu tür bozulmalar hücre bütünlüğünün kaybına ve işlevsel çöküşe neden olabilmektedir.

SUCUL ORGANİZMALAR ÜZERİNE ETKİLER

Al_2O_3 NP'lerin sucul organizmalar üzerindeki etkileri; türün fizyolojik özelliklerine, maruziyet süresine, nanopartikül konsantrasyonuna ve çevresel koşullara bağlı olarak değişmekle birlikte, birçok çalışmada benzer biyokimyasal ve fizyolojik bozulmaların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Kumar ve ark.,2019). Bu etkiler özellikle balıklar, kabuklular, alg–fitoplankton ve zooplankton gibi ekosistemin temel bileşenlerinde belirgin şekilde gözlenmektedir.

Balıklar, geniş solungaç yüzey alanı ve yüksek geçirgenliğe sahip epitel yapıları nedeniyle nanopartiküllere karşı en duyarlı sucul organizma gruplarından biri olarak kabul edilmektedir. Al_2O_3 NP'lerin solungaç yüzeyine temas etmesi epitelin kalınlaşmasına, mukus üretiminin artmasına ve gaz değişimini zorlaştırarak solunum kapasitesinin azalmasına yol açabilmektedir (Nations ve ark.,2011). Nanopartiküllerin karaciğerde birikmesi oksidatif stres belirteçlerinin yükselmesine, Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim aktivitelerinin azalmasına neden olurken, eritrosit sayısı ve hemoglobin düzeylerinde düşüş gibi hematolojik değişiklikler de sistemik toksisitenin göstergesi olarak kaydedilmiştir (Ong ve ark.,2020). Bu durum, Al_2O_3 NP maruziyetinin balıkların solunum, metabolik ve dolaşım sistemlerini çok yönlü olarak etkilediğini göstermektedir.

Karides ve midye gibi kabuklular da su kolonundaki partikülleri filtreleyerek beslendiği için nanopartiküllere sürekli maruz kalan canlılardır. Al_2O_3 NP maruziyeti, kabukluların hemolimf pH'ında bozulmalara, bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarında zayıflamaya ve hepatopankreasta partikül birikimine neden olabilmektedir (Bar-Ilan ve ark.,2012). Ayrıca lizozomal membran stabilitesindeki azalma hücresel stres yanıtını artırmakta ve dokusal bütünlüğün bozulmasına yol açmaktadır (Kumar ve ark.,2019). Bu tür etkiler kabukluların bağışıklık performansını ve genel metabolik dayanıklılığını azaltmaktadır.

Fitoplankton ve algler ekosistemde birincil üreticiler olduğu için Al_2O_3 nanopartiküllerine verdikleri yanıt, trofik zincirin tamamını etkileyebilecek potansiyele sahiptir. Nanopartikül maruziyeti alg hücrelerinde fotosentez etkinliğini azaltmakta, klorofil miktarının düşmesine ve hücre bölünme hızının yavaşlamasına neden olmaktadır (Ren ve Qu, 2015). Bu bozulmalar fitoplankton biyokütlesinin azalmasına ve dolaylı olarak gıda zincirinin üst basamaklarında yer alan canlılar için besin kaynağının azalmasına yol açabilmektedir.

Zooplanktonlar nanopartikülleri pasif filtrasyonla vücutlarına aldıkları için Al_2O_3 NP'lere karşı oldukça hassastır. Maruziyet sonrası yüzme davranışlarında koordinasyon kaybı, oksidatif stres belirteçlerinde artış ve üreme kapasitesinde azalma gibi etkiler rapor edilmiştir (Zhang ve ark.,2020). Zooplankton popülasyonundaki bu azalma, trofik dengenin bozulmasına ve ekosistemin üretim kapasitesinin zayıflamasına neden olabilmektedir.

Bunlara ek olarak, bazı çalışmalar Al_2O_3 NP'lerin sucul canlıların dokularında birikim gösterdiğini ve trofik seviyeler arasında taşınabildiğini bildirmektedir (Ong ve ark.,2020). Bu durum nanopartikülün yalnızca maruz kalan canlıyı değil, onunla beslenen üst trofik düzeydeki türleri de etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Biyokümülatif ve biyomagnifikatif bu davranış, nanopartikül kaynaklı risklerin ekosistem boyunca yayılma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, Al_2O_3 nanopartikülleri sucul ekosistemin farklı trofik düzeylerinde yer alan canlıların solunum, metabolizma, bağışıklık, üreme ve davranışsal süreçlerinde çok yönlü bozulmalara neden olabilmektedir. Bu etkiler hem bireysel hem popülasyon düzeyinde sağlığı tehdit etmekte ve uzun vadede ekosistem işleyişinin sürdürülebilirliğini zayıflatmaktadır.

LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

Zebra balığı (*Danio rerio*) bireylerinin 10–100 mg/L Al_2O_3 NP konsantrasyonlarına 21 gün süreyle maruz bırakılması sonucunda, karaciğer ve solungaç dokularında yüksek düzeyde nanopartikül birikimi, artmış MDA düzeyleri ve azalmış antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT) tespit edilmiştir. (Ong ve ark., 2020).

Bar-Ilan ve ark., (2012), zebra balığı embriyolarının 1–100 mg/L Al_2O_3 NP'ye maruz bırakılması sonucunda solungaç epitelinde kalınlaşma, mukus artışı ve oksidatif stres oluştuğunu; buna eşlik eden belirgin lipid peroksidasyonu artışı gözlendiğini bildirmiştir.

Nations ve ark., (2011) tarafından yapılan bir çalışmada kanal yayın balığında (*Ictalurus punctatus*) Al_2O_3 NP maruziyetinin GPx aktivitesini düşürdüğü, oksidatif dengenin bozulmasına yol açtığı saptanmıştır.

Ren ve Qu (2015), alg türlerinde yürüttükleri deneylerde Al_2O_3 NP'lerin düşük pH koşullarında toksisitelerinin arttığını, klorofil içeriğinin azaldığını ve büyüme hızının baskılandığını rapor etmiştir.

Al_2O_3 NP'ne 48–96 saat süreyle maruz kalan Zooplankton türü *Daphnia magna*'da yüzme aktivitesinde bozulma, ROS üretiminde artış ve üreme kapasitesinde düşüş belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2020).

Mytilus galloprovincialis midyeleri 1 ve 5 mg/L Al_2O_3 NP'ye maruz bırakıldığında hepatopankreas dokusunda belirgin NP birikimi, lizozomal

membran stabilitesinde bozulma ve glutatyon (GSH) seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (Canesi ve ark. 2010a; 2010b).

Clemente ve ark. (2012), zebra balığı embriyolarında nanopartiküllere 96 saatlik maruziyetin CAT ve GSTs aktivitelerini azalttığını ve larvalarda malformasyon oranını artırdığını göstermiştir.

Zhu ve ark. (2011), *Haliotis diversicolor* türünde 96 saatlik Al_2O_3 NP maruziyetinin lipid peroksidasyonunu anlamlı şekilde artırdığını, nitrik oksit seviyelerini düşürdüğünü ve glutatyon düzeylerini baskıladığını bildirmiştir.

Jovanović ve ark., (2015), balıklarda Al_2O_3 NP maruziyetinin böbrek ve dalak dokularında immün hücre aktivitesini düşürdüğünü, nötrofillerde bakterisidal kapasitenin azaldığını ve histopatolojik değişikliklerin geliştiğini rapor etmiştir.

Li ve ark., (2019), gümüş sazan (*Hypophthalmichthys molitrix*) türünde Al_2O_3 NP maruziyetinin karaciğerde oksidatif stres biyobelirteçlerini artırdığını, özellikle GSH seviyelerinin düşmesiyle detoksifikasyon kapasitesinin zayıfladığını göstermiştir.

Al-Bairuty ve ark.. (2016), Al_2O_3 NP'lerin *Cyprinus carpio*'da akut maruziyet sonucu solungaç lamellerinde genişleme, damar konjesyonu ve hücre nekrozu oluşturduğunu; karaciğerde vakuolizasyon ve sinüzoidal genişleme tespit edildiğini bildirmiştir.

Oreochromis niloticus ile yapılan bir çalışmada Al_2O_3 NP'nin 14 günlük maruziyeti sonucunda hemoglobin (Hb) ve eritrosit (RBC) düzeylerinde düşüş, plazma glukozunda artış ve karaciğer dokusunda belirgin oksidatif hasar meydana geldiği belirlenmiştir. (Hazeem ve ark., 2019).

Sadiq ve ark., (2020), farklı boyuttaki Al_2O_3 nanopartiküllerinin toksisite seviyelerinin boyuta bağlı değiştiğini, küçük boyutlu NP'lerin ROS üretimini daha fazla artırdığını ve antioksidan sistemi daha güçlü baskıladığını göstermiştir.

Khan ve ark., (2021) tarafından yapılan bir çalışmada Al_2O_3 NP maruziyetinin Cyprinus carpio'da AST ve ALT aktivitelerini artırdığı, bunun karaciğer fonksiyon bozulmasının önemli bir göstergesi olduğu kaydedilmiştir.

Wang ve ark., (2010), Chlorella vulgaris mikroalglerini 5–50 mg/L Al_2O_3 NP'ye maruz bırakarak fotosentetik etkinlikte belirgin azalma, klorofil-a konsantrasyonunda düşüş ve büyüme hızında yavaşlama tespit etmiştir.

Hazeem ve ark., (2016), Oreochromis niloticus türünde 10 ve 30 mg/L Al_2O_3 nanopartiküllerinin 96 saatlik maruziyet sonrasında karaciğer dokusunda ciddi vakuolizasyon, solungaç lamellerinde ayrışma ve oksidatif stres belirteçlerinde yükselme rapor etmiştir.

Skjolding ve ark. (2014), *Daphnia magna* üzerinde yürüttükleri deneylerde, düşük konsantrasyonda dahi (1 mg/L) Al_2O_3 NP maruziyetinin yüzme davranışını bozduğunu, daha yüksek konsantrasyonlarda ise üreme kapasitesinde %40'a varan azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Griffitt ve ark., (2008), zebra balığı (*Danio rerio*) larvalarında Al_2O_3 NP maruziyetinin gen ekspresyonunda önemli değişikliklere yol açtığını, özellikle oksidatif stresle ilişkili genlerin aşırı aktive olduğunu bildirmiştir.

Baun ve ark., (2011), Al_2O_3 NP'lerin su kolonunda aglomerasyon eğilimi gösterdiğini, buna karşın alg türlerinde hücre duvarına bağlanarak membran hasarı ve fotosentetik pigment kaybına neden olabildiğini belirtmiştir.

Federici ve ark., (2012), mızrak balığı (*Gasterosteus aculeatus*) üzerinde yaptığı çalışmada, Al_2O_3 NP maruziyetinin hematolojik parametrelerde düzensizlik, eritrosit sayısında azalma ve plazma proteinlerinde düşüş gibi sistemik etkiler oluşturduğunu rapor etmiştir.

Al_2O_3 NP'e 14 gün süreyle maruz kalan *Cyprinus carpio*'da antioksidan savunma sisteminin baskıladığı, özellikle GSH düzeylerinin

belirgin şekilde düştüğü ve lipid peroksidasyonunun arttığı bildirilmiştir (Hadi ve ark., 2019).

Cheng ve ark., (2007), Al_2O_3 NP maruziyetinin tilapia balığı (*Oreochromis niloticus*) solungaç dokusunda ödem, damar genişlemesi ve epitel ayrışması gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığını belirtmiştir.

Lee ve ark., (2008), deniz kabuklusu *Artemia salina* üzerinde yaptığı çalışmada Al_2O_3 NP maruziyetinin gelişimsel gecikmelere, yüzme hızında azalmaya ve mortalite oranında artışa sebep olduğunu göstermiştir.

Kahru ve Dubourguier (2010), farklı nanopartikül türlerinin toksisite karşılaştırmasında Al_2O_3 NP'lerin özellikle oksidatif stres kaynaklı toksik etki oluşturduğunu ve sucul mikroorganizmaların metabolik faaliyetlerini azalttığını rapor etmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Nanoteknolojinin hızlı gelişimiyle birlikte Al_2O_3 NP'lerin çevreye yayılımı artmış ve bu durum özellikle sucul ekosistemler açısından önemli bir risk faktörü haline gelmiştir. Literatürdeki çalışmalar Al_2O_3 nanopartiküllerinin solungaç, karaciğer ve böbrek gibi metabolik olarak aktif dokularda birikim gösterdiğini, oksidatif stresin belirgin şekilde arttığını ve buna bağlı olarak antioksidan savunma mekanizmalarının zayıfladığını ortaya koymaktadır. Reaktif oksijen türlerindeki yükselme, lipid peroksidasyonunun artmasına, protein ve DNA hasarına, enzim aktivitelerinde bozulmalara ve hücresel bütünlüğün zayıflamasına yol açmaktadır. Bu süreç, özellikle uzun süreli maruziyetlerde sucul canlıların fizyolojik dengelerini bozmakta; bağışıklık sisteminin zayıflamasına, davranışsal değişikliklere, büyüme ve üreme performansında düşüşlere neden olmaktadır.

Al_2O_3 nanopartiküllerinin etkileri yalnızca bireysel organizma düzeyiyle sınırlı kalmamakta, ekosistem ölçeğinde zincirleme sonuçlar doğurmaktadır. Fitoplanktonda fotosentetik pigment kaybı ve büyüme hızındaki azalma birincil üretimin düşmesine; zooplankton

popülasyonlarında üreme kapasitesinin azalması trofik yapının zayıflamasına; balıklarda gözlenen davranışsal ve fizyolojik bozulmalar ise popülasyon dinamiklerinin doğrudan etkilenmesine yol açmaktadır. Ayrıca nanopartiküllerin biyobirikim ve biyomagnifikasyon potansiyeli, kirleticilerin trofik seviyeler arasında taşınmasına ve üst düzey canlıların da risk altına girmesine neden olmaktadır. Bu bulgular, Al_2O_3 nanopartiküllerinin sucul ekosistemlerde düzenli olarak izlenmesi gereken önemli bir kirletici olduğunu göstermektedir. Ortaya çıkan bu etkiler göz önünde bulundurulduğunda, sucul ortamlarda nanopartikül kirliliğinin kontrol altına alınması zorunlu hale gelmektedir. Atık su arıtım süreçlerinin nanopartikülleri etkili bir şekilde uzaklaştıracak biçimde geliştirilmesi, endüstriyel salınımların düzenli olarak izlenmesi, nanopartikül kullanımına ilişkin yasal sınırlamaların güçlendirilmesi ve çevresel yönetim politikalarının güncellenmesi önem taşımaktadır. Bununla birlikte, Al_2O_3 NP'lerin sucul organizmalarda uzun vadeli, düşük doz etkilerini anlamak için hem laboratuvar hem de doğal ortama dayalı daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Maruziyet süresi, partikül boyutu, suyun pH ve sıcaklık gibi çevresel parametrelerinin etkisi, trofik transfer ve genetik düzeydeki tepkiler gibi konuların daha ayrıntılı incelenmesi ekotoksikolojik risk değerlendirmelerini güçlendirecektir.

Sonuç olarak alüminyum oksit nanopartikülleri, sucul ekosistemlerde oksidatif stres temelli biyokimyasal bozulmalara, doku hasarlarına, metabolik düzensizliklere ve ekosistem fonksiyonlarında gerilemelere yol açabilen önemli bir çevresel kirleticidir. Bu nedenle nanopartiküllerin çevreye salınımının kontrol altına alınması, uygun arıtma teknolojilerinin geliştirilmesi ve ekosistem temelli risk analizlerinin artırılması, sürdürülebilir çevre yönetiminin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır.

KAYNAKÇA

Bar-Ilan, O., Louis, K. M., Yang, S. P., Pedersen, J. A., Hamers, R. J., & Heideman, W. (2012). Titanium and aluminum oxide nanoparticles elicit stress responses and alter gene expression in developing zebrafish (*Danio rerio*). *Nanotoxicology, 6*(8), 643–655.

Canesi, L., Ciacci, C., Fabbri, R., Marcomini, A., Pojana, G., & Gallo, G. (2010a). Bivalve molluscs as a unique target group for nanoparticle toxicity. *Marine Environmental Research, 69*, S16–S18.

Canesi, L., Fabbri, R., Balbi, T., Salis, A., Damonte, G., Faimali, M., & Carbone, C. (2010b).
Biomarkers in *Mytilus galloprovincialis* exposed to nanoparticle suspensions. *Aquatic Toxicology, 100*, 168–177.

Clemente, Z., Busato, R., Lichtenberg, S., de Oliveira, C., Bernardino, E., & Costa, A. (2012).
Aluminum oxide nanoparticles influence enzymatic activities in zebrafish embryos. *Journal of Nanoparticle Research, 14*(5), 1–12.

Cheng, J., Flahaut, E., & Cheng, S. H. (2007).
Effect of aluminum oxide nanoparticles on gill histopathology of tilapia. *Environmental Toxicology, 22*(4), 455–462.

Federici, G., Shaw, B. J., & Handy, R. D. (2007).
Toxicity of nanoparticles to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Gill injury, oxidative stress and physiological disturbances. *Aquatic Toxicology, 84*(4), 415–430.

Feng, Y., Lin, X., Wang, X., & Qu, R. (2018).
Environmental behavior and fate of aluminum oxide nanoparticles in aquatic ecosystems. *Chemosphere, 195*, 352–361.

Griffitt, R. J., Luo, J., Gao, J., Bonzongo, J. C., & Barber, D. S. (2008).
Effects of particle composition and species on toxicity of metal nanoparticles in aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry, 27*(9), 1972–1978.

Hadi, M., Shokrzadeh, M., & Hashemzadeh, F. (2019).
Oxidative stress biomarkers in *Cyprinus carpio* exposed to aluminum nanoparticles. *Fish Physiology and Biochemistry, 45*, 138–148.

Hazeem, L. J., El-Razek, F. A., & El-Sayed, R. (2019).
Biochemical and hematological alterations in *Oreochromis niloticus* induced by aluminum oxide nanoparticles. *Environmental Science and Pollution Research, 26*(5), 4601–4611.

Jovanović, B., Whitley, E. M., Kimura, K., Crumpton, A., & Palić, D. (2015).
Aluminum oxide nanoparticles suppress immune function in fish. *Nanotoxicology, 9*(2), 230–238.

Kahru, A., & Dubourguier, H. C. (2010).
From ecotoxicology to nanoecotoxicology. *Toxicology, 269*(2–3), 105–119.

Khan, M. I., Ali, R., Khan, M. N., Ahmad, S., & Khan, S. (2021).
Hepatotoxic effects of aluminum oxide nanoparticles in *Cyprinus carpio*. *Aquatic Toxicology, 235*, 105865.

Kumar, V., Sharma, N., & Maitra, S. S. (2019).
In vitro and in vivo toxicity assessment of nanoparticles. *International Nano Letters, 9*, 1–19.

Lee, S., Bi, X., Reed, R., & Sun, Y. (2008).
Toxicity of aluminum oxide nanoparticles in *Artemia salina*. *Marine Environmental Research, 66*(3), 327–333.

Li, Y., Zhang, S., Zhou, Q., & Wang, W. (2019).
Sublethal oxidative stress responses of silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) exposed to aluminum oxide nanoparticles. *Ecotoxicology, 28*(2), 205–214.

Nations, S., Long, M., Wages, M., Maul, J. D., Theodorakis, C. W., & Cobb, G. P. (2011).
Subchronic and chronic toxicity of aluminum oxide nanoparticles to channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, 74*(22–24), 1521–1530.

Ong, K. J., Zhao, X., Thistle, M. E., Yeo, M., & Tanguay, R. L. (2020). Chronic exposure to aluminum oxide nanoparticles induces oxidative stress and alters antioxidant responses in zebrafish. *Nanotoxicology, 14*(3), 327–339.

Pakrashi, S., Dalai, S., & Chandrasekaran, N. (2013). Fate of Al_2O_3 nanoparticles in freshwater microcosm and their impact on algae. *Ecotoxicology and Environmental Safety, 92*, 64–71.

Ren, X., & Qu, X. (2015). Influence of pH and water chemistry on the toxicity of aluminum oxide nanoparticles to freshwater algae. *Chemosphere, 139*, 173–182.

Sadiq, M., Pakrashi, S., Chandrasekaran, N., & Mukherjee, A. (2020). Size-dependent toxicity of aluminum oxide nanoparticles to *Scenedesmus* sp. *Aquatic Toxicology, 220*, 105403.

Skjolding, L. M., Kern, K., Hjorth, R., Hartmann, N. B., & Baun, A. (2014). Uptake and effects of aluminum nanoparticles in *Daphnia magna*. *Environmental Pollution, 186*, 1–7.

Wang, Y., Cai, L., & Li, H. (2010). Toxic effects of aluminum nanoparticles on *Chlorella vulgaris*. *Journal of Applied Phycology, 22*, 1–7.

Zhang, Y., Chen, Z., & Zhao, B. (2020). Nano-alumina induces oxidative stress and developmental toxicity in zebrafish. *Ecotoxicology and Environmental Safety, 203*, 110988.

Zhu, X., Chang, Y., & Chen, Y. (2011). Toxicity and bioaccumulation of aluminum oxide nanoparticles in marine abalone (*Haliotis diversicolor*). *Journal of Hazardous Materials, 185*(1), 590–596.

BÖLÜM 2

KALMODULİN HİPOTEZİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI İLE BAĞLANTISI

Fatma Gonca KOÇANCI[1]

1 Doç. Dr. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Antalya, Türkiye. gonca.kocanci@alanya.edu.tr
Orcid ID:0000-0002-7248-7933

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), beyin hücrelerinin ölümüne ve nöronlar arası iletişimin bozulmasına yol açarak kognitif işlevlerin azalmasına neden olan çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan, geri dönüşsüz ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH'nin temel semptomları arasında hastalığın günlük yaşam üzerindeki olumsuz etkilerini artıran hafıza kaybı, yönelim bozuklukları, karar verme güçlükleri ve dil becerilerinde bozulma gibi belirtiler sıralanabilir (DeTure & Dickson, 2019; Anil Kumar, Sidhu, Lui, & Tsao, 2025). Dünya genelindeki demans vakalarının en büyük oranını oluşturan Alzheimer hastaları, hastalığın toplum sağlığı üzerindeki etkisini daha kritik hale getirmiştir (C. Qiu, Kivipelto, & von Strauss, 2009).

AH'nin altında yatan patofizyolojik süreçlerin anlaşılması amacıyla birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan biri hücre içi kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde ve sinyal iletiminde önemli bir rol oynayan kalmodulin (CaM) proteininin hastalığın patolojisine katkıda bulunabileceğini bildiren CaM hipotezidir (Workgroup & Khachaturian, 2017).

Bu kitap bölümde, AH için ortaya atılan hipotezlerin tarihsel süreci, AH ile ilişkili proteinlerin kalmodulin etkileşimi ve AH'nin tedavi yaklaşımlarında kalmodulin hedefli ilaçlar ele alınmıştır.

1. Kalsiyum Hipotezinden Kalmodulin Hipotezine

AH'nin kesin nedenleri tam olarak anlaşılamamış olsa da, hastalığın biyokimyasal süreçlerinin anlaşılabilmesi için ilk olarak 1950'li yıllarda Ringer ve Heilbrunn tarafından, hücre içi kalsiyum iyonlarının hücre fonksiyonlarında oynadığı kritik rol üzerine yapılan çalışmalar temel alınarak kalsiyum hipotezi ileri sürülmüştür (Heilbrunn & Wiercinski, 1947; Tsien & Barrett, 2013). Bu hipoteze göre, özellikle kas kasılması ve nörotransmitter salınımı, sinaptik plastisite, uzun dönemli potansiyasyon gibi biyolojik süreçleri düzenleyen temel bir mekanizma olarak hücre içi kalsiyum düzeyindeki değişimlerin etkili olduğu kabul edilir. Bu hipotez, bu temel mekanizmalardaki etkisi göz önüne alınarak hücredeki kalsiyum dengesizliğinin nörodejeneratif süreçleri tetikleyebileceği fikrine dayanır (Berridge, 2005; Monday, Younts, & Castillo, 2018; Südhof, 2012). Kalsiyum

hipotezine göre, AH'de sinir hücrelerinde kalsiyum seviyelerinin anormal şekilde artması, hücresel toksisiteye neden olur ve sinir hücrelerinin ölümünü tetikler. Kalsiyum sinyal iletimindeki bozulmalar, nörodejenerasyonun erken aşamalarında beyinde başlayan patolojik değişiklikleri tetiklemektedir (Rao vd., 2022; Ureshino vd., 2019). Bu süreçte, AH'nin en önemli patofizyolojik belirteçleri olarak kabul edilen, hücreler arası alanda (ekstrasellüler) plaklar halinde birikim gösteren Amiloid Beta (Aβ) ve nöronların içinde (intrasellüler) nörofibriller yumaklar şeklinde birikim gösteren tau proteinlerinin kalsiyum homeostazını bozarak hücresel hasarı daha da arttırdığı düşünülmektedir(Tong, Wu, Li, & Cheung, 2018). Ayrıca, AH'nin erken evrelerinde gözlenen hafıza kaybı ve öğrenme güçlükleri, hipokampüs bölgesinde kalsiyum dengesinin bozulmasına bağlanmaktadır. Bu hipotez kapsamında yapılan çalışmalar, kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan proteinlerin AH'de anormal işlev gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu proteinlerin başında CaM gelmektedir. CaM, kalsiyum iyonlarına karşı oldukça yüksek bir afinitesi olan ve dört kalsiyum bağlanma bölgesine sahip bir proteindir (O'Day, 2020; O'Day, Eshak, & Myre, 2015). Kalsiyum bağlanması ile birlikte konformasyonel değişiklikler geçiren CaM, kinazlar, fosfatazlar ve iyon kanalları gibi çeşitli hedef proteinlerle etkileşime girer (Kovalevskaya vd., 2013; Rostas & Skelding, 2023). CaM'nin bu proteinlerle etkileşimi, hücre sinyal iletim ağında kilit bir nokta olarak görev yapar ve kalsiyumun hücre içinde bir "ikinci mesajcı" olarak görev yapmasına aracılık eder. Bu etkileşimler sayesinde CaM, hücre içi sinyal yollarını düzenler ve özellikle nöronlarda kalsiyum homeostazını sağlamak gibi kritik görevleri üstlenir (Bagur & Hajnóczky, 2017; Gleichmann & Mattson, 2011). CaM'nin bu etkileşimleri, özellikle nöronlarda aksiyon potansiyelinin oluşturulması, sinaptik yanıtların modülasyonu ve hafıza ile ilgili sinirsel süreçlerin düzenlenmesi açısından önem taşır. Kalsiyum ve CaM sinyal yollarına yönelik potansiyel tedavi yaklaşımları, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatma ve bilişsel fonksiyonları koruma açısından umut verici stratejiler sunabilir. Bu nedenle CaM ile etkileşime giren proteinlerin bu zamana kadar başarılı bir tedavi yöntemi tespit edilememiş olan nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki rollerinin daha iyi anlaşılması, yeni ve etkili terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından önem taşır. (Calvo-Rodriguez, Kharitonova, & Bacskai, 2020).

2. Alzheimer İlişkili Proteinler ile Kalmodulin Etkileşimi

CaM'nin AH^ye olan etkisini incelemek için öncelikle CaM ile etkileşen proteinlerin rolü ve bu proteinlerin kalsiyum aracılı sinyal yollarına etkileri anlaşılmalıdır. AH'ye dair patolojik incelemelerde, CaM ile doğrudan etkileşime giren proteinlerin önemli bir kısmının hücre ölüm mekanizmalarını, hücrenin oksidatif stres tepkilerini ve hücre içi protein yığılmalarını düzenledikleri görülmüştür. Bunlar arasında kalsiyum-CaM kompleksi aracılığıyla aktivite kazanan ve nörodejeneratif hastalık süreçlerinde sinaptik fonksiyon kaybına neden olan mekanizmaları tetikleyen proteinlerden olan kalsinörin (CaN), sinaptik plastisitede ve uzun süreli hafıza oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinen kinazlar (özellikle CaMKII), fosfatazlar ve nöronal apoptozda görev alan proteinler yer alır (Ghosh & Giese, 2015; Mackiewicz, Lisek, & Boczek, 2023; Nasb, Tao, & Chen, 2024; M. Wang vd., 2025; Yasuda, Hayashi, & Hell, 2022). Fakat AH'de CaM ile etkileşime giren proteinler bunlarla sınırlı değildir. Kanada, Toronto Üniversitesi'ndeki Ikura laboratuvarı, CaM'ye bağlandığı bilinen > 300 dizi içeren kapsamlı bir "Kalmodulin Hedef Veritabanı" ev sahipliği yapmaktadır (http://calcium.uhnres.utoronto.ca/ctdb/) (Yap vd., 2000). Fakat veri tabanı en son 2024 yılında güncellenmiştir. Tablo 1'de CaM ile etkileşime giren önemli proteinler ve bu proteinlerin AH'deki rolüne ilişkin güncel bir liste sunulmuştur:

Tablo 1. Kalmodulin ile etkileşime giren önemli proteinler ve bu proteinlerin AH patalojisindeki rolü

Protein	Alzheimer Patolojisindeki Rolü	Kalmodulin ile Etkileşimi	Kaynak
Aβ	Aβ oligomerleri kalsiyum homeostazını bozar ve CaM aracılığıyla hücre içi sinyal iletimini değiştirir. Bu da nöronal toksisite ve plak oluşumuna yol açar.	CaM ile dolaylı yoldan etkileşerek nörodejenerasyon sürecinde etkili olur	(Corbacho, Berrocal, Török, Mata, & Gutierrez-Merino, 2017)
Presenilin-1 (PSEN-1)	AH'de PS1 mutasyonları kalsiyum homeostazını bozar, bu da hücre içi sinyal iletiminde	CaM bağlanması γ-sekretaz aktivitesini ve Aβ üretimini düzenler	(O'Day, 2023)

	düzensizliğe ve Aβ üretiminde artışa sebep olur.		
Köprüleyici Entegratör Protein 1 (BACE1)	CaM, Aβ üretimini etkileyen BACE1'i düzenler	β-sekretaz, Aβ üretiminin amiloidojenik yolunu başlatır	(O'Day, 2023)
CaN Bağlanma Proteini (CBP)	CaN aracılı sinyal yollarını düzenler, AH sinaptik işlev bozukluğuna katkı sağlar.	CaM ile bağlanarak sinyal iletimde rol oynar	(O'Day, 2023)
BIN1	AH risk geni olan sinaptik vezikül endositozu ile bağlantılıdır	CaM etkileşimi sinaptik vezikül döngüsünü etkiler	(O'Day, 2023)
Miyeloid Hücrelerde Eksprese Olan Tetikleyici Reseptör 2 (TREM2)	AH riskiyle ilişkili mikroglial aktiviteyi düzenler	CaM etkileşimi AH'de bağışıklık yanıtını düzenler	(O'Day, 2023)
Fosfolipaz (PLA)	Sinaptik fonksiyonu etkileyen fosfatidik asit üretiminde rol oynayan enzim	CaM ile etkileşime girerek sinaptik aktiviteyi ve nöronal sağlığı düzenler	(Moskowitz vd., 1985)
Amiloid Prekürsör Protein (APP)	Sinaptik fonksiyon ve plastisitede rol alan Aβ'nin öncüsü	CaM bağlanması APP işlenmesini düzenleyerek Aβ üretimini modüle eder	(O'Day, 2023)
Sortilinle İlişkili Reseptör 1 (SORL1)	Lizozomal bozunma için APP'yi ayırarak Aβ'yi azaltır	CaM, APP ve Aβ seviyelerini etkileyerek trafiği ve sıralamayı düzenler	(Chavez & O'Day, 2011)
Tümör Baskılayıcı Protein p53 (TP53)	Hücre ölümünde ve apoptozda rol oynayan tümör baskılayıcı, aynı zamanda AH'de de rol oynuyor	Nöronal apoptoz yollarında CaM'ye bağlanır	(Wafer, Tzul, Pandharipande, McCallum, & Makhatadze, 2014)
Apolipoprotein E4 (APOE4)	AH için genetik risk faktörü, lipid taşınmasıyla ilişkilidir	CaM bağlanmasını düzenler, lipid metabolizmasını ve Aβ klirensini etkiler	(O'Day, 2023)

Voltaj-Bağımlı Anyon Kanalı 1 (VDAC1)	Mitokondriyal fonksiyon ve apoptozda rol oynar	CaM'yi bağlar, kalsiyum girişini ve mitokondriyal işlevi düzenler	(Koren, Shrivastava, Siddiqui, & Ghosh, 2022)
Progranulin (PGRN)	AH riskinde rol oynayan nöroinflamasyonu düzenler	CaM etkileşimi mikrogliadaki inflamatuar yolları düzenler	(Mendsaikhan, Tooyama, & Walker, 2019)
Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein 1 (LRP1)	Aβ temizleme reseptörü, sinaptik sağlığı düzenler	CaM, Aβ seviyelerini ve sinaptik iletimi etkileyerek LRP1'i düzenler	(May, Woldt, Matz, & Boucher, 2007)
Mitokondriyal Geçirgenlik Geçiş Gözeneği (mPTP)	Mitokondriyal membran potansiyelini kontrol eder	CaM bağlanması mPTP açılmasını etkiler, mitokondriyal sağlığı ve apoptozu etkiler	(Odagiri vd., 2009)
S100 Beta Proteini (S100β)	Glial aktivasyon ve inflamasyonda rol oynayan kalsiyum bağlayıcı protein	CaM ile etkileşime girerek astrositik yanıtı ve inflamasyonu düzenler	(Wafer vd., 2014)
Frajil X Mental Reterdasyon Protein (FMRP)	Sinaptik plastisite ve mRNA taşınması	CaM, nöronlardaki sinaptik plastisiteyi etkileyerek FMRP fonksiyonunu düzenler	(H. Wang, Fukushima, Kida, & Zhuo, 2009)
Kalretikulin	ER stres yanıtında kalsiyum bağlayıcı şaperon	Endoplazmik retikulumdaki kalsiyum seviyelerini düzenlemek için CaM ile birlikte çalışır	(Lynch & Michalak, 2003)
Mitokondrial Por Protein + (MPP+)	Mitokondriyal dinamikleri, mikrotübül stabilitesini ve nörodejenerasyonu etkiler	CaM etkileşimi nörodejenerasyonla bağlantılı olarak mitokondriyal stabiliteyi etkiler	(Duka & Sidhu, 2006)
Valosin İçeren Protein (VCP)	Protein yıkımında, hücresel homeostazda rol oynar	CaM, VCP aktivitesini düzenler, protein dönüşümünü ve stres tepkisini etkiler	(O'Day, 2022)

Çift Fare Dakika Proteini 2 (MDM2)	p53 ve hücre döngüsü ilerlemesini düzenler	CaM, AH'de p53 aktivitesini ve apoptotik yolları etkileyerek MDM2'yi etkiler	(Berchtold & Villalobo, 2014)
Rapamisinin Mekanistik Hedefi (mTOR)	Nörodejenerasyonla bağlantılı hücre büyümesini ve metabolizmayı düzenler	CaM, AH'de otofaji ve sinaptik plastisiteyi etkileyen mTOR sinyallemesini düzenler	(Amemiya, Maki, Shibata, & Takahara, 2023)
PTEN-İndiklenen Kinaz 1 PINK1 ()	Mitokondriyal koruma ve otofajiyi düzenler	CaM, mitokondriyal sağlığı ve nöroproteksiyonu etkileyen PINK1'i düzenler	(Du, Yu, & Yan, 2021)
B-hücresi lemfoma 2 (Bcl-2)	Apoptoz sürecini düzenler ve AH patolojisinde CaM aracılığıyla Bcl-2'nin işlevsel kaybı, nöronal hücre ölümlerini artırabilir.	CaM bağlanması Bcl-2 aktivitesini ve AH'de apoptozu etkiler	(Berditchevski, Fennell, & Murray, 2021)
Gama Sekretaz (γ-Sekretaz)	Aβ peptidlerinin oluşumunda rol oynayan gama sekretaz, AH'de CaM ile etkileşerek plak oluşumuna katkıda bulunur.	CaM ile etkileşerek Aβ üretimini etkiler	(Hur, 2022)
Sitokrom c (Cyt c)	Mitokondriyal elektron taşınmasında, apoptoz düzenlemesinde rol oynar	CaM, Sitokrom c ile etkileşime girerek apoptozis yollarını düzenler	(Cardoso, Proença, Santos, Santana, & Oliveira, 2004; Klatt vd., 1992)
Sirtuin 1 (SIRT1)	DNA onarımı, yaşlanma ve hücrenin hayatta kalmasında rol oynar	CaM, hücresel stres tepkilerini etkileyerek SIRT1 aktivitesini düzenler	(Mehramiz, Porter, O'Brien, Rainey-Smith, & Laws, t.y.; Wen vd., 2013)
Adenilil Siklaz Tip I (AC1)	Nöron fonksiyonuyla bağlantılı siklik adenozin monofosfat (cAMP) sinyal yollarını etkiler	Interaction with CaM involves regulating the enzyme's activity in response to calcium signaling	(Yap vd., 2000)

Alfa-Sinüklein (α-Sinüklein)	Parkinson hastalığıyla ilişkili protein, aynı zamanda AH'de de rol oynuyor	CaM'ye bağlanarak kalsiyum sinyallemesini ve agregasyonunu etkiler	(Yap vd., 2000)
Amiloid Prekürsör Benzeri Protein 1 (APLP1)	APP ile ilgili, sinaptik fonksiyona dahil	CaM bağlanması APLP1'i düzenleyerek sinaptik sağlığı etkiler	(Mbebi vd., 2002; O'Brien & Wong, 2011)
CaN	Sinaptik fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır, AH'de ise CaN aşırı aktivitesi sinaptik fonksiyon kaybı ve nöronal dejenerasyona yol açar.	CaM tarafından aktive edilir	(Yap vd., 2000)
Kalsiyum Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II (CaMKII)	Sinaptik plastisite ve hafıza süreçlerinde kilit rol oynar. Alzheimer hastalarında CaMKII aktivitesinin azalması, öğrenme ve bellek kaybıyla ilişkilidir.	Kalsiyum/CaM tarafından aktive edilir, AH'den etkilenen bilişsel süreçlerde rol oynar	(Yap vd., 2000)
cAMP Tepki Elemanı Bağlayıcı Protein (CREB)	Nöronların hayatta kalması ve esnekliği için transkripsiyon faktörü	CaM, hafızayla bağlantılı gen transkripsiyonunu etkileyen CREB'yi düzenler	(Yap vd., 2000)
Kollapsin Tepkisi Aracısı Protein 2 (CRMP2)	Aksonal büyüme ve nöroplastisitede rol oynar	CaM bağlanması, CRMP2'yi düzenleyerek nöronal gelişimi ve esnekliği etkiler	(Cole vd., 2007; Z. Zhang vd., 2009)
DJ-1	Antioksidan protein, oksidatif strese karşı koruma sağlar	CaM bağlanması nöronlarda antioksidan tepkisini ve hücre sağ kalımını etkiler	(Yap vd., 2000)
Dopamin Reseptör D2 (D2R)	Bilişsel işlevleri etkileyebilen dopaminerjik sinyallemede rol oynar	CaM bağlanması reseptör sinyallemesini etkiler	(Yap vd., 2000)
Fosfolipaz C (PLC)	Hücre içi sinyal iletiminde ve kalsiyum salınımında rol alır;	CaM tarafından aktive edilir	(Yap vd., 2000)

	AH'de PLC aktivitesinin azalması, kalsiyum homeostazında bozulmaya yol açar.		
Glikojen Sentaz Kinaz 3 (GSK3β)	Tau fosforilasyonu ve sinaptik plastisitede rol oynar	CaM, GSK3β aktivitesini düzenler, tau fosforilasyonunu ve sinaptik disfonksiyonu etkiler	(Lauretti, Dincer, & Praticò, 2020; B. Song vd., 2010)
Histon Deasetilaz 4 (HDAC4)	Epigenetik düzenlemede rol oynar, nörodejeneratif süreçlerle bağlantılıdır	CaM etkileşimi HDAC4 lokalizasyonunu ve işlevini etkiler	(Yap vd., 2000)
Isı Şoku Proteini 70 (HSP70)	Protein katlanmasına yardımcı olur, stres tepkisinde koruyucu rol oynar	CaM, AH patolojisiyle ilgili stres koşulları altında HSP70 ekspresyonunu düzenler	(Yap vd., 2000)
İnozitol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz (IP3K)	Hücre içi kalsiyum sinyal yollarını düzenler	CaM, kalsiyum sinyallemesini etkileyerek IP3K aktivitesini düzenler	(Yap vd., 2000)
Potasyum Kanalı Alt Birimi (Kv4.2)	Nöronal uyarılabilirliği düzenler	CaM bağlanması Kv4.2'yi düzenler, sinaptik plastisiteyi ve öğrenmeyi etkiler	(Yap vd., 2000)
Mitokondriyal Rho GTPaz 1 (Miro1)	Mitokondriyal taşıma ve konumlandırma	CaM bağlanması, Miro1'in mitokondriyal trafikteki rolünü etkiler	(Hoskins & Ho, 1986; Panchal & Tiwari, 2020)
Nöronal Kalsiyum Sensörü-1 (NCS-1)	Nörotransmisyonu düzenleyen kalsiyum bağlayıcı protein	CaM ile etkileşime girerek nöronlardaki kalsiyum sinyal yollarını etkiler	(Nakamura vd., 2017; Schnurra, Bernstein, Riederer, & Braunewell, 2001)
Nörogranin	Sinaptik plastisite ve hafıza oluşumunda rol oynar, AH'de seviyelerinin düştüğü ve bilişsel işlev kaybına katkı sağladığı gösterilmiştir.	CaM ile kalsiyum-bağımlı etkileşim	(Yap vd., 2000)

Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB)	Bağışıklık ve inflamatuar yanıtlarda transkripsiyon faktörü	CaM, AH iltihabıyla bağlantılı olarak aktivitesini düzenler	(Yap vd., 2000)
N-Metil-D-Aspartat Reseptörü (NMDAR)	Glutamat reseptörü, kalsiyum girişi, öğrenme ve hafıza için önemlidir	CaM, AH'de etkilenen hafıza için önemli olan NMDAR'ı düzenler	(Yap vd., 2000)
Nitrik Oksit Sentaz 1(NOS1)	Nöroinflamasyonda rol oynayan nitrik oksit üretimini düzenler	CaM bağlanması NOS1 aktivitesini düzenler ve oksidatif stres yanıtını etkiler	(Yap vd., 2000)
Nükleer Faktör Eritroid 2 ile ilişkili Faktör 2 (Nrf2)	Oksidatif stres yanıtını ve hücresel korumayı düzenler	CaM, antioksidan tepkileri etkileyerek Nrf2 aktivasyonunu etkiler	(Yap vd., 2000)
p75 Nörotrofin Reseptörü (p75NTR)	Hücrenin hayatta kalmasını ve apoptozu düzenler	CaM, AH'de nöronal sağkalımla bağlantılı olan p75NTR aktivitesini etkiler	(X. Liu vd., 2013; Shanks vd., 2024)
Prion Protein (PRNP)	Anormal katlanma nörodejenerasyonla bağlantılı	CaM, PRNP sinyallemesini etkileyerek AH ile ilişkili nörodejenerasyonu etkileme potansiyeline sahiptir	(Hong, Moon, & Park, 2020; Kellett & Hooper, 2009)
Rab3A GTPaz	Vezikül trafiğini ve sinaptik işlevi düzenler	CaM, hafıza için önemli olan nörotransmitter salınımında Rab3A'yı düzenler	(Yap vd., 2000)
Ras'a Özgü Guanin Nükleotidi Salıverici Faktör 1 (RasGRF1)	Sinaptik plastisite için önemli olan Ras ile ilişkili GTPaz	CaM, bilişsel işlev ve hafızayla bağlantılı olan RasGRF1 aktivitesini düzenler	(Yap vd., 2000)
Ryanodin Reseptörü (RyR)	Endoplazmik retikulumdan kalsiyum salgılar, kalsiyum homeostazını etkiler	CaM bağlanması, AH patolojisinde rol oynayan kalsiyum salınımını düzenler	(Yap vd., 2000)
Sinapsin I	Sinaptik iletim ve esneklikte rol oynar	CaM fosforilasyonu ve sinaptik vezikül döngüsünü düzenler	(Yap vd., 2000)

Sinaptotagmin	ER-plazma zarı bağlanması, kalsiyum sinyali	CaM bağlanması kalsiyum bağımlı bağlanma ve sinyallemeyi düzenler	(Öhrfelt vd., 2016; Xue vd., 2021)
Tau	Tau proteininde CaM aracılığıyla anormal fosforilasyon AH'de nörofibriler yumak oluşumunu tetikler ve nöronal işlev kaybına neden olur.	CaM aracılığıyla fosforilasyon modülasyonu yapar	(Yap vd., 2000)
Geçici Reseptör Potansiyel Kanalı (TRPC)	Nöronlara kalsiyum girişinde rol oynar	CaM bağlanması, nöronal uyarılabilirliği etkileyerek kalsiyum girişini düzenler	(Yap vd., 2000)

3. Alzheimer Hastalığının Tedavi Yaklaşımlarında Kalmodulin Hedefli İlaçlar

CaM hedefli tedavi yaklaşımları, AH ve diğer kalsiyum disfonksiyonu ile ilişkili durumlar için yeni bir ilaç geliştirme alanı olarak dikkat çekmektedir (O'Day vd., 2015). CaM hedefli ilaçlar, genellikle iki ana mekanizma üzerinden etkili olur: CaM-kalsiyum bağlanmasını modüle etmek veya CaM ve hedef proteinler arasındaki etkileşimleri bozmak (Faas, Raghavachari, Lisman, & Mody, 2011; Weiss, Prozialeck, & Wallace, 1982). Bu ilaçlar, CaM'nin işlevsel eksikliğini gidererek veya aşırı aktivitesini baskılayarak, kalsiyum sinyallemesindeki dengesizliklerin önlenmesine olanak tanır.

Örneğin, trifluoperazin gibi fenotiyazin türevleri, CaM'in kalsiyum bağlama bölgelerini hedef alarak CaM-kinaz enzimlerinin aşırı aktivitesini, dolayısıyla kalsiyum yüklenmesinin yol açtığı nörotoksisiteyi azaltabilir (Benítez-King, Ríos, Martínez, & Antón-Tay, 1996). Bu ilaçların, AH'nin patogenezinde hem nöronal disfonksiyonun ilerlemesine katkıda bulunduğu hem de hastalık için önemli bir biyobelirteç olduğu bilinen asetilkolinesterazın (AChE) aktivitesini inhibe ederek sinaptik asetilkolin düzeylerini artırabileceği ve kolinerjik iletimin sürdürülmesine katkıda bulunabileceği, ayrıca hücresel stres yollarını baskılayarak nöronal sağkalımı destekleyebileceği bilinmektedir (Litke vd., 2021; V, A, & N, 2024). Trifluoperazin'in AH ve diğer nörodejeneratif

hastalıklarda sinir hücresi hasarını yavaşlatabileceğine dair ön çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (S. Liu, Han, Zhang, & Yang, 2011). Öyle ki, yapılan preklinik çalışmalar, trifluoperazinin Aβ kaynaklı nörotoksisiteyi azalttığını ve sinaptik kaybı önleyebileceğini göstermiştir (Gong, Shaikh, Grundke-Iqbal, & Iqbal, 1996).

W-7 (N-(6-aminohekzil)-5-kloro-1-naftalensülfonamid), biyomedikal araştırmalarda CaM antagonisti olarak yaygın olarak kullanılan sentetik bir bileşiktir. Etkilerini CaM'e bağlanarak ve hedef proteinlerle etkileşimini engelleyerek gösterir, böylece çeşitli CaM-kalsiyuma bağlı hücresel süreçleri düzenler ve aşırı kalsiyum yüklenmesine bağlı sinir hücresi hasarını önleyebilir (Herrera & Robertson, 1990). CaM aracılı sinyallemeyi bozma yeteneği nedeniyle W-7, kalsiyum sinyalleme yollarını, hücre döngüsü düzenlemesini, hücre proliferasyonunu ve nörotransmitter salınımını araştıran çalışmalarda kullanılmıştır (Hidaka vd., 1981; Kahl & Means, 2003; Okumura-Noji & Tanaka, 1984).

Dihidropiridin sınıfına ait uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeri olan amlodipin, kalsiyum sinyallemesini düzenleyerek dolaylı olarak CaM aktivitelerini etkileyebilir. Ayrıca, hipertansiyon ve angina pektoris tedavisinde yaygın olarak kullanılan amlodipinin, serebral vasküler direnç ve nöroinflamasyon üzerinde düzenleyici etkiler gösterebilir (Bulsara, Patel, & Cassagnol, 2025; Taylor, 1994).

Başlıca pineal bezden salgılanan bir nörohormon olan melatoninin güçlü antioksidan ve nöroprotektif özellikleriyle AH'de Aβ toksisitesini azalttığı**,** kalsiyum homeostazını düzenlediği **ve** bozulmuş nörotransmisyonu düzelttiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Y. Li, Zhang, Wan, Liu, & Sun, 2020; Roy, Tsui, Ng, Fung, & Lim, 2021). Uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemede önemli bir rolü olan melatonin, aynı zamanda oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılması yoluyla da nöronal sağkalımı desteklemektedir. Benzer biçimde, esas olarak hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçlar olan anjiyotensin II reseptör blokerlerinin de AH'de Tau/Aß42 oranını azalttığı ve nörodejeneratif süreçleri hafiflettiği gösterilmiştir (García-Lluch vd., 2023). Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin bu etkilerinin, serebral kan akımını iyileştirmeleri, anjiyotensin II'nin neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyonu baskılamaları

ve böylece nöronal fonksiyonları korumalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Artemisinin, tatlı pelin otu olarak bilinen *Artemisia annua* bitkisinden elde edilen bir bileşiktir. Bir seskiterpen laktonudur ve güçlü sıtma önleyici özellikleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Krishna, Bustamante, Haynes, & Staines, 2008). Ek olarak, devam eden araştırmalar, apoptozu indükleme ve tümör büyümesini engelleme yetenekleri nedeniyle artemisinin ve türevlerinin kanser dahil diğer hastalıkları tedavi etme potansiyelini araştırmışlardır (Singh & Lai, 2004; Slezakova & Ruda-Kucerova, 2017) Artemisinin bileşiğinin CaM hedefli etkileri de bulunmaktadır. AH'de artemisinin'in tau patolojisi ve Aβ birikimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (X. Zhao vd., 2022; X. Zhao, Li, Gaur, & Zheng, 2020).

bir CaMKII inhibitörü olan ve dolaylı olarak CaM aktivitelerini hedefleyen KN-93 (2-[N-(2-hydroxyethyl)]-N-(4-methoxybenzenesulfonyl)amino-N-(4-chlorocinnamyl)-N-methylbenzylamine), bileşiği hücresel kalsiyum sinyallerini modüle eder ve bu etkisiyle çeşitli nörolojik, kardiyovasküler ve kas hastalıklarının tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak araştırılmıştır (Wong vd., 2019). Özellikle sinir hücreleri ve kas hücreleri üzerinde yaptığı etki, KN-93'ün fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rolünü anlamada önemli bir araç haline getirmiştir (Fink vd., 2003). KN-93'ün AH'nin tedavisinde potansiyel bir özellik gösterebileceği niteliğinde olan sinaptik disfonksiyonu azalttığı ve sinir hücrelerini koruduğu preklinik çalışmalar da rapor edilmiştir (X. Liu vd., 2013; Moriguchi, 2011).

Pirido[2,3-d]pirimidin türevleri, yapısında pürin benzeri bir çekirdek taşıyan heterosiklik bileşikler sınıfına ait organik moleküllerdir. Özellikle protein kinazlar, fosfodiesterazlar ve tirozin kinazlar gibi hücresel sinyal iletiminde önemli rollere sahip enzimleri hedef alarak çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Campos, Besson, & Berteina-Raboin, 2022; Myriagkou vd., 2023). Bu türevler, CaM ve CaMKII etkileşimlerini seçici olarak hedefler. AH'de, bu tür ilaçların, sinaptik bütünlüğü koruyabileceği ve AChE inhibisyonuna sebep olabileceği gösterilmiştir (J. Kumar vd., 2018).

Forskolin *Coleus forskohlii* bitkisinin köklerinden elde edilen doğal bir diterpen bileşiğidir ve biyolojik sistemlerde özellikle adenilat siklaz enzimini doğrudan aktive ederek hücre içi cAMP seviyelerini artırma özelliği ile bilinmektedir. Bu nedenle, hücresel sinyal iletimi, metabolik süreçler ve gen ekspresyonu gibi cAMP aracılı mekanizmaların araştırılmasında sıklıkla kullanılmıştır (Henry, Wilcox, & Asirvatham, 2024). Bu özelliklerinin yanı sıra forskolinin AH'de nöroinflamatuar yanıtın düzenlenmesine aracılık ettiği ve hafıza kaybını önleme potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır (Kaur, Sodhi, Madan, Chahal, & Kumar, 2018; Owona, Zug, Schluesener, & Zhang, 2016).

L-fenilalanin, aromatik bir amino asit olup protein biyosentezinde temel bir yapı taşıdır. L-fenilalanin kimyasal yapısında yapılan modifikasyonlarla elde edilen türevleri (M. Qiu vd., 2024), CaM ile etkileşime girerek sinaptik iletimi düzenler. Bu tür bileşiklerin AH'de, nörolojik işlevleri iyileştirmeye yönelik potansiyel gösterdiği, oksidatif stresi ve nörotoksisiteyi azalttığı ve özellikle kalsiyum sinyalleme yollarındaki anormallikleri düzeltebileceği belirtilmiştir (Boyd-Kimball, Mohmmad Abdul, Reed, Sultana, & Butterfield, 2004; P. Liu vd., 2021).

Dantrolen, iskelet kası gevşetici etkisi olan bir ilaçtır. İlk olarak malign hipertermi tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Riyanodin reseptörleri (RyR1) üzerinde seçici bir etkiye sahiptir ve bu reseptörlerin endoplazmik retikulumdan sitozole kalsiyum salınımını azaltarak kas gevşemesine neden olur (F. Zhao, Li, Chen, Louis, & Fruen, 2001). Kalsiyum salınımını inhibe etme özelliği sayesinde CaM ile olan etkileşimleri modüle eder. AH'de dantrolenin, kalsiyum dengesini düzenleyerek ve Aβ ve hiperfosforile tau birikimini engelleyerek nöroprotektif etkiler gösterdiği ve sinaptik işlevleri desteklediği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (Liang & Wei, 2015; O'Day, 2020; Wu vd., 2015).

Melittin, bal arısı (*Apis mellifera*) zehrinin ana bileşeni olan, güçlü biyolojik aktiviteleriyle dikkat çeken bir peptittir. Melittin, özellikle hücre zarlarıyla etkileşimi ve membran geçirgenliğini artırma kabiliyeti sayesinde birçok biyolojik ve farmakolojik etkisi olan bir bileşik olarak tanımlanır (Wimley, 2018). CaM ve CaN arasındaki etkileşimi inhibe ederek nöroinflamasyonu azaltır. AH modellerinde, melittin'in inflamatuar sitokinlerin salınımını

baskılayarak sinir hücrelerini koruyabileceği gösterilmiştir (Kataoka, Head, Seaton, & Engelman, 1989; Xing vd., 2024).

Tetrandrin, *Stephania tetrandra* bitkisinden elde edilen alkaloid bir bileşiktir ve geleneksel Çin tıbbında çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Farmakolojik olarak, tetrandrin çok yönlü etkiler gösterir ve özellikle hücresel kalsiyum düzeylerini modüle etme kapasitesi ile bilinir. Bu etki, tetrandrin'in CaM, fosfodiesteraz ve çeşitli iyon kanallarını inhibe etme yeteneği ile ilişkilidir ve antiinflamatuar ve antioksidan özellikler sergileyebilir (Fadaghi vd., 2023; J. Song vd., 2024). Bu ilacın, mikroglial inflamatuar aktivasyonu ve nörotoksisiteyi baskılayarak AH'de iyileştirici etki göstediği kanıtlanmıştır (W. Li, Chen, & Wu, 1996; Ren vd., 2021).

Bepridil, hem voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını hem de sodyum-potasyum ATPazını inhibe ederek hücresel iyon dengelerini etkiler (Younes & Constantin, 1980). Özellikle angina pektoris (göğüs ağrısı) ve bazı aritmi türlerinin tedavisinde etkili olup, bu hastalıkların tedavisinde alternatif veya ek bir seçenek olarak kullanılmaktadır (DiBianco vd., 1984). AH'de kalsiyum akışını düzenleyerek kalsiyum bağımlı patolojik süreçleri dengelemeye yardımcı olabileceği, ayrıca, sinaptik kayıpların önlenmesinde ve sinir hücrelerinin korunmasında potansiyel bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Itoh, Tanaka, Mitani, & Hidaka, 1986; Mitterreiter vd., 2010; Sarajärvi vd., 2012).

Tamoksifen, özellikle meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan, selektif östrojen reseptör modülatörü sınıfına ait bir ilaçtır. Östrojenin biyolojik etkilerini hedef alarak, meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptörlerini inhibe eder ve böylece östrojenin kanser hücreleri üzerindeki proliferatif etkisini azaltır (Osborne, 1998). Aynı zamanda CaM antagonisti olan tamoksifen'in (H.-Y. P. Lam, 1984), cAMP aracılı hücresel yolları modüle edebileceği, özellikle oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılmasıyla nöroprotektif özellik gösterebileceği bildirilmiştir (H. Y. Lam, 1984; Moreira, Custódio, Oliveira, & Santos, 2005; Zabihi vd., 2014).

Yağda çözünebilen bir vitamin olan Dvitamini, kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu sağlamak ve kemik yoğunluğunu korumak gibi özellikleri sayesinde kemik sağlığının

korunmasında önemli bir rol oynar (R. Zhang & Naughton, 2010). Vitamin D'nin CaM aracılı sinyal yollarını modüle ettiği ve kalsiyum homeostazını düzenlediği gösterilmiştir (García-Escobar vd., 2023). AH'de ise, vitamin D'nin nöroinflamasyonu baskılayarak ve sinaptik kayıpları azaltarak faydalı etkiler sağladığı öne sürülmüştür (Acharya vd., 2024).

Trazodon, genellikle depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan, serotonin antagonistleri ve inhibe edici sınıfına ait bir antidepresandır. Trazodon, serotonerjik sistem üzerinde etki göstererek, serotoninin sinaptik boşlukta artmasını sağlar ve böylece depresif belirtileri hafifletir (Fagiolini vd., 2023). Trazodone, CaM ile dolaylı etkileşimi sayesinde nöroprotektif etkilere sahiptir (Albert-Gasco vd., 2023; Halliday, Hughes, & Mallucci, 2017). AH'de, bu molekülün, hücresel stresi azalttığı ve bilişsel işlevleri desteklediği gözlenmiştir (Ashford, 2019; Kraus, Li, Jovanovska, & Renger, 2007).

Haloperidol, tipik antipsikotik ilaçlar arasında yer alan, dopamin D2 reseptör antagonisti olarak görev yapan bir bileşiktir. Şizofreni, bipolar bozukluk, akut psikoz ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Essali vd., 2019; Santa vd., 2023). Ayrıca CaM antagonisti özelliği gösterir (Lao & Gnegy, 1982). AH'de, bu ilacın nöroinflamasyonu azaltabileceği, Aβ kaynaklı toksisiteyi azaltabileceği ve sinaptik bağlantıları koruyabileceği belirtilmiştir (Gnegy, Agrawal, Hewlett, Yeung, & Yee, 1994; Palotás vd., 2004).

Bromokriptin, dopamin agonisti olan ve parkinson hastalığı, hiperprolaktinemi, akromegali gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Dopamin reseptörlerine bağlanarak, dopaminin etkilerini taklit eder ve dopamin eksikliğinin yol açtığı durumların tedavisinde etkilidir. Parkinson hastalığında, dopamin seviyelerindeki azalma nedeniyle ortaya çıkan motor semptomlarını (tremor, rijidite, bradikinezi) dopaminin sinir hücrelerine bağlanarak nörotransmisyonu artırmasını sağlayarak hafifletir (Parkes vd., 1976). AH modellerinde, bu molekülün Aβ metabolizması yoluyla oksidatif stresi azalttığı ve nöroprotektif etkiler sağladığı belirtilmiştir (Kondo vd., 2021).

Takrolimus, Pimekrolimus, Siklosporin A ve Voklosporin bağışıklık sistemini baskılamak için kullanılan ilaçlardır ancak aynı zamanda CaN inhibitörü

olarak çalışırlar ve bu süreçte CaM ile etkileşime girerler. AH'de, bu ilaçların kalsiyum dengesini düzenleyerek ve nöroinflamasyonu baskılayarak olumlu etkiler sağlayabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, gelecekteki ilaç geliştirme çalışmalarında potansiyel bir yol gösterici olabilirler (Kocanci, Erol, Yildiz, & Eciroglu, 2024; Kocanci, Sarban, & Yildiz, 2025; Kocanci & Goksu, t.y.; Amit Kumar & Singh, 2017; Norris, 2023).

Sonuç

AH'nin temel mekanizmalarının anlaşılması, yalnızca hastalığın ilerleyişini yavaşlatma çabalarını değil, aynı zamanda bireylerin yaşam kalitesini artırma çabalarını da önemli ölçüde etkilemektedir. Kalsiyum homeostazı ve CaM proteininin bu süreçteki düzenleyici rolü, AH'nin patofizyolojisini aydınlatmak ve yenilikçi tedavi stratejileri geliştirmek açısından kritik öneme sahiptir.

CaM'nin nörotransmitter salınımı, sinaptik plastisite ve hücresel sinyalizasyon süreçlerindeki işlevi ve bunların AH ile olan ilişkisi, potansiyel olarak yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından umut vaat etmektedir. Bu bağlamda, CaM ile etkileşen proteinlerin detaylı incelenmesi, AH'nin moleküler düzeyde anlaşılmasını ve bunun neticesinde etkili tedavi yöntemlerinin ortaya konulmasını mümkün kılabilir. Bu doğrultuda, CaM ile ilişkili proteinlerin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, CaM'ye yönelik belirli inhibitörlerin ve agonistlerin geliştirilmesi, mevcut tedavi yöntemlerine entegre edilerek hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilir. Bu alanda yürütülecek derinlemesine araştırmalar, hem sağlıklı yaşlanmanın teşvik edilmesi hem de AH ile ilişkili bilişsel bozulmaların önlenmesine yönelik yeni ve umut verici yaklaşımlar geliştirilmesi açısından kritik bir rol oynayacaktır.

Kaynaklar

Acharya, M., Singh, N., Gupta, G., Tambuwala, M. M., Aljabali, A. A. A., Chellappan, D. K., Dua, K., vd. (2024). Vitamin D, Calbindin, and calcium signaling: Unraveling the Alzheimer's connection. *Cellular Signalling*, *116*, 111043.

Albert-Gasco, H., Smith, H., Alvarez-Castelao, B., Swinden, D., Halliday, M., Janaki-Raman, S., Butcher, A., vd. (2023). Trazodone rescues dysregulated synaptic and mitochondrial nascent proteomes in prion neurodegeneration. *Brain*, *147*.

Amemiya, Y., Maki, M., Shibata, H., & Takahara, T. (2023). New Insights into the Regulation of mTOR Signaling via Ca2+-Binding Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(4), 3923.

Ashford, J. W. (2019). Treatment of Alzheimer's Disease: Trazodone, Sleep, Serotonin, Norepinephrine, and Future Directions. *Journal of Alzheimer's Disease*, *67*(3), 923.

Bagur, R., & Hajnóczky, G. (2017). Intracellular Ca2+ sensing: Role in calcium homeostasis and signaling. *Molecular cell*, *66*(6), 780-788.

Benítez-King, G., Ríos, A., Martínez, A., & Antón-Tay, F. (1996). In vitro inhibition of Ca2+/calmodulin-dependent kinase II activity by melatonin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, *1290*(2), 191-196.

Berchtold, M. W., & Villalobo, A. (2014). The many faces of calmodulin in cell proliferation, programmed cell death, autophagy, and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, *1843*(2), 398-435.

Berditchevski, F., Fennell, E., & Murray, P. G. (2021). Calcium-dependent signalling in B-cell lymphomas. *Oncogene*, *40*(45), 6321.

Berridge, M. (2005). *Neuronal calcium signaling* (s. 7).

Boyd-Kimball, D., Mohmmad Abdul, H., Reed, T., Sultana, R., & Butterfield, D. A. (2004). Role of Phenylalanine 20 in Alzheimer's Amyloid β-Peptide (1-42)-Induced Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Chemical Research in Toxicology*, *17*(12), 1743-1749. American Chemical Society.

Bulsara, K. G., Patel, P., & Cassagnol, M. (2025). Amlodipine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Geliş tarihi Ocak 28, 2025, gönderen http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/

Calvo-Rodriguez, M., Kharitonova, E. K., & Bacskai, B. J. (2020). Therapeutic Strategies to Target Calcium Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Cells*, *9*(11), 2513.

Campos, J. F., Besson, T., & Berteina-Raboin, S. (2022). Review on the Synthesis and Therapeutic Potential of Pyrido[2,3-d], [3,2-d], [3,4-d] and [4,3-d]pyrimidine Derivatives. *Pharmaceuticals*, *15*(3), 352. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Cardoso, S. M., Proença, M. T., Santos, S., Santana, I., & Oliveira, C. R. (2004). Cytochrome *c* oxidase is decreased in Alzheimer's disease platelets. *Neurobiology of Aging*, *25*(1), 105-110.

Chavez, S. E., & O'Day, D. (2011). Calmodulin binds to and regulates the activity of beta-secretase (BACE1). *Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatments*, 125-135.

Cole, A. R., Noble, W., van Aalten, L., Plattner, F., Meimaridou, R., Hogan, D., Taylor, M., vd. (2007). Collapsin response mediator protein-2 hyperphosphorylation is an early event in Alzheimer's disease progression. *Journal of Neurochemistry*, *103*(3), 1132-1144.

Corbacho, I., Berrocal, M., Török, K., Mata, A. M., & Gutierrez-Merino, C. (2017). High affinity binding of amyloid β-peptide to calmodulin: Structural and functional implications. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *486*(4), 992-997.

DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, *14*(1), 32.

DiBianco, R., Alpert, J., Katz, R. J., Spann, J., Chesler, E., Ferri, D. P., Larca, L. J., vd. (1984). Bepridil for chronic stable angina pectoris: Results of a prospective multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study in 77 patients. *The American Journal of Cardiology*, *53*(1), 35-41.

Du, F., Yu, Q., & Yan, S. S. (2021). PINK1 Activation Attenuates Impaired Neuronal-Like Differentiation and Synaptogenesis and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease Trans-Mitochondrial Cybrid Cells. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *81*(4), 1749-1761.

Duka, T., & Sidhu, A. (2006). The neurotoxin, MPP+, induces hyperphosphorylation of Tau, in the presence of alpha-Synuclein, in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neurotoxicity Research*, *10*(1), 1-10.

Essali, A., Turkmani, K., Aboudamaah, S., AbouDamaah, A., Diaa Aldeen, M. R., Marwa, M. E., & AlMounayer, N. (2019). Haloperidol discontinuation for people with schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2019*(4), CD011408.

Faas, G. C., Raghavachari, S., Lisman, J. E., & Mody, I. (2011). Calmodulin as a direct detector of Ca2+ signals. *Nature Neuroscience*, *14*(3), 301-304.

Fadaghi, S., Mahmoodi, M., Derakhshani, A., Sedghi, F., Ranjkesh, M., & Behzadi, A. (2023). *Pretreatment with Tetrandrine Enhanced the Antioxidative and Immunomodulatory Activities of Mesenchymal Stem Cells.*

Fagiolini, A., González-Pinto, A., Miskowiak, K. W., Morgado, P., Young, A. H., & Vieta, E. (2023). Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: An update. *Annals of General Psychiatry*, *22*(1), 32.

Fink, C. C., Bayer, K.-U., Myers, J. W., Ferrell, J. E., Schulman, H., & Meyer, T. (2003). Selective Regulation of Neurite Extension and Synapse Formation by the β but not the α Isoform of CaMKII. *Neuron*, *39*(2), 283-297.

García-Escobar, A., Vera-Vera, S., Tébar-Márquez, D., Jurado-Román, A., Jiménez-Valero, S., Galeote, G., Cabrera, J. Á., vd. (2023). The role of vitamin D/calmodulin/calcium signalling/ACE2 pathway in COVID-19. *The British Journal of Cardiology*, *30*(2), 11.

García-Lluch, G., Peña-Bautista, C., Royo, L. M., Baquero, M., Cañada-Martínez, A. J., & Cháfer-Pericás, C. (2023). Angiotensin II Receptor Blockers Reduce Tau/Aß42 Ratio: A Cerebrospinal Fluid Biomarkers' Case-Control Study. *Pharmaceutics*, *15*(3), 924.

Ghosh, A., & Giese, K. P. (2015). Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, *8*, 78.

Gleichmann, M., & Mattson, M. P. (2011). Neuronal Calcium Homeostasis and Dysregulation. *Antioxidants & Redox Signaling*, *14*(7), 1261-1273.

Gnegy, M. E., Agrawal, A., Hewlett, K., Yeung, E., & Yee, S. (1994). Repeated haloperidol increases both calmodulin and a calmodulin-binding protein in rat striatum. *Molecular Brain Research*, *27*(2), 195-204.

Gong, C.-X., Shaikh, S., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1996). Inhibition of protein phosphatase-2B (calcineurin) activity towards Alzheimer abnormally phosphorylated τ by neuroleptics. *Brain Research*, *741*(1), 95-102.

Halliday, M., Hughes, D., & Mallucci, G. R. (2017). Fine-tuning PERK signaling for neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, *142*(6), 812-826.

Heilbrunn, L. V., & Wiercinski, F. J. (1947). The action of various cations on muscle protoplasm. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, *29*(1), 15-32.

Henry, C., Wilcox, M., & Asirvatham, A. L. (2024). Forskolin-mediated cAMP activation upregulates TNF-α expression despite NF-κB downregulation in LPS-treated Schwann cells. *PLOS ONE*, *19*(4), e0302223. Public Library of Science.

Herrera, D. G., & Robertson, H. A. (1990). N--methyl-d-aspartate receptors mediate activation of the c-fos proto-oncogene in a model of brain injury. *Neuroscience*, *35*(2), 273-281. Elsevier.

Hidaka, H., Sasaki, Y., Tanaka, T., Endo, T., Ohno, S., Fujii, Y., & Nagata, T. (1981). N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide, a calmodulin antagonist, inhibits cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *78*(7), 4354-4357.

Hong, J.-M., Moon, J.-H., & Park, S.-Y. (2020). Human prion protein-mediated calcineurin activation induces neuron cell death via AMPK and autophagy pathway. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *119*, 105680.

Hoskins, B., & Ho, I. K. (1986). Effects of maturation and aging on calmodulin and calmodulin-regulated enzymes in various regions of mouse brain. *Mechanisms of Ageing and Development*, *36*(2), 173-186.

Hur, J.-Y. (2022). γ-Secretase in Alzheimer's disease. *Experimental & Molecular Medicine*, *54*(4), 433-446. Nature Publishing Group.

Itoh, H., Tanaka, T., Mitani, Y., & Hidaka, H. (1986). The binding of the calcium channel blocker, bepridil, to calmodulin. *Biochemical Pharmacology*, *35*(2), 217-220.

Kahl, C. R., & Means, A. R. (2003). Regulation of Cell Cycle Progression by Calcium/Calmodulin-Dependent Pathways. *Endocrine Reviews*, *24*(6), 719-736.

Kataoka, M., Head, J. F., Seaton, B. A., & Engelman, D. M. (1989). Melittin binding causes a large calcium-dependent conformational change in calmodulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *86*(18), 6944-6948.

Kaur, J., Sodhi, R. K., Madan, J., Chahal, S. K., & Kumar, R. (2018). Forskolin convalesces memory in high fat diet-induced dementia in wistar rats—Plausible role of pregnane x receptors. *Pharmacological Reports*, *70*(1), 161-171.

Kellett, K. A., & Hooper, N. M. (2009). Prion protein and Alzheimer disease. *Prion*, *3*(4), 190-194.

Klatt, P., Heinzel, B., John, M., Kastner, M., Böhme, E., & Mayer, B. (1992). Ca2+/calmodulin-dependent cytochrome c reductase activity of brain nitric oxide synthase. *The Journal of Biological Chemistry*, *267*(16), 11374-11378.

Kocanci, F. G., Erol, A. Y. G., Yildiz, F., & Eciroglu, H. (2024). Pimecrolimus protects neuron-like SH-SY5Y cells against anti-inflammatory and anti-oxidant effects of both microglial secretome and hydrogen peroxide. *Scandinavian Journal of Immunology*, *99*(1), e13328.

Kocanci, F. G., & Goksu, A. Y. (t.y.). Anti-inflammatory and antioxidative actions of tacrolimus (FK506) on human microglial HMC3 cell line. *Scandinavian Journal of Immunology*, *n/a*(n/a), e13339.

Kocanci, F. G., Sarban, H. E., & Yildiz, F. (2025). Evaluating the Neuroprotective and Acetylcholinesterase Inhibitory Properties of Four Calcineurin Inhibitor Drugs: Tacrolimus, Pimecrolimus, Cyclosporin A, and Voclosporin. *Molecular Neurobiology*.

Kondo, T., Banno, H., Okunomiya, T., Amino, Y., Endo, K., Nakakura, A., Uozumi, R., vd. (2021). Repurposing bromocriptine for Aβ metabolism in Alzheimer's disease (REBRAnD) study: Randomised placebo-controlled double-blind comparative trial and open-label extension trial to investigate the safety and efficacy of bromocriptine in Alzheimer's disease with presenilin 1 (PSEN1) mutations. *BMJ open*, *11*(6), e051343.

Koren, T. D. T., Shrivastava, R., Siddiqui, S. I., & Ghosh, S. (2022). Calmodulin Modulates the Gating Properties of Voltage-Dependent Anion Channel from Rat Brain Mitochondria. *The Journal of Physical Chemistry. B*, *126*(26), 4857-4871.

Kovalevskaya, N. V., van de Waterbeemd, M., Bokhovchuk, F. M., Bate, N., Bindels, R. J. M., Hoenderop, J. G. J., & Vuister, G. W. (2013). Structural analysis of calmodulin binding to ion channels demonstrates the role of its plasticity in regulation. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, *465*(11), 1507-1519.

Kraus, R. L., Li, Y., Jovanovska, A., & Renger, J. J. (2007). Trazodone inhibits T-type calcium channels. *Neuropharmacology*, *53*(2), 308-317.

Krishna, S., Bustamante, L., Haynes, R. K., & Staines, H. M. (2008). Artemisinins: Their growing importance in medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*, *29*(10), 520-527.

Kumar, Amit, & Singh, N. (2017). Calcineurin inhibitors improve memory loss and neuropathological changes in mouse model of dementia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *153*, 147-159.

Kumar, Anil, Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2025). Alzheimer Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Geliş tarihi Ocak 27, 2025, gönderen http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/

Kumar, J., Gill, A., Shaikh, M., Singh, A., Shandilya, A., Jameel, E., Sharma, N., vd. (2018). Pyrimidine-Triazolopyrimidine and Pyrimidine-Pyridine Hybrids as Potential Acetylcholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *ChemistrySelect*, *3*(2), 736-747.

Lam, H. Y. (1984). Tamoxifen is a calmodulin antagonist in the activation of cAMP phosphodiesterase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *118*(1), 27-32.

Lam, H.-Y. P. (1984). Tamoxifen is a calmodulin antagonist in the activation of cAMP phosphodiesterase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *118*(1), 27-32.

Lao, Y.-S., & Gnegy, M. E. (1982). Chronic haloperidol treatment increased calcium-dependent phosphorylation in rat striatum. *Life Sciences*, *30*(1), 21-28.

Lauretti, E., Dincer, O., & Praticò, D. (2020). Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*, *1867*(5), 118664.

Li, W., Chen, W., & Wu, Z. (1996). [Effect of tetrandrine on calmodulin activity of lung tissue in rats with hypoxic pulmonary hypertension]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, *19*(2), 75-77.

Li, Y., Zhang, J., Wan, J., Liu, A., & Sun, J. (2020). Melatonin regulates Aβ production/clearance balance and Aβ neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *132*, 110887.

Liang, L., & Wei, H. (2015). Dantrolene, A Treatment for Alzheimer's Disease? *Alzheimer disease and associated disorders*, *29*(1), 1-5.

Litke, R., Huang, B. T., Gonzalez, D., Rampanana, M., Grimaldi, N., & Mobbs, C. (2021). Phenothiazines to Treat Alzheimer's Disease. *Innovation in Aging*, *5*(Suppl 1), 636.

Liu, P., Yang, Q., Yu, N., Cao, Y., Wang, X., Wang, Z., Qiu, W.-Y., vd. (2021). Phenylalanine Metabolism Is Dysregulated in Human Hippocampus with Alzheimer's Disease Related Pathological Changes. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *83*(2), 609-622.

Liu, S., Han, Y., Zhang, T., & Yang, Z. (2011). Protective effect of trifluoperazine on hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells. *Brain Research Bulletin*, *84*(2), 183-188.

Liu, X., Ma, C., Xing, R., Zhang, W., Tian, B., Li, X., Li, Q., vd. (2013). The calmodulin-dependent protein kinase II inhibitor KN-93 protects rat cerebral cortical neurons from N-methyl-D-aspartic acid-induced injury. *Neural Regeneration Research*, *8*(2), 111-120.

Lynch, J., & Michalak, M. (2003). Calreticulin is an upstream regulator of calcineurin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *311*(4), 1173-1179.

Mackiewicz, J., Lisek, M., & Boczek, T. (2023). Targeting CaN/NFAT in Alzheimer's brain degeneration. *Frontiers in Immunology*, *14*. Frontiers. Geliş tarihi Ağustos 16, 2024, gönderen https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1281882/full

May, P., Woldt, E., Matz, R. L., & Boucher, P. (2007). The LDL receptor-related protein (LRP) family: An old family of proteins with new physiological functions. *Annals of Medicine*, *39*(3), 219-228.

Mbebi, C., Sée, V., Mercken, L., Pradier, L., Müller, U., & Loeffler, J.-P. (2002). Amyloid precursor protein family-induced neuronal death is mediated by impairment of the neuroprotective calcium/calmodulin protein kinase IV-dependent signaling pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, *277*(23), 20979-20990.

Mehramiz, M., Porter, T., O'Brien, E. K., Rainey-Smith, S. R., & Laws, S. M. (t.y.). A Potential Role for Sirtuin-1 in Alzheimer's Disease: Reviewing the Biological and Environmental Evidence. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, *7*(1), 823-843.

Mendsaikhan, A., Tooyama, I., & Walker, D. G. (2019). Microglial Progranulin: Involvement in Alzheimer's Disease and Neurodegenerative Diseases. *Cells*, *8*(3), 230.

Mitterreiter, S., Page, R. M., Kamp, F., Hopson, J., Winkler, E., Ha, H.-R., Hamid, R., vd. (2010). Bepridil and Amiodarone Simultaneously Target the Alzheimer's Disease β- and γ-Secretase via Distinct Mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, *30*(26), 8974-8983.

Monday, H. R., Younts, T. J., & Castillo, P. E. (2018). Long-Term Plasticity of Neurotransmitter Release: Emerging Mechanisms and Contributions to Brain Function and Disease. *Annual review of neuroscience*, *41*, 299-322.

Moreira, P. I., Custódio, J. B., Oliveira, C. R., & Santos, M. S. (2005). Brain mitochondrial injury induced by oxidative stress-related events is prevented by tamoxifen. *Neuropharmacology*, *48*(3), 435-447.

Moriguchi, S. (2011). Pharmacological Study on Alzheimer's Drugs Targeting Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II. *Journal of Pharmacological Sciences*, *117*(1), 6-11.

Moskowitz, N., Andrés, A., Silva, W., Shapiro, L., Schook, W., & Puszkin, S. (1985). Calcium-dependent binding of calmodulin to phospholipase A2 subunits induces enzymatic activation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *241*(2), 413-417.

Myriagkou, M., Papakonstantinou, E., Deligiannidou, G.-E., Patsilinakos, A., Kontogiorgis, C., & Pontiki, E. (2023). Novel Pyrimidine Derivatives as Antioxidant and Anticancer Agents: Design, Synthesis and Molecular Modeling Studies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *28*(9), 3913.

Nakamura, T. Y., Nakao, S., Nakajo, Y., Takahashi, J. C., Wakabayashi, S., & Yanamoto, H. (2017). Possible Signaling Pathways Mediating Neuronal Calcium Sensor-1-Dependent Spatial Learning and Memory in Mice. *PloS One*, *12*(1), e0170829.

Nasb, M., Tao, W., & Chen, N. (2024). Alzheimer's Disease Puzzle: Delving into Pathogenesis Hypotheses. *Aging and Disease*, *15*(1), 43-73.

Norris, C. M. (2023). Is It Time to Repurpose Calcineurin Inhibitors for the Treatment of Cognitive Impairment and Dementia? *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *95*(2), 599-602.

O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Neuroscience*, *34*(1), 185-204.

Odagiri, K., Katoh, H., Kawashima, H., Tanaka, T., Ohtani, H., Saotome, M., Urushida, T., vd. (2009). Local control of mitochondrial membrane potential, permeability transition pore and reactive oxygen species by calcium and calmodulin in rat ventricular myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *46*(6), 989-997. Elsevier.

O'Day, D. (2023). Calmodulin and Amyloid Beta as Coregulators of Critical Events during the Onset and Progression of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*, 1393.

O'Day, D. H. (2020). Calmodulin Binding Proteins and Alzheimer's Disease: Biomarkers, Regulatory Enzymes and Receptors That Are Regulated by Calmodulin. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(19), 7344.

O'Day, D. H. (2022). Calmodulin Binding Domains in Critical Risk Proteins Involved in Neurodegeneration. *Current Issues in Molecular Biology*, *44*(11), 5802.

O'Day, D. H., Eshak, K., & Myre, M. A. (2015). Calmodulin Binding Proteins and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *46*(3), 553-569.

Okumura-Noji, K., & Tanaka, R. (1984). Inhibition by N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide, a calmodulin inhibitor, of dopamine release from rat brain synaptosomes. *Neurochemistry International*, *6*(1), 91-95.

Osborne, C. K. (1998). Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, *339*(22), 1609-1618.

Owona, B. A., Zug, C., Schluesener, H. J., & Zhang, Z.-Y. (2016). Protective Effects of Forskolin on Behavioral Deficits and Neuropathological Changes in a Mouse Model of Cerebral Amyloidosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *75*(7), 618-627.

Öhrfelt, A., Brinkmalm, A., Dumurgier, J., Brinkmalm, G., Hansson, O., Zetterberg, H., Bouaziz-Amar, E., vd. (2016). The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *8*(1), 41.

Palotás, A., Penke, B., Palotás, M., Kenderessy, A. S., Kemény, L., Kis, E., Vincze, G., vd. (2004). Haloperidol attenuates beta-amyloid-induced calcium imbalance in human fibroblasts. *Skin Pharmacology and Physiology*, *17*(4), 195-199.

Panchal, K., & Tiwari, A. K. (2020). Miro, a Rho GTPase genetically interacts with Alzheimer's disease-associated genes (Tau, Aβ42 and Appl) in Drosophila melanogaster. *Biology Open*, *9*(9), bio049569.

Parkes, J. D., Marsden, C. D., Donaldson, I., Galea-Debono, A., Walters, J., Kennedy, G., & Asselman, P. (1976). Bromocriptine treatment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *39*(2), 184-193.

Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *11*(2), 111-128.

Qiu, M., Jiang, J., Jiang, W., Zhang, W., Jiang, Y., Xin, F., & Jiang, M. (2024). The biosynthesis of L-phenylalanine-derived compounds by engineered microbes. *Biotechnology Advances*, *77*, 108448.

Rao, Y. L., Ganaraja, B., Murlimanju, B. V., Joy, T., Krishnamurthy, A., & Agrawal, A. (2022). Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: A review. *3 Biotech*, *12*(2), 55.

Ren, D., Fu, Y., Wang, L., Liu, J., Zhong, X., Yuan, J., Jiang, C., vd. (2021). Tetrandrine ameliorated Alzheimer's disease through suppressing microglial inflammatory activation and neurotoxicity in the 5XFAD mouse. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, *90*, 153627.

Rostas, J. A. P., & Skelding, K. A. (2023). Calcium/Calmodulin-Stimulated Protein Kinase II (CaMKII): Different Functional Outcomes from Activation, Depending on the Cellular Microenvironment. *Cells*, *12*(3), 401.

Roy, J., Tsui, K. C., Ng, J., Fung, M.-L., & Lim, L. W. (2021). Regulation of Melatonin and Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(13), 6841.

Santa, C., Rodrigues, D., Coelho, J. F., Anjo, S. I., Mendes, V. M., Bessa-Neto, D., Dunn, M. J., vd. (2023). Chronic treatment with D2-antagonist haloperidol leads to inhibitory/excitatory imbalance in striatal D1-neurons. *Translational Psychiatry*, *13*(1), 1-8. Nature Publishing Group.

Sarajärvi, T., Lipsanen, A., Mäkinen, P., Peräniemi, S., Soininen, H., Haapasalo, A., Jolkkonen, J., vd. (2012). Bepridil decreases Aβ and calcium levels in the thalamus after middle cerebral artery occlusion in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *16*(11), 2754-2767.

Schnurra, I., Bernstein, H. G., Riederer, P., & Braunewell, K. H. (2001). The neuronal calcium sensor protein VILIP-1 is associated with amyloid plaques and extracellular tangles in Alzheimer's disease and promotes cell death and tau phosphorylation in vitro: A link between calcium sensors and Alzheimer's disease? *Neurobiology of Disease*, *8*(5), 900-909.

Shanks, H. R. C., Chen, K., Reiman, E. M., Blennow, K., Cummings, J. L., Massa, S. M., Longo, F. M., vd. (2024). p75 neurotrophin receptor modulation in mild to moderate Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled phase 2a trial. *Nature Medicine*, *30*(6), 1761-1770. Nature Publishing Group.

Singh, N. P., & Lai, H. C. (2004). Artemisinin Induces Apoptosis in Human Cancer Cells. *Anticancer Research*, *24*(4), 2277-2280. International Institute of Anticancer Research.

Slezakova, S., & Ruda-Kucerova, J. (2017). Anticancer Activity of Artemisinin and its Derivatives. *Anticancer Research*, *37*(11), 5995-6003. International Institute of Anticancer Research.

Song, B., Lai, B., Zheng, Z., Zhang, Y., Luo, J., Wang, C., Chen, Y., vd. (2010). Inhibitory phosphorylation of GSK-3 by CaMKII couples depolarization to neuronal survival. *The Journal of Biological Chemistry*, *285*(52), 41122-41134.

Song, J., Liu, Y., Guo, Y., Yuan, M., Zhong, W., Tang, J., Guo, Y., vd. (2024). Therapeutic effects of tetrandrine in inflammatory diseases: A comprehensive review. *Inflammopharmacology*, *32*(3), 1743-1757.

Südhof, T. C. (2012). Calcium Control of Neurotransmitter Release. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *4*(1), a011353.

Taylor, S. H. (1994). Usefulness of amlodipine for angina pectoris. *The American Journal of Cardiology*, *73*(3), 28A-33A.

Tong, B. C.-K., Wu, A. J., Li, M., & Cheung, K.-H. (2018). Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, Calcium signaling in health, disease and therapy, *1865*(11, Part B), 1745-1760.

Tsien, R. W., & Barrett, C. F. (2013). A Brief History of Calcium Channel Discovery. *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Landes Bioscience. Geliş tarihi Ocak 27, 2025, gönderen https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6465/

Ureshino, R. P., Erustes, A. G., Bassani, T. B., Wachilewski, P., Guarache, G. C., Nascimento, A. C., Costa, A. J., vd. (2019). The Interplay between Ca2+ Signaling Pathways and Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(23), 6004.

V, P., A, P., & N, P. (2024). A Computational Study of Phenothiazine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors Targeting Alzheimer's Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*.

Wafer, L. N., Tzul, F. O., Pandharipande, P. P., McCallum, S. A., & Makhatadze, G. I. (2014). Structural and thermodynamic characterization of the recognition of the S100-binding peptides TRTK12 and p53 by calmodulin. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, *23*(9), 1247-1261.

Wang, H., Fukushima, H., Kida, S., & Zhuo, M. (2009). Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase IV links group I metabotropic glutamate receptors to fragile X mental retardation protein in cingulate cortex. *The Journal of Biological Chemistry*, *284*(28), 18953-18962.

Wang, M., Zhang, H., Liang, J., Huang, J., Wu, T., & Chen, N. (2025). Calcium signaling hypothesis: A non-negligible pathogenesis in Alzheimer's disease. *Journal of Advanced Research*. Geliş tarihi Ocak 27, 2025, gönderen https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123225000268

Weiss, B., Prozialeck, W. C., & Wallace, T. L. (1982). Interaction of drugs with calmodulin. Biochemical, pharmacological and clinical implications. *Biochemical Pharmacology*, *31*(13), 2217-2226.

Wen, L., Chen, Z., Zhang, F., Cui, X., Sun, W., Geary, G. G., Wang, Y., vd. (2013). Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase β phosphorylation of Sirtuin 1 in endothelium is atheroprotective. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(26), E2420-E2427.

Wimley, W. C. (2018). How Does Melittin Permeabilize Membranes? *Biophysical Journal*, *114*(2), 251-253.

Wong, M. H., Samal, A. B., Lee, M., Vlach, J., Novikov, N., Niedziela-Majka, A., Feng, J. Y., vd. (2019). The KN-93 Molecule Inhibits Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II (CaMKII) Activity by Binding to Ca2+/CaM. *Journal of Molecular Biology*, *431*(7), 1440-1459.

Workgroup, A. A. C. H., & Khachaturian, Z. S. (2017). Calcium Hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging: A framework for integrating new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(2), 178-182.e17.

Wu, Z., Yang, B., Liu, C., Liang, G., Eckenhoff, M. F., Liu, W., Pickup, S., vd. (2015). Long Term Dantrolene Treatment Reduced Intraneuronal Amyloid in Aged Alzheimer Triple Transgenic Mice. *Alzheimer disease and associated disorders*, *29*(3), 184-191.

Xing, X., Zhang, X., Fan, J., Zhang, C., Zhang, L., Duan, R., & Hao, H. (2024). Neuroprotective Effects of Melittin Against Cerebral Ischemia and Inflammatory Injury via Upregulation of MCPIP1 to Suppress NF-κB Activation In Vivo and In Vitro. *Neurochemical Research*, *49*(2), 348-362.

Xue, R., Meng, H., Yin, J., Xia, J., Hu, Z., & Liu, H. (2021). The Role of Calmodulin vs. Synaptotagmin in Exocytosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *14*, 691363.

Yap, K. L., Kim, J., Truong, K., Sherman, M., Yuan, T., & Ikura, M. (2000). Calmodulin Target Database. *Journal of Structural and Functional Genomics*, *1*(1), 8-14.

Yasuda, R., Hayashi, Y., & Hell, J. (2022). CaMKII: A central molecular organizer of synaptic plasticity, learning and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *23*.

Younes, A., & Constantin, M. (1980). Effects of bepridil on mitochondrial ATPase reactions. *Biochemical Pharmacology*, *29*(8), 1135-1139.

Zabihi, H., Hosseini, M., Pourganji, M., Oryan, S., Soukhtanloo, M., & Niazmand, S. (2014). The effects of tamoxifen on learning, memory and brain tissues oxidative damage in ovariectomized and naïve female rats. *Advanced Biomedical Research*, *3*, 219.

Zhang, R., & Naughton, D. P. (2010). Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutrition Journal*, *9*(1), 65.

Zhang, Z., Majava, V., Greffier, A., Hayes, R. L., Kursula, P., & Wang, K. K. W. (2009). Collapsin response mediator protein-2 is a calmodulin-binding protein. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, *66*(3), 526-536.

Zhao, F., Li, P., Chen, S. R., Louis, C. F., & Fruen, B. R. (2001). Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca2+ release channels. Molecular mechanism and isoform selectivity. *The Journal of Biological Chemistry*, *276*(17), 13810-13816.

Zhao, X., Huang, X., Yang, C., Jiang, Y., Zhou, W., & Zheng, W. (2022). Artemisinin Attenuates Amyloid-Induced Brain Inflammation and Memory Impairments by Modulating TLR4/NF-κB Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(11), 6354. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Zhao, X., Li, S., Gaur, U., & Zheng, W. (2020). Artemisinin Improved Neuronal Functions in Alzheimer's Disease Animal Model 3xtg Mice and Neuronal Cells via Stimulating the ERK/CREB Signaling Pathway. *Aging and Disease*, *11*(4), 801-819.

Bölüm 3

ENDEMİK *Origanum sipyleum* L. BİTKİSİNİN KURAKLIK STRESİNE TOLERANSININ *In Vitro* ŞARTLARDA ARAŞTIRILMASI

Umut ÖZER[1]

Betül AKIN[2]

1 Biyolog; Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü-İzmir. umut.ozer@tarimorman.gov.tr ORCID No: 0000-0001-9224-7980

2 Doç. Dr.; Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü. betul.akin@dpu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2325-7496

GİRİŞ

Tıbbi ve aromatik bitkilerin, sağlık, beslenme, kozmetik ve boya gibi birçok alanda insanlık tarihinin başlangıcından beri kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde bu bitkilerin çok küçük bir kısmının tarımı yapılmakta ve yüksek çoğunlukla doğadan toplanmaktadır. Tıbbi ve aromatik bitkilerin en çok göze çarpan ve araştırmaya konu olan özellikleri tedavi amaçlı kullanımlarıdır. Bitkilerle tedavi; geleneksel tedavi, tamamlayıcı tedavi, doğal tedavi gibi farklı isimlerle, gelişmemiş ülkeler başta olmak üzere dünyanın birçok ülkesinde kullanılmaktadır (Bostanbudak ve Acıbuca, 2018). Bitkilerle tedavi hakkında ilk kayıtlara M.Ö. 5000'lerde Mezopotamya uygarlığında rastlanmış, 250 bitki türünün kullanıldığı tespit edilmiştir (Demirezer, 2010). İnsanların antik çağlarda tedavi amaçlı kullandığı tıbbi bitkilere ilişkin bilgiler günümüze kadar aktarılmış ve bu bilgiler hala geçerliliğini korumaktadır (Akın, 2020).

Tıbbi ve aromatik bitkilerinden önemli bir tür olan *Origanum sipyleum*, Türkiye'nin Batı Anadolu Bölgesi'ne özgü endemik bir bitkisidir. Türün bilimsel tanımı, 19. yüzyılın sonlarında bitki bilimci Pierre Edmond Boissier tarafından yapılmıştır. "Sipyleum" adı, Manisa bölgesinde bulunan antik Sipylus dağına atfen verilmiştir. Bu durum, türün keşfi sırasında bulunduğu coğrafyayla yakın bağını yansıtmaktadır (Boissier ve Buser, 1867).

Origanum sipyleum türü genellikle 300 ila 1500 metre rakım aralığında yayılış gösterir ve yerel olarak dağ kekiği, taş kekiği, merzengüş, güveyi otu, tahtacı otu, bayır çayı, mercanköşk, mor mercan, keklik kekiği ve bayır kekiği gibi çok farklı isimlerle bilinmekte olup, yemeklerde aromatik olarak ve aynı zamanda tedavi amaçlı çay olarak tüketildiği bilinmektedir. Tıbbi ve aromatik özellikleri nedeniyle ülkemizde yaygın kullanıma sahip olan *Origanum* türleri doğadan toplanarak pazarlanmaktadır (Doğan ve ark., 2022). Küresel iklim değişikliğiyle birlikte artan çevresel stres faktörleri, bitkisel üretim sistemleri üzerinde önemli tehditler oluşturmaktadır. Bu stres etmenleri arasında yer alan kuraklık, bitkilerde büyüme, gelişme ve verimliliği sınırlandırarak tarımsal üretimin sürdürülebilirliğini ciddi biçimde riske atmaktadır. Aynı zamanda kuraklık, hem tarımsal verim kayıplarına yol açan hem de doğal ekosistemlerin işleyişini olumsuz etkileyen

başlıca çevresel sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir (Chaves ve ark., 2003).

Birleşmiş Milletler tarafından yayımlanan raporlara göre, küresel ortalama sıcaklığın 3 °C artması durumunda dünya genelinde yaklaşık 170 milyon kişinin aşırı kuraklık koşullarına maruz kalabileceği öngörülmektedir (IPCC, 2022). Bu tür iklim senaryoları, özellikle tarımsal üretim süreçlerini ve ekosistem dengelerini derinden etkileyerek, küresel ölçekte gıda güvenliği risklerini artırmaktadır.

Bitki doku kültürleri, nadir veya geleneksel yöntemlerle çoğaltılması zor türlerin korunması ve sürdürülebilir çoğaltımı açısından önemli bir biyoteknolojik araç olarak öne çıkmaktadır (Doğan ve Çağlar, 2023). Son yıllarda doku kültürü teknikleri, bitkilerin kuraklık stresine karşı fizyolojik ve biyokimyasal tepkilerini analiz etmeye yönelik araştırmalarda da etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Doku kültürü; bitki hücrelerinin, dokularının veya organlarının kontrollü koşullar altında çoğaltılması ve gerektiğinde genetik düzeyde müdahalelerde bulunulmasına olanak sağlayan modern bir biyoteknoloji yaklaşımıdır (George ve ark., 2008). Bu teknik, kuraklık gibi çevresel stres faktörlerinin etkilerinin ayrıntılı biçimde incelenmesi ile stres toleransı yüksek bitki genotiplerinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır.

Kuraklık stresinin bitkilerde tetiklediği fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler çoğunlukla osmotik düzenleme mekanizmaları, antioksidan savunma sistemlerinin aktivasyonu ve stresle ilişkili genlerin ifadelenmesi gibi kompleks süreçler aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreçlerin daha iyi anlaşılması ve stres toleransının artırılmasına yönelik çalışmaların geliştirilmesi açısından modern biyoteknolojik yaklaşımlar önemli avantajlar sağlamaktadır (Bhatia ve Sharma, 2015). *In vitro* koşullarda kuraklık stresi oluşturmak amacıyla genellikle polietilen glikol (PEG) gibi osmotik düzenleyiciler tercih edilmekte olup, PEG uygulamaları bitki hücrelerinde su potansiyelini düşürerek kuraklık benzeri koşullar oluşturması nedeniyle güvenilir bir stres indükleme aracı olarak kabul edilmektedir (Kumar ve ark., 2020). Bu yaklaşım, stres yanıtlarının hücresel ve moleküler düzeyde ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamakta ve kuraklığa toleranslı bitki türlerinin geliştirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır (Bhatia ve Sharma, 2015).

Bitki doku kültürü teknikleri, aynı zamanda modern bitki ıslahı çalışmalarında da önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Geleneksel ıslah yöntemlerinin genellikle uzun zaman alan ve zahmetli süreçler gerektirmesine karşın, doku kültürü teknolojileri daha hızlı, kontrollü ve etkin çözümler sunmaktadır. Bu yöntem, hem kuraklık stresine dayanıklı genotiplerin seçilmesi, hem de bu genotiplerin güvenilir biçimde çoğaltılması açısından ideal bir ortam sağlamaktadır (Rai ve ark., 2011). Kuraklığa toleranslı türlerin geliştirilmesi ise yalnızca tarımsal üretimin sürdürülebilirliği için değil, aynı zamanda doğal ekosistemlerin korunması ve biyolojik çeşitliliğin devamlılığının sağlanması bakımından da kritik bir öneme sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin zengin biyolojik çeşitliliğinin önemli bir bileşeni olan endemic ve tıbbi ve aromatik kullanım potansiyeline sahip olan *Origanum sipyleum* L. türünün, kuraklık stresine karşı dayanıklılık düzeyini belirlemek ve bu dayanıklılığın geliştirilmesine yönelik bilimsel temelli değerlendirmeler yapmaktır. Bu kapsamda, türün sürdürülebilirliğinin sağlanması, korunmasına yönelik biyoteknolojik yaklaşımların desteklenmesi ve kuraklık koşullarına uyumlu tarımsal uygulamalar için stratejik bilgiler üretilmesi hedeflenmektedir.

MATERYAL ve YÖNTEM

Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü (ETAE) Tıbbi ve Aromatik Bitki bahçesinden temin edilen *Origanum sipyleum* türünün genç sürgünleri bitki materyali olarak kullanılmıştır. Murashige ve Skoog (MS) ortamı ve 1 L ortam için 8 g agar ve 30 g sakkaroz kullanılmıştır (Murashige ve Skoog, 1962). Kuraklık stresi uygulaması için polietilen glikol (PEG 6000) kullanılmış olup, uygulama grupları %0 (kontrol), %0.5, %1, %3, %5 ve %10 PEG konsantrasyonlarından oluşturulmuştur. Çalışmada kullanılacak genç sürgünler laboratuvara getirildikten sonra, yüzeyde bulunabilecek kaba kir ve kontaminantları uzaklaştırmak amacıyla akan çeşme suyu altında yıkandıktan sonra eksplantlar yüzey sterilizasyonu için Laminar Flow kabinine alınmıştır. Sterilizasyon işlemi sırasıyla; %70 etil alkol ile muamele, steril saf su ile durulama, %10 sodyum hipoklorit (NaOCl) çözeltisi ile muamele ve tekrar saf su ile durulama basamaklarını içermiştir. Bunu takiben eksplantlar %20 hidrojen peroksit (H_2O_2) ile 3 dakika süreyle

muamele edilmiş ve son olarak steril saf suda üç kez, her biri 3 dakika olacak şekilde durulanarak sterilizasyon işlemi tamamlanmıştır.

Her biri bir nod (boğum) içerecek şekilde 1 cm uzunluğunda kesilen boğumlar eksplant materyali olarak kullanılmıştır. Hazırlanan eksplantlar, deney tüplerindeki besin ortamlarına birer adet olacak şekilde yerleştirilmiştir. Besin ortamları, kontrol (%0,0) ile birlikte %0,5, %1,0, %3,0, %5,0 ve %10,0 konsantrasyonlarında PEG içerecek şekilde hazırlanmıştır. Her tekerrürde 15 eksplant olacak biçimde, üç tekerrürlü olarak düzenlenen besin ortamlarına eksplantların aktarımı gerçekleştirilmiş ve örnekler iklim kontrollü bitki büyütme odalarında büyümeye bırakılmıştır. Bitkiler için kontrollü iklim koşulları, 16/8 saat fotoperiyot, 5000 lux ışık şiddeti ve 22±2°C sıcaklığa ayarlanmış bitki büyütme odalarında sağlanmıştır. Kültüre alınan bitkilerin, kuraklık simülatörü olarak kullanılan PEG 6000'in farklı konsantrasyonlarına verdikleri tepkilerin değerlendirilmesi amacıyla aşağıdaki ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Buna göre her bir bitki örneği için,

- Boy uzunluğu (cm)
- En uzunluğu (cm)
- Köklenme oranı (%)
- Kök uzunluğu (cm)
- Sürgün sayısı (adet)
- Sürgün uzunluğu (cm)
- Yaprak sayısı (adet)
- Yaprak eni (cm)
- Yaprak boyu (cm)
- Yaş ağırlık (gr)
- Kuru ağırlık (gr)
- Su Miktarı (%), için ölçümler yapılmış, sonuçlar değerlendirilmiştir.

Araştırma sonunda köklenen bitkiler sera ortamında torf içeren viyollere aktarılmış ve viyol üzeri streç film ile kaplanarak aklimatizasyon işlemi yapılmıştır. Deneme, tesadüf parselleri deneme desenine uygun olarak yürütülmüştür. Her biri 45 adet bitki örneği içeren 5 deneme grubu ve 1 adet 45 örnekli kontrol grubu oluşturulmuş ve toplamda 270 adet bitkisel

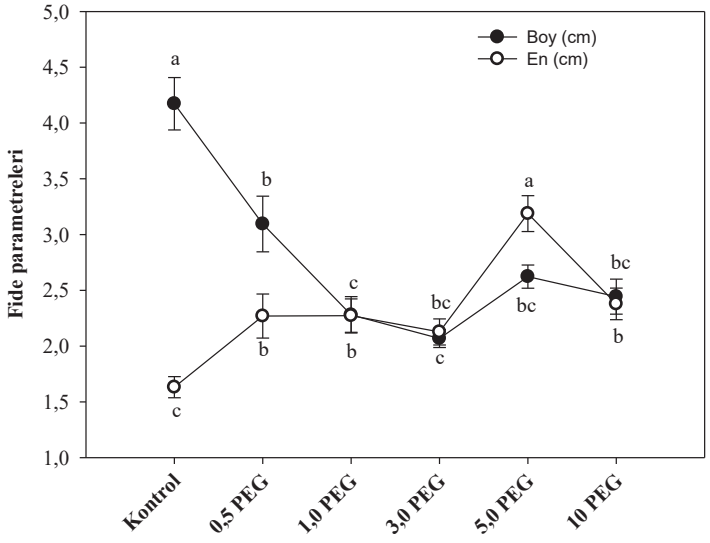
materyal değerlendirmeye alınmıştır. Elde edilen veriler, JMP istatistiksel analiz programında analiz edilmiştir. Uygulamalar arasındaki farklılıkların belirlenmesi amacıyla $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde varyans analizi (F-testi) uygulanmıştır. Varyans analizinde anlamlı bulunan uygulamalar, gruplar arası farklılıkların ortaya konulması amacıyla TUKEY-HSD çoklu karşılaştırma testine tabi tutulmuştur (JMP, 2005).

BULGULAR ve TARTIŞMA

Farklı konsantrasyonlarda uygulanan PEG-6000 ile kuraklık stresine maruz bırakılan *O. sipyleum* türüne ait *in vitro* fide gelişim parametrelerinin sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. Varyans analizinden elde edilen sonuçlar, PEG uygulamalarının bitki boyu ($F = 19,5835$; $p<0,0001$) ve bitki eni ($F = 12,6750$; $p<0,0001$) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. En yüksek bitki boy uzunluğu 4,17±0,23 cm ile kontrol uygulamasında elde edilmiş olup bunu %0,5 PEG uygulaması takip etmiştir. Artan PEG konsantrasyonlarının *O. sipyleum*'un bitki boy uzunluğu üzerinde olumsuz etki meydana getirdiği ortaya konulmuştur. Yaptığımız araştırmada, uygulanan PEG konsantrasyonları ile bitki eni arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. PEG uygulamalarının bitki eni üzerindeki etkileri incelendiğinde, en yüksek değer 3,19±0,16 cm ile %5 PEG uygulamasında, en düşük değer ise 1,63±0,09 cm ile kontrol grubunda kaydedilmiştir.

PEG uygulamalarının *O. sipyleum*'un bitki boyu üzerindeki etkilerine bakıldığında farklı konsantrasyonların bitkicik boyu üzerinde olumsuz etki meydana getirdiği ve tüm dozlarda kontrolden daha kısa bitkilerin meydana geldiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamıza paralel olarak Roy vd. (2020) mercimek bitkisinde farklı PEG konsantrasyonlarında (%0 %5 % 10 %20) yaptıkları çalışmada en yüksek bitki boyu kontrol grubundaki bitkilerde tespit etmişlerdir. Uygulanan PEG konsantrasyonu arttıkça bitki boyunun azaldığını bildirmişlerdir. Yine benzer şekilde Clapa ve Hârţa (2021), çilekte artan PEG dozlarıyla bitki boyunun kısaldığını bildirmişlerdir. Tiryaki, Yıldırım ve Çelik'in (2023), yılında yağ gülünün (*Rosa x damascena* Mill.) kuraklık tepkileri üzerine yaptıkları çalışmada belirli bir kuraklık seviyesine kadar bitki eninde artış gözlenmiş, uzun süreli ve şiddetli kuraklık şartlarında ise bitki eninde azalma gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulgulara paralel olarak kuraklık stresine yanıt olarak %5,0 PEG dozuna

kadar bitki eni artış göstermiş, fakat daha yüksek dozlarda bitki eni azalmıştır.



Şekil 1. Farklı konsantrasyonlarda PEG-6000 uygulaması ile kuraklık stresine maruz bırakılan *O. sipyleum*'un in vitro fide gelişim parametrelerine ait bulgular. Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. Tukey HSD; p< 0,05.

Farklı konsantrasyonlarda uygulanan PEG-6000 ile kuraklık stresine maruz bırakılan *O. sipyleum* türüne ait *in vitro* sürgün gelişim parametrelerinin sonuçları Şekil 2'de gösterilmiştir. Varyans analizinden elde edilen sonuçlar, PEG uygulamalarının eksplant başına düşen sürgün sayısı (F= 13,9475; p<0,0001), sürgün uzunluğu (F= 22,3696; p<0,0001) ve sürgün veren eksplant oranı (F= 35,0400; p<0,0001) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. En yüksek sürgün sayısı, 9,35±0,67 değeri ile %5 PEG uygulamasında elde edilirken; en düşük sürgün sayısı 3,27±0,24 ile kontrol grubunda kaydedilmiştir. PEG konsantrasyonları ile sürgün uzunluğu arasındaki ilişki incelendiğinde, sürgün uzunluğu bakımından en yüksek değer 2,78±0,14 cm ile kontrol uygulamasında belirlenmiştir. %0,5, %1, %3, %5 ve %10 PEG uygulamalarının sürgün uzunluğu açısından aynı istatistiksel grupta yer aldığı görülmüştür. Sürgün veren eksplant yüzdesine ilişkin değerlendirmede, en yüksek oran

%95,56±2,22 ile %5 PEG uygulamasında tespit edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma sonucununa göre kontrol ile %0,5, %1, %3 ve %5 PEG uygulamaları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Buna karşın %10 PEG uygulamasının sürgün veren eksplant yüzdesini düşürdüğü ortaya konulmuştur.

Zhang, Khan ve Tan (2017)'a göre kuraklık stresi, bitkilerde besin alımı ve dağılımını en aza indirerek büyüme ve verimde azalmaya neden olmaktadır. Jaafar vd. (2021) pamuk bitkisinde yaptıkları çalışmada PEG konsantrasyonunun arttırılmasıyla fide taze ağırlığı, sürgün taze ağırlığı ve sürgün uzunluğunun azaldığını gözlemlemişlerdir. Chachar vd. (2016) buğdayda yaptıkları çalışmada PEG uygulamasının sürgün uzunluğunu azaltıcı etkisinden söz etmişlerdir. Megha ve Mummigatti (2017) yine pamukta PEG konsantrasyonunun %0'dan %20'ye artmasıyla sürgün uzunluğunun azaldığını bildirmiştir. Azalan sürgün uzunluğu, sürgün yüzeylerinden transpirasyon yoluyla su kaybının azaltılmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da paralel bulgular elde edilmiş olup artan PEG dozlarıyla sürgün uzunluğunda azalma tespit edilmiştir.

Ahmad vd., (2020) tarafından stevia bitkisinde yapılan çalışmada PEG dozları arttıkça sürgün oluşumu olumlu yönde etkilenmiş ve %4 PEG seviyesinde maksimum değere ulaşmıştır. Çalışmamızda da artan PEG dozlarının sürgün sayısını olumlu etkilediği ancak %10 seviyesine ulaştığında dikkate değer bir azalma olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda sürgün sayısı tüm dozlarda kontrol grubuna göre bir artış göstermiş olup %5 PEG dozunda en yüksek sayıya ulaşmıştır. Benzer şekilde Elahi vd. (2023) kanolada %5 PEG dozunun sürgün sayısını kontrole göre arttırdığı, daha yüksek PEG dozlarında ise sürgün sayısının azaldığını bildirmişlerdir.

Şekil 2. Farklı konsantrasyonlarda PEG uygulamasının *Origanum sipyleum*'un *in vitro* sürgün gelişim parametreleri üzerine etkileri. Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. Tukey HSD; $p< 0.05$.

PEG Konsantrasyonları	Sürgün sayısı/eksplant	Sürgün uzunluğu (mm)	Sürgün veren oranı (%)	(%)
Kontrol	3,27 ± 0,24^{c*}	2,78 ± 0,14^{a}	93,33 ± 3,85^{a}	
0,5	6,51 ± 0,59^{b}	1,92 ± 0,10^{b}	82,22 ± 2,22^{a}	
1,0	7,22 ± 0,67^{b}	1,57 ± 0,09^{b}	93,33 ± 3,85^{a}	
3,0	6,32 ± 0,42^{b}	1,59 ± 0,06^{b}	91,11 ± 2,22^{a}	
5,0	9,35 ± 0,67^{a}	1,88 ± 0,06^{b}	95,56 ± 2,22^{a}	
10	6,70 ± 0,53^{b}	1,69 ± 0,12^{b}	51,11 ± 2,22^{b}	

Farklı konsantrasyonlarda uygulanan PEG-6000 ile kuraklık stresine maruz bırakılan *O. sipyleum* türüne ait *in vitro* kök gelişim parametrelerinin sonuçları Şekil 3'de gösterilmiştir. Varyans analiz sonuçları değerlendiğinde PEG uygulamalarının kök uzunluğu ($F= 7,2973$; $p<0,0001$) ve köklenme oranı ($F= 13,7846$; $p<0,0001$) üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür. Kök uzunluğu bakımından en iyi sonuç %5 PEG (1,6± 0,17) içeren besin ortamında elde edilmiş olup bunu, 1,38±0,19 ile %1 PEG içeren besin ortamı takip etmiştir. Yukarıdaki bulgulara göre, büyüme düzenleyici içermeyen besin ortamında en yüksek köklenme oranı ise 51,11±2,22 ile %5 PEG uygulamasında elde edilmiştir.

Çalışmamızdaki kök uzunluğu ve köklenme oranları incelendiğinde, farklı PEG dozlarında köklerin verdiği tepkinin değiştiği görülmektedir. En yüksek kök uzunluğu ve köklenme oranı %5 PEG uygulamasında tespit edilmiştir. Çalışmamızın aksine Chachar vd. (2016), Jaafar vd. (2021) ve Tsago Andergie ve Takele (2018) yaptıkları çalışmada artan PEG dozlarıyla kök uzunluğunun azaldığını rapor etmiştir. Ayrıca, Nadir vd. (2019), PEG'in *Indigofera* tohumları üzerindeki etkilerini incelemiş ve PEG ile işlem görmemiş tohumların, 10, 20, 30 ve 40 g/L PEG ile işlem görenlere kıyasla daha uzun köklere sahip olduğunu bildirmiştir. Babu, Patıl ve Pawar (2014) ise yaptıkları çalışmada kök uzunluğunun %10 PEG konsantrasyonuna kadar

arttığını, ancak bundan sonra azaldığını rapor etmişlerdir. Bu durumda artan kök uzunluğunun, su stresi altında bitkinin daha fazla suyu daha derin yüzeylerden emebilmesine yardımcı olmak için fotosentez ürünlerini sürgünlerden ziyade kök büyümesine yönlendirmesiyle ilişkilendirmişlerdir.

Şekil 3. Farklı konsantrasyonlarda peg uygulamasının *Origanum sipyleum*'un *in vitro* kök gelişim parametreleri üzerine etkileri. Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. Tukey HSD; $p < 0.05$.

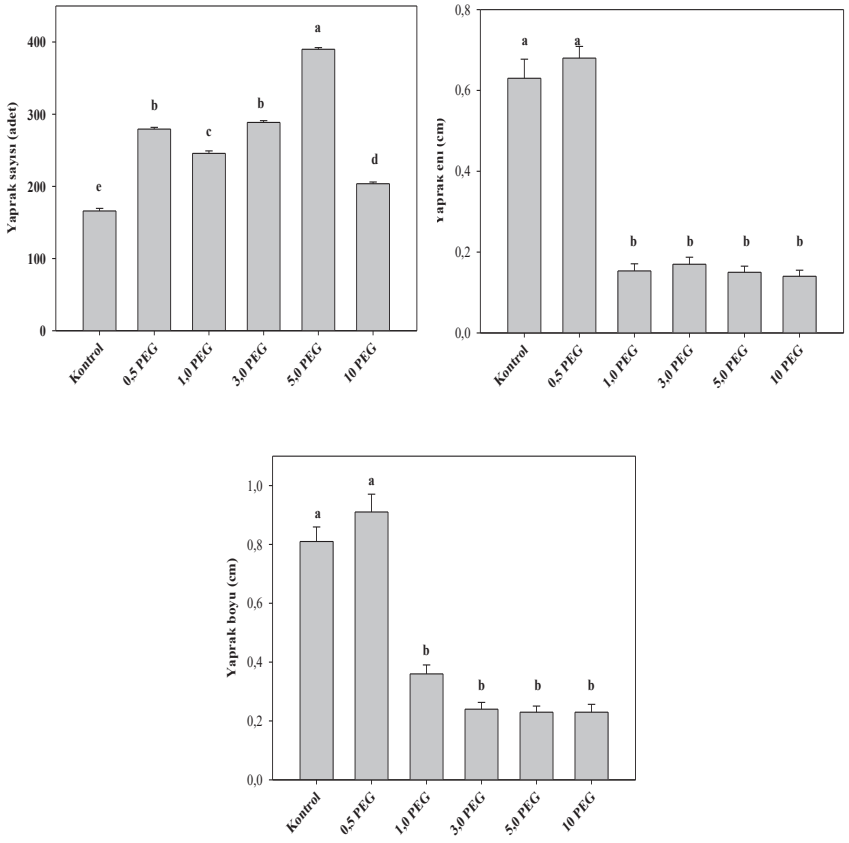
PEG Konsantrasyonları (%)	Kök uzunluğu (mm)	Köklenme oranı (%)
Kontrol	$0,61 \pm 0,14^{b*}$	$44,44 \pm 2,22^{ab}$
0,5	$0,55 \pm 0,13^{b}$	$33,33 \pm 3,85^{bc}$
1,0	$1,38 \pm 0,19^{a}$	$46,67 \pm 3,85^{ab}$
3,0	$0,55 \pm 0,17^{ab}$	$22,22 \pm 2,22^{c}$
5,0	$1,63 \pm 0,17^{a}$	$51,11 \pm 2,22^{a}$
10	$1,06 \pm 0,18^{ab}$	$24,44 \pm 4,44^{c}$

Farklı konsantrasyonlarda uygulanan PEG-6000 ile kuraklık stresine maruz bırakılan *O. sipyleum* türüne ait *in vitro* yaprak gelişim parametrelerinin sonuçları Şekil 4'de gösterilmiştir. Varyans analiz sonuçları değerlendiğinde PEG uygulamalarının yaprak sayısı ($F= 776,8000$; $p<0,0001$) üzerine etkilerinin istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür. Yaprak sayısı bakımından en iyi sonuç %5 PEG (390±2,31) içeren besin ortamında elde edilmiş olup bunu, en düşük yaprak sayısı 166±3,46 adet ile kontrol uygulamasında elde edilmiştir. PEG uygulamalarının farklı konsantrasyonlarının kontrole göre *O. sipyleum*'un yaprak sayısını istatistiki olarak önemli oranda arttırdığı tespit edilmiştir. Varyans analiz sonuçları değerlendiğinde PEG uygulamalarının yaprak eni ($F= 97,6563$; $p<0,0001$) üzerine etkilerinin istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür. Uygulanan farklı PEG konsantrasyonları ile bitki yaprak eni arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. PEG konsantrasyonları ile bitki eni arasındaki ilişkiye baktığımızda, en yüksek yaprak eni sırasıyla 0,68±0,03 cm ile %0,5

PEG ve 0,63±0,05 cm ile kontrol uygulamasında elde edilmiştir. Bunun aksine 1,0; 3,0; 5,0 ve 10 PEG uygulamalarının *O. sipyleum* yaprak enini düşürdüğü görülmüş olup bu dört konsantrasyon arasında istatistiki olarak önemli fark görülmemektedir. PEG uygulamalarının yaprak boyu ($F= 67,2092$; $p<0,0001$) üzerine etkilerinin istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür. Uygulanan farklı PEG konsantrasyonları ile bitki yaprak boyu arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. PEG konsantrasyonları ile bitki boyu arasındaki ilişkiye baktığımızda, en yüksek yaprak boyu sırasıyla, 0,91±0,06 cm ile %0,5 PEG ve 0,81±0,05 cm ile kontrol uygulamasında elde edilmiştir. %1,0; %3,0; %5,0 ve %10,0 PEG konsantrasyonlarının *O. sipyleum* yaprak boyunu düşürerek bitki yaprak boy uzaması üzerinde olumsuz etki meydana getirdiği tespit edilmiştir. Yaptığımız uygulamada yaprak sayısında tüm PEG dozlarında kontrole göre bir artış olduğu tespit edilmiştir. Aynı bulgular Ahmad vd. (2020) tarafından da *Stevia* bitkisinde bildirilmiştir. Bat vd.'nin (2020) ekinezya bitkisinde yaptıkları kuraklık simülasyonunda %10 PEG dozunda yaprak alanının kontrole göre arttığı ve sonrasında artan PEG dozuyla düşüşe geçtiğini bildirmişlerdir. Sharma vd.'nin 2022 yılında bazı buğday genotiplerinde yaptıkları kuraklık simülasyonu çalışmasında artan PEG dozlarıyla yaprak alanının azaldığını fakat bir genotipte %5 PEG dozunda yaprak alanında küçük bir artış olduğu ve doz artışıyla yine yaprak alanının azalışa geçtiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu bulgulara paralel olarak en düşük doz olan %0,5 PEG uygulamasında yaprak boyu ve eni kısmen artmış ve yükselen dozlarla azalış göstermiştir.

Farklı konsantrasyonlarda PEG-6000 uygulaması ile kuraklık stresine maruz bırakılan *O. sipyleum*'un *in vitro* yaş ve kuru ağırlık üzerine etkilerine ait sonuçlar Şekil 5'te gösterilmiştir. Varyans analiz sonuçları değerlendiğinde PEG uygulamalarının yaş ağırlık ($F= 109,5536$; $p<0,0001$) üzerine etkilerinin istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür (Şekil 5). Uygulanan farklı PEG konsantrasyonları ile bitki yaş ağırlığı arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. PEG konsantrasyonları ile bitki yaş ağırlığı arasındaki ilişkiye baktığımızda, en yüksek yaş ağırlık sırasıyla %5 PEG (5,63±0,14 g) ile %1 PEG (5,00±0,11 g) uygulamalarında elde edilmiştir. PEG uygulamalarının aksine, kontrol uygulamasında en düşük yaş ağırlık elde edilmiştir. Kuru ağırlık ($F= 200,5133$; $p<0,0001$) üzerine etkilerin istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür. Uygulanan farklı PEG konsantrasyonları ile bitki kuru ağırlığı arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. PEG konsantrasyonları ile bitki kuru ağırlığı arasındaki ilişkiye baktığımızda, en yüksek kuru ağırlık

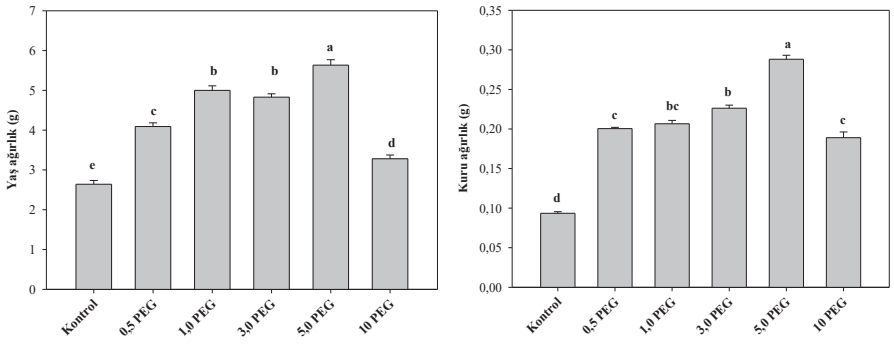
sırasıyla %5 PEG uygulamasında elde edilmiş olup, bunu %3 ve %1 PEG uygulamaları takip etmiştir. Yukarıdaki bulgulara göre PEG uygulamalarının aksi



Şekil 4. Farklı konsantrasyonlarda PEG uygulamasının *Origanum sipyleum*'un *in vitro* yaprak sayısı, yaprak eni ve yaprak boyu üzerine etkileri. Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. Tukey HSD; $p < 0.05$.

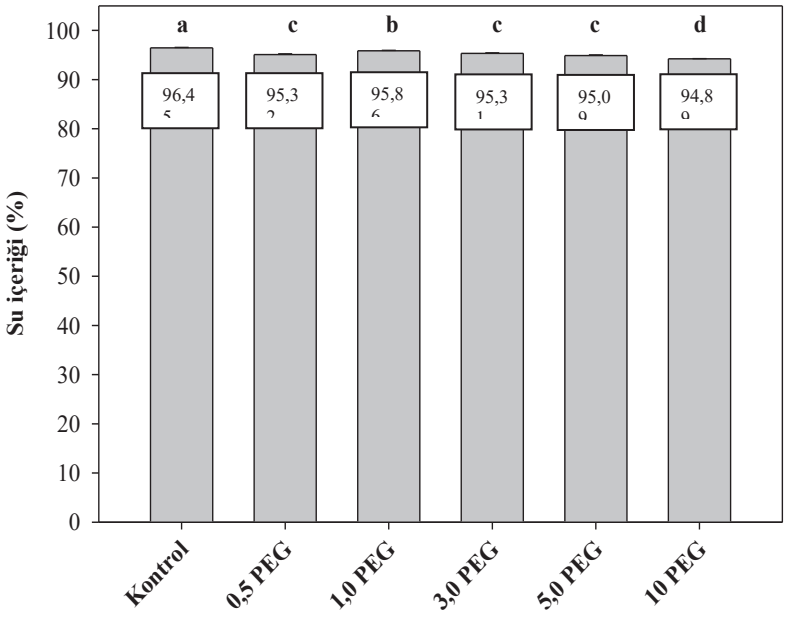
Çalışmamız bulgularında bitki yaş ve kuru ağırlıkları incelendiğinde, kontrol grubuna göre yaş ağırlıkların %5,0 PEG dozuna kadar kademeli olarak arttığı ve %10,0 PEG dozuyla düşüşe geçtiği görülmektedir. Bulgulara paralel olarak Gökçay'ın (2012) mercimekte (*Lens culinaris* M.) yaptığı yüksek çalışmada %10 PEG dozuna kadar yaş ağırlığın arttığı ve eşik dozdan sonra

düşüşe geçtiği görülmüştür. Yine Dal (2016) bazı kabak çeşitlerinde yaptığı çalışmada PEG uygulamasının kuru ağırlık artışı üzerinde pozitif etkisini bildirmiştir. Buna karşılık Altıncı ve Cangi (2019), bazı şaraplık üzümlerde yaptıkları çalışmada PEG dozları arttıkça bitkilerin yaş ve kuru ağırlıklarının azaldığını belirtmişlerdir.



Şekil 5. Farklı konsantrasyonlarda PEG uygulamasının *Origanum sipyleum*'un yaş ağırlık ve kuru ağırlık üzerine etkileri. Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. Tukey HSD; $p < 0.05$.

Farklı konsantrasyonlarda PEG-6000 uygulaması ile *in vitro* kuraklık stresine maruz bırakılan bitkideki su içeriği (%)'ne ait bulgular Şekil 6'da verilmiştir. Varyans analiz sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu (F= 50,9960; p<0,0001) belirlenmiştir. Buna göre, kontrol uygulamasının (96,455±0,075) bitki su içeriğini diğer uygulamalara göre daha iyi düzenlediği tespit edilmiştir. PEG uygulamasının tüm konsantrasyonlarının *O. sipyleum*'un su içeriğini (%) düşürerek olumsuz etki meydana getirdiği tespit edilmiştir. Turan ve Samur'un 2024 yılında kolza bitkisinde kuraklık ile ilgili yaptığı araştırmada, PEG uygulanan tüm örneklerde kontrol uygulamasına göre su içeriğinin azaldığını tespit etmişlerdir. Yine Bat vd. (2020) ekinezya bitkisi üzerinde yaptığı PEG denemesinde su içeriği açısından kontrol ile PEG dozları arasında anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da bu bulgulara paralel olarak su içeriğinin PEG dozlarında kontrol uygulamasına göre azaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 6. Farklı konsantrasyonlarda PEG uygulamasının *Origanum sipyleum*'un su içeriği üzerine etkileri. Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. Tukey HSD; $p< 0.05$.

SONUÇ

Bu çalışma, *Origanum sipyleum* L. bitkisinin kuraklık stresine toleransının PEG uygulamalarıyla *in vitro* koşullarda değerlendirilmesini amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, PEG dozlarının belirli bir doza kadar bitki büyüme parametreleri üzerinde olumsuz etkiler yarattığını, ancak %5 PEG dozunun bazı parametrelerde olumlu etkiler de sağlayabileceğini göstermiştir. %5 PEG dozu, sürgün sayısı, yaprak sayısı ve kök uzunluğu gibi parametrelerde kontrol grubuna kıyasla artış gösterirken, daha yüksek dozlarda bu etkiler tersine dönmüştür. Bu durum, bitkilerin düşük seviyeli kuraklık stresine adaptasyon mekanizmalarını devreye sokabildiğini, ancak daha yüksek stres seviyelerinde bu mekanizmaların yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır.

Kuraklık stresinin bitki boyu, yaprak genişliği ve sürgün uzunluğu gibi büyüme parametrelerinde belirgin azalmalar meydana getirdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, literatürde bildirilen ve artan PEG konsantrasyonlarının büyüme üzerindeki inhibe edici etkilerini vurgulayan çalışmalarla uyumludur. Bununla birlikte, %5 PEG konsantrasyonunda bitki boyunda gözlemlenen artış eğilimi, bu dozun bitki büyümesi için kritik bir adaptasyon eşiği olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, kuraklık stresinin bitki fizyolojisi üzerindeki karmaşık etkilerini ve belirli koşullarda stresin büyüme teşvik edici bir uyaran olarak da rol oynayabileceğini göstermektedir.

Bitki yaş ve kuru ağırlıkları incelendiğinde, %5 PEG dozuna kadar artış gözlenirken bundan daha yüksek dozlarda düşüş meydana gelmiştir. Bu bulgu, düşük doz PEG'in osmotik stres koşullarında bitkinin su tutma kapasitesini desteklediğini, ancak yüksek dozların büyüme ve biyokütle oluşumunu sınırladığını göstermektedir. Ayrıca, kök uzunluğu ve köklenme oranlarının %5 PEG dozunda en yüksek değerlere ulaşması, bu dozun bitkinin kuraklık stresi ile mücadelede kök gelişimini desteklediğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma ile *Origanum sipyleum* L. bitkisinin *in vitro* koşullarda kuraklık stresine karşı gösterdiği fizyolojik ve morfolojik tepkilerin PEG konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterdiğini ortaya konulmuştur. Özellikle %5 PEG dozu, bitki performansı açısından optimal bir aralık sunarken, daha yüksek dozlarda büyüme ve gelişme üzerinde baskılayıcı etkiler gözlenmiştir.

Son yıllarda yaşanan iklim değişikliği ve kuraklığın tarımdaki etkisi göz önüne alındığında doku kültürü ve moleküler genetik gibi biyoteknolojik uygulamaların, tarımsal verimliliğin artırılmasında ve ekolojik sistemin sürdürülebilirliğinde önemli bir rol oynayacağı öngörülmektedir. Doku kültürüne dayalı *in vitro* seçim, stres toleranslı bitki geliştirme için uygulanabilir ve ekonomik bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntemle birlikte, stres tolerans genlerinin, metabolik yolakların belirlenmesi gibi moleküler genetik çalışmalar ve saha çalışmaları ile de desteklenmesi, kuraklığın bitkilerdeki etkisini detaylı bir şekilde ortaya koymak açısından önemlidir. *In vitro* kuraklık stresi araştırmalarının artırılması, protokollerin oluşturulması ve tarama dozlarının belirlenmesi, sürdürülebilir tarımın geleceği ve ekolojik

sistemin korunabilmesi için önemli bir temel oluşturacak ve bu alandaki çalışmalara ışık tutacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, "*Origanum sipyleum L. bitkisinin kuraklık stresine toleransının in vitro şartlarda araştırılması*" başlıklı yüksek lisans tezinin bir parçası olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmada kullanılan bitkisel materyal ve ilgili kaynaklara erişim sağlanmasında destek veren Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü yönetimine ve çalışmadaki yardımları için Bitki Doku Kültürü Laboratuvarı personellerine teşekkür ederiz.

LİTERATÜR LİSTESİ

Ahmad, M. A., Javed, R., Adeel, M., Rizwan, M., & Yang, Y. (2020). PEG 6000-stimulated drought stress improves the attributes of in vitro growth, steviol glycosides production, and antioxidant activities in Stevia rebaudiana Bertoni. Plants, 9(11), 1-10.

Akın, B. (2020). Tissue culture techniques of medicinal and aromatic plants: History, cultivation and micropropagation. JSR-A, 45, 253–266.

Altıncı, N. T., & Cangi, R. (2019). Drought tolerance of some wine grape cultivars under in vitro conditions. Journal of Agricultural Faculty of Gaziosmanpaşa University, 36(2), 145–152.

Babu, A. G., Patıl, B. C., & Pawar, K. N. (2014) Evaluation of cotton genotypes for drought olerance using Peg-6000 water stress by slanting glassplate technique. The Bioscan, 9(2), 1419-1424.

Bat, M., Tunçtürk, R. ve Tunçtürk, M. (2020). Ekinezya (Echinacea purpurea L.) bitkisinde kuraklık stresi ve deniz yosunu uygulamalarının bazı fizyolojik parametreler üzerine etkisi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi, 23(1), 99-107.

Bhatia, S., Sharma, K., Dahiya, R., & Bera, T. (2015). Modern applications of plant biotechnology in pharmaceutical sciences (1st ed.). London: Academic Press.

Boissier, Edmond, & Buser, R. (1867). *Flora Orientalis : sive, Enumeratio plantarum in Oriente a Graecia et Aegypto ad Indiae fines hucusque observatarum.* H. Georg. https://www.biodiversitylibrary.org/page/20357819

Bostanbudak, D. ve Acıbuca, V. (2018). Dünya'da ve Türkiye'de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi. Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 33(1), 37–44.

Chachar, Z., Chachar, N. A., Chachar, Q. I., Mujtaba, S. M., Chachar, G. A., & Chachar, S. (2016). Identification of drought-tolerant wheat

genotypes under water deficit conditions. International Journal of Research, 4(2), 206–214.

Chaves, M. M., Maroco, J. P., & Pereira, J. S. (2003). Understanding plant responses to drought: From genes to the whole plant. Functional Plant Biology, 30(3), 239–264.

Clapa, D., & Hârța, M. (2021). Effects of PEG 6000 stress on strawberry (Fragaria × ananassa Duch.) in vitro propagation. Scientific Papers. Series B, Horticulture, LXV(1), 2285–5653.

Dal, Y. (2016). Seçilmiş bazı çerezlik kabak (Cucurbita pepo) genotiplerinin kurağa tolerans düzeyinin belirlenmesi (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Demirezer, L. Ö. (2010, 20 Ekim). Bitkilerin tıpta kullanılması konusundaki sorumluluklarımız. Erişim Adresi: https://archive.org/details/zeytinburnu-belediyesi-kultur-sanat-yayinlari-pdf-arsivi/5%20%E2%80%93%206%20 Haziran%202010%20Bitkilerle%20Tedavi%20Sempozyumu/page/n85/mode/ 2up

Doğan, S., & Çağlar, G. (2023). Chromosome doubling in endemic Iris sari Schott ex Baker with in vitro colchicine treatments. Brazilian Archives of Biology and Technology, 66, 129-137.

Doğan, S., Adanacıoğlu, N. ve Oğur, E. (2022). Endemik mor mercan (Origanum sipyleum L.) bitkisinin in vitro çoğaltımı. Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi, 32(1), 124–132.

Elahi, N. N., Farrukh, N. U. A., Jalaluddin, S., Ahmed, H. M., Saima, S., Mustafa, S., Alahmadi, T. A., Ansari, M. J., Battaglia, M. L., & Danish, S. (2023). Comparing the positive impacts and stress induction by polyethylene glycol (PEG 6000) variable levels on canola (Brassica napus L.) growth, yield, and oil contents. ACS Omega, 8(32), 29046–29059.

George, E. F., Hall, M. A., & De Klerk, G.-J. (2008). Plant propagation by tissue culture Vol. 1. The background (3rd ed.). London: Springer Science & Business Media.

Gökçay, D. (2012). Physiological and biochemical screening of different Turkish lentil (Lens culinaris M.) cultivars under drought stress condition (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Intergovernmental Panel on Climate Change. (2022, 13 August). Climate change 2022: Impacts, adaptation and vulnerability. Retreieved from: https://www.ipcc.ch

Jaafar, K. S., Mohammed, M. A., & Mohammed, S. M. (2021). Screening for drought tolerance in cotton (Gossypium hirsutum L.) using in vitro technique. Journal of Dryland Agriculture, 7(4), 52–59.

JMP. 2005. JMP SAS Statistical Analysis System. Cary, North Carolina, USA

Kumar, A., Singh, D., & Rai, A. K. (2020). Polyethylene glycol (PEG) mediated in vitro drought stress simulation: Applications in crop improvement. Plants, 9(4), 1-17.

Megha, B. R., & Mummigatti, U. V. (2017). Screening of Hirsutum cotton genotypes for drought tolerance under different osmotic potential and field capacities. International Journal of Bio-resource and Stress Management, 8(2), 299–308.

Murashige, T., & Skoog, F. (1962). A revised medium for rapid growth and bioassay with tobacco tissue cultures. Physiologia Plantarum, 15, 473–497.

Nadir, M., Ansyar, I., Khaerani, P. I., & Syamsuddin. (2019). Effect of various polyethylene glycol concentrations on the growth of seedlings of Indigofera zollingeriana. Retrieved from: https://www.researchgate.net/publication/337061299_Effect_of_various_polyethylene_glycol_concentrations_on_the_growth_of_seedlings_of_Indigofera_zollingeriana.

Rai, M. K., Shekhawat, N. S., Harish, R., & Gupta, A. K. (2011). The role of biotechnology in drought tolerance in crop plants. Plant Cell Reports, 30(5), 807–820.

Roy, S., Ghanim, A. M. A., Nunekpeku, W., Islam, R., Rasel, M., & Noor, M. M. A. (2020). Phenotyping of lentil genotypes for drought tolerance using polyethylene glycol. Indian Journal of Natural Sciences, 10(58),18-45.

Sharma, V., Kumar, A., Chaudhary, A., Mishra, A., Rawat, S., Shami, V., & Kaushik, P. (2022). Response of wheat genotypes to drought stress stimulated by PEG. Stresses, 2(1), 26-51.

Tiryaki, T., Yıldırım, F. ve Çelik, C. (2023). Kısıtlı su stresi altında yağ gülü (Rosa x damascena Mill.) fidanlarının morfolojik tepkileri ile toplam klorofil ve fenolik içeriklerinin değişimi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi, 26(4), 778-787.

Tsago Y.C., Andargie M.& Takele A. (2018) In vitro selection of sorghum (Sorghum bicolor (L.) Moench) for polyethylene glycol (PEG) induced drought stress. Plant Science Today, 1(2), 62-68.

Turan, F. ve Samur, S. (2024). Kolza (Brassica napus L.) tohumuna borik asit ve gibberellik asit ön uygulamalarının kuraklık stresine karşı etkisinin incelenmesi. ISPEC Journal of Agricultural Sciences, 8(3), 756-765.

Zhang, H., Khan, A., & Tan, D. K. (2017, 12 July). Rational water and nitrogen management improves root growth, increases yield and maintains water use efficiency of cotton under mulch drip irrigation. Retrieved from: https://www.frontiersin.org/journals/plant-science/articles/10.3389/fpls.2017. 00912/full.

Bölüm 4

BAKTERİYOSİNLER: ANTİMİKROBİYAL ETKİ VE SAĞLIK UYGULAMALARI

Elif YÜRÜMEZ CANPOLAT[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi Elif YÜRÜMEZ CANPOLAT, Niğde Ömer Halisdemir Universitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü, Niğde, Türkiye
ORCID: 0000-0003-1470-1169

Giriş

Antimikrobiyal peptitler, yaşam alemlerinde yaygın olarak bulunan ve konakçı savunmasının eski bir biçimi olan maddelerdir (Koehbach ve Craik, 2019). Bakteriyosinler, bakteriler tarafından üretilen, ribozomal sentezlenen antimikrobiyal peptitlerin bir alt kümesidir ve neredeyse bir asırdır incelenmektedir. Bu süre zarfında, bakteriyosinler binlerce çalışmanın konusu oluşturmuş ve çeşitli peptid aileleri tanımlanmıştır. Bunların çoğu, peptidlerin ve/veya üreticilerinin gıda bozulmasına neden olan organizmaların çoğalmasını kontrol etme ve gıdaları koruma yeteneğini bildirmiştir. Birçok bakteriyosin, laktik asit bakterileri gibi güvenli ve gıda sınıfı fermente türlerin ürünleridir ve nisin gibi bazıları, geçtiğimiz yüzyılda bilinmeyen antimikrobiyal yan ürünlerden karakterize edilmiş, düzenlenmiş ve onaylanmış doğal gıda katkı maddelerine dönüşmüştür. Bakteriyosinler günümüzde gıda koruyucuları olarak başarı elde etmişlerdir, ancak gelecekte bununla sınırlı kalmayacaklardır. Üretim hayvanlarında büyüme teşviki, bitki büyüme teşviki ve mantar, protozoa, viral ve en önemlisi bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için klinik terapötikler gibi çeşitli uygulamalar için de araştırılmaktadır (Vieco-Saiz vd., 2019; Meade vd., 2020; Nazari vd., 2022).

Antimikrobiyal direnç oranlarının artması, mevcut antibiyotiklerin kullanımını tehdit etmektedir ve antibiyotik dirençli mikroorganizmaların 2050 yılına kadar her yıl dünya çapında milyonlarca kişinin ölümüne neden olacağı ve şu anda rutin tıbbi tedaviler olarak kabul edilen tedavileri ciddi şekilde etkileyeceği tahmin edilmektedir. Antibiyotiğe dirençli patojen bakterilerin artışı ve birçok kimyasal koruyucuların yol açtığı istenmeyen yan etkiler, yeni antimikrobiyel ajanların geliştirilmesini giderek daha önemli hale getirmiştir. Enfeksiyon tedavisinde ilaç formülasyonlarında ve gıda katkı maddesi olarak yemlerde koruyucu amaçla kullanılabilme potansiyelleri, bakteriyosinlere yönelik ilgiyi gün geçtikçe artırmaktadır. Çoğu bakteriyosin, antimikrobiyel etkilerini antibiyotikler ve kimyasal koruyuculardan tamamen farklı mekanizmalarla göstermekte, bu nedenle bazı durumlarda bu ajanlarla birlikte tamamlayıcı şekilde değerlendirilmektedir. Ek olarak bakteriyosinler, yönlendirilmiş mutagenezle kolayca modifiye edilebilmekte ve genetiği modifiye edilmiş bakteriyosinler elde edilmektedir. Değiştirilmiş veya geliştirilmiş etki, hedef hücre özgüllüğü, çevre şartları, stabilite veya çözünürlük ile değiştirilmiş bakteriyosinlerin yapısında nasıl sonuçlandığı araştırılmaktadır. Bu araştırmalar, moleküler seviyede biyosentez, hareket

şekli, bakteriyosinlerin etkileri açısından önemli olan yapısal özelliklere nasıl daha detaylı bir bakış açısı verdiğini ve gelişmiş bakteriyosinleri dizayn etme imkanı sağlayabileceğini göstermektedir. Genetik olarak modifiye edilmek istenen bakteriyosinlerin çözünürlükleri ve sıcaklık stabiliteleri yükseltilerek, bazılarının proteolitik ve asit-baz katalizörlüğündeki kimyasal bozulmaya karşı direnci arttırılarak istenen türlere karşı aktiviteleri geliştirilebilmekte ve daha geniş etki spektrumuna sahip bakteriyosinler elde edilebilmektedir (Pag ve Sahl, 2002; Gillor vd., 2005).

Bakteriyosinler

Bakteriyosinler genel olarak ribozomal olarak sentezlenen antimikrobiyal peptid molekülleri olarak tanımlanmıştır ve bunlar enzimatik olarak modifiye edilebilir veya değişmeden kalabilirler (Johnson vd., 2018; Heilbronner vd., 2021). Bunlar çok çeşitli olup bol miktarda bulunur ve farklı bakteri grupları arasında yaygın olarak sentezlenir (Cotter vd., 2013; Fernández-Fernández vd., 2025). Archaea ve bakteri türlerinin %30 ile %99'unun bir veya daha fazla bakteriyosin sentezlediği öne sürülmüştür (Klaenhammer, 1988; Riley, 1998). Tipik olarak, bakteriyosinler, taksonomik olarak ilişkili bakterilere karşı dar bir bakterisidal veya bakteriyostatik aktivite spektrumuna sahiptir, ancak bazen ilişkili olmayan bakterilere karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip olabilirler (Silva vd., 2018; Darbandi vd., 2022). Bu antimikrobiyal peptidlerin biyosentetik mekanizmaları nispeten basittir ve genellikle plazmidler ve transpozonlar gibi aktarılabilir elementlerde kodlanmıştır (And ve Hoover 2003; Fernández-Fernández vd., 2023). Bakteriyosinler, N-terminal lider sekansı barındıran biyolojik olarak inaktif öncü peptitler olarak sentezlenir (Kanmani vd., 2013; Liu vd., 2023). Bu öncü peptitler genellikle lider peptitten ayrılır ve translasyon sonrası modifikasyonlar (PTM'ler) sonrasında hücre dışına taşınır (Riley ve Wertz 2002; Mokoena, 2017; Soltani vd., 2021). Bakteriyosin üreten bakteriler, ürettikleri bakteriyosinler tarafından öldürülmekten kendilerini korumak için mekanizmalar geliştirmiştir. Bu mekanizmalar arasında, bakteriyosinleri hücre içinden dışarıya taşımak için efflux pompaları kullanmak, otoimmünite proteinleri sentezlemek veya bazı durumlarda her iki mekanizmayı da kullanmak yer alır (Bastos vd., 2015; Bountra vd., 2017).

Bakteriyosinlerin Tanımlanması ve Sınıflandırılması

Bakteriyosinlerin ilk kez tanımlanması, Gratia'nın 1925'te *Escherichia coli*'nin bir suşunun diğer bir *E. coli* suşuna karşı ürettiği kolisini tespitiyle başlamıştır. Bakteriyosin ismi Jacob vd. (1953) tarafından yüksek özgüllük içeren antibakteriyel proteinler için genel bir terim olarak kullanılmıştır (And ve Hoover, 2003). Bakteriyosin ve benzeri inhibitör maddeler başta laktobasiller olmak üzere laktokoklar, pediyokoklar, lökonostoklar, basilluslar, stafilokoklar ve bazı *E. coli* suşları tarafından üretilmektedir. Günümüzde tanımlanmış yüzden fazla bakteriyosin olmasına karşın bunların bir çoğunluğu laktik asit bakterilerince üretilmektedir. Gıdalarda kullanımları güvenli olarak kabul edilen (GRAS) mikroorganizma türlerinin başında laktobasiller gelmektedir. Günümüzde araştırmacılar, bakteriyosinlerin sınıflandırılmasında genellikle Klaenhammer'ın yaptığı gruplandırmayı temel almaktadır (Oscariz ve Pisabarro, 2001). 1993 yılında Klaenhammer, bakteriyosinleri dört sınıfa ayırmıştır. Bakteriyosinler, moleküler boyutlar, fiziksel özellikler, üretici organizmalar ve etki mekanizması gibi çeşitli standartlara göre farklı sınıflara ayrılmıştır. Gram-negatif bakteriler tarafından sentezlenen bakteriyosinler ise ayrı bir grup olarak değerlendirilmektedir (Klaenhammer, 1993; Ennahar vd., 2000).

Gram-negatif (-) Bakteriler Tarafından Üretilen Bakteriyosinler

Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinlerin sayısı Gram-pozitif bakterilere oranla çok azdır. Bakteriyosin üretme yeteneklerinin ve çeşitliliklerinin az olması veya üreten organizmaların güvenli olarak (GRAS) sayılmamaları nedeniyle Gram-negatif bakteriler üzerinde yapılan bakteriyosin çalışmaları yaygın değildir. Gram-negatif bakterilerden en fazla bakteriyosin üretim yeteneğine sahip olan grup Enterobacteriacea üyeleridir. Bakteriyosin tarihinde ilk tanımlanan bakteriyosin *E. coli* tarafından üretilen kolisindir. Kolisinin ilginç bir özelliği çoğu zaman spesifik membran reseptörlerine bağlanarak kendisini üreten organizmayı öldürmesidir. Bu grup içindeki bir diğer önemli bakteriyosin mikrosindir. Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinler ısıya oldukça dayanıklı, lantibiyotik grubu içermeyen peptidlerdir. En önemli özellikleri genelde Gram-negatif bakteriler üzerinde etkili olabilmeleridir (Bierbaum, 1999).

Gram-pozitif (+) Bakteriler Tarafından Üretilen Bakteriyosinler

Grup I bakteriyosinler: yapılarında lantiyonin içermeleri nedeniyle lantibiyotikler olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşikler, lantiyonin (Lan) ve metillantiyonin (Me-Lan) gibi post-translasyonel olarak modifiye edilmiş özgün amino asitleri barındırmalarıyla ayırt edilir. Bunun yanı sıra, dehidroalanin ve dehidrobütirin gibi dehidro türevli amino asitlerin varlığı da bu grup bakteriyosinlerin yapısal özellikleri arasında yer almaktadır (Twomey vd., 2002). Grup I bakteriyosinlerin moleküler ağırlıkları 1,9 kDa-4,6 kDa arasındadır. Bu grupta bulunan nisin, laktisin 3147A ve 3147B ile plantarisin C, ısı stabil biyomoleküller olup, asidik pH koşullarında 100 °C'ye kadar stabil kalabilmektedir. Grup I bakteriyosinler, kimyasal özellikleri ve sergiledikleri antimikrobiyel etki mekanizmalarına bağlı olarak IA ve IB olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmaktadır. IA alt grubunda yer alan bakteriyosinler, net pozitif yüklü ve hidrofobik yapıda polipeptitlerdir ve belirgin membran-aktif özellik taşırlar. Bu bileşikler çoğunlukla hedef mikroorganizmanın hücre zarını etkileyerek hücresel fonksiyonların bozulmasına ve sonuçta büyümenin baskılanmasına veya hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu alt grubun en bilinen üyesi nisindir. IB alt grubunda ise genellikle yüksüz ya da negatif yüklü bakteriyosinler bulunur. Bu gruptaki bileşikler globüler peptit yapısına sahiptir ve antimikrobiyel etkilerini belirli bakteriyel enzimleri veya enzim sistemlerini inhibe ederek gösterirler. Bu gruptaki bakteriyosinler, duramisin benzeri yapılarla temsil edilmektedir (Balciunas vd., 2013).

Grup II bakteriyosinler; ribozomal olarak sentezlenen antimikrobiyal peptidlerin büyük ve farklı kategorilerini içerir. Bu bakteriyosinler, peptid zincirinde translasyon sonrası modifikasyonlara sahip olmadığından, lanthionin veya β-lanthionin gibi lantibiyotiklere göre daha basit yapılara sahiptir. Bu sınıf, amfifilik sarmal yapıya sahip küçük termostabil peptidleri içerir. Hedef hücredeki sitoplazmik membran eklemesi, sınıf II'nin yapısal konformasyonundan kaynaklanır. Bu, membranın depolarizasyonuna ve hücre lizisine neden olur. Grup II bakteriyosinler üç alt sınıfa ayrılmaktadır: II-A, II-B ve II-C (Balciunas vd., 2013).

Grup III bakteriyosinler: Bu gruptaki bakteriyosinlerin büyük çoğunluğu laktobasiller tarafından üretilmektedir. Molekül büyüklükleri 30 kDa'dan daha büyük ve ısıya duyarlı bakteriyosinlerdir. Bu grubun en önemli üyeleri helvetisin J ve asidofilindir (De Martinis vd., 2002). Bu gruptaki

bakteriyosinlerin çoğu ısıya duyarlı proteinler olup, ısı stabil olan helvetisin J gibi üyeleri de bulunmaktadır (Klaenhammer, 1993; O'Sullivan vd., 2002a).

Grup IV bakteriyosinler: Bu bakteriyosinlerin biyokimyasal özellikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle karbonhidrat ve lipit yan gruplarının antibakteriyel aktivite üzerindeki etkilerini ortaya koymaya yönelik çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (Chen ve Hoover, 2003).

Üretim Süreçleri, Antimikrobiyal Etkinlikleri ve Stabilitelerini Etkileyen Faktörler

Bakteriyosin üretimi ve aktivitesi besiyerinin bileşimi, gelişme fazı, pH, inkübasyon koşullarına bağlıdır. Bakteriyosin üretimi, genel amaçlı bir besiyerinde uygun pH, sıcaklık gibi çevresel koşulların optimize edilmesi ve tür ya da suşa özgü besin bileşenlerinin ortama eklenmesiyle artırılabilmektedir. Bu düzenlemeler sonucunda mikrobiyal hücre yoğunluğunun yükselmesi, bakteriyosin sentezinin daha yüksek düzeylerde gerçekleşmesini desteklemektedir. Bakterilerin gelişimi için gerekli optimum koşullar, çoğu zaman bakteriyosin üretimi açısından da en uygun olan değerlerdir. Bununla birlikte, bazı bakteriyosinler, gelişme sıcaklığının biraz altında gerçekleştirilen inkübasyonlarda daha yüksek miktarlarda üretilebilmektedir. Optimum sıcaklığın belirgin şekilde altında veya üstünde çalışılması ve inkübasyon süresinin uzatılması, bakteriyosin aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. İnkübasyon süresinin uzamasına bağlı olarak aktivitedeki bu düşüş, ortamın artan asitliği ile birlikte, bakteri tarafından salgılanan ya da lizis sonucu açığa çıkan ekstraselüler ve intraselüler proteazların varlığına atfedilmektedir (Yıldırım ve Johnson, 1998). Gram-pozitif bakterilerce sentezlenen bakteriyosinlerin büyük bir kısmı, bir veya birden fazla proteolitik enzimin etkisiyle inaktive olabilmelerine karşın, ısıl uygulamalara, geniş bir pH aralığına (özellikle asidik koşullara), ayrıca organik çözücüler ve deterjanlara karşı genel olarak yüksek stabilite göstermektedir. (Guo vd., 2025).

Pediococcus acidilactici NRRL B-5627 suşu tarafından sentezlenen pediyosinin, tripsin, papain, subtilisin ve pepsin uygulamaları sonrasında antimikrobiyel aktivitesinin tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, *Lc. lactis* subsp. *lactis* CECT 539 kaynaklı nisin, tripsin, subtilisin ve pepsin ile muamele edildiğinde etkinliğini yitirirken, papain uygulaması

sonucunda aktivitesinde yaklaşık %50 oranında azalma gözlenmiştir (Guerra vd., 2001). *Leuconostoc mesenteroides* E131 suşu için uygun gelişme sıcaklığının 25–30 °C arasında olduğu, buna karşılık bakteriyosin üretiminin en yüksek düzeye 25 °C'de ulaştığı bildirilmektedir. Bu suşta hücresel çoğalma açısından en elverişli pH değeri 6,5 iken, bakteriyosin aktivitesinin maksimum seviyeye pH 5,5 koşullarında çıktığı belirlenmiştir (Drosinos vd., 2006). *Lactococcus* sp. GM005 suşu, optimum gelişme koşulları altında kültüre edildiğinde, kontrolsüz şartlarda elde edilen değerlere kıyasla bakteriyosin üretiminde yaklaşık sekiz katlık bir artış sergilemiştir. (Onda vd., 2003). Birçok laktik asit bakterisinin maksimum bakteriyosin üretiminin gelişimlerinin durgun fazında olduğu kaydedilmiştir. *Listeria monocytogenes*'e karşı olan antimikrobiyal aktiviteleri suşa bağlı olarak farklı pH değerlerinde devam etmiştir (Campos vd., 2006).

Enterococcus faecalis ve *E. faecium* suşlarının bakteriyosinlerinin karakterize edildiği bir çalışmada, enterosin sentezinin erken logaritmik büyüme evresinde başladığı, en yüksek üretim düzeyine ise durgun faza geçiş sırasında ulaşıldığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, *E. faecalis* kökenli bakteriyosinlerin, *E. faecium* tarafından üretilenlere kıyasla daha sınırlı bir inhibitör etki aralığına sahip olduğu ortaya konmuştur. İncelenen tüm *Enterococcus* izolatlarından elde edilen bakteriyosinlerin α-kimotripsin, proteinaz K, tripsin, pepsin ve papain gibi proteolitik enzimlerle muamele sonrası etkinliklerini kaybettikleri; buna karşın katalaz, lipaz ve lizozim uygulamalarından etkilenmedikleri belirlenmiştir. Ayrıca söz konusu bakteriyosinlerin ısıl stabilite gösterdiği ve nötr pH koşullarında maksimum antimikrobiyel aktivite sergilediği bildirilmiştir (Toit vd., 2000). Bununla ilişkili başka bir çalışmada, *E. casseliflavus* ve *E. faecalis* suşları tarafından sentezlenen iki farklı bakteriyosinin, test edilen proteolitik enzimlere duyarlı olduğu; ancak geniş bir pH aralığında ve 4 °C'de altı aylık depolama süresi boyunca aktivitelerini korudukları saptanmıştır. Isı uygulamalarına verilen yanıtlar açısından bakıldığında, *E. faecalis* kaynaklı bakteriyosinin sıcaklığa karşı daha hassas olduğu, *E. casseliflavus* kökenli bakteriyosinin ise otoklavlama sonrasında dahi antimikrobiyel etkisini sürdürdüğü belirlenmiştir (Sabia vd., 2004). *E. faecium* N15 suşu tarafından sentezlenen bakteriyosinin; α-kimotripsin, pepsin, proteinaz K ve tripsin gibi proteolitik enzimlerin yanı sıra α-amilaz uygulamalarına karşı duyarlı olduğu, buna karşın lipaz varlığında stabilitesini koruduğu belirlenmiştir. Isıl stabilite açısından değerlendirildiğinde, söz konusu bakteriyosinin 100 °C'de iki saatlik

ısı uygulamasına direnç gösterdiği; ancak 121 °C'de 15 dakika süren otoklavlama işlemi sonrasında antimikrobiyel aktivitesinin tamamen ortadan kalktığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu bakteriyosinin geniş bir pH aralığında etkinliğini sürdürebildiği ifade edilmiştir (Losteinkit vd., 2001).

Bakteriyosinlerin Fonksiyonel Özellikleri ve Mekanizmaları

Patojenik mikroorganizmalar insan sağlığı için büyük bir tehdit oluşturur ve hatta insan hayatını tehlikeye atabilir. Önümüzdeki yıllarda, çoklu ilaç dirençli (MDR) bakterilerin ortaya çıkması nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlardan milyonlarca insanın öleceği tahmin edilmektedir (Shankar, 2016). Antibiyotiklerin patojenik enfeksiyonlarla mücadelede önemli katkısına rağmen, antibiyotiklerin yaygın ve gereksiz kullanımı, süper bakterilerin ortaya çıkması gibi bazı ciddi olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (Nadeem vd., 2020). Çoklu dirençli patojenleri inhibe etmek ve antibiyotik direncinin yayılmasını sınırlamak için yeni bileşiklere acil olarak ihtiyaç vardır. Bakteriyosinler, ribozomal olarak sentezlenen antimikrobiyal peptidlerdir. Bazı bakteriyosinler, biyolojik aktivitelerini gerçekleştirmek için posttranslasyonel modifiye enzim sistemi tarafından modifiye edilmeli ve özel bir taşıma sistemi ile hücre dışına taşınmalıdır (örneğin, lantibiyotikler) (McAuliffe vd., 2001). Antibiyotiklerin aksine, bakteriyosinler Lipid-II'nin pirofosfat kısmına bağlanır, bakteriyosinlere karşı direnç geliştirmesini önler. Bakteriyosinler veya bakteriyosin- antibiyotik kombinasyonu ile patojenik enfeksiyonların tedavisi, antibiyotiklerin aşırı kullanımını azaltabilir, böylece antibiyotik direncinin yayılmasını azaltabilir (Kers vd., 2018). Ayrıca, antibiyotiklere dirençli bazı suşlar antimikrobiyal peptidlere karşı daha yüksek duyarlılığa sahip gibi görünmektedir (Lázár vd., 2018).

Dicks vd. (2018), bakteriyosinlerin antimikrobiyal aktivite mekanizmasının antibiyotiklerden tamamen farklı olduğunu belirtmiştir. Bu durum, bakteriyosinlerin "yeni nesil enfeksiyon savaşçıları" olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bazı bakteriyosinler, patojenik mikroorganizmalara karşı inhibe edici aktivite gösterir ve patojenik mikroorganizmaların insan vücudundaki enfeksiyonlarını etkili bir şekilde inhibe edebilir. Bu, bakteriyosinlerin patojenik mikrobiyal enfeksiyonların tedavisi için etkili bir alternatif olduğunu göstermektedir. Birçok bakteriyosin (örneğin, lanthipeptitler) patojenlere karşı inhibe edici aktivite gösterir.

Ayrıca, bazı bakteriyosinlerin virüsler ve parazitler üzerinde inhibe edici etkileri olduğu da gösterilmiştir.

Bakteriyel Enfeksiyonları Engelleme

Birçok bakteriyosin, *Mycobacterium tuberculosis* dahil olmak üzere bazı antibiyotik dirençli Gram pozitif (+) bakteriler, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *L. monocytogenes*, vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), *Clostridium difficile* ve *E. coli* ve *Salmonella enterica* dahil olmak üzere Gram negatif (-) bakteriler de dahil olmak üzere kritik patojenik bakterilere karşı tipik olarak antibakteriyel aktivite gösterir. Bakteriyosinler, lipid II ile kompleks oluşturarak ve hücre zarında gözenek oluşturarak bakteri hücre duvarı biyosentezini inhibe ederek, bakteri popülasyonunun sinyal molekülü olarak algılamasını bozarak, ATP'ye bağımlı proteazı hedef alarak veya 23S rRNA üzerindeki bir bölgeye bağlanarak antimikrobiyal etkilerini gösterirler ve uzama faktörüne bağlı reaksiyonları inhibe ederler. *L. lactis* tarafından üretilen nisin, en çok araştırılan ve geliştirilen bakteriyosin olup 1928 yılında keşfedildiğinden beri, çok çeşitli patojenik mikroorganizmaların büyümesini önemli ölçüde engelleyen güvenli, doğal bir gıda biyokoruyucu olarak onlarca yıldır kullanılmaktadır (Severina vd., 1998). Örneğin, nisin, pnömoni, menenjit ve sepsis gibi hastalıklara neden olabilen *Streptococcus pneumonia*'nın büyümesini engelleyebilir. Ayrıca, nisin birçok patojenik bakteri üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir ve bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları hafifletir, örneğin *S. aureus*'un neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları ve farelerde VRE'nin neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonlar (De Kwaadsteniet vd., 2009). Ayrıca, patojenik bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili birçok hastalık, bakteriyosin müdahaleleriyle tedavi edilebilir. *M. tuberculosis*, dünya nüfusunun dörtte birini etkileyen tüberküloza neden olan patojendir. Bazı bakteriyosinlerin *in vitro* olarak *M. tuberculosis*'i inhibe ettiği bildirilmiştir. Örneğin, siklik bir bakteriyosin olan griselimycin, *in vivo* olarak tüberküloz ile enfekte olmuş fareleri tedavi etmede etkilidir (Kling vs., 2015). *S. aureus* enfeksiyonları mastit ve bakteriyemi gibi hastalıklara yol açabilir. Laterosporulin 10, mikrobisporisin, NVB333 ve mersasidin, *S. aureus*'u *in vitro* ve/veya *in vivo* olarak inhibe edebilir ve böylece *S. aureus* enfeksiyonunun solunum yolu, ayak, karın boşluğu ve burun boşluğunu tedavi edebilir (Fernández vd., 2008). *L. monocytogenes*, listeriyozun patojenidir. Esas olarak gıdayı vektör olarak kullanır ve en ölümcül gıda kaynaklı patojenlerden biridir, enfekte olanların %20 ila

%30'unun ölümüne neden olur (Ramaswamy vd., 2007). Ayrıca, bağırsak bariyerini geçerek kana ve bağırsak dışı organlara ulaşma yeteneğine de sahiptir. Bazı çalışmalar, pediocin PA-1, lactocin AL705 ve enterocin CRL35 gibi belirli bakteriyosinlerin *L. monocytogenes*'in büyümesini inhibe ettiğini ve ayrıca bağırsak bariyerinden geçiş sayısını azalttığını bildirmiştir (Salvucci vd., 2012).

E. coli ve *Salmonella* enfeksiyonları genellikle ishal ve bağırsak iltihabına neden olur ve bağırsak florasının bozulmasına ve bağırsak bariyerinin tahrip olmasına yol açar. Bağırsak bariyerini geçerek kana ulaşır ve diğer ekstraintestinal organlara ulaşarak enfeksiyon semptomlarının ağırlaşmasına neden olur. Bazı çalışmalar, bakteriyosinlerin (örneğin, mikrosin ve kolisin) *in vitro* olarak *E. coli* ve *Salmonella* üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu ve enfekte farelerde *E. coli* (örneğin, O157: H7) ve *Salmonella* sayısını etkili bir şekilde azaltarak bu patojenlerin neden olduğu olumsuz etkileri iyileştirdiğini göstermiştir (Micenková vd., 2019). Ayrıca, bazı bakteriyosinler (örneğin, subtilosin ve gassericin E) bakteriyel vajinal hastalıklara neden olabilen patojenler (örneğin, *Gardnerella vaginalis*) üzerinde önemli bir inhibe edici etkiye sahiptir (Maldonado-Barragán vd., 2016). Bazı çalışmalar bakteriyosinin tek başına veya antibiyotiklerle kombinasyon halinde antibakteriyel spektrumu genişletmekle kalmayıp (antibiyotik dirençli bakterilere karşı bile etkili olmakla birlikte) MIC değerini de önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Fernández vd., 2008; Ellis vd., 2019). Örneğin, Singh vd. (2013), nisin-seftriakson ve nisin-sefotaksim kombinasyonlarının, tek başına ilaçlarla tedavi edilenlere göre *S. enterica* serovar *typhimurium*'a karşı oldukça sinerjik olduğunu, özellikle daha düşük MIC değeri ve daha az organ hücresi yükü ile ortaya çıktığını bildirmiştir. Bu, bakteriyosinlerin antibiyotik direncinin yayılmasını azaltmanın etkili bir yolu olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

Virüs Enfeksiyonlarını Engelleme

Viral enfeksiyonlar bağışıklık sistemine saldırıp onu yok ederek kötü huylu tümörlerin oluşumuna yol açabilir. Viral enfeksiyonlar için mevcut tedaviler çoğunlukla virüsün replikasyonunu engelleyen DNA polimeraz aktivitesi inhibitörleri gibi kimyasal ilaçlardır (Razonable, 2011). Ancak virüs mutasyona eğilimlidir ve bu ilaçlara kolayca direnç geliştirebilir. Bu nedenle, yeni antiviral ilaç arayışı kaçınılmazdır. Bazı bakteriyosinlerin çeşitli virüslere

karşı antiviral aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Herpes simpleks virüsü tip 1 ve 2 (HSV-1 ve HSV-2), genital ülserasyonlar, kornea körlüğü ve ensefalit gibi ciddi klinik durumlara neden olabilen insan viral patojenleridir ve dünya çapında 530 milyondan fazla insan HSV-2 ile enfektedir (Chentoufi ve BenMohamed, 2012). Çalışmalar, çeşitli bakteriyosinlerin HSV'ye karşı inhibitör etkiler gösterdiğini bildirmiştir. Örneğin, subtilosin, antiviral veya virüsidal etkiler göstermek için viral replikasyon döngüsünün geç aşamalarında viral glikoproteinlerin hücre içi taşınmasını hedefler (Quintana vd., 2014). Benzer şekilde, enterosin CRL35, virüs çoğalmasının geç aşamalarını etkiler ve labirenthopeptin A1, glikoproteinleri hedef alarak antiviral etki gösterir (Férir vd., 2014). Ek olarak, bakteriyosinlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), zika virüsü ve dang virüsü gibi çeşitli diğer virüslere karşı antiviral veya virüs öldürücü etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Quintana vd., 2014). Antibakteriyel ajanlar olmalarına kıyasla, bakteriyosinler antiviral ajanlar olarak çok daha az çalışılmıştır ve ilgili bakteriyosinlerin mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Parazit Enfeksiyonlarını Engelleme

İnsanlarda 342 tür helmint paraziti ve 70 tür protozoa paraziti bulunmaktadır (Cox, 2002). Parazit ve konakçı arasındaki ilişki karmaşıktır, çünkü konakçının sağlığını destekleyebileceği gibi hastalık nedeni de olabilir (Olano vd., 2011). *Plasmodium*, *Trypanosoma* ve *Entamoeba* gibi protozoalar insanlarda ciddi hastalıklara (örneğin sıtma, uyku hastalığı ve amip dizanteri) neden olabilir (Esch ve Petersen, 2013). Bazı bakteriyosinlerin bazı parazitler üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu ve parazitlerin neden olduğu hastalıkları hafifletebileceği bildirilmiştir. Örneğin, AS-48, *E. faecalis* tarafından sentezlenen baştan sona siklize bir peptittir. Birçok G(+) bakteri ve birkaç G(-) bakteri üzerinde bakterisidal etkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda mitokondriyal membran depolarizasyonu ve reaktif oksijen türleri üretimi yoluyla *Trypanosoma cruze* sayısını etkili bir şekilde azaltarak Chagas hastalığının semptomlarını iyileştirir (Martín-Escolano vd., 2020). AdDLP, G (-) negatif bakteri *Anaeromyxobacter dehalogenans*'ta tanımlanan ilk bakteriyel defensin benzeri peptittir. 10μM AdDLP, memeli kırmızı kan hücrelerine zarar vermeden *Plasmodium falciparum*'un %100'ünü öldürebilir (Gao vd., 2009). Parazitleri inhibe eden bakteriyosinler hakkındaki

araştırmalar hala sınırlı olsa da, bakteriyosinler parazit enfeksiyonuyla mücadele için etkili bir ilaç olma potansiyeline sahiptir.

Antikanser Aktivitesi

Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasının yayılması sonucu ortaya çıkan en ciddi, yaşamı tehdit eden ve tedavisi zor hastalıklar arasında yer almaktadır. Dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve küresel ölçekte en önemli ölüm nedenidir (Ren vd., 2020). Geleneksel kanser tedavilerinin, özellikle kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin kullanımı, genellikle daha yıkıcı yan etkilere neden olmakta ve kanserle ilişkili morbidite ve mortalite vakalarının artmasını engelleyememektedir (Naveen ve Kalaivani 2018; Meade vd., 2020). Kanser tedavisinde, ciddi yan etkilere yol açmayan, yenilikçi, güvenli ve sürdürülebilir yöntemlerin kullanımını da kapsayan farklı yaklaşımlar kaçınılmaz hale gelmiştir. Kanser hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engellemek, kanseri önlemek ve tedavi etmek için etkili bir önlemdir. Son yıllarda, peptidin antikanser etkisi üzerine yapılan araştırmalar giderek dikkatlerin odağı haline gelmiştir. Probiyotiklerin ve bakteriyosinlerinin antikanser aktiviteleri, son zamanlarda araştırmacılar tarafından *in vitro* ve *in vivo* modeller kullanılarak araştırılmış ve bakteriyosinlerin kanser hücrelerini hedeflemede umut verici ajanlar olduğu kanıtlanmıştır. Birkaç bakteriyosin, bazı kanser hücrelerini öldürme ve istilalarını engelleme gibi çeşitli derecelerde antikanser aktiviteleri göstermiştir (Kaur ve Kaur, 2015). Kanserli ve sağlıklı hücrelerin zarları arasındaki farklar nedeniyle, bakteriyosinler kanser hücrelerini tanımlayabilir ve seçici olarak yok edebilir (Meade vd., 2020). Kanser hücrelerinin negatif yüklü hücre zarları, (pozitif yüklü) bakteriyosinlerin varlığında elektrostatik etkileşimleri tetikler (Baindara vd., 2018; Ananou vd., 2020). Bakteriyosinlerin kanser hücrelerine karşı inhibe edici etkisi, esas olarak membran geçirgenliğine dayanır ve bu da büyük ölçüde bakteriyosinlerin amfifilik ve katyonik yapısından kaynaklanır (Perez vd., 2018).

Nisin, çok çeşitli kanser hücrelerinin (örneğin, HNSCC, SW480, LS180, HT29, Caco2, SW1088, A375 ve IMR-32) apoptozunu birden fazla mekanizma aracılığıyla indükleyebilir (Norouzi vd., 2018; Prince vd., 2019). Farklı nisin konsantrasyonlarıyla tedaviden sonra, kanser hücrelerinin apoptoz indeksi artmış, hücre döngüsü durmuş ve çoğalma ve göçle ilgili genlerin ekspresyonu baskılanmıştır. Ayrıca, nisin hücre zarı hasarına neden

olmuş, laktat dehidrogenaz (LDH) salınımını teşvik etmiş, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimini artırmış ve mitokondriyal solunumu ve glikolitik metabolizmayı inhibe etmiştir. Ek olarak, nisin, antikanser ilaçlarıyla birlikte kullanılarak *in vivo* antikanser etkilerini önemli ölçüde artırabilir. Preet vd. (2015), nisinin bir yardımcı madde olarak, histopatolojik özellikleri iyileştirerek, tümörün hücre apoptozunu destekleyerek ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerini artırarak, doksorubisinin DMBA kaynaklı cilt karsinogenezisine karşı etkilerini artırabileceğini ve böylece tümörün ortalama yükünü ve hacmini azaltabileceğini bildirmiştir. *P. acidilactici* MTCC 5101'den elde edilen Pediocin CP2'nin, hücre bölünmesini ve DNA sentezini etkileyebildiği ve seçici sitotoksisite olmaksızın birden fazla kanser hücresinin (MCF-7, HepG2 ve HeLa) programlanmış hücre ölümünü indükleyebildiği bildirilmiştir (Kumar vd., 2012). Bu nedenle, birçok bakteriyosinin kanser gelişiminin bazı yönlerine müdahale ederek antitümör ajan olarak kullanılma potansiyeli vardır. Ayrıca, antitümör ilaç olarak geliştirilmeleri için önemli bir potansiyele sahiptirler.

Bakteriyosinlerin İnsan Sağlığında Uygulama Olanakları

Bakteriyosinler, temel bir polipeptit madde sınıfıdır. Patojenik bakteri kolonizasyonunu azaltmak, bağırsak bariyerini iyileştirmek ve bağırsak iltihabını hafifletmek gibi bağırsak sağlığını iyileştirmede rol oynadıkları bildirilmektedir. Ayrıca, bakteriyosinlerin ilaç direncine neden olması kolay değildir ve komensal flora üzerinde çok az etkisi vardır. Örneğin, *B. thuringiensis* DPC 6431 tarafından üretilen ve *C. difficile*'ye karşı aktiviteye sahip, translasyon sonrası modifiye edilmiş bir bakteriyosin olan thuricin CD, *C. difficile* ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde hedefli bir tedavi potansiyeline sahiptir ve aynı zamanda kommensal flora üzerindeki yan etkiyi de azaltır (Rea vd., 2010). Bazı bakteriyosinler, sindirim sisteminde proteazlar tarafından bozunmayı önlemek için kararlı s yapılarına sahiptir (Yu vd., 2020); ancak çoğu bakteriyosin, oral yoldan uygulandığında proteazlar tarafından bozunmaya duyarlıdır ve bu da antimikrobiyal aktivite kaybına yol açar. Sonuç olarak, bakteriyosinlerin yalnızca küçük bir kısmı intraperitoneal enjeksiyon, burundan besleme veya cilde uygulama yoluyla *in vivo* test edilmiştir. Bu nedenle, bağırsaklara ulaştıklarında bozunmamalarını sağlamak için etkili uygulama yöntemleri gereklidir.

Nanopartiküller (yani metal nanopartiküller, organik nanopartiküller, nanoküreler ve nanofiberler), probiyotikler ve jeller bakteriyosin iletim sistemleri olarak kullanılabilir. Örneğin, nisin nanopartikülleri, tek başına nisine kıyasla sürekli salınım etkisine sahiptir ve tekrarlayan vajinal kandidiyazis tedavisinin etki süresini uzatır (de Abreu vd., 2016) ve yavaş salınım, etki süresinin uzamasına katkıda bulunur. Ayrıca, bazı iletim yöntemleri bakteriyosinlerin aktivitesini artırır. Örneğin, enterosin ve nanogümüş ile sentezlenen enterosin kaplı gümüş nanopartiküller (EnSNP'ler), tek başına enterosin ile karşılaştırıldığında, birden fazla gıda kaynaklı patojenine (*E. coli* ATCC 25922, *B. cereus*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *M. luteus*, *P. acidilactici* LB42, *S. flexneri* ve *S. aureus*) karşı daha güçlü antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Sharma vd., 2012). Bu iletim sistemlerinin proteaz bozunma sorununu çözmede etkisi hala azdır. Birçok probiyotiğin gastrointestinal ortama tolerans gösterdiği ve bağırsakta başarılı bir şekilde kolonize olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, bakteriyosin üreten probiyotikler, bakteriyosinleri faydalı etkileri için bağırsak yoluna taşıyan araçlar olarak görev yaparlar. Malvisi vd. (2016), nisin üreten suşların, mastitise neden olan bakterilere karşı nisin üretmeyen suşlara göre daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bulmuştur. Bakteriyosin üretimi, probiyotik bakterilerin kolonizasyonunu teşvik ederek ekolojik nişleri işgal etmelerini kolaylaştırır ve patojenik bakterilerin kolonizasyonunu azaltır. Bu nedenle, bakteriyosin üreten suşlar, bakteriyosinlerin gastrointestinal araştırmalarda kolonize olmasına ve işlev görmesine yardımcı olmak için taşıyıcı olarak kullanılabilir.

Genetik Mühendisliği ile Bakteriyosin Üretimi ve Aktivitesinin Artırılması: Orijinal suşlarda bakteriyosin üretimi genellikle düşüktür ve bazı bakteriyosinler plazmidler tarafından kodlanır ve stabil verimlerle üretilmezler. Bakteriyosin veriminin artırılması, bakteriyosinlerin araştırılması ve uygulanması açısından büyük önem taşımaktadır. Genetik mühendisliği ile bakteriyosin üretimini artırmak için Ni vd. (2017), *L. lactis* LS01'de nisA, nisRK ve nisFEG genlerini ifade edilmesini artırarak nisin üretimini daha da artırmak amacıyla güçlü konstitütif promotör p32 ile mekik ifade vektörü pMG36e'yi kullanmışlardır. Kong ve Lu (2014), *L. lactis* K29 nisin üreten bakteriden 14,5 kb'lik tam nisin gen kümesini elde etmiş, bunu pCCAMβ1 plazmidi ile *L. lactis* MG1363'e aktarmış ve çekirdek peptit geni nisA'yı aşırı eksprese ederek nisin verimini artırmıştır. Bakteriyosin aktivitesini artırmak için Zhou vd. (2016), apidaecin 1b'nin 16 kuyruğunu

(PRPPHPRL) nisine bağlamış ve nisinin *E. coli* CECT101'e karşı aktivitesini iki kattan fazla artırmıştır.

Sağlıklı İnsan Mikrobiyotası İçin Gerekli Olan Dar Spektrumlu Antimikrobiyaller: İnsan mikrobiyotası, çeşitli bakteri topluluklarından oluşur ve mikrobiyal bileşim ve bolluk değişimleri çeşitli insan hastalıklarıyla ilişkilidir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğini önemli ölçüde azaltabilir ve birçok yan etkiye neden olabilir. Örneğin, antibiyotik kaynaklı ishal, antibiyotik kullanımından sonra gastrointestinal sistemdeki "iyi ve kötü bakteri" dengesi bozulduğunda ortaya çıkar. Birçok bakteriyosin, geniş spektrumlu aktiviteye sahip antibiyotiklere kıyasla nispeten daha dar bir spektruma sahiptir ve daha az spesifik bakteriyi hedef alır. Bakteriyosinler genellikle yakın akraba bakterileri inhibe ettiğinden, patojenler tarafından üretilen bazı bakteriyosinler, ilgili patojenik bakterilere karşı spesifik antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Örneğin, *S. suis*'ten elde edilen lantibiyotik suisin, insanlarda sepsis oluşturabilen *S. gordonii*'ye karşı inhibitör etkiye sahiptir (Wang vd., 2014). K. *pneumonia*'nın klinik izolatlarından elde edilen Klebosin, Enterobacteriaceae'den patojenik türlere karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Khalaf ve Hussein, 2018). Ek olarak, bakteriyosinler dar spektrumları nedeniyle normal mikrobiyal flora üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir. Modifiye edilmiş diffosinler, farelerde oral uygulama yoluyla bağırsak florasını enfekte etmeden *C. difficile*'nin bağırsakta yerleşmesini tamamen engellemiştir. Benzer şekilde, B. *thuringiensis* DPC 6431 tarafından üretilen thurisin CD, *C. difficile*'yi ortadan kaldırmış ve bağırsaktaki normal cinsler üzerinde çok az etkiye sahip olmuştur (Rea vd., 2010). Bir ishal modelinde Microcin J25 müdahalesi, bağırsak mikrobiyolojisini iyileştirirken patojenik *E. coli* kolonizasyonunu azaltır (Yu vd., 2017). Bu nedenle, bakteriyosinler insanlarda enfeksiyonla ilişkili hastalıkların tedavisinde dar spektrumlu bir bakteri inhibitörü olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Pratikte, bazı bakteriyosinlerin güvenliği, üreten bakterilerin patojenik olması nedeniyle endişe vericidir. Bu nedenle, bu bakteriyosinler için, üreten suşlar yerine saflaştırılmış bakteriyosinler veya bakteriyosini eksprese eden heterojen probiyotik bakterilerin kullanılması uygundur. Kaynağın probiyotik veya patojenik olmasına bakılmaksızın, pratik uygulamadan önce bakteriyosinlerin *in vitro* ve *in vivo* olarak kapsamlı bir güvenlik değerlendirmesinin yapılması gerekmdektedir.

Sonuç

Gıda endüstrisi, tarım ve veterinerlik alanlarında uygulanan bakteriyosinler hakkında bol miktarda bilgi mevcuttur. Ancak, insan sağlığıyla ilgili *in vitro* ve *in vivo* veriler sınırlıdır. Bazı bakteriyosinlerin proteaza duyarlılığı nedeniyle, bakteriyosinlerin aktivitesi üzerine yapılan birçok çalışma *in vitro* deneylerle sınırlıdır ve hayvan modellerinde derinlemesine incelenmemiştir. Bazı translasyon sonrası modifiye edilmiş bakteriyosinler sindirim sisteminde daha yüksek stabilite gösterirken, *in vivo* ortamdaki etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Bakteriyosin iletim sistemi, sindirim sisteminde bakteriyosinin bozunmasını çözmek için önemli bir yol olabilir. Ayrıca, biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak giderek daha fazla bakteriyosin biyosentez kümesi öngörülmektedir; ancak bakteriyosin üreten suşu elde etmek kolay değildir. Genetik olarak modifiye edilmiş bakteriyosinlerin yapıları ve analizleri bakteriyosinlerin biyosentezi, hareket şekilleri ve etkenlikleri ile ilgili önemli olan yapısal bileşenlere moleküler seviyede detaylı bir bakış sağlamaktadır. Fakat yapılan araştırmalar sonucu şimdiye kadar oluşturulan bakteriyosin varyantlarının yalnızca belirli bir kısmında gelişmiş özelliklerin bulunması muhtemelen hayal kırıklığı yaşatmaktadır. Yeni ve gelişmiş bakteriyosinlerin istekler doğrultusunda tasarımları oldukça zordur ve bakteriyosinin aktivitesi altında yatan mekanizmayı ayrıntılı bir şekilde anlamayı gerektirir. Genetik olarak modifiye edilmiş bakteriyosinlerle çalışılarak elde edilen, bakteriyosinlerin yapısı ve işlevselliği ile ilgili bilgiler, bu bakış açısına göre, medikal ve biyoteknolojik uygulamalarda kendilerini faydalı kılan özelliklere sahip bakteriyosin varyantlarının gelecekte dizayn edilmeleri için çok değerlidir. Çünkü bu bilgiler enfeksiyonların tedavisinde ve gıdaların ve hayvan yemlerinin korunumunda bakteriyosinlerin daha optimal kullanılmasına olanak sağlar.

Günümüzde biyoteknoloji alanında yaygın olarak kullanılan, başarılı bir şekilde gıda korunumunu sağlayan ve birçok ülkede gıda katkı maddesi olarak onaylanan bakteriyosinler bulunmaktadır. Gelecek yıllarda gıda ve hayvan yemi korunumunda ve enfeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılan başka doğal bakteriyosin ve genetik olarak modifiye edilmiş bakteriyosin varyantlarını görebilmek için çalışmalar devam etmektedir. Bakteriyosinlerin insan sağlığına katkılarını araştırmak için sitotoksisite, hemolitik aktivite, dağılım ve metabolizmaları ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bakteriyosinlerin geleneksel antibiyotiklere kıyasla benzersiz

antibakteriyel mekanizması, onları antibiyotiklere potansiyel bir alternatif haline getirmektedir. Bakteriyosinlerin işlevi ve etki mekanizması üzerine yapılacak daha fazla çalışma, enfeksiyon önleyici, kanser önleyici, antiinflamatuvar veya immünomodülasyondaki pratik uygulamalarının ilerlemesine yardımcı olacaktır.

REFERENCES

Ananou, S., Lotfi, S., Azdad, O., & Nzoyikorera, N. (2020). Production, recovery and characterization of an enterocin with anti-listerial activity produced by Enterococcus hirae OS1. *Applied Food Biotechnology*, *7*(2), 103-114.

And, H. C., & Hoover, D. G. (2003). Bacteriocins and their food applications. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, *2*(3), 82-100.

Baindara, P., Korpole, S., & Grover, V. (2018). Bacteriocins: perspective for the development of novel anticancer drugs. *Applied microbiology and biotechnology*, *102*(24), 10393-10408.

Balciunas, E. M., Martinez, F. A. C., Todorov, S. D., de Melo Franco, B. D. G., Converti, A., & de Souza Oliveira, R. P. (2013). Novel biotechnological applications of bacteriocins: a review. *Food control*, *32*(1), 134-142.

Bastos, M. D. C. D. F., Coelho, M. L. V., & Santos, O. C. D. S. (2015). Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria. *Microbiology*, *161*(Pt_4), 683-700.

Bierbaum, G. (1999). Antibiotische Peptide-Lantibiotika. *Chemother. J*, *8*, 204-209.

Bountra, K., Hagelueken, G., Choudhury, H. G., Corradi, V., El Omari, K., Wagner, A., ... & Beis, K. (2017). Structural basis for antibacterial peptide self-immunity by the bacterial ABC transporter McjD. *The EMBO journal*, *36*(20), 3062-3079.

Campos, C. A., Rodríguez, Ó., Calo-Mata, P., Prado, M., & Barros-Velázquez, J. (2006). Preliminary characterization of bacteriocins from Lactococcus lactis, Enterococcus faecium and Enterococcus mundtii strains isolated from turbot (Psetta maxima). *Food Research International*, *39*(3), 356-364.

Chen, H., & Hoover, D.G. (2003). Bacteriocins and their food applications, *Comprehensive Rewiews in Food Science Safety*, 2, 82-100.

Chentoufi, A. A., & BenMohamed, L. (2012). Mucosal herpes immunity and immunopathology to ocular and genital herpes simplex virus infections. *Journal of Immunology Research*, *2012*(1), 149135.

Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins—a viable alternative to antibiotics?. *Nature Reviews Microbiology*, *11*(2), 95-105.

Cox, F. E. (2002). History of human parasitology. *Clinical microbiology reviews*, *15*(4), 595-612.

Darbandi, A., Asadi, A., Mahdizade Ari, M., Ohadi, E., Talebi, M., Halaj Zadeh, M., ... & Kakanj, M. (2022). Bacteriocins: properties and potential use as antimicrobials. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *36*(1), e24093.

De Abreu, L. C. L., Todaro, V., Sathler, P. C., da Silva, L. C. R. P., Do Carmo, F. A., Costa, C. M., ... & Cabral, L. M. (2016). Development and characterization of

nisin nanoparticles as potential alternative for the recurrent vaginal candidiasis treatment. *Aaps Pharmscitech*, *17*(6), 1421-1427.

De Kwaadsteniet, M., Doeschate, K. T., & Dicks, L. M. T. (2009). Nisin F in the treatment of respiratory tract infections caused by Staphylococcus aureus. *Letters in Applied Microbiology*, *48*(1), 65-70.

De Martinis, E. C. P., Alves, V. F., & Franco, B. D. G. D. M. (2002). Fundamentals and perspectives for the use of bacteriocins produced by lactic acid bacteria in meat products. *Food Reviews International*, *18*(2-3), 191-208.

Dicks, L. M., Dreyer, L., Smith, C., & Van Staden, A. D. (2018). A review: the fate of bacteriocins in the human gastro-intestinal tract: do they cross the gut–blood barrier?. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 2297.

Drosinos, E. H., Mataragas, M., & Metaxopoulos, J. (2006). Modeling of growth and bacteriocin production by Leuconostoc mesenteroides E131. *Meat Science*, *74*(4), 690-696.

Esch, K. J., & Petersen, C. A. (2013). Transmission and epidemiology of zoonotic protozoal diseases of companion animals. *Clinical microbiology reviews*, *26*(1), 58-85.

Ellis, J. C., Ross, R. P., & Hill, C. (2019). Nisin Z and lacticin 3147 improve efficacy of antibiotics against clinically significant bacteria. *Future microbiology*, *14*(18), 1573-1587.

Ennahar, S., Sashihara, T., Sonomoto, K., & Ishizaki, A. (2000). Class IIa bacteriocins: biosynthesis, structure and activity. *FEMS microbiology reviews*, *24*(1), 85-106.

Férir, G., Petrova, M. I., Andrei, G., Snoeck, R., Brönstrup, M., Süssmuth, R. D., & Schols, D. (2014). Dual anti-HSV and anti-HIV activity of the lantibiotic Labyrinthopeptin A1. *BMC Infectious Diseases*, *14*(Suppl 2), P79.

Fernandez, L., Delgado, S., Herrero, H., Maldonado, A., & Rodriguez, J. M. (2008). The bacteriocin nisin, an effective agent for the treatment of staphylococcal mastitis during lactation. *Journal of human lactation*, *24*(3), 311-316.

Fernández-Fernández, R., Lozano, C., Fernández-Pérez, R., Zarazaga, M., Peschel, A., Krismer, B., & Torres, C. (2023). Detection and evaluation of the antimicrobial activity of Micrococcin P1 isolated from commensal and environmental staphylococcal isolates against MRSA. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *62*(5), 106965.

Fernández-Fernández, R., Elsherbini, A. M., Lozano, C., Martínez, A., de Toro, M., Zarazaga, M., ... & Torres, C. (2025). Genomic analysis of bacteriocin-producing staphylococci: High prevalence of lanthipeptides and the micrococcin P1 biosynthetic gene clusters. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *17*(1), 159-174.

Gao, B., del Carmen Rodriguez, M., Lanz-Mendoza, H., & Zhu, S. (2009). AdDLP, a bacterial defensin-like peptide, exhibits anti-Plasmodium

activity. *Biochemical and biophysical research communications*, *387*(2), 393-398.

Gillor, O., Nigro, L. M., & Riley, M. A. (2005). Genetically engineered bacteriocins and their potential as the next generation of antimicrobials. *Current pharmaceutical design*, *11*(8), 1067-1075.

Goldstein, B. P., Wei, J., Greenberg, K., & Novick, R. (1998). Activity of nisin against Streptococcus pneumoniae, in vitro, and in a mouse infection model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *42*(2), 277-278.

Guerra, N. P., Rua, M. L. & Pastrana, L. (2001). Nutritional Factors Affecting The Production of Two Bacteriocins From Lactic Acid Bacteria On Whey, *International Journal of Food Microbiology,* 70, 267–281.

Guo, X., Bai, X., Zheng, Z., Qiu, Z., Qiao, X., & Qiao, Y. (2025). Optimization of Culture Conditions for Bacteriocin Production by Pediococcus Acidilactici CCFM18 and Characterization of Its Biological Properties. *Fermentation*, *11*(8), 470.

Heilbronner, S., Krismer, B., Brötz-Oesterhelt, H., & Peschel, A. (2021). The microbiome-shaping roles of bacteriocins. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(11), 726-739.

Jacob, F., Lwoff, A., Siminovitch, A. & Wollman, E. (1953). Définition de quelques termes relatifs a la lysogénie, *Annales De l' Institut pasteur*, 84, 222-224.

Johnson, E. M., Jung, D. Y. G., Jin, D. Y. Y., Jayabalan, D. R., Yang, D. S. H., & Suh, J. W. (2018). Bacteriocins as food preservatives: Challenges and emerging horizons. *Critical reviews in food science and nutrition*, *58*(16), 2743-2767.

Kanmani, P., Satish Kumar, R., Yuvaraj, N., Paari, K. A., Pattukumar, V., & Arul, V. (2013). Probiotics and its functionally valuable products—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, *53*(6), 641-658.

Kaur, S., & Kaur, S. (2015). Bacteriocins as potential anticancer agents. *Frontiers in pharmacology*, *6*, 272.

Kers, J. A., Sharp, R. E., Defusco, A. W., Park, J. H., Xu, J., Pulse, M. E., ... & Handfield, M. (2018). Mutacin 1140 lantibiotic variants are efficacious against Clostridium difficile infection. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 415.

Khalaf, Z. Z., & Hussein, A. R. (2018). Antibiofilm activity of klebocin crude extract against some species of Enterobacteriaceae. *Iraqi Journal of Science*, 1826-1835.

Klaenhammer, T. R. (1988). Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie*, *70*(3), 337-349.

Klaenhammer, T. R. (1993). Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *FEMS microbiology reviews*, *12*(1-3), 39-85.

Kling, A., Lukat, P., Almeida, D. V., Bauer, A., Fontaine, E., Sordello, S., ... & Müller, R. (2015). Targeting DnaN for tuberculosis therapy using novel griselimycins. *Science*, *348*(6239), 1106-1112.

Koehbach, J., & Craik, D. J. (2019). The vast structural diversity of antimicrobial peptides. *Trends in pharmacological sciences*, *40*(7), 517-528.

Kong, W., & Lu, T. (2014). Cloning and optimization of a nisin biosynthesis pathway for bacteriocin harvest. *ACS synthetic biology*, *3*(7), 439-445.

Kumar, B. (2012). In vitro cytotoxicity of native and rec-pediocin CP2 against cancer cell lines: a comparative study. *Pharmaceutica Analytica Acta*, *3*(08).

Lázár, V., Martins, A., Spohn, R., Daruka, L., Grézal, G., Fekete, G., ... & Pál, C. (2018). Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides. *Nature microbiology*, *3*(6), 718-731.

Liu, F., van Heel, A. J., & Kuipers, O. P. (2023). Leader-and terminal residue requirements for circularin A biosynthesis probed by systematic mutational analyses. *ACS Synthetic Biology*, *12*(3), 852-862.

Losteinkit, C., Uchiyama, K., Ochi, S., Takaoka, T., Nagahisa, K., & Shioya, S. (2001). Characterization of bacteriocin N15 produced by Enterococcus faecium N15 and cloning of the related genes. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, *91*(4), 390-395.

Maldonado-Barragán, A., Caballero-Guerrero, B., Martín, V., Ruiz-Barba, J. L., & Rodríguez, J. M. (2016). Purification and genetic characterization of gassericin E, a novel co-culture inducible bacteriocin from Lactobacillus gasseri EV1461 isolated from the vagina of a healthy woman. *BMC microbiology*, *16*(1), 37.

Malvisi, M., Stuknytė, M., Magro, G., Minozzi, G., Giardini, A., De Noni, I., & Piccinini, R. (2016). Antibacterial activity and immunomodulatory effects on a bovine mammary epithelial cell line exerted by nisin A-producing Lactococcus lactis strains. *Journal of dairy science*, *99*(3), 2288-2296.

Martín-Escolano, R., Cebrián, R., Maqueda, M., Romero, D., Rosales, M. J., Sánchez-Moreno, M., & Marín, C. (2020). Assessing the effectiveness of AS-48 in experimental mice models of Chagas' disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *75*(6), 1537-1545.

McAuliffe, O., Ross, R. P., & Hill, C. (2001). Lantibiotics: structure, biosynthesis and mode of action. *FEMS microbiology reviews*, *25*(3), 285-308.

Meade, E., Slattery, M. A., & Garvey, M. (2020). Bacteriocins, potent antimicrobial peptides and the fight against multi drug resistant species: resistance is futile?. *Antibiotics*, *9*(1), 32.

Micenková, L., Bosák, J., Kucera J., et al. (2019). Colicin Z, a structurally and functionally novel colicin type that selectively kills enteroinvasive *Escherichia coli* and *Shigella* strains, Scientific Reports, 9(1): article 11127.

Mokoena, M. P. (2017). Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review. *Molecules*, *22*(8), 1255.

Nadeem, S. F., Gohar, U. F., Tahir, S. F., Mukhtar, H., Pornpukdeewattana, S., Nukthamna, P., ... & Massa, S. (2020). Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, *46*(5), 578-599.

Naveen, S. V., & Kalaivani, K. (2018). Cancer stem cells and evolving novel therapies: a paradigm shift. *Stem cell investigation*, *5*, 4.

Nazari, M., Yaghoubian, I., & Smith, D. L. (2022). The stimulatory effect of Thuricin 17, a PGPR-produced bacteriocin, on canola (Brassica, napus L.) germination and vegetative growth under stressful temperatures. *Frontiers in Plant Science*, *13*, 1079180.

Ni, Z. J., Zhang, X. Y., Liu, F., Wang, M., Hao, R. H., Ling, P. X., & Zhu, X. Q. (2017). Effect of co-overexpression of nisin key genes on nisin production improvement in Lactococcus lactis LS01. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *9*(2), 204-212.

Norouzi, Z., Salimi, A., Halabian, R., & Fahimi, H. (2018). Nisin, a potent bacteriocin and anti-bacterial peptide, attenuates expression of metastatic genes in colorectal cancer cell lines. *Microbial pathogenesis*, *123*, 183-189.

Olano, J. P., Weller, P. F., Guerrant, R. L., & Walker, D. H. (2011). Principles of parasitism: host–parasite interactions. *Tropical infectious diseases: Principles, pathogens and practice*, 1.

Onda, T., Yanagida, F., Tsuji, M., Shinohara, T., & Yokotsuka, K. (2003). Production and purification of a bacteriocin peptide produced by *Lactococcus* sp. strain GM005, isolated from Miso-paste. *International journal of food microbiology*, *87*(1-2), 153-159.

Oscáriz, J. C., & Pisabarro, A. G. (2001). Classification and mode of action of membrane-active bacteriocins produced by gram-positive bacteria. *International Microbiology*, *4*(1), 13-19.

O'sullivan, L., Ross, R. P., & Hill, C. (2002). Potential of bacteriocin-producing lactic acid bacteria for improvements in food safety and quality. *Biochimie*, *84*(5-6), 593-604.

Pag, U., & Sahl, H. G. (2002). Multiple activities in lantibiotics-models for the design of novel antibiotics?. *Current pharmaceutical design*, *8*(9), 815-833.

Perez, R. H., Zendo, T., & Sonomoto, K. (2018). Circular and leaderless bacteriocins: biosynthesis, mode of action, applications, and prospects. *Frontiers in microbiology*, *9*, 2085.

Preet, S., Bharati, S., Panjeta, A., Tewari, R., & Rishi, P. (2015). Effect of nisin and doxorubicin on DMBA-induced skin carcinogenesis—a possible adjunct therapy. *Tumor biology*, *36*(11), 8301-8308.

Prince, A., Tiwari, A., Ror, P., Sandhu, P., Roy, J., Jha, S., ... & Saleem, M. (2019). Attenuation of neuroblastoma cell growth by nisin is mediated by

modulation of phase behavior and enhanced cell membrane fluidity. *Physical Chemistry Chemical Physics*, *21*(4), 1980-1987.

Ramaswamy, V., Cresence, V. M., Rejitha, J. S., Lekshmi, M. U., Dharsana, K. S., Prasad, S. P., & Vijila, H. M. (2007). Listeria-review of epidemiology and pathogenesis. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, *40*(1), 4.

Razonable, R. R. (2011, October). Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 10, pp. 1009-1026). Elsevier.

Rea, M. C., Sit, C. S., Clayton, E., O'Connor, P. M., Whittal, R. M., Zheng, J., ... & Hill, C. (2010). Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against Clostridium difficile. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(20), 9352-9357.

Ren, Z. H., Hu, C. Y., He, H. R., Li, Y. J., & Lyu, J. (2020). Global and regional burdens of oral cancer from 1990 to 2017: Results from the global burden of disease study. *Cancer Communications*, *40*(2-3), 81-92.

Riley, M. A. (1998). Molecular mechanisms of bacteriocin evolution. *Annual review of genetics*, *32*(1), 255-278.

Riley, M. A., & Wertz, J. E. (2002). Bacteriocins: evolution, ecology, and application. *Annual Reviews in Microbiology*, *56*(1), 117-137.

Quintana, V. M., Torres, N. I., Wachsman, M. B., Sinko, P. J., Castilla, V., & Chikindas, M. (2014). Antiherpes simplex virus type 2 activity of the antimicrobial peptide subtilosin. Journal of applied microbiology, 117(5), 1253-1259.

Sabia, C., Messi, P., De Niederhäusern, S., Manicardi, G., & Bondi, M. (2004). Study of two bacteriocins produced by *Enterococcus casseliflavus* and *Ent. faecalis*. *Letters in Applied Microbiology*, *38*(2), 99-105.

Salvucci, E., Saavedra, L., Hebert, E. M., Haro, C., & Sesma, F. (2012). Enterocin CRL35 inhibits Listeria monocytogenes in a murine model. *Foodborne pathogens and disease*, *9*(1), 68-74.

Severina, E., Severin, A., & Tomasz, A. (1998). Antibacterial efficacy of nisin against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *41*(3), 341-347.

Shankar, P. R. (2016). Book review: Tackling drug-resistant infections globally. *Archives of Pharmacy Practice*, *7*(3), 110-111.

Sharma, T. K., Sapra, M., Chopra, A., Sharma, R., Patil, S. D., Malik, R. K., ... & Navani, N. K. (2012). Interaction of bacteriocin-capped silver nanoparticles with food pathogens and their antibacterial effect. *International Journal of Green Nanotechnology*, *4*(2), 93-110.

Silva, C. C., Silva, S. P., & Ribeiro, S. C. (2018). Application of bacteriocins and protective cultures in dairy food preservation. *Frontiers in microbiology*, *9*, 594.

Singh, A. P., Prabha, V., & Rishi, P. (2013). Value addition in the efficacy of conventional antibiotics by nisin against Salmonella. *PLoS One*, *8*(10), e76844.

Soltani, S., Hammami, R., Cotter, P. D., Rebuffat, S., Said, L. B., Gaudreau, H., ... & Fliss, I. (2021). Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS microbiology reviews*, *45*(1), fuaa039.

Toit, M. D., Franz, C. M., Dicks, L. M. T., & Holzapfel, W. H. (2000). Preliminary characterization of bacteriocins produced by Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolated from pig faeces. *Journal of Applied Microbiology*, *88*(3), 482-494.

Twomey, D., Ross, R. P., Ryan, M., Meaney, B. and Hill, C. (2002). Lantibiotics produced by lactic acid bacteria: structure, function and applications. In: Lactic acid bacteria: genetics, metabolism and applications (Sizezen, R.J., Kok, J., Abee, T. and Schaafsma, G. Eds.) pp. 165- 185. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Vieco-Saiz, N., Belguesmia, Y., Raspoet, R., Auclair, E., Gancel, F., Kempf, I., & Drider, D. (2019). Benefits and inputs from lactic acid bacteria and their bacteriocins as alternatives to antibiotic growth promoters during food-animal production. *Frontiers in microbiology*, *10*, 57.

Wang, J., Gao, Y., Teng, K., Zhang, J., Sun, S., & Zhong, J. (2014). Restoration of bioactive lantibiotic suicin from a remnant lan locus of pathogenic Streptococcus suis serotype 2. *Applied and environmental microbiology*, *80*(3), 1062-1071.

Yildirim, Z., & Johnson, M.G. (1998). Detection and characterization of a bacteriocin produced by Lactococcus lactis subsp. cremoris R isolated from radish. *Letters in Applied Microbiology* 26, 297–304.

Yu, H. T., Ding, X. L., Li, N., Zhang, X. Y., Zeng, X. F., Wang, S., ... & Qiao, S. Y. (2017). Dietary supplemented antimicrobial peptide microcin J25 improves the growth performance, apparent total tract digestibility, fecal microbiota, and intestinal barrier function of weaned pigs. *Journal of animal science*, *95*(11), 5064-5076.

Yu, H., Wang, Y., Zeng, X., Cai, S., Wang, G., Liu, L., ... & Qiao, S. (2020). Therapeutic administration of the recombinant antimicrobial peptide microcin J25 effectively enhances host defenses against gut inflammation and epithelial barrier injury induced by enterotoxigenic Escherichia coli infection. *The FASEB journal*, *34*(1), 1018-1037.

Zhou, L., Van Heel, A. J., Montalban-Lopez, M., & Kuipers, O. P. (2016). Potentiating the activity of nisin against Escherichia coli. *Frontiers in cell and developmental biology*, *4*, 7.

Bölüm 5

MİKROORGANİZMALARIN BİYOPESTİSİT AJAN OLARAK KULLANIMINA BİR BAKIŞ

Gani Erhan TAŞAR[1]
Özden CANLI TAŞAR[2]

1 Doç. Dr. Adıyaman Üniversitesi, Kahta Meslek Yüksekokulu, erhantasar@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9217-0706
2 Doç. Dr. Adıyaman Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, tasarozden@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4313-5373

Giriş

Biyoteknolojik açıdan büyük öneme sahip olan bakteriler, mantarlar ve mayalar (funguslar), medikal uygulamalardan, su arıtım tesislerine, gıda endüstrisinden, yem sanayiine pek çok farklı alanda yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bazı endüstriyel enzimler ve sekonder metabolitlerin üretimi günümüzde funguslar ve bakteriler tarafından gerçekleştirilmektedir. Artan dünya nüfusuna karşın, azalan ve tahrip olan doğal kaynaklar nedeniyle insanlık temiz ve sağlıklı gıdaya erişimde giderek daha fazla zorluk yaşamaktadır. Mevcut bitki popülasyonunun verimli kullanımı ve hasat ürün miktarının artırılması amacıyla, sağlığı olumsuz etkilemeyecek biyolojik kökenli maddelerin kullanımı önemlidir. Bilinçsiz sulama uygulamaları, tarım arazilerinin verimli kullanılmaması ve ekonomik yetersizlikler gibi küresel sorunlar, bu durumu iyileştirmeye yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur. Seçici substrat kullanabilme ve istenildiği şekilde manipüle edilebilme yetenekleri nedeniyle, sentetik kimyasal maddelerin yerine, biyobozunur, toksik olmayan ve sürdürülebilir çevre dostu ürünlerin eldesinde funguslardan yararlanılmaktadır. Bu araştırmada, biyopestisit olarak kullanılan bazı mikroorganizmalar üzerine yapılan çalışmalar derlenmiştir.

Pestisitler ve Biyopestisitler

Pestisitler, tarımsal üretime zararlı organizmaları kontrol altına alarak veya ortadan kaldırarak bitkileri korumak için özel olarak tasarlanmış, doğal olarak elde edilen veya sentetik olarak üretilen kimyasal veya biyolojik maddelerdir. Temel işlevleri, bitkileri hastalıklara neden olan veya besin, su ve ışık için bitkilerle rekabet eden yabani otlara, böceklere, mantarlara, nematodlara, kemirgenlere ve çeşitli patojenlere karşı korumaktır. Haşere baskısını azaltarak, pestisitler ürün veriminin artırılmasına, gıda kalitesinin korunmasına ve küresel ölçekte gıda güvenliğinin sağlanmasına önemli ölçüde katkıda bulunur.

Hedef organizmalarına bağlı olarak pestisitler farklı kategorilere ayrılır: insektisitler (böcekleri ve larvalarını hedef alıp öldüren), herbisitler (istenmeyen yabani otları kontrol altına almak veya yok etmek için

kullanılan), fungisitler (bitkilerdeki mantar enfeksiyonlarını önlemek veya tedavi etmek için kullanılan), nematositler (toprak ve köklerdeki nematod istilasını kontrol altına alan) ve rodentisitlerdir (ürünlere veya depolanmış tahıllara zarar veren kemirgenlere karşı kullanılan). Bununla birlikte, her biri belirli tarımsal tehditleri ele almak üzere tasarlanmış bakterisitler, yumuşakçaları öldürenler ve akarisitler gibi başka özel sınıflar da mevcuttur. Özellikle Yeşil Devrim'den sonra pestisitlerin kullanıma girmesi ve yaygın kullanımı, modern tarımın dönüşümünde önemli bir rol oynamıştır. Bu sayede, hızla büyüyen küresel nüfusun taleplerini karşılamak üzere büyük ölçekli ve yoğun tarım sistemleri mümkün olmuştur. Ancak bu faydalara rağmen, zararlı saldırıları nedeniyle ürün kaybı endişe verici derecede yüksek olmaya devam etmektedir. Çalışmalar, zararlıların küresel tarımsal üretimin %20-40'ını her yıl yok etmeye devam ettiğini ve kesin oranların ürün türüne, iklim koşullarına ve bölgesel tarım uygulamalarına göre değiştiğini göstermektedir. Bu kayıp sadece gelişmekte olan ülkelerle sınırlı değildir; köklü zararlı yönetim sistemlerine sahip teknolojik olarak gelişmiş ülkeler bile, gelişen zararlı türleri, pestisit direnci ve değişen çevresel faktörler nedeniyle her yıl önemli ekonomik zararlar görmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, modern zararlı yönetimi teknolojilerine sınırlı erişim, yetersiz eğitim ve dar bir kimyasal pestisit yelpazesine aşırı bağımlılık nedeniyle sorun genellikle daha ciddidir. Kötü uygulama uygulamaları ve düzenleyici denetim eksikliği, zararlı direncini artırabilir ve çevresel bozulmaya yol açabilir. Öte yandan, gelişmiş ülkelerde, zararlı kontrol sistemleri daha karmaşık olsa da yoğun monokültür uygulamaları ve iklim değişikliği yeni zararlıların ortaya çıkmasına ve daha önce kontrol altına alınanların yeniden canlanmasına katkıda bulunmuştur. Bu zorluklar, üretkenliği çevre ve insan sağlığının korunmasıyla dengeleyen sürdürülebilir zararlı yönetimi stratejilerine olan ihtiyacın altını çizmektedir.

Biyolojik, kültürel, mekanik ve kimyasal yaklaşımları ve biyopestisitlerin ve hassas tarım teknolojilerinin geliştirilmesini bir araya getiren Entegre Zararlı Yönetimi (EZY), etkili ürün korumasını korurken pestisit bağımlılığını azaltmaya yönelik umut verici yollar sunmaktadır. Biyopestisit yönetiminin temel unsurları, ürün kaybının azaltılması ve yabancı ot ve hastalıkların etkili bir şekilde yönetilmesidir. Kimyasal pestisitlerin rastgele kullanımı, yıllar içinde insan sağlığını yıkıcı bir şekilde etkilemiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son tahminlerine göre, gelişmekte olan ülkelerde her yıl yaklaşık 25 milyon kişi akut mesleki pestisit zehirlenmesinden muzdarip olmakta ve

dünya çapında yaklaşık 20.000 kişi hayatını kaybetmektedir. Diğer tüm zararlı grupları arasında, böcek zararlıları tarımda büyük hasara neden olmaktadır. Bu nedenle, tarımsal üretimi artırmak için bu tür böcek zararlılarının kontrol altına alınması çok önemlidir. (Chakraborty et al., 2023; Nayak & Solanki, 2021).

Bitki koruma önlemleri, mahsulleri verim ve kaliteyi ciddi şekilde azaltabilen zararlı ve hastalıkların zararlı etkilerinden korumak için gerekli bir etmendir. Bu tür önlemler, mahsullerin sağlığını ve verimliliğini sağlamanın yanı sıra, çiftçilerin güvenli ve yüksek kaliteli tarımsal ürünlere yönelik artan tüketici talebini karşılamalarını sağlar. Son yıllarda, kimyasal pestisitlerin yaygın ve genellikle gelişigüzel kullanımı, geleneksel tarımda önemli bir uygulama haline gelmiştir. Bu sentetik kimyasallar çok çeşitli zararlıların kontrolünde etkili olsa da aşırı kullanımları toprak ve su kirliliği, hedef dışı organizmalar üzerinde olumsuz etkiler ve pestisitlere dirençli zararlı popülasyonlarının ortaya çıkması gibi ciddi çevre ve sağlık sorunlarına yol açmıştır. Özellikle ülkemizde toplum sağlığı için kronik hastalıklarda görülen artış bunun bir kanıtıdır. Bu sorunlara ilişkin farkındalık arttıkça, çiftçiler ve araştırmacılar daha sürdürülebilir ve çevre dostu alternatifler arayışına girmektedir. Bu bağlamda, biyopestisitler EZY için umut verici ve sürdürülebilir bir çözüm olarak ortaya çıkmıştır.

Geleneksel kimyasal pestisitlerle karşılaştırıldığında, biyopestisitler genellikle daha az toksiktir, hedef zararlılara karşı oldukça spesifiktir ve biyolojik olarak parçalanabilirdir; bu da çevrede kalıcılıklarını minimalize eder. Kullanımları ayrıca faydalı böcekleri, polinatörleri ve mikrobiyal toplulukları koruyarak biyolojik çeşitliliği destekleyebilir ve toprak sağlığını iyileştirebilir. Dahası, biyopestisitler çeşitli ve karmaşık etki mekanizmaları sayesinde zararlı popülasyonlarda direnç oluşturma olasılığı daha düşüktür.

Birçok formülasyon, sentetik pestisitlere kıyasla daha düşük saha etkinliği, sınırlı raf ömrü ve daha yüksek üretim maliyetleri gibi sorunlarla karşı karşıyadır. Sıcaklık, nem ve UV (mor ötesi, ultra violet) maruziyeti gibi çevresel faktörler de etkinliklerini azaltabilir ve bu da formülasyon iyileştirme ve saha stabilitesini devam eden araştırmaların temel alanları haline getirir.

Biyopestisitler genel olarak üç ana gruba ayrılabilir: makroorganizma bazlı biyopestisitler (faydalı böcekler, akarlar ve nematodlar gibi), doğal bileşik bazlı

biyopestisitler (bitkilerden, bakterilerden veya minerallerden elde edilen) ve bakteri, mantar, virüs veya protozoa gibi canlı mikroorganizmalar içeren ve belirli zararlıları hedef alan formülasyonlar olan mikrobiyal biyopestisitler. Bunlar arasında, mikrobiyal biyopestisitler, çeşitli etki mekanizmaları, üretim kolaylıkları ve mevcut zararlı yönetim sistemleriyle uyumlulukları nedeniyle en yaygın olarak incelenen ve ticari olarak kullanılan sınıfı temsil eder. Örnekler arasında *Bacillus thuringiensis* (Bt), *Beauveria bassiana, Metarhizium anisopliae* ve nükleopolihedrovirüsler bulunur ve bunların hepsi çeşitli tarımsal zararlılara karşı başarıyla kullanılmıştır. Bt, tırtıllar, böcekler ve sivrisinekler gibi belirli zararlılara zararlı böcek öldürücü proteinler üreten doğal olarak bulunan bir toprak bakterisidir (Reyaz et al., 2021).

Genel olarak, zararlı yönetimi programlarına biyopestisitlerin entegre edilmesi, sürdürülebilir tarıma ulaşma, kimyasal girdileri azaltma ve mahsul üretim sistemlerinde ekolojik dengeyi teşvik etme yönünde hayati bir adım teşkil etmektedir. Mikrobiyal pestisitler ile kimyasal pestisitler arasındaki en önemli fark, temel biyolojik yapıları ve çevredeki davranışlarında yatmaktadır. Kimyasal pestisitler, uygulamadan sonra zamanla bozunan etkisiz toksik maddeler olarak etki ederken, mikrobiyal pestisitler, çevrede ve bitki yüzeylerinde çoğalabilen, kolonize olabilen ve varlığını sürdürebilen bakteri, mantar, virüs veya protozoa gibi canlı organizmalardan oluşur. Hedef ekosistemde çoğalma ve yerleşme yeteneği, mikrobiyal pestisitlere kendi kendini sürdüren bir etki mekanizması sağlayarak, ilk uygulamadan sonra bile uzun vadeli zararlı baskılaması sağlayabilir. Ancak, aynı biyolojik aktivite aynı zamanda ekolojik etkileşimler, hedef dışı etkiler ve biyogüvenlik konusunda ek endişeler de doğurmakta olup, bunların düzenleyici onay sürecinde dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Benzersiz özellikleri nedeniyle, mikrobiyal pestisitler için risk değerlendirmesi ve veri gereksinimleri, kimyasal pestisitler için olanlardan önemli ölçüde farklıdır. Avrupa Birliği (AB) ve Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (ÇKA) tarafından oluşturulan düzenleyici çerçeveler, özellikle yerel biyopestisit düzenlemelerinin bulunmadığı veya yeterince geliştirilmediği durumlarda, birçok başka ülkenin kılavuzlarını bu sistemlere göre modellemesi nedeniyle küresel ölçütler olarak kabul edilir. Hem AB hem de ÇKA, mikroorganizmanın kimliği, biyolojisi, patojenitesi, enfeksiyöz durumu, toksisitesi ve çevresel kaderini ele alan kapsamlı veri paketlerinin yanı sıra; üretim yöntemleri, formülasyon stabilitesi ve ürünlerdeki potansiyel kalıntılar hakkında bilgi talep etmektedir. Ayrıca, yatay gen transferi olasılığı, çevrede

kalıcılık ve faydalı organizmalar üzerindeki etkiler incelenmelidir. Son yıllarda, pestisit değerlendirmesinin verimliliğini, güvenilirliğini ve etik standartlarını iyileştirmek üzere tasarlanmış yenilikçi test stratejileri ve hayvansal olmayan yöntemlerden oluşan bir paket olan Yeni Yaklaşım Yöntemleri'nin (YYY'ler) uygulamaya konulmasıyla düzenleyici değerlendirmenin kolaylaştırılması ve modernize edilmesi için çaba sarf edilmiştir. Başlangıçta kimyasal pestisitler için geliştirilen bu yöntemler, *in vitro* analizleri, omik tabanlı araçları (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik), hesaplamalı modellemeyi ve toksikolojik ve ekolojik etkileri daha doğru bir şekilde tahmin etmeyi amaçlayan olumsuz sonuç yolu çerçevelerini içerir. Bu YYY'lerin mikrobiyal pestisit değerlendirmesine potansiyel uygulaması, düzenleyici otoriteler ve araştırmacılar arasında aktif olarak tartışılmaktadır.

Genomik tabanlı karakterizasyon ve moleküler profilleme gibi bazı yaklaşımlar, mikrobiyal suşları değerlendirmek için doğrudan uyarlanabilirken, diğerleri (özellikle kimyasal toksisite testleri için geliştirilenler), canlı mikroorganizmaların biyolojik karmaşıklığını ve dinamik davranışlarını hesaba katmak için değişiklik gerektirmektedir. YYY'lerin mikrobiyal pestisit düzenlemesine entegre edilmesi, risk değerlendirme verimliliğini önemli ölçüde artırabilir, test maliyetlerini düşürebilir ve hayvan deneylerini en aza indirebilirken, insanlar ve çevre için yüksek düzeyde güvenlik sağlayabilir. Genel olarak, düzenleyici standartların uyumlu hale getirilmesi ve bilimsel olarak gelişmiş değerlendirme araçlarının benimsenmesi, mikrobiyal pestisit kullanımının küresel çapta yaygınlaşmasını desteklemek, ürün tescilini kolaylaştırmak ve sürdürülebilir bitki koruma teknolojilerinde inovasyonu teşvik etmek açısından kritik öneme sahiptir (Wend et al., 2024).

Tüm canlı organizmalar, yırtıcılık, parazitlik ve rekabet gibi etkileşimlere maruz kaldıkları karmaşık ekolojik ağlar içinde varlığını sürdürür. Biyolojik ilişkilerin bilimsel olarak incelenmesi, belirli organizmaların diğerlerinin popülasyonlarını doğal olarak nasıl düzenleyebileceğine dair değerli bilgiler sağlamıştır. Bu anlayış, çeşitli tarımsal zararlıları ve hastalıkları kontrol etmek için canlı organizmaları veya biyoaktif ürünlerini kullanan biyopestisitlerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Ekoloji, mikrobiyoloji ve biyoteknoloji alanlarında onlarca yıllık araştırmalar sonucunda, ürün verimliliğini tehdit eden böcek zararlıları, mantar, bakteri ve virüs hastalıklarının yanı sıra; yabani

otlar, nematodlar ve yumuşakçalarla mücadele etmek için birçok potansiyel ajan tanımlanmış ve geliştirilmiştir.

Biyopestisit ajan olarak kullanılan bazı bakteriler ve funguslar

Günümüzde ticari piyasada geniş bir biyopestisit ürün yelpazesi mevcuttur. Bunlar arasında bakteri, mantar, protozoa ve virüs gibi mikrobiyal ajanların yanı sıra faydalı nematodlar ve yırtıcı böcekler gibi makrobiyal organizmalar da yer alır. Belirtilen bu ajanlar, hedef zararlıları enfekte ederek, kaynaklar için rekabet ederek, toksin üreterek veya büyüme ve üremeyi bozarak çeşitli mekanizmalarla etki ederek sentetik kimyasal pestisitlere daha doğal ve sürdürülebilir bir alternatif sunar. Tarihsel olarak ve günümüzde en yaygın kullanılan biyopestisit türleri, çeşitli lepidopteran, kınkanatlı ve dipteran zararlılarına karşı etkili böcek öldürücü kristal proteinler üreten *B. thuringiensis* bakterisine dayalı olanlardır. Biyopestisitlerin ekolojik potansiyeline rağmen, ilk pazarlardaki varlıkları sınırlıydı. 1990 yılında, küresel biyopestisit satışlarının yaklaşık 120 milyon dolar olduğu tahmin edilmekte idi ve bu da küresel tarım kimyasalları pazarının %0,5'inden daha azını temsil etmekteydi. 2024 yılı itibariyle, globalde biyopestisit pazar hacminin 3.5 milyar USD olduğu ve beklenen tahminlere dayalı olarak 2034 yılı ile birlikte bu oranın, 8.7 milyar USD olabileceği öngörülmektedir (Biopesticides Market Report, 2025).

Özellikle, *B. thuringiensis* bazlı ürünler, toplam biyopestisit satışlarının %90'ından fazlasına karşılık gelmekte ve bu da o dönemde sektöre hâkim olan ürün çeşitliliğinin ne kadar dar olduğunu göstermekteydi. Ancak, durum son otuz yılda önemli ölçüde değişmiştir. Genişleyen pazar ve teknolojik ilerlemeye yanıt olarak, büyük tarım kimyasalları şirketlerinin ticari ilgisi yeniden canlanmıştır. Büyük firmaların çoğu, biyoteknoloji şirketleriyle stratejik ittifaklar ve ortaklıklar kurarak yeni mikrobiyal suşlara, gen keşif platformlarına ve formülasyon teknolojilerine erişim sağlayarak, sonuçta, yeni nesil biyopestisitlerin geliştirilmesini, tescilini ve ticarileştirilmesini hızlandırmaktadır. Genel olarak, biyopestisit araştırma ve ticarileştirmesindeki yenilenen ivme, sürdürülebilir tarımsal verimlilik ve çevre koruma sağlamak için biyolojik ve kimyasal yaklaşımları entegre eden ekolojik yenilikçi zararlı yönetimi çözümlerine doğru daha geniş bir paradigma değişiminin altını çiziyor (Rodgers, 1993).

Kapalı alanda kalıntı ilaçlama ve böcek ilacı uygulanmış yapılar gibi geleneksel sıtma vektör kontrol stratejilerinin etkinliği, sivrisinek popülasyonları arasında böcek ilacı direncinin hızla yayılması nedeniyle giderek zayıflamaktadır. Bu artan zorluk, kimyasal böcek ilaçlarına yenilikçi, sürdürülebilir ve çevre dostu alternatifler arayışını acilen tetiklemiştir. En umut verici biyolojik kontrol seçeneklerinden biri, böcekleri enfekte edip öldürebilen doğal olarak oluşan mikroorganizmalar olan entomopatojenik mantarların kullanımını içermektedir. Kapsamlı laboratuvar araştırmaları, *B. bassiana* ve *M. anisopliae* gibi bazı fungal patojenlerin, piretrinler, organofosfatlar veya karbamatlar gibi geleneksel böcek ilaçlarına direnç geliştirmiş türler de dahil olmak üzere yetişkin sivrisinekleri enfekte etmede ve nihayetinde öldürmede oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Aşağıda *B. bassiana* tarafından enfekte olmuş ve ölmüş böcekler gösterilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. *B. bassiana* tarafından enfekte edilen böcekler (Mascarin & Jaronski, 2016; Vivekanandhan et al., 2024)

Bu mantarlar, sporlarını sivrisineğin kütikülüne bağlayarak, dış iskelete nüfuz ederek ve konağın vücudunda çoğalarak etki gösterir ve sonunda besin eksikliği, toksin üretimi ve bağışıklık sisteminin bozulması gibi bir dizi nedenden dolayı ölüme yol açar. Hızlı ölüme neden olan kimyasal böcek öldürücülerin aksine, fungal biyopestisitler genellikle gecikmeli bir öldürme etkisi gösterir ve enfekte sivrisinekleri öldürmesi birkaç günden bir haftaya kadar sürebilir. İlk bakışta, bu daha yavaş etki mekanizması, zararlıların anında baskılanması için dezavantajlı görünebilir. Ancak, sıtma bulaşması bağlamında, bu özellik yine de oldukça etkili olabilir. Sıtma paraziti (*Plasmodium* spp.), sivrisinek konakçı içinde gelişimini tamamlamadan önce

insanlara bulaşabilir hale gelmesi yaklaşık 8-14 gün sürer. Mantar sivrisineği parazit bulaşıcı aşamaya ulaşmadan önce öldürürse, gecikmiş bir ölüm oranı bile sivrisinek popülasyonları içindeki bulaşma potansiyelini önemli ölçüde azaltabilir. Dahası, mantar enfeksiyonları sivrisineklerin davranışlarını ve fizyolojisini ölümden çok önce bozabilir. Enfekte sivrisinekler genellikle beslenme sıklığında, uçuş kapasitesinde ve üreme başarısında azalma gösterir; bunların tümü vektör kapasitesinin (sivrisineklerin sıtmayı bulaştırma yeteneği) azalmasına katkıda bulunur. Ancak, hem mantar virülansının (patojenin konağı enfekte etme ve öldürme yeteneği) hem de sivrisineklerin içindeki parazit gelişim hızının sıcaklığa büyük ölçüde bağlı olduğunu belirtmek önemlidir. Bu, özellikle sıcaklık ve nem olmak üzere çevresel faktörlerin, farklı ekolojik bölgelerde mantar biyopestisitlerinin genel etkinliğini büyük ölçüde etkileyebileceği anlamına gelir. Daha serin ve daha nemli ortamlarda, mantar büyümesi ve enfeksiyon süreçleri genellikle artar ve bu da sivrisinek ölümlerinin artmasına neden olur. Tersine, sıcak veya kurak koşullarda mantar sporları daha hızlı kuruyabilir ve bu da kalıcılıklarını ve etkinliklerini azaltabilir. Sonuç olarak, mantar bazlı biyopestisitlerin sıtma kontrol aracı olarak başarısı, stratejilerin yerel iklim koşullarına göre uyarlanmasına ve saha koşullarında mantar stabilitesini ve enfeksiyözlüğünü iyileştirmek için formülasyonların optimize edilmesine bağlıdır. Bu nedenle, devam eden araştırmalar, çeşitli sıtma bulaşma ortamlarında performansı en üst düzeye çıkarmak için spor formülasyonunu, dağıtım sistemlerini (duvarlar veya koku önleyici tuzaklar gibi) ve tür seçimini iyileştirmeye odaklanmıştır. Özetle, *B. bassiana* gibi entomopatojenik mantarların kullanımı, sıtma vektör kontrolüne biyolojik olarak temellendirilmiş, direnci kıran ve çevresel olarak sürdürülebilir bir yaklaşım sunmaktadır. Laboratuvar başarısının istikrarlı saha performansına dönüştürülmesinde zorluklar devam etse de bu mantar biyopestisitleri, özellikle kimyasal direncin geleneksel kontrol yöntemlerinin etkinliğini tehdit ettiği bölgelerde, entegre vektör yönetim programlarında hayati bir tamamlayıcı araç oluşturmaktadır (Heinig et al., 2015).

Sıtma vektör biyolojisi ve mikrobiyal biyoteknolojideki son gelişmeler, mevcut sıtma kontrol stratejilerini güçlendirmek için mantar biyopestisitlerinin tamamlayıcı araçlar olarak potansiyelini vurgulamıştır. *Anopheles* sivrisinek popülasyonları arasında insektisit direncinin yayılması konusundaki endişelerin artmasıyla birlikte, *B. bassiana* ve *M. anisopliae* gibi entomopatojenik mantarların vektör yönetim programlarına entegre edilmesi, sentetik insektisitlere göre umut verici ve çevre dostu bir alternatif

sunmaktadır. Bununla birlikte, bu mantar patojenleri, sivrisinek konakçısı ve sıtma paraziti arasındaki hassas etkileşimlerin anlaşılması, etkinliklerini ve saha uygulamalarını optimize etmek için hayati önem taşımaktadır. Bu ihtiyacı karşılamak için, son araştırmalar, *Anopheles* sivrisineklerinde mantar enfeksiyonunun *in vivo* kinetiğini doğru bir şekilde izleyebilen moleküler metodolojiler geliştirip iyileştirmiştir. Bilim insanları, kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) kullanarak hem tek hem de eş zamanlı enfeksiyon koşullarında, bireysel sivrisinek konaklarındaki mantar büyümesini ve sıtma paraziti dinamiklerini ölçmek için hassas ve oldukça spesifik bir yaklaşım geliştirmiştir. Hindistan'da yapılan bir araştırmada, Hindistan'da yaygın halde bulunan kentsel sıtmanın ana vektörü ve Afrika'da yükselen bir tehdit olan *Anopheles stephensi*, *B. bassiana* ve *M. anisopliae* gibi entomopatojenik mantarlar kullanılarak etkisiz hale getirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada, dört mantar izolatının (Bb5a, Bb-NBAIR, Ma4, Ma-NBAIR) yetişkin ve larva *A. stephensi*'ye karşı etkinliğini karşılaştırarak; 1×10^7 konidi/mL ile işlem görmüş çimento ve çamur paneller üzerinde yapılan DSÖ koni biyoanalizleri, tüm izolatların yetişkin ölümüne neden olduğunu ve Bb5a'nın en kısa ortalama hayatta kalma süresini (6 gün) sağladığını göstermiştir. Larvaların konidi ve blastosporlara (1×10^7 spor/mL) maruz kalması doğrudan ölüme neden olmadı, ancak gelişmeyi önemli ölçüde geciktirdiği; Ma4 ile işlem görmüş larvaların pupalaşmaya ulaşması 11 gün sürerken, kontrol grubunda bu süre 6 gün olduğu belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlar, entegre sivrisinek vektör yönetimi uygulamalarında entomopatojenik mantarların potansiyel kullanımını desteklemektedir (Renuka et al., 2023). Aşağıda *B. bassiana* ve *M. anisopliae* tarafından enfekte edilmek suretiyle ölmüş sivrisinekler gösterilmektedir.



Şekil 2. *B. bassiana* (solda) ve *M. anisopliae* (sağda) tarafından enfekte edilen sivrisinekler (Renuka et al., 2023)

Sivrisineklerle biyolojik mücadele kapsamında yapılan bir diğer çalışmada, mantar genomlarını tespit etmek ve nicelleştirmek için üç qPCR testi başarıyla tasarlanmış ve doğrulanmıştır. Bu testlerden ikisi türe özgüydü ve iyi karakterize edilmiş iki entomopatojenik mantar arasında hassas ayrım yapılmasına olanak tanımaktadır: *B. bassiana* izolatı IMI391510 ve *M. anisopliae* var. *acridum* izolatı IMI330189. Her iki izolat da daha önce *Anopheles* sivrisineklerine karşı güçlü virülans göstermiş olup, bu da onları biyolojik mücadele uygulamaları için önde gelen adaylar haline getirmektedir. Bu özel testler, araştırmacıların enfeksiyon dinamiklerini izlemelerine, virülans profillerini karşılaştırmalarına ve sivrisinek konakçı içindeki mantar çoğalma oranlarını yüksek hassasiyetle değerlendirmelerine olanak tanır. Türe özgü analizlere ek olarak, tür ne olursa olsun toplam mantar yükünü tespit etmek ve miktarını belirlemek için "genel" bir mantar qPCR analizi de geliştirilmiştir. Bu analiz, deneysel veya sahadan toplanan sivrisineklerdeki toplam mantar yükünü tahmin etmek ve karışık mantar ortamlarına maruz kalan sivrisinek popülasyonlarında mantar biyopestisitlerinin kalıcılığını ve yayılımını değerlendirmek için esnek bir araç sunmaktadır. Bu analizleri tamamlamak için, genellikle model sistem olarak kullanılan kemirgen sıtma paraziti *Plasmodium chabaudi*'yi hedef alan dördüncü bir qPCR analizi geliştirilmiştir. Bu analiz, eş zamanlı enfekte sivrisineklerdeki sıtma parazitlerinin eş zamanlı olarak miktarının belirlenmesini sağlayarak, mantar enfeksiyonlarının parazit gelişimini ve bulaşma potansiyelini nasıl etkilediğinin araştırılmasını mümkün kılmaktadır. Dört qPCR testinin tamamı yüksek hassasiyet, özgüllük ve tekrarlanabilirlik sergileyerek, beş büyüklük mertebesini aşan geniş bir doğrusal dinamik aralıkta (mantar testleri için yedi büyüklük mertebesine kadar) sağlam bir kantifikasyon sağlamıştır. Bu hassasiyet, araştırmacıların mantar veya parazit DNA konsantrasyonlarındaki en küçük değişiklikleri bile tespit etmelerini ve enfeksiyon ilerlemesinin ayrıntılı zamansal takibini mümkün kılmaktadır. Bu moleküler araçların entegrasyonu, mantar-sivrisinek-parazit etkileşimlerinin incelenmesinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Mantar enfeksiyonu kinetiği ve parazit dinamiklerinin gerçek zamanlı ve kantitatif değerlendirilmesini sağlayarak, bu testler mantar biyopestisitlerinin sıtma bulaşmasını nasıl bozabileceğine dair önemli bilgiler sağlamaktadır. Dahası, bu yaklaşım mantar suşunun virülansının, doz-tepki ilişkilerinin ve sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörlerin mantar performansı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır. Sonuç olarak, bu qPCR tabanlı metodolojilerin geliştirilmesi, entegre sıtma vektör kontrol stratejilerinin bir

parçası olarak mantar biyopestisitlerinin uygulanmasına yönelik bilimsel temeli güçlendirerek, hassas izlemeyi biyolojik inovasyonla birleştirerek sürdürülebilir hastalık yönetimi çözümlerini ilerletmektedir. *B. bassiana* dinamiklerinin, farklı konidial zorluk dozlarına maruz kalan sivrisinek konakçılarında incelenmesi, entomopatojenik mantarların enfeksiyon sürecine dair çığır açıcı bilgiler sağlamış ve canlı bir böcek konakçısındaki mantar replikasyonunun ilk ayrıntılı moleküler tanımını temsil etmiştir. *B. bassiana*'ya özgü kantitatif PCR (qPCR) yöntemini kullanan araştırmacılar, mantar genom replikasyonunu ve büyüme modellerini zaman içinde hassas bir şekilde takip ederek, enfeksiyonun ilerlemesindeki daha önce geleneksel mikroskobik yöntemlerle tespit edilemeyen kritik aşamaları ortaya çıkarmışlardır. Bulgular, test edilen tüm dozlarda tutarlı olan karakteristik bir enfeksiyon yörüngesi göstermiştir. İlk maruziyetten sonra, *B. bassiana* konidileri sivrisineğin kütikülüne yapışır ve çimlenerek böceğin dış katmanlarından hemolenf içeren iç vücut boşluğu olan hemosele nüfuz eder. İlginç bir şekilde, maruziyeti takip eden ilk birkaç gün boyunca mantar replikasyonu minimum düzeyde kaldı ve bu da mantarın sivrisineğin iç ortamına yerleştiği gizli veya adaptasyon aşamasına işaret eder. Bu, nispeten durgun dönemden sonra enfeksiyon, yoğun çekirdek bölünmesinin ve mantar hücrelerinin hızlı çoğalmasının ani başlangıcıyla belirginleşen belirgin bir aşamaya girildiğini gösterir. Bu aşamaya, sivrisinek hemoselinde hif yapılarının gözle görülür oluşumu eşlik etti ve bu da mantarın aktif doku kolonizasyonunu ve sistemik yayılımının göstergesidir. Bu büyüme patlaması genellikle konağın ölümünden kısa bir süre önce meydana gelir ve bu da üstel mantar replikasyonunun terminal enfeksiyon aşamaları ve konak ölüm oranıyla yakından bağlantılı olduğunu gösterir. Çalışma ayrıca, başlangıçtaki konidial provokasyon dozunun, fungal replikasyonun hem hızını hem de büyüklüğünü belirlemede önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Daha yüksek konsantrasyonlarda konidiaya maruz kalan sivrisinekler, kütiküllerinde daha fazla ilk spor alımı ve buna bağlı olarak her örnekleme noktasında daha yüksek fungal genom sayıları sergilemiştir. Bu bireyler ayrıca, daha düşük dozlara maruz kalan sivrisineklere göre çok daha hızlı bir şekilde öldürücü fungal yük geliştirmiş ve tamamen kolonize olmuş kadavralarda bulunanlara benzer enfeksiyon yoğunluklarına çok daha erken ulaşmışlardır. Sonuç olarak, daha yüksek konidial yoğunluklarla provokasyona maruz kalan sivrisineklerde ölüm oranı daha erken gerçekleşmiş ve fungal maruziyet, patojen proliferasyonu ve konakçı hayatta kalma süresi arasında doza bağlı net bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Bu ayrıntılı zamansal analiz, vektör

böceklerde *B. bassiana*'nın enfeksiyon kinetiğini ve patojenik mekanizmalarını anlamak için kritik kanıtlar sunmaktadır. Farklı doz ve zaman aralıklarında fungal replikasyonu nicel olarak belirleyerek, araştırmacılar artık farklı maruziyet seviyelerinin ölüm oranlarını, bulaşma baskılanmasını ve vektör popülasyon dinamikleri üzerindeki genel etkiyi nasıl etkilediğini modelleyebilirler (Bell et al., 2009).

Anopheles sivrisinek popülasyonları arasında böcek ilacı direncinin hızla ortaya çıkması ve küresel olarak yayılması, mevcut sıtma kontrol programlarının etkinliğini sürdürmedeki en kritik zorluklardan biri haline gelmiştir. Piretroidler, organofosfatlar ve karbamatlar gibi yaygın olarak kullanılan kimyasal sınıflara karşı direnç, böcek ilacıyla işlenmiş yapılar ve iç mekân kalıntı püskürtme gibi uzun süredir kullanılan yöntemlerin etkinliğini önemli ölçüde azaltmıştır. Bu artan sorun, insanlar ve çevre için güvenli kalırken direncin üstesinden gelebilecek yeni aktif bileşenlere ve alternatif vektör kontrol stratejilerine acil bir talep oluşmasına sebep olmuştur. En umut verici alternatifler arasında, böcekleri doğal olarak enfekte eden ve öldüren entomopatojenik mantar sporlarından elde edilen biyopestisitler yer almaktadır. *B. bassiana* ve *M. anisopliae* gibi türler, yetişkin sıtma vektörlerine karşı laboratuvar ve yarı saha denemelerinde güçlü bir potansiyel göstermiştir. Sivrisinekler mantar sporlarıyla temas ettiğinde, konidiler böcek kütikülüne yapışır, çimlenir ve dış iskelete nüfuz ederek sistemik enfeksiyona ve sonunda ölüme yol açar. Deneysel çalışmalar, bu mantar sporlarına maruz kalmanın, geleneksel böcek ilaçlarına dirençli sivrisinek popülasyonlarında bile 7-14 gün içinde önemli ölçüde ölüme neden olabileceğini göstermiştir. Bu gecikmiş ölüm oranı, kimyasal insektisitlere kıyasla daha yavaş olsa da yine de etkili bir sıtma kontrolü sağlayabilir; özellikle de sivrisinekler, sıtma parazitinin (*Plasmodium* spp.) dış kuluçka dönemini tamamlamadan önce, yetişkin yaşam döngülerinin erken dönemlerinde fungal biyopestisit ile karşılaşırlarsa. Bu sürenin sivrisinek içinde olgunlaşması genellikle 8-14 gün sürer. Bu gibi durumlarda, fungal enfeksiyon sivrisineğin insanlara sıtmayı bulaştıracak kadar uzun süre hayatta kalmasını engelleyebilir. Ancak, düşük temaslı senaryolarda (örneğin, yetersiz pestisit kapsamı, uygulama yapılan yüzeylerde spor kalıcılığının azalması veya sivrisineklerde davranış değişiklikleri nedeniyle), bazı bireyler fungal sporlarla ancak daha önce kan emme sırasında sıtmaya yakalandıktan sonra karşılaşabilirler. Bu koşullar altında, sivrisineklerin fungal enfeksiyona yenik düşmeden önce sıtmayı bulaştırma riski vardır; bu endişe bazı uzmanlar arasında eleştirilere yol açmıştır. Karşıt

görüşlüler, mantar biyopestisitlerinin kimyasal böcek öldürücülere göre daha yavaş etki göstermeleri nedeniyle gerçekçi saha koşullarında anlamlı bir bulaşma azaltımı sağlamak için çok geç etki ettiklerini savunuyorlar. Bu endişeleri gidermek için, son deneysel çalışmalar, mantar etkisinin hızı ve etkinliği hakkındaki anlayışı yeniden değerlendirmeyi ve geliştirmeyi amaçlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) standartlaştırılmış laboratuvar biyolojik deney protokollerini kullanan araştırmacılar, belirli mantar biyopestisit formülasyonlarının sivrisinekler üzerinde daha önce bildirilenden çok daha hızlı öldürücü etkiler gösterebileceğini göstermiştir. Bu gelişmiş etkinlik, muhtemelen formülasyon bilimindeki gelişmelerden (gelişmiş spor canlılığı, optimize edilmiş taşıyıcı malzemeler ve sivrisinek yüzeylerine daha iyi yapışma gibi) ve daha hızlı enfeksiyon döngüleri oluşturabilen oldukça virülan mantar türlerinin kullanımından kaynaklanmaktadır. Bu bulgular, mantar biyopestisitlerinin doğası gereği yavaş etkili ve tarla benzeri koşullarda etkisiz olduğu yönündeki önceki varsayımlara meydan okumaktadır. Bunun yerine, uygun formülasyon, dozaj ve uygulama stratejileriyle, entomopatojenik mantarların sıtma vektörlerini, sivrisineğin yaşam süresinin ilerleyen dönemlerinde temas gerçekleşse bile, bulaşma potansiyelini önemli ölçüde azaltacak kadar hızlı bir şekilde öldürebileceğini öne sürmektedir.

Sıtma vektörleri arasında insektisit direncinin hızla artması, alternatif etki mekanizmalarına sahip yeni yetişkin öldürücü müdahalelerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Entomopatojenik mantar sporlarından formüle edilen biyopestisitler, genellikle maruziyetten sonraki 7-14 gün içinde önemli yetişkin sivrisinek ölümlerine neden olan umut verici adaylar olarak ortaya çıkmıştır. Bu tür gecikmeli etkili ölüm profilleri, mantar temasının yetişkin yaşam süresinin erken dönemlerinde gerçekleşmesi koşuluyla, sıtma bulaşmasında önemli azalmalar sağlayabilir. Ancak, yüzey kaplamasının veya temas oranlarının optimum olmadığı operasyonel bağlamlarda, sivrisinekler, *Plasmodium* edinimini takiben bir veya daha fazla gonotrofik döngüyü tamamladıktan sonra mantar yayılımlarıyla karşılaşabilir ve böylece mantar enfeksiyonuna yenik düşmeden önce parazitleri bulaştırma kapasitesini koruyabilir. Bu durum, "yavaş etkili" mantar biyopestisitlerinin gerçek dünyadaki bulaşma kontrolü için doğası gereği uygun olmadığı yönündeki eleştirilere yol açmıştır. Standart DSÖ biyotest protokollerini kullanarak, entomopatojen mantarın etkisinin literatürde bildirilen süreden çok daha hızlı gerçekleşebileceğini gösterdik. Yabani tip *B. bassiana* konidiyumlarıyla

kaplanmış kil yüzeylerle kısa süreli temas, sivrisineklerin vektör kapasitesini tek bir kan besleme döngüsünde tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu hızlı etki, erken mortalitenin yanı sıra mantar kaynaklı beslenme, uçuş ve konak arama performansındaki belirgin bozulmaların birleşiminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, üç ana Afrika sıtma vektör türünün piretrin ve organofosfata dirençli hatları da biyopestisite tamamen duyarlı bulunmuştur. Sonuçlar, vektör kontrol paradigmasının, farklı ve nörotoksik olmayan etki mekanizmalarına sahip biyolojik ajanları da kapsayacak şekilde genişletilmesi gerektiğini desteklemektedir (Blanford et al., 2011).

Son çalışmalar, yetişkin sivrisinekleri enfekte eden ve kademeli olarak öldüren fungal biyopestisitlerin kullanılmasıyla sıtma bulaştıran sivrisineklerin kontrol altına alınmasını önermiştir. Bu mantarlar kimyasal böcek öldürücüler gibi anında ölüme neden olmasa da içlerindeki parazit bulaşıcı hale gelmeden önce sivrisinekleri öldürerek sıtma bulaşmasını önleyebilirler. Fungal patojenlerin sıtma bulaşmasını nasıl azaltabileceğini değerlendirmek, farklı fungal suşların etkinliğini karşılaştırmak ve kontrol stratejilerine rehberlik etmek için matematiksel bir model geliştirilmiştir. Bir araştırmada kullanılan matematiksel bir model, sivrisinek popülasyonlarını zaman içinde izlemiş ve Weibull dağılımını takiben enfeksiyon ilerledikçe fungal enfeksiyondan ölüm riskinin arttığını varsaymıştır. Sonuçlar, orta düzeyde fungal enfeksiyon oranlarının bile sivrisinek ve parazit popülasyonlarını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. Model ayrıca, en iyi fungal suş ve ilaçlama programının yerel sivrisinek ekolojisine ve sıtma biyolojisine bağlı olduğunu ortaya koymuş ve iyi tasarlanmış fungal biyopestisit programlarının sürdürülebilir sıtma kontrolünde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Hancock et al., 2009).

Afrika'da yapılan bir araştırmada, Kirinyaga ilçesindeki tarım satıcılarının, bölgedeki domates üretimine büyük tehdit oluşturan son derece yıkıcı bir böcek olan domates zararlısı *Tuta absoluta*'nın yönetimi için mantar bazlı bir biyopestisit stoklama ve tanıtma konusundaki bilgi, algı ve isteklerini değerlendirilmiştir. Üreticiler ve çiftçiler arasında aracı olarak önemli bir rol oynayan tarım satıcıları, zararlı yönetimi teknolojilerinin benimsenmesinde önemli etkiye sahiptir. Çalışma, çoğu tarım satıcısının zararlı yönetiminde kimyasal pestisitlere alternatif olarak biyopestisitlerin kavramına ve kullanımına aşina olduğunu buldu. Ayrıca, bahçe sanitasyonu, feromon veya ışık tuzaklarının kullanımı ve zararlı popülasyonlarını bastırmak için doğal

düşmanların konuşlandırılması gibi kültürel yöntemler de dahil olmak üzere bir dizi entegre zararlı yönetimi (IPM) uygulamasının farkında olduklarını gösterdiler. Geleneksel olarak sentetik kimyasal pestisitleri yoğun bir şekilde stoklamaları ve tanıtmalarıyla bilinen tarım satıcıları, kimyasal pestisit kullanımının olumsuz etkilerinin (insan sağlığı, hayvan güvenliği ve çevresel sürdürülebilirlik riskleri de dahil olmak üzere) açıkça farkında olduklarını ifade ettiler. Bu farkındalık, tarım satıcıları arasında, sürdürülebilir ve çevre dostu tarıma yönelik küresel eğilimlerle uyumlu olan mantar bazlı biyopestisitler gibi çevresel olarak daha güvenli haşere kontrol seçeneklerini desteklemeye yönelik artan bir açıklığa işaret ediyor. Daha da önemlisi, çalışmanın sonuçları tarım satıcıları arasında mantar bazlı biyopestisitleri stoklama konusunda güçlü bir istek olduğunu gösterdi. T. absoluta kontrolü için kullanılan en yaygın sentetik pestisitlerden biri olan Coragen® ile bir fiyat karşılaştırması sunulduğunda, katılımcıların %82'si mantar biyopestisiti aynı perakende fiyatından stoklayıp satmaya istekli olduklarını belirtti. Dahası, analiz, tarım satıcılarının mantar bazlı ürünü satın almak için ortalama olarak Coragen®'in satın alma fiyatından yaklaşık %64 daha fazla ödemeye istekli olduklarını ortaya koydu. Daha fazla yatırım yapma isteği, tarım satıcılarının biyopestisitleri etkili ve ticari olarak uygulanabilir olarak algıladıklarını, bunun da ürünün zararlı kontrolü potansiyeline olan güvenlerini yansıttığını gösteriyor. Genel olarak, bu bulgular tarım satıcılarının mantar biyopestisitlerini ürün portföylerine entegre etme konusunda olumlu bir tutum ve isteklilik sergilediğini göstermektedir. Sonuçlar, biyopestisitlerin ticarileştirilmesini ve benimsenmesini teşvik eden farkındalık kampanyaları, eğitimler ve politika teşvikleri yoluyla bu geçişi desteklemenin önemini vurgulamaktadır. Bu tür çabalar, Kirinyaga İlçesi ve çevresinde daha güvenli ve daha sürdürülebilir tarım uygulamalarını teşvik ederken, tehlikeli kimyasal pestisitlere olan bağımlılığı önemli ölçüde azaltabilir (Ogutu et al., 2022).

Mantar biyopestisitler, zararlılarla mücadelede yaygın olarak kullanılır ve genellikle bomlu püskürtücüler gibi geleneksel tarımsal püskürtücüler kullanılarak uygulanır. Ancak, standart püskürtme ekipmanlarının hassas mantar konidilerini dağıtmak için uygun olmayabileceği ve bu durumun tarladaki etkinliklerini azaltabileceği endişeleri ortaya çıkmıştır. Püskürtme sırasında yüksek kesme kuvvetleri, basınç veya mekanik stres, teorik olarak konidilere zarar verebilir, canlılıklarını azaltabilir veya virülanslarını düşürebilir ve sonuç olarak zararlı kontrol performansını etkileyebilir. Sonuçlar, her üç mantar ürünü ve püskürtme basınçlarında da ölçülen

parametrelerin hiçbirinde önemli bir etki olmadığını göstermiştir. Özellikle, bomlu püskürtücü konidyum canlılığını azaltmamış, tırtıllara karşı virülansı bozmamış ve konidyumlarda gözle görülür fiziksel hasara neden olmamıştır. Bu bulgular, bomlu püskürtücülerin, test edilen basınçlarda bile, ticari mantar biyopestisitlerinin etkinliğinden ödün vermeden uygulanması için uygun olduğunu göstermektedir. Bu durum, çiftçilere ve uygulayıcılara, standart püskürtme ekipmanlarının entomopatojenik mantarlar için güvenilir bir şekilde kullanılabileceği ve özel ekipmana ihtiyaç duyulmadan etkili saha uygulaması ve tutarlı haşere kontrol sonuçları sağlanabileceği konusunda pratik bir güvence sağlamaktadır. Sonuç olarak, çalışma, tipik işletme basınçları altında geleneksel püskürtmeyle ilişkili mekanik stresin mantar biyopestisit performansını olumsuz etkilemediğini ve bunların standart zararlı yönetimi programlarına sürekli olarak entegre edilmesini desteklediğini göstermektedir (Guimarães et al., 2004).

Sıtma vektör kontrolü için daha etkili stratejiler geliştirme arayışında, anında sivrisinek ölümlerine dayanmayan, bunun yerine sivrisinek yaşam döngüsünün farklı aşamalarında öldürücü olmayan ve öldürücü etkiler uygulayan biyolojik yöntemlere artan bir ilgi vardır. Bu yaklaşımlar, sivrisinekleri anında öldürmek yerine, hayatta kalma, beslenme davranışı, üreme ve parazit gelişimi gibi sivrisinek biyolojisinin birçok yönünü etkilemeyi amaçlamaktadır. Sivrisineğin yaşam süresi ve sıtma bulaşma döngüsünde stratejik olarak önemli noktalarda bu temel yaşam öyküsü parametrelerini hedef alarak, bu tür müdahaleler, özellikle mevcut kontrol araçlarıyla birleştirildiğinde, sıtma bulaşmasını önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir. Bu biyolojik temelli müdahalelerin etkisini nicel olarak değerlendirmek için araştırmacılar, sivrisinekler ve sıtma parazitleri arasındaki etkileşimleri yakalarken sivrisinek beslenme döngülerinin zamanlamasını ve etkilerini de içeren analitik olarak uygulanabilir bir gonotrofik döngü modeli geliştirdiler. Bu model, sivrisinek beslenme davranışının hem sürekli hem de ayrık temsillerini entegre ederek gerçek dünya bulaşma dinamiklerinin daha doğru ve esnek bir simülasyonuna olanak tanır. Uygulamalı bir vaka çalışması olarak model, mantar biyopestisitlerinin ve insektisit içeren yapıların birleşik etkisini değerlendirmek için kullanıldı. Sivrisinekleri enfekte eden ve kademeli olarak öldüren mantar biyopestisitleri, insan vektör temasını azaltan ve sivrisinekleri öldürebilen veya uzaklaştırabilen insektisit içeren yapılarla birlikte ele alındı. Sonuçlar, birleşik müdahalelerin, her müdahalenin tek başına yalnızca mütevazı etkilere sahip

olduğu senaryolarda bile, denge entomolojik aşılama oranı ve insan sıtma yaygınlığı açısından çok düşük değerler ürettiğini göstermiştir. Bu bulgu, biyolojik kontrol yöntemlerinin geleneksel vektör kontrol stratejileriyle bütünleştirilmesinin sinerjik potansiyelini vurgulayarak, orta düzeyde bireysel etkiye sahip müdahalelerin birleştirildiğinde sıtma bulaşında önemli azalmalar sağlayabileceğini göstermektedir. Çalışma genel olarak, sivrisinek yaşam döngüsünde birden fazla noktayı hedeflemenin ve vektör kontrolünü iyileştirmek için entegre yaklaşımlar kullanmanın önemini vurgulamaktadır.

Biyolojik ajanların öldürücü olmayan ve öldürücü etkilerini mevcut müdahalelerle birleştirerek, halk sağlığı yararlarını en üst düzeye çıkarmak, kimyasal böcek ilaçlarına olan bağımlılığı azaltmak ve daha sürdürülebilir ve etkili sıtma kontrol stratejilerine doğru ilerlemek mümkündür. Birden fazla vektör kontrol müdahalesinin birleştirilmesinin sıtma bulaşması üzerindeki etkisi önemli olabilir. Bu çalışmada, fungal biyopestisitlerin ve insektisit içeren yapılanrın birlikte kullanımı, sıtma bulaşma yoğunluğunun önemli bir ölçüsü olan denge entomolojik aşılama oranı açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar, birleştirilmiş müdahalelerin etkisinin, bağımsız olarak etki eden iki müdahalenin çarpımsal etkisi kadar güçlü olduğunu, yani birlikte kullanıldığında, bulaşmayı tek tek etkilerinden beklenenden daha etkili bir şekilde azaltabileceklerini göstermiştir. Özellikle, sıtma kontrolü için zorlu koşulları temsil eden senaryolarda (örneğin, yüksek bazal bulaş ve sivrisinek popülasyonları arasında yaygın insektisit direnci olan bölgeler), birleştirilmiş müdahaleler basit çarpımsal beklentiyi aşan eksikliklerin oluşmasına sebep olur. Bu artan etki, mantar biyopestisitler ile insektisit içeren yapılar arasındaki sinerjik etkileşimlere atfedilmektedir. Mantar enfeksiyonu sivrisinek gelişimini yavaşlatır, yaşam süresini kısaltır ve beslenme davranışını değiştirirken, insektisit içeren yapılar insan vektör temasını azaltır ve ek ölüm oranına neden olur. Bu müdahaleler bir araya geldiğinde, birbirlerinin sivrisinek popülasyonları ve bulaşma dinamikleri üzerindeki etkisini artırır. Analiz ayrıca, fungal biyopestisit uygulamasının, insektisit içeren yapıların kapsamı yüksek olduğunda en etkili olduğunu ortaya koymuştur. Düşük biyopestisit kapsam seviyelerinde bile, yaygın insektisit içeren yapıların varlığı, denge sıtma yaygınlığındaki azalmayı önemli ölçüde artırmıştır. Bu bulgu, tamamlayıcı müdahalelerin birleştirilmesinin, tek başına müdahalelere göre daha fazla halk sağlığı yararı sağlayabileceği entegre vektör yönetiminin önemini vurgulamaktadır. Modelleme açısından, yaşa bağlı ölüm oranı, beslenme davranışı ve parazit gelişimi gibi vektör kapasitesiyle ilgili biyolojik

mekanizmaların sürekli zamanlı vektör popülasyon modellerine dahil edilmesi, gerçekçiliklerini ve uygulanabilirliklerini artırmaktadır. Bu tür modeller, kombine müdahalelerin sivrisinek popülasyonları ve sıtma bulaşması üzerindeki etkilerini daha iyi yakalayabilir ve etkili, kanıta dayalı entegre vektör yönetimi programları tasarlamak için değerli bilgiler sağlayabilir (Hancock, 2009).

Biyopestisitler, zararlı yönetimi ve bitki koruma için geleneksel kimyasal pestisitlere umut verici ve çevre dostu alternatifler sunan biyolojik ürünler veya canlı organizmalardır. Genellikle biyopestisitler olarak adlandırılan bu biyolojik kontrol ajanları, virüsler, bakteriler, mantarlar, yırtıcılar, parazitler ve feromonlar dahil olmak üzere çok çeşitli varlıkları kapsar ve her biri enfeksiyon, rekabet veya hedef zararlıların davranış bozuklukları gibi farklı etki mekanizmalarıyla çalışır. Sentetik pestisitlerin aksine, biyopestisitler genellikle insanlar ve hedef olmayan organizmalar için daha az toksiktir, biyolojik olarak parçalanabilir ve daha spesifik hedef aralıklarına sahip olma eğilimindedir, böylece dolaylı ekolojik hasarı en aza indirir. Avantajlarına rağmen, biyopestisitlerin etkinliği büyük ölçüde formülasyonlarına bağlıdır ve bu formülasyonlar, laboratuvar ölçeğinde üretim ile pratik saha uygulaması arasında kritik bir köprü görevi görür. Optimum bir formülasyon, ürünün stabilitesini, maliyet etkinliğini, raf ömrünü, kullanım kolaylığını ve değişen çevre koşullarındaki genel saha performansını belirler. Dolayısıyla, biyopestisitlerin ticari tarımdaki başarısı yalnızca aktif maddelerin biyolojik etkinliğine değil, aynı zamanda formülasyon ve uygulama sistemlerindeki teknolojik yeniliklere de bağlıdır. Ayrıca, organik ve sürdürülebilir çiftçilerin biyopestisitlerin doğru seçimi, uygulanması ve depolanması konusunda bilgi ve pratik becerilerini geliştirmek için eğitim ve kapasite geliştirme ihtiyacı giderek artmaktadır.

Biyopestisitlerin organik tarım ve sürdürülebilir tarım ilkeleriyle uyumlu olmasına rağmen, piyasada kabul görme, büyük ölçekli üretim ve dağıtım ağları konusunda hala zorluklarla karşı karşıyadırlar. Bu engeller genellikle sınırlı farkındalık, tutarsız düzenleyici çerçeveler ve köklü sentetik pestisit endüstrilerinin rekabetinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, mikrobiyal biyoteknoloji, fermantasyon teknolojileri ve nanoformülasyon yaklaşımlarındaki sürekli gelişmeler, biyopestisitlerin kararlılığını ve etkinliğini giderek artırmaktadır. Bu gelişmeler, sentetik pestisit kalıntılarının neden olduğu çevre kirliliğinin azaltılmasında hayati bir rol oynamakta ve

daha sürdürülebilir ve dayanıklı bir tarım sisteminin oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır (Hezakiel et al., 2024).

Biyopestisitler, son birkaç on yılda kayda değer bir evrim ve genişleme geçiren, gelişmekte olan zararlı yönetim teknolojileridir. Başlangıçta kimyasal pestisitlere niş alternatifler olarak görülen bu teknolojiler, artık modern ve sürdürülebilir zararlı kontrol stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir. 1990'ların başından bu yana, mevcut biyopestisit ürünlerinin sayısı ve çeşitliliği katlanarak artmıştır. Bu hızlı artış, çevre dostu zararlı kontrol çözümlerini teşvik eden ilerici hükümet mevzuatı, sentetik pestisitlerle ilişkili ekolojik ve sağlık riskleri konusundaki artan kamuoyu endişesi ve çiftçiler, ormancılar ve kentsel zararlı yönetimi gibi son kullanıcıların daha düşük toksisiteye ve minimum çevresel etkiye sahip biyolojik bazlı ürünleri benimseme konusundaki artan istekliliği gibi çeşitli ortak faktörlere bağlanabilir.

Biyopestisitlerin uygulama kapsamı, seralar, fidanlıklar ve araştırma alanları gibi kontrollü ortamlardaki ilk kullanımlarının çok ötesine yayılmıştır. Günümüzde, açık alan tarımı, ormancılık ve kentsel alanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli ekosistemlerde giderek daha fazla kullanılmaktadırlar. Bu geniş çaplı uygulama, etkinliklerine duyulan güvenin arttığını ve değişen çevre koşullarındaki davranışlarının daha iyi anlaşıldığını göstermektedir. Biyopestisit geliştirmenin bilimsel temeli de önemli bir olgunlaşma sürecinden geçmiştir. İlk araştırmalar, pestisit özelliklerine sahip belirli bakteri, mantar, virüs veya bitki özleri gibi etkili biyolojik ajanların izole edilmesine ve tanımlanmasına odaklanmıştır. Zamanla, mikrobiyoloji, moleküler biyoloji, fermantasyon teknolojisi ve formülasyon bilimindeki gelişmeler, bu ajanların stabilite, saha performansı ve hedef özgüllüğü açısından daha hassas bir şekilde optimize edilmesini sağlamıştır. Her yeni nesil biyopestisit teknolojisi, konak-patojen etkileşimleri, çevresel kalıcılık ve zararlı baskılama mekanizmaları hakkında değerli bilgiler sağlamıştır. Sonuç olarak, biyopestisit inovasyonunu destekleyen bilgi tabanı derinleşmeye devam etmekte ve tasarım ve uygulamalarına daha sistematik ve bilimsel olarak bilgilendirilmiş bir yaklaşım getirmektedir. Bu evrim, biyopestisitlerin deneysel alternatiflerden, üretkenliği ekolojik sürdürülebilirlikle dengeleyen entegre zararlı yönetimi programlarında uygulanabilir, yaygın araçlara dönüşümünü işaret etmektedir (Bailey, 2010). İnsanoğlu var olduğu sürece bitkiler ve hayvanlar da var olacaktır. Birlikte bir yaşamın devamı için,

biyopestisitler gibi çevremize en az zarar veren yöntemler ve teknikler kullanılmalı, mevcut kaynakların kıymeti bilinmelidir.

Kaynaklar

Bailey, K. L. (2010). Canadian innovations in microbial biopesticides. *Canadian Journal of Plant Pathology*, *32*(2), 113–121. https://doi.org/10.1080/07060661.2010.484195

Bell, A. S., Blanford, S., Jenkins, N., Thomas, M. B., & Read, A. F. (2009). Real-time quantitative PCR for analysis of candidate fungal biopesticides against malaria: Technique validation and first applications. *Journal of Invertebrate Pathology*, *100*(3), 160–168. https://doi.org/10.1016/j.jip.2009.01.006

Biopesticides Market Report. (2025). *Biopesticides Market – By Product, Form, Source, Crop, Application- Global Forecast, 2025 – 2034*. Report ID: GMI1340 Published Date: March 2025.

Blanford, S., Shi, W., Christian, R., Marden, J. H., Koekemoer, L. L., Brooke, B. D., Coetzee, M., Read, A. F., & Thomas, M. B. (2011). Lethal and Pre-Lethal Effects of a Fungal Biopesticide Contribute to Substantial and Rapid Control of Malaria Vectors. *PLoS ONE*, *6*(8), e23591. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023591

Chakraborty, N., Mitra, R., Pal, S., Ganguly, R., Acharya, K., Minkina, T., Sarkar, A., & Keswani, C. (2023). Biopesticide Consumption in India: Insights into the Current Trends. *Agriculture*, *13*(3), 557. https://doi.org/10.3390/agriculture13030557

Guimarães, C. de O., Correia, A. do C. B., & Ferreira, M. da C. (2004). Pressão de aplicação com pulverizador de barra e eficiência de bioinseticidas fúngicos comerciais. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, *39*(12), 1177–1182. https://doi.org/10.1590/S0100-204X2004001200003

Hancock, P. A. (2009). Combining Fungal Biopesticides and Insecticide-Treated Bednets to Enhance Malaria Control. *PLoS Computational Biology*, *5*(10), e1000525. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000525

Hancock, P. A., Thomas, M. B., & Godfray, H. C. J. (2009). An age-structured model to evaluate the potential of novel malaria-control interventions: a case study of fungal biopesticide sprays. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *276*(1654), 71–80. https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0689

Heinig, R. L., Paaijmans, K. P., Hancock, P. A., & Thomas, M. B. (2015). The potential for fungal biopesticides to reduce malaria transmission under diverse

environmental conditions. *Journal of Applied Ecology*, *52*(6), 1558–1566. https://doi.org/10.1111/1365-2664.12522

Hezakiel, H. E., Thampi, M., Rebello, S., & Sheikhmoideen, J. M. (2024). Biopesticides: a Green Approach Towards Agricultural Pests. In *Applied Biochemistry and Biotechnology* (Vol. 196, Issue 8, pp. 5533–5562). Springer. https://doi.org/10.1007/s12010-023-04765-7

Mascarin, G. M., & Jaronski, S. T. (2016). The production and uses of Beauveria bassiana as a microbial insecticide. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *32*(11), 177. https://doi.org/10.1007/s11274-016-2131-3

Nayak, P., & Solanki, H. (2021). PESTICIDES AND INDIAN AGRICULTURE- A REVIEW. *International Journal of Research -GRANTHAALAYAH*, *9*(5), 250–263. https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v9.i5.2021.3930

Ogutu, F., Muriithi, B. W., Mshenga, P. M., Khamis, F. M., Mohamed, S. A., & Ndlela, S. (2022). Agro-Dealers' Knowledge, Perception, and Willingness to Stock a Fungal-Based Biopesticide (ICIPE 20) for Management of Tuta absoluta in Kenya. *Agriculture*, *12*(2), 180. https://doi.org/10.3390/agriculture12020180

Renuka, S., Vani H, C., & Alex, E. (2023). Entomopathogenic Fungi as a Potential Management Tool for the Control of Urban Malaria Vector, Anopheles stephensi (Diptera: Culicidae). *Journal of Fungi*, *9*(2), 223. https://doi.org/10.3390/jof9020223

Reyaz, A. L., Balakrishnan, N., Balasubramani, V., & Mohankumar, S. (2021). Bacillus thuringiensis. In *Microbial Approaches for Insect Pest Management* (pp. 81–150). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-3595-3_3

Rodgers, P. B. (1993). Potential of Biopesticides in Agriculture. *Pestic. Sci.*, *39*, 117129.

Vivekanandhan, P., Alford, L., & Krutmuang, P. (2024). Editorial: Role of entomopathogenic fungi in sustainable agriculture. *Frontiers in Microbiology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1504175

Wend, K., Zorrilla, L., Freimoser, F. M., & Gallet, A. (2024). Microbial pesticides – challenges and future perspectives for testing and safety assessment with respect to human health. *Environmental Health*, *23*(1), 49. https://doi.org/10.1186/s12940-024-01090-2

Bölüm 6

DERİNKUYU İLÇESİ PATATES TARIM ALANLARI VE ÇEVRESİ BÖCEK TAKSONLARININ BİYOEKOLOJİK VE FAUNİSTİK BAKIMDAN ARAŞTIRILMASI

Aysel Kekillioglu[1]
Ömer Eren Bostan[2]

1 Nevsehir H.B.V. Üni., Fen Ede Fak., Biyoloji Bölümü, Nevsehir, TÜRKİYE, akekillioglu@nevsehir.edu.tr; https://orcid.org/0000-0002-5841-9408
2 Nevsehir H.B.V. Üni., Fen Bil. Enst., Biyoloji Bölümü, Nevsehir, TÜRKİYE, bostaneren@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5717-7160

Giriş

Böcekler (Arthropoda: Insecta), dünyanın hemen her ekosisteminde yaygın olarak bulunan ve biyoçeşitlilik bakımından en önemli hayvan gruplarından birini oluşturan organizmalardır (Hızal ve ark., 2015; Wilson, 1999; Doğan ve ark., 2010). Ekosistem işleyişi içerisinde önemli roller üstlenen bu taksonomik grup, tozlaşma, organik madde döngüsü, besin zincirinin devamı ve zararlı popülasyonlarının kontrolü gibi ekolojik işlevleri yerine getirmektedir (Öztürk ve ark., 2012; Gullan ve Cranston, 2014; Losey ve Vaughan, 2006). Bununla birlikte, tarımsal ekosistemlerde hem faydalı hem de zararlı etkileriyle öne çıkmakta olup, bazı türler biyolojik mücadelede etkin rol oynarken, bazı türler ise tarımsal üretimde ekonomik kayıplara yol açan zararlılar olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle, böceklerin ekolojik rollerinin ve populasyon dinamiklerinin anlaşılması, tarımsal süreçlerin sürdürülebilir yönetimi ve ekosistem sağlığının korunması açısından kritik bir gerekliliktir (Kekillioğlu ve Bostan, 2023).

Asya - Avrupa kıtaları arasında konumlanan ve stratejik önem taşıyan Türkiye; çeşitli iklim tiplerini barındıran yapısı ve zengin bitki örtüsü nedeniyle biyoçeşitlilik açısından önemli bir ülke konumundadır (Kekillioğlu ve ark., 2023; Özbek ve ark, 1991). Ancak, ülkedeki böcek faunasına dair yapılan çalışmalar bölgesel olarak sınırlı kalmakta ve özellikle kurak iklim koşullarının hâkim olduğu iç bölgelerde yeterli veriye ulaşılamamaktadır. Bu bilgi eksikliği, bölgelerin ekolojik ve faunistik özelliklerinin tam anlamıyla ortaya konamamasına neden olmaktadır (Lodos, 1998; Demirsoy, 1990). Oysa ki, bölgede yürütülecek detaylı araştırmalar, hem yerel tarımsal uygulamaların iyileştirilmesine hem de ulusal düzeyde biyoçeşitlilik envanterine önemli katkılar sağlayabilir.

Bu bağlamda, çalışmanın odaklandığı Nevşehir ili Derinkuyu ilçesi, step vejetasyonu ile karakterize edilen ve önemli tarım alanlarına sahip bir bölgedir. Tarımsal üretimde öne çıkan ürünlerden biri olan patates, bölgenin ekonomik yapısında belirleyici bir rol oynamakta olup, böcek populasyonları

ile doğrudan etkileşim halindedir. Bu doğrultuda, tarımsal ekosistemlerde bulunan böcek türlerinin tespit edilmesi ve bu türlerin ekosistem içindeki işlevlerinin incelenmesi, zararlı popülasyonların kontrol altına alınması ve yararlı türlerin korunması bakımından oldukça önemlidir.

Buna göre; araştırmanın temel amacı, Derinkuyu ilçesinde bulunan böcek çeşitliliğini ortaya koymak ve ekolojik ile faunistik özelliklerini değerlendirmektir. Arazi çalışmaları, 2022-2023 yılları arasında Mart-Kasım aylarında yürütülmüş olup, böcek populasyonlarının çevresel faktörler (sıcaklık, nem, yağış vb.) ile ilişkisi detaylı olarak incelenmiştir. Elde edilen bulguların, Türkiye'nin böcek faunasına dair mevcut bilgi eksikliğini gidermesi ve tarımsal ekosistemlerin sürdürülebilir yönetimi için önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

Patates (*Solanum tuberosum,* L.)

Besleyici değeri yüksek ve çok yönlü kullanımıyla bilinen bir kök sebze türü olan Patates (*Solanum tuberosum*), dünya çapında yaygın olarak yetiştirilmekte olup temel gıda kaynaklarından biri olarak değerlendirilmektedir (Abed ve Demirhan, 2018). 2021 yılına ait Dünya genelinde yaklaşık 5,8 milyon hektarlık alanda patates yetiştiriciliği yapılmakta ve toplam üretim miktarı 94,2 milyon ton civarındadır. Burada; ilk sırayı 5,8 milyon hektar alanda yaklaşık 94,2 milyon tonluk üretim gerçekleştiren Çin alırken, ikinci sırayı; 2,2 milyon hektarlık ekim alanı ve 54,2 milyon tonluk üretimle Hindistan almaktadır. Üçüncü sıradaki Ukrayna'nın ise 1,3 milyon hektar alanda yaklaşık 21,3 milyon ton patates üretimi bulunmaktadır. Türkiye; 2023 yılı TÜİK verilerine göre dünya sıralamasında 16. Sırada bulunmakta ve 5,5 milyon tonluk patates üretimi gerçekleştirmektedir. (TÜİK, 2023).

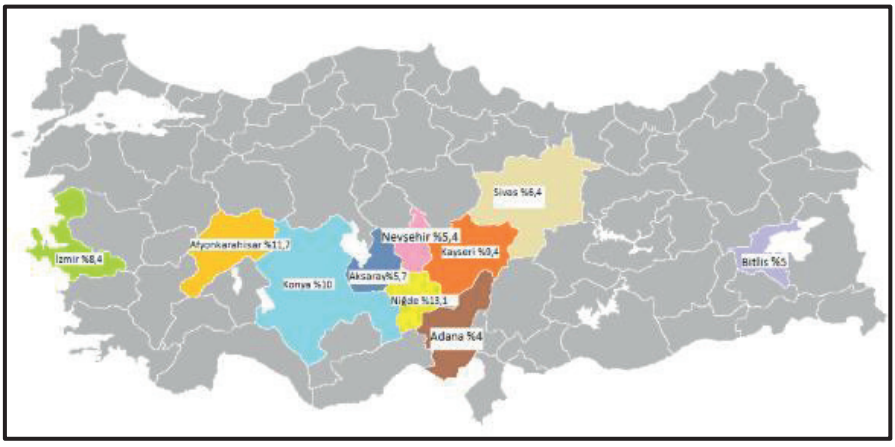
Türkiye, farklı iklim bölgelerine sahip olması sayesinde patates yetiştiriciliği açısından elverişli koşullara sahiptir. Bu iklimsel çeşitlilik, ülkenin pek çok bölgesinde yılın çeşitli dönemlerinde patates üretimine olanak sağlamakta;

nisan ayından itibaren başlayıp aralık ayının sonuna kadar hasat süreci devam edebilmektedir (Arıoğlu ve ark., 2010).

2022 verilerine göre, Türkiye'de patates üretimi açısından Niğde, 176,3 bin dekar ekim alanı ve 679 bin tonluk üretim miktarıyla başı çekmiştir. Afyonkarahisar, 150 bin dekarlık alan ve 607 bin tonluk üretimle ikinci, Konya ise 120,5 bin dekar alanda 518 bin ton üretimle üçüncü sırada gelmektedir. Nevşehir ili ise yaklaşık 72 bin dekarlık patates ekim alanı ile yedinci, 280 bin ton üretim miktarı ile sekizinci sırada bulunmaktadır (Tablo 1. ve Tablo 2.) (Yücel ve ark., 2020; Yegül, 2023; TÜİK, 2023).

Çizelge 1. İllere Göre Türkiye Patates (*Solanum tuberosum*) Ekim Alanları (da)

İller/Yıllar	2018	2019	2020	2021	2022
Niğde	202.990	183.850	182.820	146.890	176.300
Afyonkarahisar	129.925	142.163	153.387	151.038	149.968
Konya	148.333	143.540	151.807	145.496	120.491
Kayseri	100.028	110.839	124.160	117.380	112.055
İzmir	93.804	112.100	129.000	112.344	111.733
Sivas	59.202	58.495	65.873	71.180	86.490
Nevşehir	62.118	70.773	69.849	68.385	71.075



Şekil 1. Türkiye'de *Solanum tuberosum* (patates) üretimi yapılan önemli iller (2023)

Çizelge 2. İllere Göre Türkiye Patates (*Solanum tuberosum*) Üretimi (ton)

İller/Yıllar	2018	2019	2020	2021	2022
Niğde	732.188	716.180	689.312	575.627	679.653
Afyonkarahisar	455.352	532.410	551.453	562.927	607.539
Konya	611.957	599.699	638.171	622.435	518.677
Kayseri	385.913	451.798	540.824	520.948	490.072
İzmir	330.143	390.481	435.925	447.092	436.530
Sivas	169.737	180.756	192.630	194.742	334.435
Aksaray	202.371	239.650	250.349	309.132	294.829
Nevşehir	269.620	321.301	289.413	295.503	280.162

Derinkuyu ilçesinde, tarımsal üretimin büyük kısmını, tarla bitkileri oluşturmaktadır. Patates (*Solanum tuberosum*) bitkisi, bölge ekonomisinde önemli bir rol üstlenmekte ve çiftçilerin temel gelir kaynakları arasında öne çıkmaktadır. Ekiliş alanı bakımından buğday ön sırada bulunsa da, en yüksek ekonomik getiriyi sağlayan ürün patatestir. 2023 yılı verilerine göre Derinkuyu'da yaklaşık 28 bin dekarlık arazide patates yetiştiriciliği yapılmakta ve yıllık üretim miktarı 110 bin ton civarındadır. Ancak 2004 yılından bu yana bölgede patateslerde görülen bazı hastalıklar nedeniyle yaklaşık 90 bin dekar alanda karantina uygulaması kapsamında ekim yasağı bulunmaktadır. Bununla birlikte, patates tarlalarında zararlı böceklerin varlığı da önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Arazi gözlemleri sırasında belirlenen *Leptinotarsa decemlineata* türü, hem yapraklara hem de yumrulara ciddi zararlar vermektedir. Bu nedenle, hastalık ve zararlılara karşı düzenli tarla kontrolleri yapılmalı ve uygun mücadele yöntemleri zamanında uygulanmalıdır.

Derinkuyu'da patates yetiştiriciliği, hem insan beslenmesi hem de sanayi için önemli bir kaynak niteliğindedir. Bu üretim alanlarının sürdürülebilir şekilde yönetilmesi ve zararlılarla etkin mücadele stratejilerinin uygulanması, ürün verimliliğini artırmakta ve sağlıklı patates üretimini desteklemektedir. Aynı zamanda, tarımsal faaliyetlerin bölge halkı üzerinde ekonomik ve sosyal açıdan olumlu etkiler yarattığı da görülmektedir (Derinkuyu Kaymakamlığı, 2023; Abed & Demirhan, 2018).

Materyal ve Yöntem

Bu çalışma, Nevşehir ili Derinkuyu ilçesindeki patates ekim alanları ve çevresindeki doğal habitatlarda, Mart 2022 ile Kasım 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma sürecinde; ilgili araştırma sahasında, tarımsal ve doğal ekosistemlerde bulunan Arthropoda/Insecta taksonarı tespit edilerek, bu taksonların ekolojik ve faunistik özellikleri ve patates tarımı yapılan alanlarda tarımsal etkileşimleri belirlenmeğe çalışılmıştır.

Araştırma Alanı

Çalışma sahası olarak İç Anadolu Bölgesi'nde yer alan Derinkuyu ilçesi seçilmiştir. Bölge, karasal iklim koşullarına sahip olup, yaz ayları oldukça sıcak – kurak ve kış ayları ise soğuk - sert karakterdedir. Bitki örtüsü step vejetasyonu ile karakterizedir ve sınırlı oranda ağaçlık alanlar içermektedir. Derinkuyu ilçesi, patates üretimi ile tanınmakta olup çalışma alanı; patates tarım alanları, çevresindeki meralar ve çalılık habitatları kapsamaktadır. Bu farklı habitatlar, böcek çeşitliliğini ve populasyon dinamiklerini karşılaştırmalı olarak incelemek için uygun koşullar sunmaktadır.

Böcek Örnekleme Yöntemleri

Böceklerin toplanması ve incelenmesi için farklı örnekleme teknikleri kullanılmıştır:

Atrap Yöntemi: Uçucu ve aktif hareket eden böcekleri yakalamak için entomolojik ağlar ve aspiratörler kullanılmıştır.

Gözlem Yöntemi: Böcekler, bitkiler üzerinde, toprak yüzeyinde ve farklı mikrohabitatlarda doğrudan gözlemlenmiştir. Türlerin doğal davranışları, beslenme alışkanlıkları ve konumları kayıt altına alınmıştır.

Tuzak Yöntemleri:

Feromon Tuzakları: Belirli zararlı böcek gruplarını çekmek ve populasyon yoğunluklarını ölçmek için kullanılmıştır.

Işık Tuzakları: Gece aktif böcek türlerinin yakalanması amacıyla belirli noktalara yerleştirilmiş ve sistematik olarak izlenmiştir.

Çukur Tuzaklar (Pitfall Tuzakları): Toprak yüzeyinde hareket eden böcekleri yakalamak için kullanılmış ve belirli aralıklarla kontrol edilmiştir.

Çevresel-Ekolojik Veriler: Toplanması -Analizi

Araştırma sürecinde çevresel faktörler detaylı şekilde kaydedilmiştir. Günlük sıcaklık verileri taşınabilir termometreler ve meteoroloji kayıtlarından elde edilmiş; yağış ve nem başta olmak üzere çeşitli toprak sıcaklığı ve rüzgâr hızı verileri ise Nevşehir İl Meteoroloji Müdürlüğü'nden temin edilmiştir. Bu veriler, çevresel koşulların böcek populasyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

Laboratuvar Analizleri ve Tür Teşhisi

Toplanan böcek örnekleri, etanolle korunarak laboratuvara getirilmiş ve detaylı incelemeye tabi tutulmuştur. Türlerin teşhisi için şu süreçler uygulanmıştır: Öncelikle, stereomikroskop altında morfolojik inceleme yapılmış ve tanımlamada karakteristik morfolojik özellikler dikkate alınmıştır. Daha sonra, tür teşhisi için güncel taksonomik anahtarlar ve literatür kaynakları kullanılarak, örnekler, ordo – familya - cins - tür düzeyinde sınıflandırılmıştır (Çanakçıoğlu ve ark, 1993; Kekillioğlu, 2005; Kekillioğlu,1998; Gabriel, Tscharntke, 2006; Brewer , 1994; Dossey, 2010; Ayberk, 2006; Yaran, 2014; Castner, 2000; Özbek ve ark., 1991; Ponomarenko; Özdikmen ve Okutaner, 2006; Uygun ve ark., 2000; Avcı, 1994; Mac Donald ve Deyrup,1989). Son olarak, her bir örnek koleksiyon materyali olarak etiketlenmiş ve uygun koşullarda muhafaza edilmiştir.

Bulgular ve Tartışma

1. Eko- Faunistik Bulgular

Derinkuyu ilçesindeki patates ekim sahaları ile çevresindeki habitatlarda gerçekleştirilen gözlem ve örnekleme faaliyetleri sonucunda; 26 böcek türü tespit edilmiştir. Tespit edilen bu türler; dahil oldukları takım ve familya taksonomik kategorileri ile birlikte aşağıda sunulan çizelge 3'de verilmektedir. Söz konusu türler, hem ekosistem işlevselliği hem de tarımsal üretim açısından önemli roller üstlenmekte olup, mevcut tespitlerimiz doğrultusunda tarımsal etki anlamında; yararlı, zararlı ya da nötr organizmalar olarak değerlendirilebilmektedir. Bu bağlamda; her bir türün tarımsal etki bakımdan analizleri, çizelge 4' de verilmektedir.

Çizelge 3. Nevşehir İli Derinkuyu İlçesi Patates (*Solanum tuberosum*) Ekim Alanlarında Saptanan Böcek Türleri

Takım (Order)	Aile (Family)	Tür (Species)
Hymenoptera	Vespidae	*Vespula germanica*
	Apidae	*Apis mellifera*
	Sphecidae	*Ammophila sabulosa*
	Crabronidae	*Philanthus triangulum*
Lepitoptera	Hesperiidae	*Hesperia comma*
	Crambidae	*Nomophila* sp.
	Tineidae	*Tineola* sp.
	Sphingidae	*Agrius* sp.
Coleoptera	Coccinellidae	*Coccinellidae septempunctata*
		Hippodamia variegata
	Chrysomelidae	*Leptinotarsa decemlineata*
	Carabidae	*Zabrus* sp.
	Dytiscidae	*Cybister* sp.
	Scarabaeidae	*Polyphylla fullo*
Diptera	Calliphoridae	*Lucilia sericata*
	Muscidae	*Musca domestica*
	Syrphidae	*Melanostoma mellinum*
		Eristalis tenax
	Otitidae	*Physiphora* sp.
Hemiptera	Coreidae	*Coreus marginatus*
	Miridae	*Adelphocoris lineolatus*
	Lygaeidae	*Lygaeus equestris*
	Reduviidae	*Reduvius* sp.
	Aphididae	*Aphis* sp.
Neuroptera	Chrysopidae	*Chrysoperla carnea*
Odonata	Aeshnidae	*Aeshna* sp.

Çizelge 4. Derinkuyu İlçesi Patates Tarım Alanları ve Çevresinde Tespit Edilen Insecta Türlerinin Ekolojik Rol ve Etkileri (Yararlı, Zararlı ve Nötr Durumlar)

TAKIM	CİNS/TÜR	Yararlı Türler	Zararlı Türler	Nötr Türler
HYMENOPTERA	*V. germanica*	+		
	A. mellifera	+		
	A. sabulosa	+		
	P. triangulum			•
LEPIDOPTERA	*H. comma*			•
	Nomophila sp.		-	
	Tineola sp.		-	
COLEOPTERA	*Agrius* sp.		-	
	C. septempunctata	+		
	H. variegata			•
	L. decemlineata		-	
	Zabrus sp.		-	
	Cybister sp.			•
	P. fullo		-	
DIPTERA	*L. sericata*			•
	M. domestica			•
	M. mellinum			•
	E. tenax			•
	Physiphora sp.			•
HEMIPTERA	*C. marginatus*		-	
	A. lineolatus		-	
	L. equestris			•
	Reduvius sp.	+		

TAKIM	CİNS/TÜR	Yararlı Türler	Zararlı Türler	Nötr Türler
	Aphis sp.		-	
NEUROPTERA	*C. carnea*	+		
ODONATA	*Aeshna* sp.	+		

Tablo 4'te, tarım arazileri ve bu alanların çevresinde tespit edilen böcek türleri; yararlı (+), zararlı (–) ve nötr (•) olmak üzere üç temel grup biçiminde sınıflandırılmıştır. Buradaki sınıflandırma, hem tarımsal faaliyetlerin sürdürülebilirliği hem de ekosistem sağlığının korunması açısından önemli bir referans niteliği de sunabilecektir.

Yararlı olarak değerlendirilen türler, ekosistem işleyişine katkı sunarak özellikle polinasyon, biyolojik mücadele ve zararlıların baskılanması gibi ekolojik hizmetlerde aktif rol üstlenmektedir. Örneğin, *Apis mellifera* (bal arısı) polinasyon aracılığıyla ürün verimini artırırken, *Coccinella septempunctata* (yedi benekli uğur böceği) zararlı böceklerle beslenerek biyolojik dengeyi desteklemektedir. Benzer şekilde, *Chrysoperla carnea* (yeşil avcı böceği), *Reduvius* türleri ve *Aeshna* türleri gibi predatör türler de zararlı popülasyonlarını baskılayarak doğrudan fayda sağlamaktadır.

Öte yandan zararlı grubuna giren böcekler, hem ürün veriminde azalmaya yol açmakta hem de ekosistemin dengesini bozma riski taşımaktadır. Özellikle *Leptinotarsa decemlineata* (patates böceği) ve *Aphis* türleri, bitkisel dokulara zarar vererek ekonomik açıdan ciddi kayıplara yol açabilmektedir. Bu türlerin yönetimi, tarımsal üretimin sürdürülebilirliği ve veriminin korunması bakımından önemli olmaktadır.

Nötr türler ise, mevcut tespit verilerimiz bakımından doğal olarak ekosferin denge ve sürekliğinde etkili olan ancak insan odaklı tarımsal ekosistem etkisi anlamında belirgin nitelikte bütünüyle olumlu ya da olumsuz olarak ifade edemeyeceğimiz organizmlar olarak değerlendirilebilir. Söz konusu bu türler, ekosistemdeki dengeye doğrudan ya da dolaylı olarak katkı sunabilmekte ve

doğal dengenin sürdürülmesine yardımcı olabilmektedir. Bununla birlikte, yönetim stratejilerinde genellikle daha düşük önceliğe sahiptirler.

Sonuç olarak, Tablo 4'te sınıflandırılan böcek türleri, hem tarımsal uygulamaların planlanmasında hem de ekosistem yönetiminde önemli bilgiler sunmaktadır. Zararlı türlerin kontrol altına alınması ve yararlı türlerin korunarak desteklenmesi, sürdürülebilir tarımın temel taşlarından birini oluşturmaktadır.

2. Eko-Meteorolojik Bulgular

Arazi çalışmaları kapsamında, 2023-2024 yılları arasında Derinkuyu ilçesinde gerçekleştirilen saha araştırmalarında, ekolojik parametrelerin böcek popülasyonları üzerindeki etkileri detaylı olarak incelenmiştir. Bu süreçte, sıcaklık, nem, yağış, rüzgar hızı ve toprak sıcaklığındaki değişimler analiz edilmiş ve bu veriler Nevşehir İl Meteoroloji Müdürlüğü'nden temin edilmiştir. Araştırmada özellikle 2023 yılına ait günlük iklim verileri analiz edilerek, bölgedeki böcek türlerinin dağılımı ve ekosistem dinamikleri üzerindeki etkileri belirlenmiştir.

Çalışma sahasında 2023 yılında ölçülen en düşük hava sıcaklığının Mart ayında -3,5 °C, en yüksek hava sıcaklığının ise Ağustos ayında 27,1 °C olduğu tespit edilmiştir. Sıcaklık değerlerinin yaz aylarında 25-35 °C arasında seyretmesi, bazı zararlı böcek türlerinin biyolojik aktivitelerinde artışa yol açarak tarımsal ürünlerde kalite kaybı ve verim düşüşüne neden olmuştur. Sonbahar aylarında sıcaklıkların düşmesiyle birlikte, zararlı türlerin popülasyon yoğunluğunda azalma gözlemlenmiş, bu durum hasat döneminde zarar seviyelerinin düşmesine katkı sağlamıştır.

Nem oranları açısından yapılan değerlendirmelerde, en düşük nem seviyesinin Ağustos ayında %31,5, en yüksek nem seviyesinin ise Ekim ayında %85,6 olduğu belirlenmiştir. Nem oranlarının ilkbahar aylarında %60-80 arasında değişmesi, bitki gelişimini desteklerken aynı zamanda bazı zararlı böcek türlerinin ve fungal hastalıkların yayılımını artırmıştır. Yaz aylarında

nem seviyelerinin %30-50 seviyelerine düşmesi, böcek popülasyonlarının yoğunluğunu azaltmış ve ekosistem üzerindeki etkilerini sınırlamıştır.

Yağış verileri analiz edildiğinde, Haziran ayında günlük toplam 27 mm ile en yüksek yağış miktarı kaydedilmiştir. İlkbahar aylarında (Mart ve Nisan) yağış miktarlarının 10-20 mm arasında değişmesi, tarımsal alanlarda olumlu etkiler yaratmış ancak aşırı yağışlar bazı böcek türlerinin yaşam alanlarını baskılayarak popülasyon yoğunluklarını sınırlamıştır. Yaz aylarında düşük yağış miktarları, sulama ihtiyacını artırmış ve bazı zararlı böceklerin yoğunluklarının belirli tarımsal alanlarda artmasına neden olmuştur.

Rüzgâr hızı da bölgedeki ekosistem dinamikleri açısından önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir. İlkbahar aylarında (Mart ve Nisan) günlük maksimum rüzgâr hızının 0 m/s civarında olması, tozlaşma süreçlerini olumlu yönde etkilerken, yaz aylarında (Temmuz ve Ağustos) günlük maksimum rüzgâr hızının 10 m/s'ye ulaşması, tarımsal üretim üzerinde fizyolojik stres yaratmış ve su kayıplarını artırmıştır. Özellikle yüksek rüzgâr hızlarının gözlendiği dönemlerde, tarım alanlarında sulama ihtiyacının arttığı tespit edilmiştir.

Toprak sıcaklığı verileri incelendiğinde, yaz aylarında 25-35 °C arasında olduğu, bu sıcaklık aralığının bitki kök gelişimini desteklediği, ancak toprakta yaşayan zararlı böceklerin etkinlik seviyelerindeki artışın, bitkilere verebilecekleri zararın yükselmesine neden olduğu tespit edilmiştir. Sonbahar aylarında düşen toprak sıcaklıkları ile birlikte böcek popülasyonlarında azalma gözlemlenmiş, bu durum bitkilerin olgunlaşma sürecini hızlandırarak tarımsal verimi artırmıştır.

Meteorolojik veriler, böcek popülasyonlarının değişim süreçlerini anlamada ve tarımsal ekosistem üzerindeki etkileri açısından önemli bulgular ortaya koymuştur. İklimsel değişkenliklerin ve mevsimsel koşulların, böceklerin dağılımı, gelişimi ve tarımsal ekosistemler üzerindeki etkilerini değerlendirmede önemli bir fonksiyon üstlendiği tespit edilmiştir. Tarım yönetiminde bu ekolojik verilerin dikkate alınması, zararlı böceklerle

mücadelede etkili stratejiler geliştirilmesine ve sürdürülebilir tarımsal üretim uygulamalarının desteklenmesine katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda, ekosistem dengesinin sürdürülebilmesi için çevresel faktörlerin sürekli takip edilip değerlendirilmesi hayati bir öneme sahiptir.

Sonuç

2022-2023 yıllarında gerçekleştirilen biyotaksonomik, ekolojik ve faunistik incelemeler, Nevşehir'in Derinkuyu ilçesindeki böcek faunasının dağılımı ve tarım üzerindeki etkilerini anlamada önemli bulgular sunmuştur. Araştırma süresince, ekolojik verilerin tür sayısı ve çeşitliliği üzerindeki etkileri incelenmiş, özellikle sıcaklık, nem, rüzgar hızı, toprak sıcaklığı ve yağış gibi etmenler ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Bu veriler, faunistik dağılımlar üzerinde mevsimsel varyasyonların etkisini ortaya koymuş ve türlerin tarımsal alanlar üzerindeki doğrudan etkilerini göstermiştir.

Bulgular, zararlı böceklerin tarımsal üretim üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra, faydalı böceklerin bu zararlıları kontrol etme konusundaki önemli rollerini de gözler önüne sermiştir. Zararlı böceklerin bitkilerin sağlık durumunu ve verimliliğini olumsuz yönde etkilediği gözlemlenirken, faydalı böceklerin bu türlerin biyolojik kontrolünde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu durum, böcek çeşitliliğinin kontrolü ve doğal düşmanların korunmasının, tarım alanlarının sağlık ve verimliliğinin artırılmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bağlamda, entegre zararlı yönetimi ve biyolojik mücadele yöntemlerinin geliştirilmesi, tarımsal üretimin sürdürülebilirliği açısından büyük bir öneme sahiptir. Araştırmanın bulguları, özellikle pestisit kullanımının böcek çeşitliliği üzerindeki olumsuz etkilerini ve bunun ekosistem üzerinde yaratacağı uzun vadeli sonuçları vurgulamaktadır. Özellikle yoğun patates tarımı yapılan alanlarda pestisitlerin böcek çeşitliliğini etkileyerek, ekosistemdeki doğal dengeyi bozabileceği ve zararlı böceklerin biyolojik kontrolünün zorlaşabileceği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, çevre dostu alternatif pestisitlerin kullanımı ve sürdürülebilir tarım uygulamalarının yaygınlaştırılması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, literatürde bulunan ilgili çalışmalar ışığında karşılaştırılarak analiz edildiğinde dikkat çekici benzerlikler ve farklılıklar gözlemlenmiştir. Örneğin, Van ili ve çevresinde 1998–1999 yıllarında yürütülen bir çalışmada, patates ekim alanlarında 4 takıma ait 15 familyadan 49 fitofag tür, 5 takıma ait 10 familyadan 28 avcı tür ve 6 asalak tür olmak üzere toplam 34 yararlı türün varlığı belirlenmiştir (Atlıhan ve ark., 2003). Söz konusu çalışmada *Leptinotarsa decemlineata*, *Adelphocoris lineolatus* ve *Aphis* türleri zararlı böcekler olarak rapor edilmiştir. Bizim araştırmamızda da bu türlerin bölgede varlığı doğrulanmıştır. Ayrıca fitofag bir tür olan *Coreus marginatus*'un da tespit edilmesi, çalışmamızın öne çıkan bulgularından biridir. Bununla birlikte, yararlı böcekler arasında yer alan *Coccinella septempunctata* ve *Chrysoperla carnea* gibi türlerin de doğal düşman olarak biyolojik mücadelede önemli roller üstlendikleri görülmüştür.

Benzer şekilde, 2013 yılında Konya ilinin Selçuklu ve Meram ilçelerinde hem organik hem de geleneksel patates üretim alanlarında yürütülen bir başka çalışmada toplam 33 avcı böcek türüne rastlanmıştır (Ayık, 2014). Bizim tarafımızdan Derinkuyu bölgesinde yürütülen araştırmada ise *Coccinellidae septempunctata*, *Hippodamia variegata*, *Chrysoperla carnea*, *Reduvius* türleri ve *Aeshna* türleri gibi önemli predatör türler tespit edilmiştir. Bu türlerin tamamı, tarım alanlarında zararlı popülasyonların kontrol altına alınmasında biyolojik mücadele açısından büyük önem taşımaktadır.

Buna ek olarak, Erzurum ve çevresinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada, patates bitkilerinde 7 farklı familyaya ait toplam 23 Heteroptera türü tespit edilmiştir (Özbek & Alaoğlu, 1991). Bizim çalışmamızda ise Derinkuyu'daki patates ekim alanları ve çevresinde 5 farklı Hemiptera türü belirlenmiştir. Bu sonuçlar, hem bölgesel çeşitliliği hem de benzer habitatlarda farklı taksonomik yapıların bulunabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Derinkuyu ilçesinde gerçekleştirilen saha ve laboratuvar çalışmalarının sonucunda, bölgedeki tarımsal alanlarla etkileşimde bulunan zengin bir böcek faunasının varlığı ortaya konulmuştur. Çalışma kapsamında 7 farklı takıma ait, 26 cins/tür tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, bölgenin

böcek faunası bakımından önemli biyoçeşitlilik yapısına sahip olduğunu, ekolojik özelliklerin ve habitat çeşitliliğinin tarımsal alanlarla etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Bu araştırma, gelecekte yapılacak benzer çalışmalar için önemli bir kaynak teşkil etmekte olup, bölgedeki biyolojik çeşitliliğin korunmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesinde etkin rol oynayabilecektir.

Kaynakça

Abed, M. M., & Demirhan, B. (2018). Patates Bitkisine (Solanum tuberosum L.) Genel Bir Bakış. Uluslararası Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji Dergisi, 1-9.

Arıoğlu, H., Çalışkan, M. E., & Onaran, H. (2010). Türkiye'de Patates Üretimi, Sorunları ve Çözüm Önerileri. IV. Ulusal Patates Kongresi.

Atlıhan, R., Yardım, E., Özgökçe, M., & Kaydan, M. (2003). Van ili ve çevresinde patates ekiliş alanlardaki zararlı böcek türleri ve doğal düşmanları. Tarım Bilimleri Dergisi, 291-295.

Avcı , Ü. (1994). Değişen çevre koşullarının kelebek popülasyonları üzerine etkileri. Ekoloji Çevre Dergisi, 22-24.

Ayberk, H. (2006). Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti ormanları'nın Lepidoptera türleri / The Lepidoptera species of Turkish Republic of Northern Cyprus' forests.

Ayık, B. (2014). Selçuklu ve Meram (Konya) ilçelerinde organik ve geleneksel patates üretim alanlarında avcı böcek türleri.

Brewer , M. (1994). "Insect Biology and Management Resource Manual". University of Wyoming Press, 27.

Castner, J. (2000). "Photographic Atlas of Entomology and Guide to Insect Identification". Departmant of Biology Pittsburg State University Pittsburg,Kansas, 174.

Craston, P. S., & Gullan, P. J. (2014). The Insects: An Outline of Entomology.

Çanakçıoğlu, H., & Mol, T. (1993). Tohum ve Kültür Zararları. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yayınları.

Demirsoy, A. (1990). Yaşamın Temel Kuralları Cilt: 2 Kısım 2 Omurgasızlar / Böcekler Entomoloji. Ankara: Meteksan Yayınları.

Derinkuyu Kaymakamlığı. (tarih yok). 2023 tarihinde Derinkuyu Kaymakamlığı: http://www.derinkuyu.gov.tr/ekonomik adresinden alındı

Doğan, S., Özçelik, S., Dolu, Ö., & Erman , O. (2010). Küresel Isınma ve Biyolojik Çeşitlilik. İklim Dergisi, 63-88.

Dossey, A. (2010). "Insects and their Chemical Weaponry; New Potential for dug discover". Natural Products Reports (Royal Society of Chemistry Publishing, 1737-1757.

Gabriel, D., & Tscharntke, T. (2006). "Insect Pollinated Plants Benefit from Organic Farming". Agriculture Ecosystems and Environment, 43-48.

Hızal, E., Arslangündoğdu, Z., Göç, A., & Ak, M. (2015). Türkiye istilacı yabancı böcek faunasına yeni bir kayıt Anoplophora chinensis (Forster, 1771) (Coleoptera: Cerambycidae). İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 7-10.

Kekillioğlu, A. (1998). Malatya İli Vespidae (Insecta: Hymenoptera: Vespoiade) Türleri Üzerine Faunistik, Ekolojik ve Sistematik Çalışmalar. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 1-6.

Kekillioğlu, A. (2005). Ankara, Kırıkkale Ve Kırşehir İlleri Apidae (Insecta:Hymenoptera) Türleri Üzerine Faunistik, Sistematik Araştırmalar ve Bazı Ekolojik Gözlemler. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,, 1-31.

Kekillioğlu, A., & Bostan , Ö. (2023). Polinatör Hymenopterler (Arthropoda: Insecta). International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches, 402-409.

Kekillioğlu, A., & Bostan, Ö. E. (2023). İklim Değişikliği ve Hymenoptera Taksonlarına Etkileri Üzerine İnceleme. Uluslararası Son Akademik Çalışmalar Konferansı, 151-155.

Lodos, N. (1998). Türkiye Entomolojisi VI (Genel, Uygulamalı ve Faunistik). Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları.

Losey, J., & Vaughan, M. (2006). The economic value of ecological services provided by insects. . Bioscience, 311-323.

Mac Donald, J., & Deyrup, , M. (1989). The Social Wasps (Hymenoptera: Vespidae) of Indiana. The Lakes Entomology, 155-175.

Özbek, H., & Alaoğlu, Ö. (1991). Erzurum ve Çevresinde Patateslerde Bulunan Avcı Böcek Türleri. Türkiye II.Entomoloji Kongresi, 621-628.

Özdikmen, H., & Okutaner, A. (2006). The Longhorned Beetles Fauna (Coleoptera, Cerambycidae) of Kahramanmaraş Province. G.U. Journal of Science, 77-89.

Öztürk, M. (2012). Ekosistem Hizmetleri ve Biyolojik Çeşitlilik. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı.

Ponomarenko, A. (155-171). The geological history of beetles. Pakaluk and Slipinskİ, 195-65.

TÜİK. (2023, Ağustos). Türkiye İstatistik Kurumu. 2023 tarihinde http://www.tuik.gov.tr adresinden alındı

Uygun, N., Toros, S., Ulusoy, M., Satar, S., & Özdemir, İ. (2000). Doğu Akdeniz Bölgesi Aphidoidea (Homoptera) Türleri ile Bunların Parazitoit ve Predatörlerinin Saptanması. Bil. ve Tek. Arşt. Kur. Tar. ve Ormn. Arşt. Grubu Proje No. TübitakTogtag , 214.

Wilson, E. O. (1999). Biological Diversity: The oldest Human Heritage. New York State Biodiversity Research Institute, 72.

Yaran, M. (2014). "Aksaray, Mersin, Nevşehir ve Niğde İllerinde Meyve Sinekleri(Diptera: Tephritidae) Faunası ve Sistematiği Üzerine Araştırmalar". Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 266.

Yegül, Z. (2023). Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü. Tepge.

Yücel, D., & Oğuz, H. İ. (2020). Nevşehir İlinde Patates (Solanum tuberasum L.) Yetiştiriciliğinin Ekolojik ve Sosyo Ekonomik Bakımdan Araştırılması. Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi, 1159-1170.

Bölüm 7

LİKEN TABANLI YEŞİL NANOTEKNOLOJİ: NANOPARTİKÜL SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK UYGULAMALARI

Zekiye Kocakaya[1]
Mustafa Kocakaya[2]

1 Kayseri Üniversitesi Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Kayseri, Türkiye. https://orcid.org/0000-0001-5248-0462
2 Yozgat Bozok Üniversitesi Boğazlıyan Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Yozgat, Türkiye. https://orcid.org/0000-0003-2306-8094

GİRİŞ

Nanoteknoloji, son otuz yılda bilim ve teknolojinin en hızlı gelişen alanlarından biri hâline gelmiş; tıp, biyoteknoloji, çevre mühendisliği, enerji, elektronik ve tarım gibi çok sayıda disiplinin dönüşümünde temel bir itici güç olmuştur. Nano ölçekteki malzemeler, yüksek yüzey alanı, özgün optik ve kuantum davranışları, katalitik etkinlikleri ve ayarlanabilir elektronik özellikleri sayesinde makroskobik karşılıklarından farklı fizikokimyasal özellikler sergilemekte ve bu nedenle ilaç taşıyıcı sistemlerden biyosensörlere, antimikrobiyal kaplamalardan kanser tedavisine kadar geniş bir uygulama alanına sahiptir (Huston et al., 2021). Nanoteknoloji uygulamalarının yaygınlaşması, kontrollü morfolojiye sahip, yüksek saflıkta ve biyolojik olarak fonksiyonel nanopartiküllerin sürdürülebilir üretimine yönelik ihtiyacı artırmıştır.

Geleneksel fiziksel ve kimyasal sentez teknikleri, nanopartikül üretiminde uzun yıllar boyunca temel yöntemler olarak kullanılmıştır; ancak yüksek enerji gereksinimi, toksik çözücüler ve stabilizatörler kullanılması, çevresel atık oluşturması ve iş sağlığı açısından riskler barındırması gibi önemli dezavantajlara sahiptir (Gour & Jain, 2019). Bu nedenle günümüzde çevre dostu, düşük maliyetli, enerji açısından verimli ve toksik olmayan bir alternatif olarak yeşil (green) sentez yaklaşımı giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Green sentez, metal iyonlarının bitkiler, mantarlar, algler, bakteriler ve özellikle likenler gibi biyolojik organizmalar tarafından doğal olarak üretilen metabolitler aracılığıyla indirgenmesi ve stabilize edilmesine dayalı sürdürülebilir bir yöntemdir (Huston et al., 2021; Gour & Jain, 2019).

Bu biyolojik kaynaklar arasında likenler, sahip oldukları benzersiz metabolit çeşitliliği ve güçlü redoks kapasitesi nedeniyle son yıllarda nanoteknoloji literatüründe öne çıkan organizmalar hâline gelmiştir. Likenler; bir mantar (mikobiont) ile bir alg ya da siyanobakterinin (fotobiont) oluşturduğu zorunlu, stabil ve yüksek derecede organize bir simbiyotik sistemdir. Ekstrem çevresel koşullara dayanıklılıkları, UV radyasyonu, kuraklık, ağır metal varlığı ve düşük besin seviyeleri gibi stres faktörlerine uyum yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. Bu adaptasyon gücü, likenlerin yüksek düzeyde fenolik ve aromatik sekonder metabolit üretimiyle doğrudan ilişkilidir (Molnár & Farkas, 2010).

Bugüne kadar 1000'den fazla liken sekonder metaboliti tanımlanmış olup, bunların büyük kısmı yalnızca liken oluşturan mantarlara özgüdür (Molnár &

Farkas, 2010). Usnik asit, atranorin, gyrophoric acid, psoromic acid, stiktik asit, norstiktik asit, salazinik asit ve çeşitli depsit-depsidonlar gibi bileşikler liken kimyasının yapı taşlarını oluşturur. Bu metabolitler; fenolik hidroksil, karbonil ve karboksil grupları gibi fonksiyonel kimyasal yapılar içerdiğinden metal iyonlarının indirgenmesi, nanopartiküllerin stabilize edilmesi ve yüzeye bağlanması üzerinde kritik rol oynamaktadır (Deoli et al., 2025; Alavi et al., 2022).

Liken ekstraktlarıyla gerçekleştirilen green sentezde nanopartikül oluşumu iki temel mekanizma üzerinden ilerler: biyoreduksiyon ve stabilizasyon. İlk aşamada fenolik metabolitler metal iyonlarına elektron transferi yaparak onları metalik nanoparçacıklara indirgerken (Rattan et al., 2021), ikinci aşamada bu metabolitler nanopartiküllerin yüzeyine bağlanarak stabil bir biyokaplama oluşturur. Bu kaplama, nanopartiküllerin çözelti içinde agregasyonunu engeller, biyouyumluluğunu artırır ve biyolojik sistemlerle etkileşim kapasitesini güçlendirir (Hamida et al., 2021). Bu nedenle liken kökenli nanopartiküller kimyasal yöntemlerle üretilenlere kıyasla daha kararlı, daha fonksiyonel ve daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olabilmektedir.

Liken kaynaklı nanopartiküllerin (ör. AgNP, ZnO-NP, AuNP, TiO_2-NP, MgO-NP ve çeşitli bimetalik sistemler) güçlü antimikrobiyal, antikanser, antiviral ve antioksidan etkileri literatürde pek çok çalışma ile ortaya konmuştur (Alavi et al., 2022; Rattan et al., 2021). Usnea, Parmelia, Xanthoparmelia, Ramalina, Cetraria ve Parmotrema gibi türlerden elde edilen ekstraktlarla sentezlenen nanopartiküllerin hem Gram-pozitif hem Gram-negatif bakterilere hem de fungal patojenlere karşı yüksek inhibisyon etkinliği gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca liken metabolitlerinin doğal apoptotik ve anti-proliferatif özellikleri, liken temelli nanopartiküllerin kanser tedavisi araştırmalarında da önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir (Alavi et al., 2022; Deoli et al., 2025).

Liken temelli nanoteknolojik yaklaşımlar yalnızca biyomedikal alanda değil; çevresel uygulamalarda, su arıtımında, fotokatalitik bozundurma süreçlerinde, biyosensör geliştirilmesinde ve tarımsal hastalık kontrolünde de önemli avantajlar sunmaktadır (Hamida et al., 2021). Deoli ve arkadaşları (2025), liken-derived bileşiklerin nanoteknolojide kullanımını sentez–karakterizasyon–uygulama ilişkisi çerçevesinde ele alarak bu organizmaların biyoteknolojideki rolünün giderek arttığını vurgulamaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında likenler; zengin sekonder metabolit çeşitliliği, güçlü indirgeme ve stabilizasyon kapasitesi, yüksek biyolojik aktivite potansiyeli ve sürdürülebilir üretim avantajları nedeniyle yeşil sentez alanında yeni nesil biyolojik nano-fabrikalar olarak değerlendirilmektedir. Liken temelli yaklaşımlar nanoteknolojide çevre dostu, ekonomik ve biyolojik açıdan fonksiyonel çözümler sunarak hem temel bilim araştırmalarında hem de uygulamalı bilimlerde önemli bir yer edinmektedir.

Liken Kaynaklı Nanopartikül Sentezi Mekanizmaları

Liken kaynaklı nanopartikül sentezi, likenlerin içerdiği fenolik hidroksil, karbonil ve karboksil gruplarına sahip zengin sekonder metabolitlerin metal iyonlarını indirgeme ve oluşan nanoparçacıkları stabilize etme kapasitesi üzerine kuruludur. Usnik asit, atranorin, stiktik asit ve protocetrarik asit gibi bileşikler, likenlerin biyolojik "nano-fabrika" işlevini sağlayan temel kimyasal ajanlar olarak görev yapar (Alavi et al., 2022). Green sentez süreci temelde iki ana mekanizmaya dayanır. İlk aşama olan biyoreduksiyon mekanizmasında, liken ekstraktındaki fenolik metabolitler metal iyonlarına elektron transferi yaparak Ag^{+}, Zn^{2+} veya Au^{3+} gibi iyonları sırasıyla metal çekirdeklerine indirger. Bu çekirdekler nükleasyon yoluyla oluşur ve daha sonra büyüyerek nanoparçacıklara dönüşür (Rattan et al., 2021).

İkinci aşama olan stabilizasyon mekanizmasında, indirgenen metal çekirdekleri liken metabolitlerinin yüzeyine bağlanarak kararlı hâle gelir. Bu doğal kaplama tabakası nanopartiküllerin agregasyonunu önler, kolloidal stabiliteyi artırır, biyouyumluluğu geliştirir ve çoğu zaman antimikrobiyal etkinliği güçlendirir (Alavi et al., 2022).

Bu iki mekanizmanın etkinliği, yalnızca liken metabolitlerinin fonksiyonel gruplarının kimyasal reaktivitesine değil, aynı zamanda likenlerde bulunan benzersiz metabolit çeşitliliğine dayanmaktadır. Deoli ve arkadaşları (2025), depsitler, depsidonlar, dibenzofuran türevleri ve usnik asit gibi aromatik bileşiklerin hem güçlü elektron donörleri olduğunu hem de nanopartiküllerin yüzeyine bağlanarak çok işlevli kaplama ajanları gibi davrandıklarını bildirmektedir. Bu kimyasal çeşitlilik; nükleasyon hızını, partikül morfolojisini, büyüme kinetiklerini ve nihai nanoparçacıkların biyolojik aktivitesini belirleyen kritik bir faktördür.

Likenlerle nanoparçacık sentezinde en yaygın kullanılan yöntem sulu ekstrakt ile gerçekleştirilen green sentezdir; Parmotrema, Ramalina, Usnea ve

Xanthoria gibi birçok türle AgNP ve ZnO nanopartikülleri başarıyla üretilmiştir (Rattan et al., 2021). Bunun yanında metal tuzları ile liken tozunun birlikte öğütülmesine dayanan solid-state yöntemleri ve aynı ekstraktın çoklu metal iyonlarını aynı anda indirgediği bimetalik sentez yaklaşımları da literatürde yer almaktadır. Sentez verimi ve nanoparçacık boyutu; ekstraktın metabolit yoğunluğu, pH, sıcaklık, metal tuzu konsantrasyonu ve reaksiyon süresi gibi parametrelerden etkilenmektedir (Rattan et al., 2021).

Tüm bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde likenler, kimyasal indirgeme ajanlarına ihtiyaç duymadan metal iyonlarını indirgeme ve stabilize etme kapasitesine sahip olmaları nedeniyle çevre dostu nanoparçacık sentezinde öne çıkan doğal biyokatalizörlerdir. Bu özellikleri sayesinde likenler, gümüş, çinko oksit, altın ve bimetalik nanopartiküllerin sürdürülebilir üretimi için ideal biyolojik kaynaklar arasında yer almaktadır.

Liken Kaynaklı Nanopartiküllerin Karakterizasyon Teknikleri

Liken ekstraktları kullanılarak sentezlenen nanopartiküllerin yapısal ve fonksiyonel Liken kökenli nanopartiküllerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin doğru şekilde belirlenmesi, hem sentez mekanizmalarının doğrulanması hem de biyolojik aktivitelerin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla literatürde en yaygın kullanılan karakterizasyon teknikleri UV–Vis spektroskopisi, dinamik ışık saçılması (DLS), Zeta potansiyeli analizi, taramalı ve geçirimli elektron mikroskopisi (SEM/TEM), enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX), X-ışını kırınımı (XRD), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve termogravimetrik analizdir (TGA) (Hamida et al., 2021).

UV–Vis spektroskopisi, metal iyonlarının nanoparçacıklara indirgenmesini doğrulayan ilk ve hızlı analiz yöntemidir. Liken temelli Ag-ZnO, Ag-NiO ve Ag-SrO gibi kompozitlerde 300–400 nm aralığında gözlenen yüzey plazmon rezonansı (SPR) bandı, nanopartikül oluşumunun temel göstergesi olup, liken metabolitlerinin indirgeme kapasitesini desteklemektedir (Singh et al., 2024; Rattan et al., 2021).

Kolloidal yapının değerlendirilmesinde DLS ve Zeta potansiyeli kritik rol oynar. Liken kaynaklı nanoparçacıkların genellikle −10 ile −25 mV arasında değişen negatif yüzey yüklerine sahip olduğu, bunun da ekstraktın içerdiği metabolitlerin doğal stabilizatör görevi görmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir (Singh et al., 2024). Diploschistes scruposus ekstraktıyla

sentezlenen Ag-ZnO ve Ag-NiO nanokompozitlerinde ise hidrodinamik boyutların yüzlerce nanometre aralığında olduğu ve kolloidal stabilitenin korunduğu rapor edilmiştir (Kocakaya et al., 2024).

Nanoparçacıkların şekil, boyut ve agregasyon durumunu belirlemede SEM ve TEM temel görüntüleme teknikleridir. Liken temelli nanoparçacıkların çoğunun 10–40 nm aralığında, küresel ya da yarı-küresel morfolojide olduğu ve sınırlı düzeyde aglomerasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hamida et al., 2021). STEM analizleri özellikle bimetalik kompozitlerde çoklu çekirdek oluşumunu doğrulayan önemli yapısal bilgiler sağlamaktadır (Singh et al., 2024).

EDX analizi, sentezlenen nanopartiküllerin elementel bileşimini doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır. Ag, Zn, Ni ve Sr gibi elementlere ait belirgin sinyallerin elde edilmesi, metal iyonlarının tamamen indirgenerek nanopartikül matrisine başarıyla dahil olduğunu göstermektedir (Kocakaya et al., 2024).

Kristal yapı ve faz analizleri için kullanılan XRD, liken tabanlı Ag-ZnO, Ag-NiO ve Ag-SrO kompozitlerinde ZnO'nun hekzagonal wurtzite fazını, NiO ve SrO için karakteristik kristal düzlemlerini açıkça tanımlamaktadır (Singh et al., 2024). Debye–Scherrer eşitliğiyle hesaplanan kristalit boyutlarının genellikle 20–50 nm arasında değiştiği bildirilmektedir (Rattan et al., 2021).

Nanopartikül yüzeyine bağlanan organik metabolitlerin doğrulanmasında FTIR spektroskopisi belirleyici bir tekniktir. Usnik asit, atranorin ve diğer fenolik bileşiklere ait O–H, C=O ve C–O fonksiyonel gruplarının nanopartikül yüzeyinde tanımlanması, liken metabolitlerinin hem indirgeme hem de stabilizasyon sürecindeki aktif rolünü ortaya koymaktadır (Hamida et al., 2021; Singh et al., 2024).

TGA analizi ise nanokompozitlerin termal kararlılığı ve üzerlerindeki organik kaplama miktarını değerlendirmektedir. Liken metabolitleriyle kaplı nanopartiküllerde belirli sıcaklık aralıklarında gözlenen kütle kayıpları organik içeriklerin ayrışmasını yansıtmakta; yüksek sıcaklıklarda kalan metal oksit fazı ise yapının termal dayanımını doğrulamaktadır (Singh et al., 2024).

Genel olarak bu tekniklerin bütüncül biçimde kullanılması, liken ekstraktlarının metal iyonlarını indirgeme ve stabilize etme kapasitesini detaylı şekilde ortaya koymakta; sentezlenen nanoyapıların yapısal, kimyasal

ve biyolojik özelliklerinin güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Liken Tabanlı Nanopartiküllerin Biyolojik Aktiviteleri ve Etki Mekanizmaları

Liken kökenli nanopartiküller (NP'ler) ve nanokompozitler; antimikrobiyal, antibiyofilm, antikanser, antioksidan ve antiviral etki potansiyelleri sayesinde biyoteknolojide hızla önem kazanan çok işlevli yapılardır. Bu biyolojik etkinlik, iki temel unsurun sinerjisiyle ortaya çıkar: metal veya metal oksit çekirdeğin (Ag, ZnO, MgO, Au vb.) kendine özgü reaktiviteleri ile liken sekonder metabolitlerinin (usnik asit, atranorin, depsit/depsidon türevleri vb.) nanoparçacık yüzeyinde doğal kaplama bileşenleri olarak kalması (Alavi et al., 2022; Deoli et al., 2025; Hamida et al., 2021). Böylece hem kimyasal sentezli nanopartiküllerden daha kararlı yapılar oluşmakta hem de çoklu biyolojik hedeflere karşı daha güçlü yanıtlar elde edilmektedir (Huston et al., 2021; Gour & Jain, 2019).

Liken tabanlı nanopartiküllerin en belirgin özelliklerinden biri güçlü antimikrobiyal ve antibiyofilm etkileridir. AgNP, ZnO NP ve bimetalik kompozitler mikroorganizmalara karşı membran bütünlüğünü bozma, protein ve enzim inaktivasyonu, DNA'nın zarar görmesi ve yüksek düzeyde reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturma yoluyla etki eder (Rattan et al., 2021; Alavi et al., 2022). Liken ekstraktlarının içerdiği fenolik–karbonil gruplu bileşikler nanoparçacık yüzeyine tutunarak bakteriyel hücre duvarı ile etkileşimleri artırır; bu durum hücre geçirgenliğinin bozulmasına ve biyofilm tabakasının daha kolay parçalanmasına olanak tanır (Deoli et al., 2025; Hamida et al., 2021). Özellikle ZnO temelli yapılarda ışık uyarımıyla hızlanan fotokatalitik ROS üretimi, biyofilmlerin dağılmasını ve patojenlerin hızla etkisiz hâle gelmesini sağlayan önemli bir avantajdır (Gajbhiye & Dhoble, 2024; Huston et al., 2021). Literatürde çok sayıda liken türünün farklı patojen gruplarına karşı geniş spektrumlu inhibisyon sağladığı, biyolojik etkinliğin parçacık boyutu, yüzey yükü ve metabolit çeşitliliğiyle yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (Alavi et al., 2022; Hamida et al., 2021). Ayrıca liken kaynaklı Ag–ZnO ve Ag–NiO gibi bimetalik kompozitlerde "çekirdek–kabuk" benzeri yapıların çoklu saldırı mekanizmaları oluşturduğu ve tek metal NP'lere kıyasla daha güçlü antibakteriyel etki sağladığı gösterilmiştir (Kocakaya, 2024; Kocakaya et al., 2024).

Liken temelli nanopartiküllerin ikinci önemli biyolojik yönü antikanser etkileridir. Bu nanoparçacıklar kanser hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelinin çökmesine, intrinsik apoptotik yolakların (Caspase-9/3) aktive olmasına, DNA hasarına ve hücre döngüsü durmasına yol açabilir (Alavi et al., 2022; Deoli et al., 2025). Usnik asit gibi lipofilik liken metabolitleri nanoparçacık yüzeyine sıkı bir şekilde bağlanarak kanser hücre membranlarıyla seçici etkileşimleri artırır; böylece daha düşük konsantrasyonlarda bile yüksek sitotoksik etki ortaya çıkar (Macedo et al., 2021; Molnár & Farkas, 2010). ZnO kompozitlerinde ROS kaynaklı oksidatif stres baskın mekanizma olurken, gümüş temelli yapılarda DNA ile doğrudan etkileşim ve tiyol gruplu proteinlerin bozulması öne çıkmaktadır (Gajbhiye & Dhoble, 2024; Alavi et al., 2022). Bu çoklu etki mekanizmaları, liken bazlı nanopartikülleri konvansiyonel kemoterapötik ajanlara karşı direnç geliştiren kanser türlerine yönelik umut verici bir seçenek hâline getirmektedir.

Liken kökenli nanopartiküllerin bir diğer biyolojik özelliği ise antioksidan ve anti-inflamatuar kapasiteleridir. Liken metabolitlerinin doğuştan sahip olduğu serbest radikal temizleyici ve metal şelatlayıcı özellikler nanoparçacık yüzeyine taşındığında daha da belirgin hâle gelir (Molnár & Farkas, 2010; Deoli et al., 2025). Bu nanoparçacıklar lipid peroksidasyonunu azaltabilir, DPPH/ABTS gibi radikalleri etkili biçimde temizleyebilir ve inflamatuvar sinyal yollarını modüle ederek doku hasarını azaltabilir (Macedo et al., 2021; Alavi et al., 2022). Özellikle kanser ve enfeksiyon modellerinde, oksidatif stres ve inflamasyonun eş zamanlı kontrol altına alınması tedavi etkinliğini artırmaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde liken tabanlı nanopartiküller; çoklu biyolojik hedeflere etkili şekilde ulaşabildikleri, yüzey metabolitleri sayesinde seçicilik gösterebildikleri ve kimyasal sentezli nanoparçacıklara kıyasla daha kararlı etki profili sundukları için biyomedikal araştırmalarda giderek daha fazla ön plana çıkmaktadır.

Liken Tabanlı Nanopartiküllerin Uygulama Alanları: Sağlık, Çevre ve Tarım Perspektifi

Liken kökenli nanopartiküller ve nanokompozitler; yüksek biyouyumluluk, çok yönlü biyolojik aktivite ve doğal kaplama bileşenleri sayesinde sağlık, çevre ve tarım bilimlerinde geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Liken sekonder metabolitlerinin metal/metal oksit nanoparçacık çekirdekleriyle birleşmesi, hem kimyasal sentezli nanomalzemelere kıyasla daha güçlü

fonksiyonellik sağlamakta hem de çevresel açıdan sürdürülebilir üretim imkânı sunmaktadır (Alavi et al., 2022; Gour & Jain, 2019; Huston et al., 2021). Bu bölümde liken temelli nanoteknolojik yapıların başlıca uygulama alanları bütüncül bir bakışla ele alınmaktadır.

Sağlık bilimlerinde liken kökenli Ag, ZnO, MgO ve bimetalik nanokompozitler; geniş spektrumlu antibakteriyel ve antifungal etki göstermektedir. Bu yapıların membran bütünlüğünü bozma, protein/enzim inaktivasyonu, DNA ile etkileşime girme ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretme gibi çoklu etki mekanizmaları sayesinde özellikle çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren mikroorganizmalara karşı önemli bir alternatif sunduğu belirtilmiştir (Rattan et al., 2021; Alavi et al., 2022). Liken metabolitlerinin nanoparçacık yüzeyinde doğal kaplama olarak bulunması, biyofilm matrisinin parçalanmasını kolaylaştırmakta ve yara iyileştirme, tıbbi implant kaplamaları ile dezenfeksiyon uygulamalarında etkili bir çözüm oluşturmaktadır (Hamida et al., 2021; Deoli et al., 2025).

Antikanser uygulamalarda liken temelli nanopartiküller; mitokondriyal membran potansiyelinin çökmesi, intrinsik apoptotik yolakların aktivasyonu, DNA hasarı, ROS düzeylerinin artması ve hücre döngüsü durdurma gibi mekanizmalar üzerinden etki gösterir (Macedo et al., 2021; Molnár & Farkas, 2010). Liken metabolitlerinin nanoparçacık yüzeyine bağlanması, kanser hücre membranlarıyla seçici etkileşimi artırdığı için daha düşük konsantrasyonlarda yüksek sitotoksisite elde edilmesini sağlar. Literatürde Ag-ZnO ve Ag-NiO gibi kompozitlerin kolon, meme ve serviks kanseri hücrelerinde belirgin antiproliferatif etki gösterdiği raporlanmıştır (Kocakaya et al., 2024). Ayrıca liken kaplaması, nanopartiküllerin antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerini güçlendirerek kanser mikroçevresine yönelik ek fayda sağlayabilir (Deoli et al., 2025).

Çevre teknolojilerinde liken kaynaklı ZnO ve TiO_2 gibi oksit nanoparçacıklar; fotokatalitik boyar madde giderimi, endüstriyel atık su arıtımı ve organik kirleticilerin parçalanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Huston et al., 2021; Gajbhiye & Dhoble, 2024). Liken metabolitleri, nanoparçacık yüzeyinde ışık absorpsiyon kapasitesini artırarak düşük ışık seviyelerinde bile yüksek fotokatalitik performans sağlar. Antimikrobiyal nanoparçacık kaplamaları ise hastane yüzeyleri, hava filtreleme sistemleri ve gıda işleme alanlarında mikrobiyal kontaminasyonu azaltmak için değerlendirilmektedir (Hamida et al., 2021). Liken kökenli metabolitlerin doğal metal şelatlama kapasitesi,

nanoparçacık yüzeyinin ağır metallerle etkileşimini artırarak Pb^{2+}, Cd^{2+} ve Hg^{2+} gibi toksik iyonların sudan uzaklaştırılmasını kolaylaştırır (Deoli et al., 2025). Ayrıca AgNP ve ZnONP tabanlı biyosensörler, çevresel toksin ve patojen tespiti için kullanılmaktadır (Huston et al., 2021).

Tarımda liken temelli nanopartiküller; antifungal etkinlikleriyle bitki patojenlerine karşı koruma sağlamaktadır. AgNP, ZnO NP ve bimetalik sistemlerin, tarımsal hastalıkların önlenmesi ve biyofilm oluşturan fitopatojenlerin kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (Rattan et al., 2021; Alavi et al., 2022). Düşük doz ZnO nanoparçacıkları çimlenme, kök/sürgün gelişimi ve fotosentetik pigment düzeylerini artırarak bitki büyümesini teşvik edebilir (Gajbhiye & Dhoble, 2024). Liken metabolitlerinin nanoparçacık yüzeyine bağlanması, fitotoksisiteyi azaltmakta ve kontrollü salım sağlayarak tarımsal uygulamalarda güvenliği artırmaktadır (Deoli et al., 2025). Ayrıca kök bölgesindeki patojen yükünü azaltarak toprak mikrobiyotasının dengesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Hamida et al., 2021).

Genel değerlendirmede liken bazlı nanomalzemelerin; sağlıkta MDR patojenlerle mücadele, kanser tedavilerinin desteklenmesi ve biyofilm kontrolü gibi kritik alanlarda önemli katkılar sunduğu görülmektedir. Çevre teknolojilerinde fotokataliz ve ağır metal giderimi gibi uygulamalarda ekonomik ve sürdürülebilir çözümler sağlaması, tarımda ise bitki sağlığı ve gelişiminde biyostimülatör olarak kullanılma potansiyeli bu malzemelerin çok yönlü değerini ortaya koymaktadır. Bimetalik ve kompozit tasarımlar, liken metabolitleriyle fonksiyonelleştirilmiş akıllı yüzeyler ve fotoreaktif hibrit sistemler gelecekte ölçeklenebilir yeşil nanoteknoloji uygulamaları için öncü materyaller arasında yer almaktadır (Kocakaya, 2024; Deoli et al., 2025; Gajbhiye & Dhoble, 2024).

Liken Tabanlı Nanoteknolojide Karşılaşılan Zorluklar, Sınırlılıklar ve Gelecek Yönelimler

Liken temelli nanopartikül sentezi; çevre dostu, düşük maliyetli ve biyolojik açıdan zengin bir alternatif sunmasına rağmen, bu alan henüz tam anlamıyla standartlaşmış bir üretim platformuna dönüşmemiştir. Likenlerin biyokimyasal çeşitliliği, metabolit sentez dinamikleri ve ekstrakt kompozisyonu gibi değişkenler nedeniyle literatürde sonuçlar arasında önemli farklılıklar bulunmakta; bu durum hem laboratuvar ölçekli hem de endüstriyel ölçekli uygulamalarda çeşitli sınırlılıklar doğurmaktadır (Hamida et al., 2021; Rattan et al., 2021; Deoli et al., 2025).

En temel zorluklardan biri, liken ekstraktlarının doğası gereği değişken kimyasal içeriğe sahip olmasıdır. Aynı türe ait örneklerde bile ışık miktarı, nem, sıcaklık, substrat tipi ve kirleticilere maruziyet gibi çevresel faktörler metabolit bileşimini önemli ölçüde değiştirebilmektedir (Molnár & Farkas, 2010). Bu metabolit farklılığı, nanoparçacık sentez verimini, morfolojisini ve biyolojik aktivitesini doğrudan etkilemekte; sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (Deoli et al., 2025). Bu nedenle gelecekte liken metabolomunun ayrıntılı karakterizasyonu, ekstrakt standardizasyonu ve kemotip bazlı sınıflandırmalar büyük önem taşımaktadır.

Bir diğer kritik sınırlılık, sentez parametrelerinin (pH, sıcaklık, ekstrakt–metal tuzu oranı, zaman) henüz tam olarak optimize edilmemiş olmasıdır. Liken kaynaklı NP'lerin boyut ve şekil dağılımı, kimyasal sentezdeki kadar kontrollü değildir (Huston et al., 2021; Gour & Jain, 2019). Örneğin Ag-ZnO ve Ag-NiO nanokompozitlerinde reaksiyon süresi kısa tutulduğunda heterojen yapılar görülürken, uzun reaksiyon süreleri agregasyonu arttırabilmektedir (Kocakaya et al., 2024). Bu nedenle ileri süreç kontrolü ve gerçek zamanlı izleme teknolojilerinin geliştirilmesi gereklidir.

Ölçek büyütme (scaling-up) açısından da ciddi engeller bulunmaktadır. Likenlerin toplama miktarı sınırlıdır, büyüme hızları çok yavaştır ve ekosistem hassasiyetleri yüksektir. Bu nedenle büyük hacimli ekstrakt üretimi sürdürülebilir değildir (Hamida et al., 2021). Endüstriyel uygulamalar için liken kültürlerinin biyoreaktörlerde yetiştirilmesi, simbiyotik ilişkilerin in vitro yeniden oluşturulması ve mikobiont–fotobiont kültürlerinden metabolit üretiminin optimize edilmesi gelecekte atılması gereken adımlar arasındadır (Deoli et al., 2025).

Bir başka eksiklik, biyolojik güvenlilik ve toksisite testlerinin sınırlı olmasıdır. Liken NP'lerinin antimikrobiyal, antibiyofilm ve antikanser etkinlikleri iyi belgelenmiş olmasına rağmen (Alavi et al., 2022; Rattan et al., 2021), in vivo toksisite, immünotoksisite, farmakokinetik ve biyodağılım verileri oldukça yetersizdir. Liken metabolitleri (özellikle usnik asit) yüksek dozlarda hepatotoksisite oluşturabildiği için (Macedo et al., 2021), NP yüzey kaplamasıyla değişen etkileşimlerinin mutlaka ileri düzey güvenlilik testleriyle doğrulanması gerekmektedir.

Ayrıca liken NP'lerinin çevresel kaderi (environmental fate) ve uzun dönem etkileri çok az araştırılmıştır. Fotokatalitik ZnO ve AgNP gibi yapıların su ekosistemlerinde bozunma ürünleri, ağır metal salınımı veya mikrobiyal

denge üzerindeki etkileri henüz net değildir (Gajbhiye & Dhoble, 2024; Huston et al., 2021). Bu nedenle gelecek araştırmaların ekotoksikolojik yönü güçlendirilmelidir.

Gelecek yönelimler incelendiğinde liken bazlı nanoteknolojinin özellikle üç ana eksende geliştiği görülmektedir:

(1) Bimetalik ve hibrit nanokompozit tasarımları: Ag-ZnO, Ag-NiO gibi yapılar çoklu etki mekanizmaları sayesinde daha yüksek biyolojik aktivite göstermektedir (Kocakaya, 2024; Kocakaya et al., 2024).

(2) Fonksiyonelleştirilmiş yüzey tasarımı: Usnik asit, atranorin ve diğer metabolitlerin seçici bağlanma özellikleri kullanılarak hedefe yönelik antibakteriyel ve antikanser platformlar geliştirilmektedir (Deoli et al., 2025; Macedo et al., 2021).

(3) Fotokatalitik ve çevresel uygulamalara odaklanma: ZnO temelli liken NP'lerinin düşük enerji ile yüksek verimli su arıtımı ve yüzey sterilizasyonu için kullanılması önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Huston et al., 2021; Gajbhiye & Dhoble, 2024).

Sonuç olarak liken temelli nanoteknoloji, sürdürülebilirlik ve biyolojik işlevsellik açısından büyük potansiyele sahip olsa da standardizasyon, toksikoloji, ölçeklenebilirlik ve ekolojik sürdürülebilirlik konularında gelişime ihtiyaç duymaktadır. Bu alanın geleceği, metabolit profili iyi tanımlanmış liken türleriyle kontrollü sentez protokollerinin birleştirilmesine; bimetalik, fonksiyonel ve akıllı nanoyapıların geliştirilmesine bağlıdır.

Sonuç ve Genel Değerlendirme

Liken temelli nanopartikül sentezi, sürdürülebilir, çevre dostu ve biyolojik olarak zengin bir yaklaşım sunması nedeniyle son yıllarda nanoteknoloji araştırmalarında dikkat çekici bir ilerleme alanı hâline gelmiştir. Likenlerin sahip olduğu benzersiz sekonder metabolit profili—özellikle usnik asit, atranorin, depsit ve depsidon türevleri—metal iyonlarının indirgenmesi ve nanopartiküllerin stabilize edilmesinde doğal biyokatalizör işlevi görmekte; böylece kimyasal yöntemlerde karşılaşılan toksisite, enerji tüketimi ve çevresel yük gibi sorunlara etkili bir alternatif oluşturmaktadır (Alavi et al., 2022; Gour & Jain, 2019; Huston et al., 2021). Green sentez yaklaşımının likenlerle birleşmesi, hem üretim sürecinin ekolojik maliyetini düşürmekte hem de elde edilen nanoparçacıkların biyolojik aktivitesini artırmaktadır.

Bu çalışmada özetlenen literatür, liken kaynaklı nanopartiküllerin antimikrobiyal, antibiyofilm, antikanser, antiviral, antioksidan ve çevresel katalitik uygulamalarda yüksek etki gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Ag, ZnO, MgO ve bimetalik nanokompozitlerin liken metabolitleriyle fonksiyonelleştirilmiş yüzeyleri; bakteriyel membran hasarı, ROS üretimi, DNA etkileşimleri, hücre döngüsü durdurma ve fotokatalitik parçalanma gibi çoklu etki mekanizmaları sergilemektedir (Rattan et al., 2021; Deoli et al., 2025). Bu çok yönlü biyolojik hedefleme, liken temelli nanomalzemeleri hem sağlık hem de çevresel uygulamalarda son derece değerli kılmaktadır.

Bununla birlikte, liken bazlı nanoteknolojinin önünde önemli bilimsel ve pratik sınırlılıklar da bulunmaktadır. Liken ekstraktlarının doğası gereği değişken kimyasal bileşimi, metabolit profillerinin çevresel faktörlere bağlı olarak değişmesi, sentez parametrelerinin henüz tam olarak optimize edilmemiş olması ve ölçek büyütme sürecindeki zorluklar bu alanın gelişimini kısıtlamaktadır (Hamida et al., 2021; Molnár & Farkas, 2010). Ayrıca in vivo toksisite ve ekotoksikolojik değerlendirmelerin yetersiz oluşu, klinik ve endüstriyel uygulamalara geçişte önemli bir engeldir (Macedo et al., 2021; Alavi et al., 2022). Bu nedenle, gelecekte standardizasyon, metabolomik karakterizasyon, kontrollü üretim protokolleri ve sürdürülebilir biyokütle temini konuları öncelikli araştırma alanları olarak görülmelidir.

Gelecek yönelimler değerlendirildiğinde liken temelli nanoteknolojinin özellikle bimetalik ve hibrit nanokompozit tasarımları, akıllı yüzey fonksiyonelleştirme stratejileri, fotokatalitik çevre uygulamaları ve kanser biyolojisine yönelik hedefli nanoterapiler bağlamında büyük gelişme potansiyeline sahip olduğu açıktır (Kocakaya, 2024; Gajbhiye & Dhoble, 2024). Liken metabolitlerinin kimyasal özgünlüğü ve çoklu biyolojik etki mekanizmaları, onları geleceğin biyomedikal ve çevresel malzeme tasarımlarında önemli bir biyolojik kaynak hâline getirmektedir.

Sonuç olarak liken kaynaklı nanoparçacık sentezi, yalnızca yenilikçi bir green nanoteknoloji yaklaşımı değil aynı zamanda çok işlevli, biyouyumlu ve sürdürülebilir nanomalzemelerin geliştirilmesi için güçlü bir bilimsel platform ortaya koymaktadır. Bu alan, disiplinler arası çalışmaların artması ve standardize edilmiş üretim süreçlerinin geliştirilmesiyle birlikte sağlık, tarım ve çevre teknolojilerinde yüksek etki yaratacak bir araştırma sahası olmaya devam edecektir.

Kaynaklar

Alavi, M., Hamblin, M. R., & Kennedy, J. F. (2022). Antimicrobial applications of lichens: secondary metabolites and green synthesis of silver nanoparticles: a review. Nano Micro Biosystems, 1(1), 15-21.

Deoli, S., Prakash, O., Kumar, R., Mishra, G. K., & Kumar, V. (2025). A Comprehensive Review on Lichen-Derived Bioactive Compounds: Integrating Synthesis, Applications, and Nanotechnology. ChemistrySelect, 10(37), e04515.

Gajbhiye, S., & Dhoble, S. J. (2024). Lichen Based Nanoparticles. Chemistry, Biology and Pharmacology of Lichen, 305-324.

Gour, A., & Jain, N. K. (2019). Advances in green synthesis of nanoparticles. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 47(1), 844-851.

Hamida, R. S., Ali, M. A., Abdelmeguid, N. E., Al-Zaban, M. I., Baz, L., & Bin-Meferij, M. M. (2021). Lichens—A potential source for nanoparticles fabrication: A review on nanoparticles biosynthesis and their prospective applications. Journal of Fungi, 7(4), 291.

Huston, M., DeBella, M., DiBella, M., & Gupta, A. (2021). Green synthesis of nanomaterials. Nanomaterials, 11(8), 2130.

Macedo, D. C. S., Almeida, F. J. F., Wanderley, M. S. O., Ferraz, M. S., Santos, N. P. S., López, A. M. Q., ... & Lira-Nogueira, M. C. B. (2021). Usnic acid: From an ancient lichen derivative to promising biological and nanotechnology applications. Phytochemistry Reviews, 20(3), 609-630.

Molnár, K., & Farkas, E. (2010). Current results on biological activities of lichen secondary metabolites: a review. Zeitschrift für Naturforschung C, 65(3-4), 157-173.

Rattan, R., Shukla, S., Sharma, B., & Bhat, M. (2021). A mini-review on lichen-based nanoparticles and their applications as antimicrobial agents. Frontiers in Microbiology, 12, 633090.

Kocakaya, Z. (2024). Green synthetic biomaterials: Synthesis, characterization and antimicrobial properties of lichen-derived nanomaterials. Ceramics International, 50(17), 30712-30722.

Kocakaya, Z., Dokan, F. K., & Karatoprak, G. Ş. (2024). Green synthesis of bioactive nanocomposites using Diploschistes scruposus lichen and investigation of cytotoxic effects on cancer cells. Materials Chemistry and Physics, 317, 129141.

Bölüm 8

ARI ZEHRİ: TARİHSEL SÜREÇTEN GÜNCEL BİYOMEDİKAL UYGULAMALARA

Buket ARICI[1]

1 Öğr. Gör. Dr. Bingöl Üniversitesi, Merkezi Laboratuvar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü, Bingöl, Türkiye. barici@bingol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-2570-0524

GİRİŞ

Apitoksin olarak da adlandırılan arı zehri, arıların abdomeninin posterior bölümünde yer alan zehir bezleri tarafından sentezlenen ve zehir kesesinde depolanan bir ekzokrin salgı ürünüdür. Petek gözlerinden yeni çıkan işçi arıların zehir üretim kapasitesi sınırlı olup, bu kapasite yaklaşık 12. günde en yüksek düzeye ulaşmakta; arıların 20 günlük yaşa erişmeleriyle birlikte ise zehir sentezleme yetenekleri belirgin şekilde azalmaktadır (Nisbet ve ark., 2023).

Bir işçi arının zehir kesesinde ortalama 3–4 µL zehir bulunduğu, ancak iğneleme davranışı sırasında bunun yaklaşık 0.5–1.0 µL'lik kısmının enjekte edilebildiği bildirilmektedir. Bal arısı zehrinin yaklaşık %88'inin sudan oluşması nedeniyle, tek bir işçi arıdan elde edilebilen kuru zehir miktarı ortalama 0,1 µg ile sınırlıdır; dolayısıyla 1 g kuru zehir elde edilebilmesi için yaklaşık 10.000 işçi arının sokma davranışı sergilemesi gerekmektedir (Hider, 1988).

Arılarda, özellikle bal arılarında, iğne, temel savunma ve saldırı organı olarak görev yapmakta olup, ovipozitör olarak adlandırılan yumurtlama organının yapısal modifikasyonu sonucu oluşmuştur. İğne yalnızca ana arı ve işçi arılarda bulunmakta, erkek arılarda ise bu yapı yer almadığından sokma davranışı ve zehir üretimi yalnızca ana arı ve işçi arılarla sınırlı kalmaktadır (de Lello, 1971; Altıntaş ve Bektaş, 2019).

Arı zehri, karakteristik olarak acı tada sahip, düşük asidik özellik gösteren (pH 4.5–5.5), şeffaf, aromatik nitelikte ve sıvı formda bir biyolojik maddedir (Altıntaş ve Bektaş, 2019). Oda sıcaklığında hava ile temas ettiğinde kısa sürede dehidre olarak ağırlığının yaklaşık %30–40'ını kaybetmekte; bu süreç kristal yapı oluşumu ve renk tonunda açılma ile sonuçlanmaktadır. Kurutma sonrası arı zehri genellikle açık sarı bir renk almakla birlikte, bazı ticari preparatlarda kahverengi tonların da gözlemlendiği bildirilmektedir. Bu renk farklılıklarının, protein fraksiyonlarının farklı düzey ve tiplerde oksidatif

değişimlere uğramasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, arı zehrinin dehidrasyon sürecinin yaklaşık 10 gün sürdüğü ve bu sürecin zehrin biyolojik etkinliği üzerinde belirgin bir olumsuz etki oluşturmadığı ifade edilmektedir (Kolaylı ve Keskin, 2020).

Arı zehrinin bileşimi; arının genetik özellikleri (ırk), zehrin toplanma yöntemi, beslenme koşulları, toplanılan bölgenin bitki florası ve hasat zamanı gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Oldukça kompleks bir yapıya sahip olan arı zehrinin yaklaşık %88'inin sudan oluştuğu bildirilmekle birlikte bileşiminde, melittin ve izoformları, mast hücre degranulasyon peptidi (MCD), adolapin, apamin, PLA2, sekapin, ve hiyolarinaz enzimleri bulunmaktadır. Tüm bileşimler arasında, arı zehrinde melittin ve fosfolipaz A2 (PLA2) daha yoğun olarak bulunmaktadır (Hegazi ve ark., 2014; Wehbe ve ark., 2019).

Bu bölüm, arı zehrinin tarihsel kullanım sürecini, içeriği ve sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin güncel bilgileri bir araya getirerek, bu doğal ürünün tıbbi ve biyolojik açıdan önemini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

1. Arı Zehrinin Tarihsel Bağlamı

Arı zehrinin tıbbi faydaları çok uzun bir geçmişe sahiptir. M.Ö. 3000'den beri arı zehri, geleneksel Doğu tıbbında iltihaplı hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır (Zhang ve ark., 2018). Bu bağlamda, Nibia, Babil ve Asur gibi antik medeniyetler de arı zehrine aşinaydı. "Tıbbın babası" olarak kabul edilen Yunan Hipokrat, arı zehrini artrit ve diğer iltihaplı rahatsızlıkların tedavisinde kullanmıştır (Gokulakrishnaa ve Thirunavukkarasu, 2020). M.Ö. 500 civarında yazılmış eski bir Çin tıp kitabı olan Huangdi Neijing'de arı sokması tedavisinden bahsedilmektedir. M.Ö. 300 civarında Aristoteles, Historia animalia adlı kitabında arıların sokma aparatından ve arı zehrinin güçlü özelliklerinden bahsetmiştir. M.Ö. 14'te Yaşlı Plinius, Doğal Tarih adlı eserinde arı zehrinden bahsetmiştir. Galen (M.S. 130-200) kellik tedavisi için bal ve arı zehri kullanımını reçete etmiştir. 1868'de Rus Lokumski ve Lubarski, "Arı Zehri, Bir Çare" adlı bir çalışma yayınlamışlardır. Arı zehirinin

apiterapide modern kullanımı, Avusturyalı hekim Philip Terc'in 1888-86'da yayınlanan "Arı Sokmaları ve Romatizma Arasındaki Tuhaf Bir Bağlantı Hakkında Rapor" adlı çalışmasıyla başlamıştır. Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra Bodog Beck, arı zehiri apiterapisini ABD'ye getirmiş ve 1935'te, esas olarak romatoid artrite karşı olmak üzere, arı zehiri tedavisi üzerine bir kitap yayınlamıştır. Avrupa'da ilk ticari arı zehiri preparatı 1928 yılında piyasaya sürülmüştür (Bogdanov, 2015).

Türk halk hekimliği geleneğinde arı zehri, tarihsel süreçte eski Türk şamanları ve hekimleri tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan doğal bir ajan olarak yer almıştır. Şamanik uygulamalarda arı zehrinin, hem somatik hastalıkların hem de psikolojik kökenli rahatsızlıkların tedavisinde değerlendirildiği düşünülmektedir. Türk kültüründe arı zehrinin terapötik amaçlı kullanımı, insanın doğayla uyum içinde yaşaması ve doğal kaynaklı şifa unsurlarından yararlanması anlayışının önemli bir yansıması olarak değerlendirilmektedir (Yeşilada, 2015).

Bu geleneksel kullanımların bilimsel olarak açıklanabilmesi için, arı zehrinin kimyasal içeriği ve biyoaktif bileşenlerinin incelenmesi önem taşımaktadır.

2. Arı Zehrinin İçeriği

Arı zehrinin kimyasal bileşimi; tür, yaş ve kast gibi arıya özgü biyotik faktörlerin yanı sıra mevsimsel koşullar ve zehirin elde edilmesi sürecinde uygulanan yöntemlere ilişkin çevresel ve teknik etmenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Hegazi ve ark., 2014).

Kurutulmuş bal arısı zehrinin yaklaşık %50–60'ını peptitler oluşturmaktadır (Gajski ve ark., 2024). Bu peptitler arasında adolapin, apamin, mast hücre degranülasyon peptidi (MCD) ve melittin başlıca bileşenler olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, secapin, tertiapin ve benzeri bazı peptitlerin de arı zehrinin biyolojik aktivitesine katkıda bulunduğu bildirilmektedir.

Arı zehri üzerine yürütülen araştırmalar, fosfolipaz A2 (PLA2), fosfolipaz B, hiyalüronidaz (Api m2), asit fosfataz (Api m3) ve α-glukozidaz gibi çeşitli

enzimlerin varlığına işaret etmektedir (Hossen ve ark., 2016). Güncel çalışmalar, arı zehrinde ayrıca esterazlar, peptidazlar, proteazlar, proteaz inhibitörleri ile karbonhidrat metabolizmasında görev alan farklı enzim sınıflarının da tanımlandığını ortaya koymaktadır (Ullah ve ark., 2023). Bununla birlikte, bazı enzim sınıflarının arı zehri içerisindeki biyolojik işlevleri ve etki mekanizmaları hâlen tam olarak aydınlatılamamıştır (Hossen ve ark., 2016).

2.1. Peptitler

2.1.1. Melittin

Bal arısı zehrinin başlıca bileşeni, 26 amino asitten oluşan ve kuru zehrin yaklaşık %30–50'sini temsil eden melittin peptididir (Chen ve ark., 2016). Melittinin amino asit dizilimi incelendiğinde, molekülün N-terminal bölgesinde hidrofobik amino asitlerin, C-terminal bölgesinde ise hidrofilik amino asitlerin baskın olduğu görülmektedir. Bu yapısal özellik, melittinin amfipatik karakter kazanmasını sağlamaktadır. Nitekim yapılan bir çalışmada, peptidin N-terminal kısmının hücre membranına gömüldüğü, C-terminal bölümünün ise membran yüzeyinde konumlandığı rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2017). Melittinin amfipatik özelliği, hem monomerik hem de tetramerik formlarında suda çözünür olmasını sağlamaktadır. Bu özellik, melittinin doğal ve sentetik fosfolipit çift katmanlarını bozarak hücre membranlarına kolaylıkla entegre olmasına olanak tanımaktadır (Wehbe ve ark., 2019). Peptidin karboksil (C-terminal) ucu hidrofilik olup litik etkiden sorumlu iken, amino (N-terminal) ucu ağırlıklı olarak hidrofobik özellik göstermekte ve doğrudan litik aktivite sergilememektedir (Raghuraman ve Chattopadhyay, 2007).

Arı sokması sonrası ortaya çıkan ağrı ve kaşıntının oluşumunda rol oynayan melittin, güçlü bir antiinflamatuar ajan olmasının yanı sıra vücutta kortizol üretimini indükleyici etki göstermektedir. Ayrıca melittin; antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olup, kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki

sergilemekte ve fosfolipaz A2 (PLA2) aktivasyonunu desteklemektedir (Chen ve ark., 2016).

2.1.2. Apamin

Apamin, 18 amino asit uzunluğunda, iki disülfit bağı ile stabilize edilmiş ve kuru arı zehrinin yaklaşık %2–3'ünü oluşturan nörotoksik bir peptittir (Kuzmenkov ve ark., 2022). Kalsiyuma bağımlı potasyum kanalları üzerinde seçici inhibitör etki göstermektedir. Bu polipeptit kan-beyin bariyerini geçebilme yeteneğine sahip olup, farklı etki mekanizmaları aracılığıyla merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (Wehbe ve ark., 2019). Allosterik bir inhibitör olarak apamin, Ca^{2+} ile aktive olan K^{+} kanallarını bloke etme kapasitesine sahip olup, sinir dokusunda sitotoksik ve nosiseptif aktivite ile ilişkilendirilmektedir (Lamy ve ark., 2010).

Son yıllarda apamin kullanılarak, omurilik yaralanmasına özgü akıllı ilaç taşıma sistemleri ile omurilik yaralanması sonrası doku onarımında yüksek etkinlik gösteren ligand hedeflemeye dayalı, merkezi sinir sistemi odaklı yenilikçi ilaç sistemlerinin geliştirildiği bildirilmektedir (Wu ve ark., 2014).

2.1.3. Mast hücre degranulasyon peptidi (MCD)

Peptit 401 olarak da adlandırılan mast hücresi degranülasyon peptidi (MCD), apamin ile yapısal benzerlik gösteren, her ikisi de iki disülfit bağı içermesi nedeniyle benzer stabilite özelliklerine sahip, 22 amino asitten oluşan bir arı zehri polipeptididir. Kuru bal arısı zehrindeki oranı yaklaşık %2–3 düzeyindedir. "Mast hücresi degranülasyon peptidi" adlandırması, mast hücrelerinden histamin salınımını indüklemesi sonucu ortaya çıkan biyolojik etkilerden kaynaklanmaktadır (Wehbe ve ark., 2019). MCD; immünolojik aktivite göstererek arı zehrine karşı gelişen yanıtı kolaylaştırmakta ve mast hücrelerinden eşzamanlı histamin salınımını tetikleyerek sokma bölgesinde kızarıklık, inflamasyon ve lokalize ağrı oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Buku ve ark., 2001; Palma, 2013).

MCD, güçlü bir antiinflamatuar ajan olarak tanımlanmakla birlikte, konsantrasyona bağlı çift yönlü etki sergilemektedir. Düşük konsantrasyonlarda mast hücre degranülasyonunu ve histamin salınımını indüklerken, yüksek konsantrasyonlarda ve IgE varlığında histamin salınımını inhibe ettiği bildirilmektedir (Shafaghat ve ark., 2018). Bunun yanı sıra, MCD'nin epileptik aktivitenin baskılanması ve beyin zarlarında voltaja bağımlı potasyum kanallarının modülasyonu üzerinde etkili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur (Olivera ve ark., 2018).

2.1.4. Adolapin

Adolapin, 103 amino asitten oluşan, bazik karakterde bir polipeptit olup kuru arı zehrinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar, adolapinin prostaglandin sentezini baskılaması ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe etmesi yoluyla antiinflamatuar, antipiretik ve antinosiseptif etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Eze ve ark., 2016).

2.2. Enzimler

2.2.1. Fosfolipaz A2 (PLA2)

Fosfolipazlar, fosfolipitleri yağ asitleri ve diğer lipofilik bileşenlere hidrolize eden enzimler grubunu oluşturmaktadır. Bu grubun bir üyesi olan fosfolipaz A2 (PLA2), dört disülfit köprüsü ile stabilize edilmiş, 128 amino asitten oluşan tek bir polipeptit zincirine sahip olup molekül ağırlığı 19.057,6 g/mol'dür (Hossen ve ark., 2017). PLA2, arı zehrinin kuru ağırlığının yaklaşık %10–12'sini oluşturan, yapısal olarak hidrolitik özellik gösteren, alkali karaktere sahip bir enzimdir (Wehbe ve ark., 2019).

Melittin ile sinerjistik etkileşim göstererek hücre membranında lizise neden olan PLA2, aynı zamanda inflamatuvar mediatörlerin sentezini başlatmaktadır. Arı zehri içerisindeki en önemli alerjenlerden biri olan PLA2, alerjik bireylerin %57–97'sinde duyarlanma ile ilişkilendirilmektedir (Jakob ve ark., 2017). Bunun yanı sıra, PLA2'nin membran bütünlüğünü

bozma mekanizması yoluyla kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksik aktivite sergilediği rapor edilmiştir (Putz ve ark., 2007).

2.2.2. Hiyaluronidaz (Api m2)

Kuru bal arısı zehri içeriğinde yaklaşık %1–2 oranında bulunan hiyalüronidaz, hiyalüronik asidin glikozidik bağlarını hidrolize ederek monosakkaritlere dönüştüren bir endoglikosidazdır; ayrıca bağ dokusunda yer alan diğer asidik mukopolisakkaritleri de kısmen parçalayabilmektedir (Rzany ve ark., 2009). Bu enzimin temel işlevi, farklı dokuların hücre dışı matriksinde bulunan hiyalüronik asidi bozarak zehir bileşenlerinin kan dolaşımına nüfuz etmesini kolaylaştırmaktır (Marković ve ark., 2000). Bunun yanı sıra hiyalüronidaz; gözenek oluşumu, membran bütünlüğünün bozulması ve mast hücre degranülasyonunun indüklenmesi gibi zehirin biyolojik etkileriyle ilişkili çeşitli aktivitelere de sahiptir (dos Santos-Pinto ve ark., 2018).

Hiyalüronidaz, ısıya ve ışığa karşı oldukça duyarlı bir enzim olup, bu özelliği nedeniyle arı zehrinin stabilitesinin değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Wehbe ve ark., 2019). Hiyalüronidazın işçi arıların zehir bezleri ile erkek arıların testislerinde sentezlendiği belirlenmiş; buna karşın kraliçe arının zehir bezlerinde veya pupalarda varlığına rastlanmamıştır (Hossen ve ark., 2017).

2.2.3. Asit fosfataz (Api m3)

Asit fosfataz (Api m3), dimerik yapıda bulunan bir glikoprotein olup arı zehrinin başlıca alerjenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yapısal özellikleri nedeniyle insanlarda immünoglobulin E (IgE) aracılı alerjik reaksiyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Api m3, ürtiker ve alevlenme tipi reaksiyonlarla ilişkilendirilen güçlü histamin salınımını duyarlı bazofillerden indükleyebilmektedir. Arı zehri alerjisi bulunan hastaların yaklaşık %37'sinde, immünoterapötik yaklaşımlarda hedeflenebilen Api m3'e özgü IgE yanıtının geliştiği bildirilmiştir (Hossen ve ark., 2017).

3. Arı Zehrinin Sağlık Üzerine Etkileri

Arı zehri ile tedavi, çoğunlukla iki temel yöntemle uygulanmaktadır: canlı arıların belirli anatomik bölgelere doğrudan sokturulması ya da kurutulmuş arı zehrinden hazırlanan ve farklı dozlarda uygulanan çözeltilerin kullanılması (Khalil ve ark., 2021). Arı zehri tedavisinin; romatoid artrit ve sedef hastalığı gibi otoimmün bozukluklar başta olmak üzere, nörolojik rahatsızlıklar, kronik inflamatuvar durumlar, ağrı sendromları, çeşitli cilt hastalıkları ve mikrobiyal enfeksiyonlar üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmektedir (Bogdanov, 2016; Zhang ve ark., 2018; Khalil ve ark., 2021).

3.1. Merkezi sinir sistemi hastalıklarına karşı etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, arı zehrinin sistemik ağrı yönetiminin yanı sıra Multipl skleroz, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi merkezi sinir sistemi kökenli hastalıklarda terapötik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Vahidinia ve ark., 2024). Özellikle arı zehri ve içerdiği fosfolipaz A2 (PLA2), sinir dokusu üzerinde koruyucu etkiler göstererek motor fonksiyonların desteklenmesi, bilişsel bozuklukların azaltılması, oksidatif hasarın sınırlandırılması ve inflamatuvar yanıtların baskılanması gibi çok yönlü nörobiyolojik süreçleri etkilemektedir (Shi ve ark., 2022).

3.1.1. Alzheimer

Alzheimer hastalığı, ilerleyici nörodejenerasyon ve bilişsel işlevlerde kayıp ile karakterize edilen, en yaygın demans türüdür. Arı zehrinin nöroinflamasyonu azaltma potansiyeli, Alzheimer hastalığının patogenezinde kritik rol oynayan mikroglial aktivasyonun baskılanması ve proinflamatuar sitokinlerin (örn. TNF-α, IL-1β) salınımının azaltılması ile ilişkilendirilmektedir (Rached ve ark., 2010).

Çeşitli analizler, apaminin küçük iletkenlikteki kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarını bloke etmesinin, Cornu Ammonis (CA1) hipokampal bölgesinde nöron uyarılabilirliğini, sinaptik plastisiteyi ve uzun vadeli güçlenmeyi artırabileceğini göstermektedir. Bu nedenle apamin, Alzheimer

hastalığının tedavisinde terapötik bir ajan olarak önerilmiştir (Behnisch ve Reymann, 1998; Romero-Curiel ve ark., 2011).

3.1.2. Multipl skleroz (MS)

MS, merkezi sinir sisteminde iltihaplanma, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile karakterize kronik bir nörolojik hastalıktır. Arı zehri tedavisi, Japonya, Güney Kore, Tayvan ve diğer Uzak Doğu ülkelerindeki hastanelerde MS'e karşı yaygın olarak kullanılmaktadır (Castro ve ark., 2005).

Arı zehrinin temel bileşenlerinden biri olan melittin, güçlü antiinflamatuar özellikleri sayesinde multipl skleroz (MS) bağlamında potansiyel terapötik etkiler sergilemektedir. Nam ve ark. (2013), melittin uygulamasının deneysel otoimmün ensefalomiyelit modeli üzerinde nöroinflamasyonu ve demiyelinizasyonu anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Karimi ve ark. (2012) multipl sklerozlu fare modellerinde arı zehri tedavisinin arka ekstremite felcinde azalmaya yol açtığını ve patolojik demiyelinizasyon sürecini baskıladığını bildirmiştir (Karimi ve ark., 2012). Bununla birlikte, Rusya'daki Chelyabinsk Multipl Skleroz Merkezi'nde yürütülen çalışmalarda, arı zehri tedavisine ilişkin iyileşme oranlarının; 24 hastayı kapsayan ilk uygulamada %66, 53 hastalık ikincil uygulamada %84 ve 36 hastayı içeren tekrarlayan uygulamalarda ise %91 düzeyine ulaştığı rapor edilmiştir (Krylov ve ark., 2007; Khalil ve ark., 2021).

3.1.3. Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı, bireylerde ilerleyici fonksiyonel kayıplara yol açan dejeneratif bir hareket bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın temel patolojik özellikleri; substantia nigra'da (insan beyninde yer alan bir bazal gangliyon yapısı) bulunan dopaminerjik nöronların giderek azalması ve beyinde yaygın olarak bulunan alfa-sinüklein proteininin agregasyonuyla oluşan Lewy cisimciklerinin varlığıdır (Wehbe ve ark., 2019). Arı zehrinin temel bileşenlerinden biri olan melittin, antiinflamatuar özellikleri sayesinde

Parkinson hastalığı modellerinde inflamatuvar yanıtın baskılanmasında terapötik potansiyel göstermektedir.

Klinik düzeyde, Güney Kore'de yürütülen bir çalışmada arı zehri akupunkturunun Parkinson hastalarında motor fonksiyonlar üzerinde iyileştirici etki oluşturduğu bildirilmiştir (Cho ve ark., 2018). Benzer şekilde, başka bir klinik uygulama çalışmasında, yetişkin Parkinson hastalarına haftada iki kez olmak üzere sekiz hafta boyunca on akupunktur noktasına uygulanan arı zehri akupunkturunun hastalığın tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Khalil ve ark., 2021).

3.2. Dermatolojik uygulamalardaki etkileri

Arı zehrinin kozmetik amaçlı dermal ürünlerde kullanımı, son yıllarda önemli bir pazar payına ulaşmıştır. Kozmetik uygulamalarda arı zehri; topikal preparatlar içerisinde yara iyileştirici pansumanlar, estetik amaçlı ürünler ve yüz maskeleri gibi farklı formlarda yaygın olarak değerlendirilmektedir (El-Wahed ve ark., 2021). Antibakteriyel, antifungal ve antiinflamatuar özellikleri sayesinde arı zehri; atopik dermatit, sedef hastalığı (psoriasis) ve akne vulgaris, gibi dermatolojik durumlarda potansiyel terapötik faydalar sunmaktadır. Han ve ark. (2013), arı zehrinin akne oluşumunda rol oynayan *Propionibacterium acnes*'in çoğalmasını inhibe ettiğini ortaya koymuş; aynı çalışmada, arı zehri uygulamasının ciltte inflamatuar yanıtı baskılayarak lezyon şiddetini azalttığı bildirilmiştir (Han ve ark., 2013).

Atopik dermatit (AD) üzerine yapılan deneysel bir çalışmada, fare modelinde hastalık indüklenerek arı zehrinin antiinflamatuar ve AD karşıtı etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla, farelerin sırt ve kulak derilerine %5 ftalik anhidrit (phthalic anhydride, PA) topikal olarak uygulanarak AD modeli oluşturulmuştur. AD indüksiyonundan 24 saat sonra, farelerin sırt ve kulak derilerine haftada üç kez olmak üzere dört hafta süreyle arı zehri uygulanmıştır. Arı zehri tedavisinin, PA ile indüklenen AD'ye ait klinik skoru, sırt ve kulak epidermal kalınlığını, serum IgE düzeylerini ve deri

dokularındaki immün hücre infiltrasyonunu anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca, serum inflamatuar sitokin düzeylerinin arı zehri ile tedavi edilen grupta, yalnızca PA uygulanan gruba kıyasla anlamlı ölçüde düştüğü rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2020).

3.3. Antimikrobiyal etkileri

3.3.1. Antibakteriyel etki

Arı ürünlerine ilişkin MIC verilerinin incelenmesi, arı zehrinin belirgin düzeyde güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Ratajczak ve ark., 2021).

Arı zehrinin her iki bileşeni olan Melittin ve PLA2, enfekte eden mikroorganizmanın yüzeyinde delik oluşumunu uyararak antibakteriyel aktivite sağlar. Mikrop üzerindeki delikler genişledikçe hücrenin bütünlüğü bozulur, genetik materyali yok olur ve bölünmeli çoğalma durur (Wehbe ve ark., 2019). Melittin, in vivo olarak, üçüncü derece yanık bulunan enfekte fare modelinde kolonize olmuş XDR bakterilerini ortadan kaldırmış ve terapötik dozda herhangi bir toksisite gözlenmemiştir (Pashaei ve ark., 2019).

Melittin'in hücre zarlarını parçalama kapasitesi, antibakteriyel etkisinin temel mekanizmasını oluşturur. Hücre zarının yapısı nedeniyle, Gram pozitif bakteriler, Gram negatif bakterilere göre melitise daha duyarlıdır. Melittin, Gram-pozitif hücre zarının peptidoglikan tabakasından, Gram-negatif hücre zarını koruyan lipopolisakkarit tabakasından geçebildiğinden daha kolay geçebilir. Fennell ve arkadaşlarına (1968) göre, melittin ve arı zehri Gram-pozitif bakterilerin %86'sını ve Gram-negatif bakterilerin %46'sını öldürmede etkiliydi. Bir miligram melittin, Gram-pozitif mikroorganizmalar üzerinde 0.1 ila 93 ünite penisilin ile aynı antibakteriyel etkiye sahiptir (Bava ve ark., 2023).

Melittinin antibakteriyel bir ajan olarak etkinliği *Escherichia coli, S. aureus ve B. burgdorferi* dahil olmak üzere çeşitli bakterilere karşı araştırılmıştır. Sırasıyla 0.5–4, 0.5–4 ve 1–8 g/mL'lik MİK'lerde melittin, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), MRSA ve *Enterococcus spp.* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite göstermektedir (Issam ve ark., 2015). Lyme hastalığının nedeni olan *B. burgdorferi*'nin, biyofilmlerinin şekli ve boyutu açısından hem arı zehrinden hem de tek başına melittinden etkilendiği bulunmuştur (Socarras ve ark., 2017).

Carpena ve ark. (2020) ile El-Seedi ve ark. (2020) tarafından ayrıntılı olarak rapor edildiği üzere, toplam bal arısı zehri ile melittin, fosfolipaz A2 (PLA2), vitellogenin ve secapin gibi bazı bal arısı zehri bileşenleri; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus casseliflavus* gibi Gram-pozitif bakteriler ile *Escherichia coli* ve *Shigella flexneri* gibi Gram-negatif bakterilere karşı belirgin antibakteriyel etki oluşturabilmektedir (Carpena ve ark., 2020; El-Seedi ve ark., 2020).

3.3.2. Antiviral etki

Melittinin antimikrobiyal özellikleri üzerine yapılan çok sayıda çalışma, bu peptidin farklı patojenlere karşı etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalar, melittinin hücre membran bütünlüğünü bozması ve patojenlerle doğrudan etkileşime girmesi yoluyla antimikrobiyal ve antiviral aktivite gösterebildiğini desteklemektedir (Joo ve ark., 2006).

Daha önce arı zehrinin sığır viral ishal virüsü üzerindeki etkisi araştırıldığında, mellitinin doğrudan bir antiviral etkiye sahip olmadığı, ancak apamin ile birlikte kullanıldığında antiviral etkiyi artırdığı gösterilmiştir (Picoli ve ark., 2018).

Memariani ve ark. (2020), influenza A virüsü ile enfekte civciv embriyolarında melittin uygulamasının hayatta kalma oranını %80'e yükselttiğini, melittin uygulanmayan grupta ise bu oranın %40 düzeyinde kaldığını bildirmiştir (Memariani ve ark., 2020).

Fare modellerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, patojenik H1N1 virüsünün letal dozlarına maruz bırakılan deneklerde melittin uygulamasının virüs çoğalmasını baskıladığı ortaya konmuştur (Uddin ve ark., 2016). Ayrıca, *Antiviral Therapy* dergisinin Mart 2013 sayısında yayımlanan bir çalışmada, Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırmacıları tarafından melittin içeren nanopartiküllerin, AIDS etkeni olan HIV virüsünü etkisiz hâle getirebildiği rapor edilmiştir (Hood ve ark., 2013).

4. Antioksidan Etkileri

Arı zehrinde gözlenen antioksidan etkinliğin, başta melittin, fosfolipaz A2 (PLA2) ve apaminin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu antioksidan etkinin, söz konusu bileşiklerin lipit peroksidasyonunu baskılama ve süperoksit dismutaz aktivitesini artırma kapasitelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, arı zehrinde antioksidan özellik sergileyen bileşenler yalnızca bu peptitlerle sınırlı değildir. Nitekim vitellogeninin, memeli hücrelerinde reaktif oksijen türlerine karşı doğrudan koruyucu bir mekanizma yoluyla hücreleri oksidatif stresten koruduğu ve bu yolla antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Carpena ve ark., 2020).

Sobral ve arkadaşları (2016) tarafından yürütülen bir çalışmada, arı zehrinin serbest radikalleri temizleme kapasitesi ve lipit peroksidasyonunu inhibe etme yeteneği sayesinde güçlü antioksidan özellikler sergilediği ve bu etkinin karaciğer dokusu üzerinde olumlu etkilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sobral ve ark., 2016).

Erkek tavşanlarda yürütülen ve 20 hafta süren bir araştırmada, bal arısı zehri haftada iki kez olmak üzere subkutan yolla 0.1–0.3 mg/tavşan doz aralığında uygulanmıştır. Çalışma bulguları, bal arısı zehrinin antioksidan etkisini doğrulamakla birlikte uygulama yapılan gruplarda üreme performansına

ilişkin parametrelerin olumlu yönde etkilendiğini ortaya koymuştur (El-Hanoun ve ark., 2020).

Elkomy ve ark. (2021) tarafından gerçekleştirilen araştırmada, tavşanlarda subkütan yolla uygulanan arı zehirinin üreme performansı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, uygulama ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; süt verimi, yavru doğum ağırlığı ve sütten kesim sonrası yaşama oranlarının uygulama gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, uygulama grubunda kontrol grubuna kıyasla gebe kalma oranında %17, doğurganlık oranında ise %10'luk anlamlı bir artış tespit edilmiştir (Elkomy ve ark., 2021).

5. Antikanser Etkileri

Arı zehri, başlıca izole edilerek karakterize edilmiş iki temel bileşeni olan melittin ve fosfolipaz A2 (PLA2) aracılığıyla antikanser etki göstermektedir. Arı zehrinin ana bileşenlerinden biri olan melittin; hücre zarlarının yüzey gerilimini azaltıp stabilize eden, düşük dozlarda antiinflamatuar etki sergileyen, düz kasları uyaran ve hipofiz ile adrenal bezlerin aktivasyonunda rol oynayan çok yönlü bir peptittir. Bunun yanı sıra melittin, kılcal damar geçirgenliğini artırarak dolaşımı hızlandırmakta ve kan basıncını düşürmekte; kan pıhtılaşmasını azaltmakta, bağışıklık sistemi üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkiler gösterebilmekte, radyoprotektif özellik sergilemekte, merkezi sinir sistemini etkilemekte ve kansere karşı koruyucu etki oluşturmaktadır (Abdela ve Jilo, 2016).

Arı zehri, bağışıklık sistemiyle ilişkili bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup, son yıllarda tümörlerin tedavisine yönelik uygulamalarda da giderek artan bir ilgi görmektedir. Böbrek, akciğer, karaciğer, prostat, mesane ve meme kanserleri ile lösemi dâhil olmak üzere pek çok kanser hücresinin, melittin ve fosfolipaz A2 gibi arı zehrine ait peptitlerin potansiyel hedefi olduğu bildirilmektedir. Melittin aracılığıyla fosfolipaz A2'nin aktivasyonunun hücrelerde sitotoksik etkiyi tetiklemesi, arı

zehrinin antikanser etkinliğinin temel mekanizmalarından biri olarak ileri sürülmektedir (Azam ve ark., 2018).

Rady ve ark. (2017) arı zehrinin akciğer kanseri hücrelerinde ölüm reseptörü 3'ü aktive ederek apoptozu indüklediğini bildirmiştir (Rady ve ark., 2017). Ayrıca, arı zehri ve melittinin hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda; akciğer, karaciğer, lösemi, meme, melanoma, prostat ve beyin tümörü gibi çeşitli kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik ve antikanser etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Aliferis ve Harizi, 2020).

Salama ve ark. (2021) tarafından yürütülen çalışmada, arı zehrinin karaciğer, meme ve serviks kanseri hücreleri dâhil olmak üzere çeşitli kanser hücre tipleri üzerinde uygulama süresine ve konsantrasyona bağlı olarak antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir. Araştırmacılar ayrıca, söz konusu etkinin hedef dışı hücrelerde belirgin bir sitotoksisiteye yol açmadığını vurgulamıştır. Lösemi hücrelerine yönelik gerçekleştirilen farklı bir çalışmada ise, arı zehrinin 20 μg/mL düzeyinde uygulanmasının THP-1 (insan lösemi monosit hücre hattı) hücrelerinde hücre ölümünü tetiklediği rapor edilmiştir (Ryu ve ark., 2022).

SONUÇ

Arı zehri antibakteriyel, antiviral, antiparaziter, antiinflamatuar ve antitümör özellikleriyle birçok hastalığın tedavisinde umut vadeden doğal bir yardımcı ajan olarak öne çıkmaktadır. İlaç direncinin giderek artması ve konvansiyonel tedavilere erişimde yaşanan güçlükler, apiterapiyi alternatif ve destekleyici bir yaklaşım olarak daha da cazip hale getirmektedir. Nitekim arı zehri ve diğer kovan ürünleri, Brezilya, Çin ve Japonya gibi çeşitli ülkelerde tamamlayıcı tedavi kapsamında kullanılmaktadır. Arı zehrinin kimyasal bileşiminin arı türü, coğrafi köken, beslenme alışkanlıkları, çevresel koşullar ve üretim süreçlerine bağlı olarak değişkenlik göstermesi, standardizasyon ihtiyacını daha da önemli kılmaktadır. Bu nedenle, tıbbi ve veteriner

hekimlik uygulamalarında arı zehrinin bilinçli, güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için toksisite değerlendirmeleri yapılmış, kimyasal içeriği standardize edilmiş ürünlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, klinik uygulamalarda etkinlik ve güvenliğin sağlanabilmesi için uygun dozların belirlenmesi, olası yan etkilerin değerlendirilmesi ve in vitro bulguların kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Gelecekte bu alanda yürütülecek kapsamlı çalışmaların, arı zehrinin terapötik potansiyelinin daha güvenilir biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayacağı ve yürütülecek multidisipliner araştırmaların, arı zehrinin modern tıptaki yerini belirlemede etkili olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

Abdela, N., & Jilo, K. (2016). Bee venom and its therapeutic values: a review. *Adv Life Sci Technol*, *44*, 18-22.

Aliferis, G. ve Harizi, H. (2020). Bee venom and melittin as potential anticancer agents: A review. Toxins, 12(7), 438.

Altıntaş, L., & Bektaş, N. (2019). Apiterapi: 1. Ari Zehri. *Uludag Bee Journal*, *19*(1), 82-95.

Azam, M. N. K., Ahmed, M. N., Biswas, S., Ara, N., Rahman, M. M., Hirashima, A., & Hasan, M. N. (2018). A review on bioactivities of honey bee venom. *Annu. Res. Rev. Biol*, *30*, 1-13.

Bava, R., Castagna, F., Musella, V., Lupia, C., Palma, E., & Britti, D. *Therapeutic Use of Bee venom and potential applications in veterinary medicine. Vet Sci. 2023; 10 (2): 119.*

Behnisch, T., & Reymann, K. G. (1998). Inhibition of apamin-sensitive calcium dependent potassium channels facilitate the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus in vitro. *Neuroscience letters*, *253*(2), 91-94.

Bogdanov, S. (2015). Bee venom: composition, health, medicine: a review. *Peptides*, *1*, 1-20.

Bogdanov, S. (2016). The bee venom book. *Bee Product Science*, 1-23.

Buku, Angeliki, and Joseph A. Price. "Further studies on the structural requirements for mast cell degranulating (MCD) peptide-mediated histamine release." *Peptides* 22.12 (2001): 1987-1991.

Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., & Simal-Gandara, J. (2020). Bee Venom: An Updating Review of Its Bioactive Molecules and Its Health Applications. Nutrients, 12(11), 3360.

Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., & Simal-Gandara, J. (2020). Bee venom: an updating review of its bioactive molecules and its health applications. *Nutrients*, *12*(11), 3360.

Castro, H. J., Mendez-Inocencio, J. I., Omidvar, B., Omidvar, J., Santilli, J., Nielsen Jr, H. S., ... & Bellanti, J. A. (2005, November). A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for patients with progressive forms of multiple sclerosis. In *Allergy & Asthma Proceedings* (Vol. 26, No. 6).

Chen, J., Guan, S. M., Sun, W., & Fu, H. (2016). Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neuroscience bulletin*, *32*(3), 265-272.

Cho, S. Y., Lee, Y. E., Doo, K. H., Lee, J. H., Jung, W. S., Moon, S. K., ... & Park, S. U. (2018). Efficacy of combined treatment with acupuncture and bee venom acupuncture as an adjunctive treatment for Parkinson's disease. *The journal of alternative and complementary medicine*, *24*(1), 25-32.

de Lello, E. (1971). Adnexal glands of the sting apparatus of bees: anatomy and histology, II (Hymenoptera: Halictidae). *Journal of the Kansas Entomological Society*, 14-20.

dos Santos-Pinto, J. R. A., Perez-Riverol, A., Lasa, A. M., & Palma, M. S. (2018). Diversity of peptidic and proteinaceous toxins from social Hymenoptera venoms. *Toxicon*, *148*, 172-196.

El-Hanoun, A., El-Komy, A., El-Sabrout, K., & Abdella, M. (2020). Effect of bee venom on reproductive performance and immune response of male rabbits. Physiology & Behavior, 223, 112987.

Elkomy, A., El-Hanoun, A., Abdella, M., & El-Sabrout, K. (2021). Improving the reproductive, immunity and health status of rabbit does using honey bee venom. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, *105*(5), 975-983.

El-Seedi, H., Abd El-Wahed, A., Yosri, N., Musharraf, S. G., Chen, L., Moustafa, M., ... & Khalifa, S. (2020). Antimicrobial properties of Apis mellifera's bee venom. *Toxins*, *12*(7), 451.

El-Wahed, A. A. A., Khalifa, S. A., Elashal, M. H., Musharraf, S. G., Saeed, A., Khatib, A., ... & El-Seedi, H. R. (2021). Cosmetic applications of bee venom. *Toxins*, *13*(11), 810.

Eze, O. B., Nwodo, O. F., & Ogugua, V. N. (2016). Therapeutic effect of honey bee venom. *Proteins (enzymes)*, *1*(2).

Gajski, G., Leonova, E., & Sjakste, N. (2024). Bee Venom: Composition and Anticancer Properties. Toxins, 16(3), 117.

Gokulakrishnaa, R., & Thirunavukkarasu, S. (2020). Apitherapy: A valuable gift from honey bee. J. Entomol. Zool. Stud, 8(5), 2317-2323.

Han, S. M., Lee, K. G., & Pak, S. C. (2013). Effects of cosmetics containing purified honeybee (Apis mellifera L.) venom on acne vulgaris. *Journal of integrative medicine*, *11*(5), 320-326.

Hegazi, A., Abdou, A. M., El-Moez, S., & Allah, F. A. (2014). Evaluation of the antibacterial activity of bee venom from different sources. World Applied Sciences Journal, 30(3), 266- 270.

Hider, Robert C. "Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides." *Endeavour* 12.2 (1988): 60-65.

Hood, J. L., Jallouk, A. P., Campbell, N., Ratner, L., & Wickline, S. A. (2013). Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. Antiviral therapy, 18(1), 95-103.

Hossen, M. S., Gan, S. H., & Khalil, M. I. (2017). Melittin, a potential natural toxin of crude bee venom: probable future arsenal in the treatment of diabetes mellitus. *Journal of Chemistry*, *2017*(1), 4035626.

Hossen, M. S., Shapla, U. M., Gan, S. H., & Khalil, M. I. (2016). Impact of bee venom enzymes on diseases and immune responses. *Molecules*, *22*(1), 25.

Issam, A.-A.; Zimmermann, S.; Reichling, J.; Wink, M. Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi-drug resistant microbial pathogens. Phytomedicine 2015, 22, 245–255.

Jakob, T., Rafei-Shamsabadi, D., Spillner, E., & Müller, S. (2017). Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo Journal International*, *26*(3), 93-105.

Joo, H. S., Park, M. H., Yu, Y. J., Lee, K. H. ve Kim, S. C. (2006). Antimicrobial activity of honey bee venom against multi-drug resistant pathogens. Journal of аптечное дело and Pharmacology, 58(12), 1579-1583.

Karimi, A., Ahmadi, F., Parivar, K., Nabiuni, M., Haghighi, S., Imani, S., & Afrouzi, H. (2012). Effect of honey bee venom on lewis rats with experimental allergic encephalomyelitis, a model for multiple sclerosis. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, *11*(2), 671.

Khalil, A., Elesawy, B. H., Ali, T. M., & Ahmed, O. M. (2021). Bee venom: From venom to drug. Molecules, 26(16), 4941.

Kolayli, S., & Keskin, M. (2020). Natural bee products and their apitherapeutic applications. *Studies in Natural Products Chemistry*, *66*, 175-196.

Krylov, V., Agafonov, A., Krivtsov, N., Lebedev, V., Burimistrova, L., Oshevenski, L., & Sokolski, S. (2007). Theory and agents of apitherapy. Moscow: Comme it faut Publishers.

Kuzmenkov, A. I., Peigneur, S., Nasburg, J. A., Mineev, K. S., Nikolaev, M. V., Pinheiro-Junior, E. L., Arseniev, A. S., Wulff, H., Tytgat, J. ve Vassilevski, A. A. (2022). Apamin structure and pharmacology revisited. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 977440.

Lamy, C., Goodchild, S. J., Weatherall, K. L., Jane, D. E., Liégeois, J. F., Seutin, V., & Marrion, N. V. (2010). Allosteric block of KCa2 channels by apamin. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(35), 27067-27077.

Lee, T. H., Park, H. H., Kim, Y. J., Lee, S. H. ve Kim, K. S. (2017). Structural insights into the membrane interaction of melittin: A combined study using solid-state NMR and molecular dynamics simulations. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1859(1), 1-9.

Lee, Y. J., Oh, M. J., Lee, D. H., Lee, Y. S., Lee, J., Kim, D. H., ... & Hong, J. T. (2020). Anti-inflammatory effect of bee venom in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model. *Inflammopharmacology*, *28*(1), 253-263.

Marković-Housley, Z., Miglierini, G., Soldatova, L., Rizkallah, P. J., Müller, U., & Schirmer, T. (2000). Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure*, *8*(10), 1025-1035.

Memariani, H., Memariani, M., Moravvej, H., & Shahidi-Dadras, M. (2020). Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *39*(1), 5-17.

Nam, K. W. vd. (2013). Melittin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. J Neuroimmunol, 259(1–2), 100–105.

Nisbet, C., Nisbet, H. Ö., Güneş, S. ve Kurt Bayrakdar, S. (2023). Apiterapi: Arı ürünlerinin kimyasal yapısı ve medikal kullanımı. Ankara

Olivera, A., Beaven, M. A., & Metcalfe, D. D. (2018). Mast cells signal their importance in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *142*(2), 381-393.

Palma, M. S. (2013). Hymenoptera insect peptides. Handbook of biologically active peptides, 416-422.Elsevier Inc.: Los Angeles, CA, USA.

Pashaei, F., Bevalian, P., Akbari, R., and Bagheri, K. P. (2019). Single dose eradication of extensively drug resistant Acinetobacter spp. in a mouse model of burn infection by melittin antimicrobial peptide. Microb. Pathog. 127, 60–69. doi:10.1016/j.micpath.2018.11.055

Picoli, T., Peter, C. M., Vargas, G. D., Hübner, S. O., Lima, M. D., & Fischer, G. (2018). Potencial antiviral e virucida da melitina e apamina contra herpesvírus bovino tipo 1 e vírus da diarreia viral bovina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, *38*, 595-604.

Putz, T., Ramoner, R., Gander, H., Rahm, A., Bartsch, G., Bernardo, K., ... & Thurnher, M. (2007). Bee venom secretory phospholipase A2 and

phosphatidylinositol-homologues cooperatively disrupt membrane integrity, abrogate signal transduction and inhibit proliferation of renal cancer cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *56*(5), 627-640.

Rached, I. C. F. S., Castro, F. M., Guzzo, M. L., & de Mello, S. B. V. (2010). Anti-inflammatory effect of bee venom on antigen-induced arthritis in rabbits: influence of endogenous glucocorticoids. *Journal of ethnopharmacology*, *130*(1), 175-178.

Rady, I., Siddiqui, I. A., Rady, M., & Mukhtar, H. (2017). Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer letters*, *402*, 16-31.

Raghuraman, H., & Chattopadhyay, A. (2007). Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions. *Bioscience reports*, *27*(4-5), 189-223.

Ratajczak, M., Kaminska, D., Matuszewska, E., Hołderna-Kedzia, E., Rogacki, J., & Matysiak, J. (2021). Promising antimicrobial properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Molecules*, *26*(13), 4007.

Romero-Curiel, A., López-Carpinteyro, D., Gamboa, C., De la Cruz, F., Zamudio, S., & Flores, G. (2011). Apamin induces plastic changes in hippocampal neurons in senile Sprague–Dawley rats. *Synapse*, *65*(10), 1062-1072.

Ryu, J. M., Na, H. H., Park, Y. J., Park, J. S., Ahn, B. S., & Kim, K. C. (2022). Sweet bee venom triggers multiple cell death pathways or spurs acute cell rupture according to its concentration in THP-1 monocytic leukemia cells. Genes, 13(2), 223.

Rzany, B., Becker-Wegerich, P., Bachmann, F., Erdmann, R., & Wollina, U. (2009). Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *Journal of cosmetic dermatology*, *8*(4), 317-323.

Shafaghat, F., & Zwiener, R. D. (2018). Immunology of Bee Venom. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *54*(3), 386-396.

Shi, P., Xie, S., Yang, J., Zhang, Y., Han, S., Su, S., & Yao, H. (2022). Pharmacological effects and mechanisms of bee venom and its main components: Recent progress and perspective. Frontiers in pharmacology, 13, 1001553.

Sobral, F., Sampaio, A., Falcão, S., Queiroz, M. J. R., Calhelha, R. C., Vilas-Boas, M., & Ferreira, I. C. (2016). Chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties of bee venom collected in Northeast Portugal. *Food and Chemical Toxicology*, *94*, 172-177.

Socarras, K.M.; Theophilus, P.A.S.; Torres, J.P.; Gupta, K.; Sapi, E. Antimicrobial activity of bee venom and melittin against Borrelia burgdorferi. Antibiotics 2017, 6, 31. [CrossRef]

Uddin, M. B., Lee, B. H., Nikapitiya, C., Kim, J. H., Kim, T. H., Lee, H. C., ... & Kim, C. J. (2016). Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *Journal of Microbiology*, *54*(12), 853-866.

Ullah, A., Aldakheel, F. M., Anjum, S. I., Raza, G., Khan, S. A., & Gajger, I. T. (2023). Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *31*(1), 96-109.

Vahidinia, Z., Barati, S., Tameh, A. A., Bagheri-Mohammadi, S., & Garshasebi, A. (2024). Bee venom as a promising therapeutic strategy in central nervous system diseases. Neuropeptides, 102451.

Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, *24*(16), 2997.

Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, *24*(16), 2997.

Wu, J., Jiang, H., Bi, Q., Luo, Q., Li, J., Zhang, Y., Chen, Z., Li, C. (2014). Apamin-mediated actively targeted drug delivery for treatment of spinal cord injury: more than just a concept. *Molecular Pharmaceutics*, *11*(9), 3210-3222.

Yeşilada, E. (2015). Apiterapi: Arıyla gelen şifa. Hayykitap.

Zhang, S., Liu, Y., Ye, Y., Wang, X. R., Lin, L. T., Xiao, L. Y., ... & Liu, C. Z. (2018). Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon*, *148*, 64-73.

Zhang, S., Liu, Y., Ye, Y., Wang, X. R., Lin, L. T., Xiao, L. Y., ... & Liu, C. Z. (2018). Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. Toxicon, 148, 64-73.

Bölüm 9

BİYOSÜRFAKTAN ÜRETİMİNDE MİKROORGANİZMALARIN KULLANIMI

Gani Erhan TAŞAR[1]
Özden CANLI TAŞAR[2]

1 Doç. Dr. Adıyaman Üniversitesi, Kahta Meslek Yüksekokulu, erhantasar@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9217-0706
2 Doç. Dr. Adıyaman Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, tasarozden@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4313-5373

Giriş

Sürfaktanlar, diğer adıyla yüzey aktif maddeler, endüstriyel süreçlerde yaygın olarak kullanılan çok yönlü kimyasallardır ve sürekli yükselen pazar rekabeti nedeniyle, çevre dostu ve uygun maliyetli üretim stratejileri gerekmektedir. Yapılarında bulunan ara yüzey özellikleri nedeniyle hidrofilik ve hidrofobik yüzeylere tutunabilme kabiliyetine sahip olduklarından, farklı yüzeyler arasındaki yüzey gerilimini düşürerek etkinlik gösterirler. Biyosürfaktanlar, fosil kökenli sentetik sürfaktanlara kıyasla biyobozunabilirlik, düşük toksisite ve çevresel uyumluluk gibi üstün fiziko-kimyasal özellikleri nedeniyle son yıllarda yoğun araştırma ve endüstriyel ilgi görmektedir. Her ne kadar yüksek üretim maliyetleri biyosürfaktanların ticari yaygınlaşmasında temel bir kısıt oluştursa da gelecekte küresel pazarda daha yüksek bir paya ulaşmaları öngörülmektedir. Bu grup içerisinde, düşük molekül ağırlıklı biyosürfaktan olarak sınıflandırılan glikolipitler; yüzey ve arayüzey gerilimini etkin biçimde düşürme kapasiteleri sayesinde öne çıkmakta ve çok çeşitli sürfaktan temelli uygulamalar için stratejik öneme sahip bileşikler olarak değerlendirilmektedir. Glikolipitler; ramnolipitler, trehaloz lipitleri, soforolipitler ve mannosileritritol lipitleri başta olmak üzere, hidrofilik karbonhidrat ester bağları aracılığıyla hidrofobik yağ asidi zincirlerine kovalent olarak bağlanmasıyla oluşan amfifilik yapılardır.

Dünya genelinde oluşan yüksek miktardaki yağlı atıklar, ağır metallerle suların kirletilmesi, çevresel kirlilik ve karbon ayak izi artışı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Karbonca zengin bu atıklar, mikroorganizmalar tarafından biyosürfaktan biyosentezinde alternatif ve sürdürülebilir substratlar olarak değerlendirilebilmektedir. Yapısal çeşitlilikleri ve geniş fonksiyonel yetenekleri, biyosürfaktanları çok sayıda endüstriyel, çevresel ve biyoteknolojik uygulama için umut vadeden adaylar haline getirmektedir. Güçlü biyosürfaktan üreten mikroorganizmaları tanımlamak için etkili tarama yöntemleri geliştirilmiş ve yapısal karakterizasyon için çeşitli saflaştırma ve analitik teknikler mevcuttur. Bu çalışmada biyosürfaktan olarak kullanılan bazı mikroorganizmalar ve etki mekanizmaları üzerine bir derleme sunulması amaçlanmıştır.

Petrol ve türevlerinin gideriminde biyosürfaktanların kullanımı

Sürfaktanlar, kimyasal olarak üretilen maddelerin önemli bir kısmını oluşturan ve günlük hayatın pek çok evresinde kullanılan temizlik maddeleridir. Bu moleküllerin amfifilik yapılarında bulunan hidrofilik ve hidrofobik gruplar sayesinde, farklı polarite özelliklerine sahip sıvı fazlar arasında hidrojen bağlama ve yağ/su veya hava/su ara yüzeylerinde gerilimin değişmesi sağlanır. Biyosürfaktanlar, bakteriler, mayalar ve mantarlar tarafından hücre dışına verilen veya hücre zarının yapısına katılan materyaller olarak üretilmektedir. Özellikle, yerinde yapılan biyoremediasyon işlemlerinde biyosürfaktanların önemi büyüktür. Biyoremediasyon verimliliğinin artırılması amacıyla yapılan bir araştırmada, biyoremediasyon destekli biyosürfaktan (BDB) süreçlerinin test edilmesi için entegre bir matematiksel modelleme sistemi geliştirilmiştir. Model, çok fazlı, çok bileşenli akış ve taşıma, biyodegredasyon ve biyosürfaktan destekli iyileştirme modüllerini içermektedir. BDB sürecini simüle etmek için biyosürfaktan olarak ramnolipid seçilmiş ve petrolle kirlenmiş alanların temizliğinde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, geliştirilen matematiksel modelin biyodegredasyon hızını artırdığı ve biyosürfaktan desteğinin etkilerinin büyük oranda geliştiği belirtilmiştir (Yu et al., 2010). Çevresel endüstrilerde, sentetik sürfaktanlar kadar uzun bir geçmişe sahip olmamakla birlikte, biyobozunurluk, düşük toksisite, yenilenebilir enerji kaynaklarından sürdürülebilir üretimi, düşük çözünürlüklü sıvılarda çözünebilme ve aşırı koşullar altında işlevsellik avantajları gibi önemli karakteristik özellikleri ile endüstriyel kullanımda yerini almıştır (Banat, 1995; Mulligan, 2005). Mevcut kullanım alanlarının en büyük ölçekli kısmı ise petrol ve petrol ürünleri endüstrileridir. Üçüncül geri kazanımda ve kirlenmiş alanların biyoremediasyonunda (biyolojik yolla iyileştirme) emülsifikasyon kabiliyetleri nedeniyle yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Petrol ürünleri ile kontamine olmuş toprakların mikrobiyal kontaminasyonunda da etkin bir şekilde vazife yapmaktadırlar (Mulligan, 2005; Varjani & Upasani, 2017).

Bir istatistiksel optimizasyon aracı olarak kullanılan Taguchi ortogonal dizisinin optimizasyon amaçlı kullanılarak biyosürfaktan üretiminin araştırıldığı bir çalışmada, petrol çamurundan petrol ekstraksiyonunu etkileyen faktörler olarak, biyosürfaktan tipi (surfaktin, likenisin, ramnolipid ve emülsan), biyosürfaktan konsantrasyonu, pH, tuzluluk ve çözücü

seçilmiştir. Çalışmada L16 (4^5) Taguchi ortogonal dizi tasarımı ile optimize koşullar araştırılmıştır. Her faktörün seçilen seviyeleriyle yapılan on altı parti yıkama deneyiyle elde edilen petrol geri kazanımları araştırılmıştır. 2 g/L ramnolipid, pH 12,0, 10 g/L NaCl ve 5,0 g/L n-butanol'den oluşan optimal biyosürfaktan formülü, %74,55'lik bir petrol geri kazanımı sağlayan bir yıkama deneyi ile doğrulanmıştır. Optimum biyosürfaktan formülüne dayanarak, yağ çıkarma işlemi, yıkama hızı sabiti ve nihai yağ geri kazanımı sıcaklıkla arttığı için birinci dereceden kinetiğe uygun olarak gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar, endüstriyel uygulamalarda petrol çamuru arıtma sistemlerinin tasarımı için bilgilendirici ve anlamlı olacaktır (Zheng et al., 2012).

Bilindiği üzere küresel petrol ve türevlerinin ticaretinin büyük bir bölümü deniz taşımacılığı ile sağlanmaktadır. Bu süreçte ise istenmeyen kazalar meydana gelmekte ve ortaya çıkan petrol sızıntıları çevre kirliliğine yol açarak deniz canlılarının da ölümüne sebep olmaktadır. Yapılan araştırmalarda, 2024 yılı için denizlerde nakliye amaçlı kullanılan tankerlerin yaptıkları kazalardan dolayı 700 ton civarında petrol sızıntısı olduğu bildirilmiştir. Bu sızıntıların büyük çoğunluğunun akaryakıt içerdiği ve Güney Amerika, Asya ve Avrupa'da gerçekleştiği tespit edilmiştir. 2010 yılından itibaren meydana gelen sızıntıların arttığı ancak daha önceki döneme göre azalma olduğu rapor edilmiştir (ITOPF, 2025). Ham petrol ve türevleri, deniz ortamlarında en yaygın çevresel kirleticilerden biri olarak kabul edilmektedir. Petrolü parçalayan bakteriler kullanılarak yapılan biyoremediasyon, son yıllarda umut vadeden yeşil bir temizleme alternatifi olarak ortaya çıkmıştır. Biyosürfaktan üreten ve hidrokarbon kullanan yerel bakterilerin kullanımı, hidrokarbonları parçalanma için biyolojik olarak kullanılabilir hale getirerek biyoremediasyonun etkinliğini artırır. Petrol hidrokarbonlarının hidrofobik yapıda olmalarından dolayı parçalanmasında mikrobiyal mekanizmanın etkisi önemlidir. Mikrobiyal biyosürfaktanların kullanımı ile hidrofobik olma durumu azaltılarak hidrokarbonların bozunma oranı artırılmış olur. Petrol hidrokarbonlarıyla kontamine olan toprakta izole edilen bakterilerin kullanıldığı bir çalışmada, *Pseudomonas poae* BA1, *Acinetobacter bouvetii* BP18, *Bacillus thrugiensis* BG3 ve *Stenotrophomonsa rhizophila* BG32 suşları farklı besin koşulları test edilerek, hücre hidrofobikliği durumu, yüzey gerilimi ve biyosürfaktan üretim kapasiteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda bahsi geçen bakterilerin biyosürfaktan üretme kapasitelerinde %96'ya varan hidrokarbon bozunması gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Ali Khan et al., 2017). *Pseudomonas* sp. kullanılarak biyosürfaktan üretimi yapılan

bir çalışmada, düşük maliyetli farklı karbon kaynaklarında emülsifikasyon kabiliyeti test edilmiştir. Bileşim analizi, glikolipit biyosürfaktan (yaklaşık %65 lipit, yaklaşık %32 karbonhidrat) olduğunu göstermiştir. Karakterizasyon çalışmaları sonucunda biyosürfaktanın, karboksil, hidroksil ve metoksil gruplara sahip olduğu belirlenmiş ve baskın monorhamnolipid (Rha-C10-C10) olmak üzere bol miktarda dirhamnolipid (Rha-Rha-C10-C10) ortaya çıkarılmıştır. Ham petrol geri kazanım testleri, mikrobiyal destekli yağ geri kazanımı ve biyoremediasyon için potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (Aparna et al., 2012).

Sulu ortamlarda bulunan esin, lesitin, ramnolipid, saponin ve tannin gibi biyosürfaktan çözeltilerinin, ham petrolle kontamine olan toprağın temizlenmesi ve iyileştirilmesinde kullanımı oldukça yaygın bir uygulamadır. Toprak/su, su/yağ ve yağ/toprak sistemlerindeki biyosürfaktan davranışları (köpürme, çözünme, toprağa emilim, emülsifikasyon, yüzey ve arayüzey gerilimi gibi), sodyum dodesil sülfat (SDS) gibi bilinen sentetik bir sürfaktan ile farklı konsantrasyonlarda karşılaştırılması ile üzerine yapılan bir araştırmada, biyosürfaktanların farklı çözelti konsantrasyonlarında kontamine olan topraktan önemli miktarda ham petrolü uzaklaştırabildiği belirtilmiştir. Ramnolipid ile SDS kullanımı sonucunda %80 oranında petrolün topraktan giderildiği, lesitin kullanımında ise bu oranın %42 olarak gerçekleştiği rapor edilmiştir (Urum & Pekdemir, 2004).

Motor yağı kaynaklı kirlilik endüstriyel üretimde meydana gelen başlıca kontaminasyon kaynaklarındandır. Mekanik parçaların yağlanmasında kullanılan motor yağları kullanım sonrasında gerektiği şekilde bertaraf edilmelidir. Aksi halde çevresel kirliliğe yol açarak bitkiler ve hayvanlar üzerine olumsuz etkilere sebep olabilir. Bununla birlikte toprakta bulunan mikrobiyomun da değişmesine ve o habitatta bulunan bütün canlıların etkilenmesine yol açabilir. Bu nedenle biyoremediasyon tekniklerinin kullanımı ile biyosürfaktanların motor yağı kalıntılarının temizlenmesi amacıyla etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, biyoreaktör içerisinde *Candida sphaerica* UCP 0995 suşu kullanılmış ve biyoreaktörün çalışma koşulları optimize edilmiştir. Formülasyonu gerçekleştirilen biyosürfaktanın, motor yağı kalıntılarını giderme testlerinde başarılı olduğu ve yağın arayüzey geriliminin azaltılarak mobilizasyonunun kolaylaştırıldığı bildirilmiştir. Yapısal karakterizasyon neticesinde bu biyosürfaktan maddesinin aslında bir glikolipid olduğu belirlenmiştir. Bu molekülün L929 hücre hattı ile yapılan

sitotoksisite denemesinde ise toksik olmadığı ve çevreye karşı zararsız bir madde olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, toprakta emilmiş halde olan motor yağının gideriminde ve yağ kalıntılarının temizlenmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğu rapor edilmiştir (Mendes da Silva Santos et al., 2021).

Motor yağının giderimi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada, *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi biyosürfaktan üretici mikroorganizma olarak kullanılmıştır. Araştırmada 3 L hacme sahip bir fermentör kullanılmış ve elde edilen biyokütle miktarının 11.6 mg/mL olduğu ve biyosürfaktan miktarının 8.6 mg/mL olduğu bildirilmiştir. Elde edilen biyosürfaktanın lipopeptid yapısında olduğu ve kimyasal bileşiminin %50.2 oranın proteinden ve %49.8 oranında lipidden oluştuğu belirtilmiştir. Biyosürfaktanın 1 mg/mL oranındaki miktarı ile motor yağı, ham petrol, kerosen, dizel yakıt, ksilen, naftalin ve antrasen üzerine emülsifikasyon kabiliyetleri test edilmiştir. Triton X-100 ile yapılan karşılaştırma sonucunda, bütün bu atık materyallerin biyoremediasyonunda bu bakteriden elde edilen ve lipopeptid yapısında olan biyosürfaktan maddenin iyi bir şekilde aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Thavasi et al., 2011).

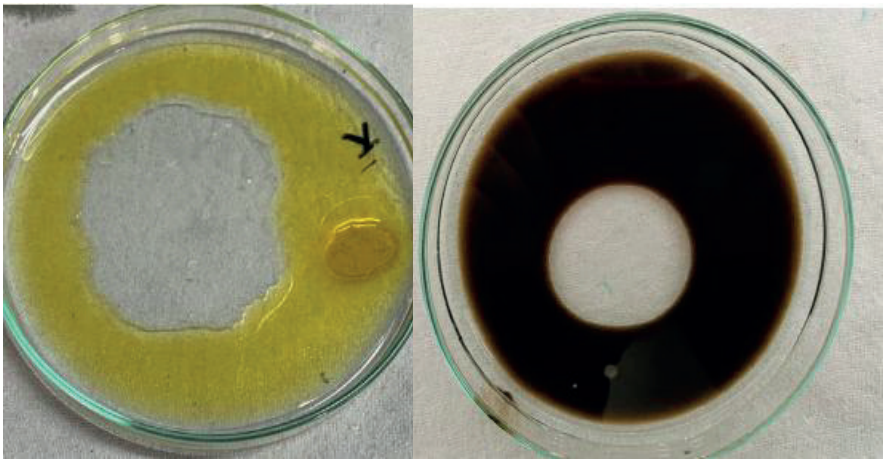
Biyosürfaktan üreten ve hidrokarbon kullanan yerel bakterilerin kullanımı, hidrokarbonları parçalanma için biyolojik olarak kullanılabilir hale getirerek biyoremediasyonun etkinliğini artırmaktadır. Biyosürfaktanların kullanımı ile petrol türevlerinin kontamine ettiği sediment çamurunun temizlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, biyokimyasal testlerin taranmasıyla en iyi biyosürfaktan üreten yerel bakteri adayları seçilmiştir. Seçilen bakteriler arasında *Bacillus algicola* (003-Phe1), *Rhodococcus soli* (102-Na5), *Isoptericola chiayiensis* (103-Na4) ve *Pseudoalteromonas agarivorans* (SDRB-Py1) bulunmaktadır. Bakteriler, yegâne karbon kaynağı olarak ham petrolü kullanma kabiliyetine sahip olduklarından, bakteriyel faaliyet sonucunda kontamine olan toprağın biyoremediasyonu önemli ölçüde gerçekleştirilmiştir (Şekil 1). Ayrıca, bakteri suşları tarafından üretilen biyosürfaktanları içeren hücre içermeyen sıvı, petrolle kirlenmiş deniz tortusundaki ham petrolü önemli ölçüde parçalamıştır. Seçilen bakteriler, ham petrol bozunmasında ek bir kapasiteye sahip olabilir. Bu nedenle, biyosürfaktan üreten yerel bakteriler, ham petrol hidrokarbon bileşiklerini parçalayarak, ham petrolün emülsifikasyonunu artırabilen ve böylece ham petrolün bozunmasına daha elverişli olan biyosürfaktanlar üretir (Lee et al., 2018).



Şekil 1. Biyosürfaktan kullanımı ile ham petrolün giderimi (Lee et al., 2018)

Petrol atıkları ile kontamine olan toprakların temizlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, Hindistan'ın Uttar Pradesh eyaletinin Lucknow bölgesindeki petrolle kirlenmiş yedi farklı toprak alanından biyosürfaktan üreten bakteri izolasyon ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. On üç farklı bakteri izolatı elde edilmiş ve damla çökme deneyi, yağ yer değiştirme testi, emülsifikasyon aktivitesi değerlendirmesi ve hemolitik analizi içeren çok aşamalı bir tarama protokolüne tabi tutulmuştur. Dört izolatın GAR-1, TP-2, PET-1 ve PET-3 belirgin şekilde daha yüksek biyosürfaktan üretme potansiyeli gösterdiği tespit edilmiştir. 16S rRNA gen dizilemesi yoluyla moleküler tanımlama suşların, *Bacillus paralicheniformi*s HRA-IU, *Bacillus velezensis* NWR-20, *Bacillus* sp. HUR-IU ve *Pseudomonas aeruginosa* HUR-IA olduğu bildirilmiştir. Sonuçlar, izole edilen mikroorganizmaların biyosürfaktan üretme yeteneklerini doğrulamakta ve *Bacillus* sp. HUR-IU'yu en verimli ramnolipid üreten suş olarak tanımlamaktadır. Bu çalışmada hem mutfak atık yağı hem de araba atık

yağı üzerine elde edilen biyosürfaktan etkileri test edilmiştir (Şekil 2) (Rizvi et al., 2024).



Şekil 2. Mutfak atık yağı (solda) ve araba atık yağı (sağda) üzerine biyosürfaktanların etkisi (Rizvi et al., 2024)

Aromatik hidrokarbonların su ve toprak kirliliği, çeşitli endüstriyel sektörlerdeki kullanımı nedeniyle yıllar içinde artmaktadır. Hidrokarbonlar, insanlar için son derece kirletici, toksik, kanserojen ve mutajenik potansiyele sahip olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşiklerin çevreden uzaklaştırılmasındaki zorluklar nedeniyle endişeler artmaktadır. Kirlenmiş ortamlar için iyileştirme diğer adıyla biyoremediasyon yöntemleri, kimyasal, fiziksel veya biyolojik aktiviteye dayanmaktadır. Sürdürülebilir teknolojilerin ilerlemesiyle birlikte, toprak ve su kirleticilerinin uzaklaştırılması ve/veya parçalanması için doğal yöntemlere yönelik arayış artmıştır. Biyosürfaktanlar, esas olarak mikroorganizmalar tarafından üretilen ve misel oluşumu yoluyla hidrokarbon moleküllerinin parçalanmasını teşvik eden, hareketliliğini, biyoyararlılığını ve bakterilere maruz kalmasını artıran, böylece hidrokarbon biyolojik bozunmasını destekleyen sürfaktanlardır (Souza et al., 2014).

Bir petrol sahasından izole edilen yerel bir suş olan *Agrobacterium fabrum* SLAJ731, biyosürfaktan üretimi ve ham petrol biyolojik bozunumu açısından bir araştırmada incelenmiştir. Optimize edilmiş koşullar altında (pH 6, 30 °C, glikoz ve maya özütü, C:N = 2:1), suş, %65 ± 0,5 emülsifikasyon aktivitesine sahip, yüzey gerilimi 34 ± 0,5 mN/m'ye düşürülmüş ve 650 mg L^{-1} kritik misel konsantrasyonuna (CMC) sahip 5,77 ± 0,3 g L^{-1} lipopeptit biyosürfaktan

üretmiştir. FTIR ve GC-MS analizleri, glikoz varlığında alifatik (%47) ve aromatik hidrokarbonların (%70) bozunmasının arttığını ve bunun da alkan hidroksilaz aktivitesindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiş, bu da suşun biyoremediasyon ve biyoteknolojik uygulamalar için güçlü potansiyelini vurgulamıştır (Sharma et al., 2019).

Biyoatıkların gideriminde biyosürfaktanların kullanımı

Biyosürfaktanlar, sentetik sürfaktanlara çevre dostu alternatiflerdir, ancak substratlardan kaynaklı yüksek üretim maliyetleri, biyosürfaktanların ticarileşmesini sınırlamaktadır. Bu duruma bir çözüm olarak ise substrat olarak atık hammaddelerin kullanılması, maliyetleri %10-30 oranında azaltabilir. Bununla birlikte, suş geliştirilmesi, koşulların optimizasyonu ile verim artışı sağlanabilir. Diğer yandan, ortaya çıkan evsel ve endüstriyel atıkları katma değerli ürünlere dönüştürülmesi, döngüsel biyoekonomi ilkelerini destekleyebilir. Gıda işleme yan ürünleri, tarımsal kalıntılar ve endüstriyel atık sular gibi düşük maliyetli atık substratlara vurgu yaparak, biyosürfaktan sınıflandırması, mikrobiyal üreticiler ve fermantasyon stratejilerindeki son gelişmeleri özetlemektedir. Verimi, işlevselliği ve ölçeklenebilirliği artırmak için ortaya çıkan biyoteknolojik yaklaşımlar da ele alınmakta ve atık bazlı biyosürfaktan üretiminin geleneksel substratlara hem çevresel hem de ekonomik olarak sürdürülebilir bir alternatif olduğu vurgulanmaktadır (Gupta et al., 2025). Yüksek biyobozunurlukları ve sentetik sürfaktanlara kıyasla düşük ekotoksisiteleri nedeniyle biyosürfaktanlar, çevre dostu yüzey aktif maddeler arasında ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, yağlı atıkların türlerini, kaynaklarını ve çevresel etkilerini kapsamlı biçimde ele alınmıştır. Farklı mikroorganizma sistemleriyle biyosürfaktan üretim verimliliğini ve bu süreçte kullanılan ileri biyoteknolojik yaklaşımları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ayrıca, küresel biyosürfaktan pazarı ve gelecek perspektifleri değerlendirilerek, yağlı atıklara dayalı biyorafineri süreçlerinin geliştirilmesine yönelik araştırma olanakları tartışılmaktadır (Gautam et al., 2023).

Organik atıklardan biyosürfaktan üretimi, potansiyel maliyet tasarrufu nedeniyle önemli ilgi görmüştür. Bir çalışmada, atık kaynaklarından biyosürfaktan üreten mikroorganizmaların izolasyonu gerçekleştirilmiştir. İncelenen 37 izolatın sürfaktan özellikleri, yüzey geriliminin azaltılması ve emülsifikasyon indeksi E24 ile belirlenen emülsifiye edici özellikleri ile

değerlendirilmiştir. Elde edilen izolatların çeşitli atık substratlar, yani patates kabukları, atık yemeklik yağ ve ayçiçek küspesi kullanarak biyosürfaktan üretme yetenekleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, ayçiçek küspesinin incelenen suşların çoğu için daha iyi büyüme ve biyosürfaktan üretimi sergilediği görülmüştür. Bu verilerle, ayçiçek küspesinin biyosürfaktan üretimi için potansiyel olarak etkili ve ekonomik bir substrat olduğunu vurgulamaktadır. %50'nin üzerinde emülsifikasyon indeksi elde etmeyi ve yüzey gerilimini 40 mN m−1'in altına düşürmeyi sağlayan en etkili suşlar *Enterobacter* sp. 2pp, suş 2wfo, *Peribacillus* sp. 1mo, *Sphingomonas* sp. 2mo ve *Ochrobactrum* sp. olmuştur. 5mo, *Shouchella* sp. 6mo, *Bacillus* sp. 1os, *Bacillus* sp. 2os. suşları arasında, daha önce biyosürfaktan üreticisi olarak bilinen suşların yanı sıra daha önce bilinmeyen suşlar da test edilmiştir. Böylece, *Sphingomonas* cinsinin temsilcileri arasında etkili biyosürfaktan üreticilerinin olduğunu tespit edilmiştir. Gliserol ve glikoz içeren bir ortamda en yüksek biyosürfaktan verimini, sırasıyla 0,501 ve 0,636 g L−1 ile *Bacillus* sp. 2os suşu göstermiştir (Biktasheva et al., 2024).

Endüstriyel atık sular ve kanalizasyondan kaynaklanan ağır metaller, çoğu gelişmekte olan ülkede ciddi su kirliliğine katkıda bulunmaktadır. Ağır metallerin doğal su kaynaklarına sürekli nüfuz etmesi ve bu metalleri yutma, solunum veya cilt teması yoluyla insanların maruz kalma olasılığını önemli ölçüde artırabilir; bu da uzun vadede karaciğer hasarı, kanser ve diğer ciddi rahatsızlıklara yol açabilir. Etkin bir biyolojik yüzey aktif madde olan biyosürfaktanlar, endüstriyel atıklardan ağır metallerin uzaklaştırılması için alternatif bir çözüm sağlayabilir. Biyosürfaktanlar, yüzey ve arayüzey gerilimini azaltma, emülsiyonları stabilize etme, köpürmeyi teşvik etme, yüksek seçicilik ve aşırı sıcaklık, pH ve tuzlulukta spesifik aktivite gösterme ve yenilenebilir kaynaklardan sentezlenebilme özelliklerine sahiptir. Ev ve ticari kaynaklardan elde edilen atık yemeklik yağın fermantasyonuyla üretilen glikolipit biyosürfaktanlar, gıda endüstrisinde emülsifikasyon, köpürtme ve çözünme amaçlı olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bir araştırmada, *Bacillus* spp. tarafından %2 oranında kullanılmış yemeklik yağ kullanılarak yapılan surfaktin üretiminde, yüzey gerilimi 38,15 mN/m'ye kadar düşürülmüş ve Cd, Cr, Zn, Pb ve Cu'nun etkili bir şekilde uzaklaştırılması sağlanmıştır. Bu bulgular, atık yemeklik yağın gıda işleme ve biyoremediasyon uygulamalarında biyosürfaktan üretimi için uygun maliyetli bir substrat olduğunu vurgulamaktadır (Md Badrul Hisham et al., 2019).

Biyosürfaktanların atık maddeler üzerine parçalayıcı ve dönüştürücü etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, *Mucor circinelloides* tarafından biyosürfaktan üretimini değerlendirilmiş ve karbon ve azot kaynakları ile Fe^{2+} konsantrasyonu dahil olmak üzere temel parametreleri optimize edilmiştir. Optimal koşullar altında (%8 atık kızartma yağı, 2 g/L maya özütü, 0,01 mM $FeSO_4$), mantar yüzey geriliminin 26,6 mN/m'ye düştüğü ve 12,9 cm'lik bir yağ yayılma bölgesi oluşturduğu ve bununla birlikte, maksimum aktivite 3 gün sonra gözlemlendiği bildirilmiştir. *M. circinelloides*, 5 gün içinde %8 atık kızartma yağını tüketerek, 12 gün içinde ham petrolün %87,6'sını parçaladı. Erken büyüme döneminde yüzey gerilimi azalması ile yağ parçalanması arasında güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, atık kızartma yağının biyosürfaktan üretimi için ucuz bir substrat olduğu ve *M. circinelloides* veya ham biyosürfaktanının ham petrolle kirlenmiş alanların mikoremediasyonu için potansiyel taşıdığını göstermiştir (Hasanizadeh et al., 2017).

Lipid açısından zengin atıkların kanalizasyon sistemine deşarj edilmesi, su kaynaklarının organik yükünü artırmakta ve atık su arıtma tesislerini olumsuz etkilemektedir. Bu organik madde açısından zengin atıklar, katma değerli ürünlere mikrobiyal dönüşüm için düşük maliyetli hammadde olarak kullanılabilir. Bir çalışmada, kızartma yağı deşarj alanından yeni bir mikrobiyal suş olan *Bacillus licheniformis* NJ1 izole edilmiş ve kızartma yağı ve yardımcı substrat glikoz kullanılarak lipopeptid biyosürfaktan üretimi açısından incelenmiştir. Mikrobiyal suş, 16S rDNA sekans analizi ile tanımlanmış ve biyosürfaktan FTIR ile karakterize edilmiştir. Ortamda kızartma yağı kullanılarak 0,62 g/L hücre büyümesi ve -(E24 34%) biyosürfaktan üretimi elde edilmiştir. En yüksek biyosürfaktan üretimi için (E24 %65) yanıt yüzey metodolojisi (response surface methodology) kullanılarak, glikoz 12 g/L, kızartma yağı 19 g/L ve sodyum nitrat 1,1 g/L içeren ortam optimize edilmiştir. Yardımcı substrat, daha yüksek hücre yoğunluğu, quorum algılama ve kızartma yağı kullanımı sayesinde biyosürfaktan üretiminin arttığı bildirilmiştir. Optimize edilmiş karışık substrat fermantasyonunda kızartma yağı tüketimi %33,5'ten %72'ye (2,1 kat) yükseldiği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların kullanımıyla ortaya çıkan biyoproses, tarımsal işleme atıklarından/şeker içeren atıklardan (pekmez, konserve atıkları vb.) elde edilen düşük maliyetli şekerlerle atık kızartma yağı kullanılarak ekonomik olarak büyük ölçekli katma değerli ürünler (biyosürfaktan, enzimler, PHA'lar, lipitler vb.) üretmek için uygulanabilir ve

atık üretilmeyen döngüsel ekonomi gereksinimlerini karşılayabilir (Pathania et al., 2022).

Mango atıklarının substrat olarak değerlendirildiği bir araştırmada, *Lactobacillus plantarum* MGL-8 suşu ile biyosürfaktant üretimi gerçekleştirilmiştir. Fermentasyon ortamının optimizasyonu yapılarak uygun üretim şartlarının uygulanması sonucunda 120 saatte maksimum 4,22 g L^{-1} biyosürfaktan konsantrasyonu elde edilmiştir. Ham biyosürfaktan, yüzey gerilimini 36,6 mN m^{-1}'e düşürdü, %41 emülsifikasyon aktivitesi gösterdi ve 15,53 mm'lik bir inhibisyon bölgesi ile antimikrobiyal etkinlik ve 400 µg mL^{-1}'de *Listeria monocytogenes*'e karşı bakterisidal aktivite sergilemiştir. Çalışma ayrıca, GC-MS ve FTIR analizleri, yağ asitleri, proteinler ve polisakkaritler içeren çok bileşenli bir glikolipoprotein yapısını ortaya koyarak, gıda sınıfı bir dezenfektan olarak potansiyel uygulamasını vurgulamıştır (Sittisart & Gasaluck, 2022).

Mısır atık suyu, soya fasulyesi atığı ve kızartma yağı ile oluşturulan sıvı kültürde *Pseudomonas cepacia* bakterisi ile yapılan biyosürfaktan üretiminde yüzey gerilimi 27,57 mN/m'ye düşürülmüş ve 144 saat sonra 5.2 g/L biyosürfaktan elde edilmiştir. Biyosürfaktan, aşırı pH, sıcaklık ve tuzluluk koşullarında yüksek stabilite göstermiş, toprak, kaya ve yağlı yüzeylerden motor yağının %80'den fazlasını uzaklaştırmış ve deniz suyunda yağı etkili bir şekilde dağıtmıştır. Bitkilere ve deniz biyolojik göstergelerine karşı toksik olmayan yapısı, petrolle kirlenmiş toprak ve su iyileştirme uygulamalarında güçlü bir potansiyel sergilemektedir (Rocha e Silva et al., 2014).

Dünyada her gün sıklıkla tüketilen ürünlerden olan kahvenin atıklarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir araştırmada, kahve atığı ve yemeklik atık yağ substrat olarak kullanılmıştır. Meksika'da gerçekleştirilen bu çalışmada, biyosürfaktan üretme kabiliyetleri olan izolatlar seçilerek karbon kaynağı olarak bu substratların kullanımı ve mineral tuz ortamında biyosürfaktan üretimi gerçekleştirilmiştir. Deney, 300 mL mineral tuz ortamı (MSM) + kalıntı içeren bir Erlenmeyer şişesinde gerçekleştirilmiş ve oda sıcaklığında 96 saat boyunca 100 rpm'de inkübe edilmiştir. Numunelerde üretilen biyosürfaktan, yüzey gerilimini 50'den 30-29 mN/m'ye düşürmüştür. A ve 83 suşları %58-59 ile maksimum emülsifikasyon indeksini göstermiştir. A suşu, B, 83 ve *P. aeruginosa* ATCC27853 suşlarıyla karşılaştırıldığında 3,7 g/L üretimle en yüksek biyosürfaktan verimini göstermiştir. Elde edilen

sonuçlar doğrultusunda, A suşu tarafından üretilen biyosürfaktanın, yüksek oranda yağ asidi içeren atık suların ve pestisitler veya petrol hidrokarbonları ile kirlenmiş toprakların arıtılmasında büyük potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (Yañez-Ocampo et al., 2017).

Düşük maliyetli karbon substratları olarak tarımsal-endüstriyel atık malzemeler kullanılarak *P. aeruginosa*'nın kültivasyonu yoluyla ham bir biyosürfaktan preparatı elde edilen bir araştırmada, biyosürfaktan çözeltisi kontrollü laboratuvar mikrokosmos koşulları altında yerel toprak mikroflorası tarafından aracılık edilen hidrokarbon biyobozunumu üzerindeki etkisini değerlendirmek için uygulanmıştır. Başlangıçta iki farklı biyosürfaktan dozu uygulanmış ve gram başına 1 mg biyosürfaktan ilavesinin en etkili konsantrasyon olduğu belirlenmiştir. Bu dozda, biyobozunma performansında önemli bir artış gözlemlendiği ve toplam petrol hidrokarbonu (TPH) giderimi, kuluçka süresinin ilk 20 gününde yaklaşık %85'e ulaştığı tespit edilmiştir. Solunum ölçümleri ve kapsamlı mikrobiyal analizler, biyosürfaktan ilavesinin yerel mikrobiyal topluluk üzerinde engelleyici veya toksik etkiler göstermediğini, dolayısıyla toprak mikrobiyotasıyla uyumlu olduğunu ve biyoremediasyon uygulamaları için uygun olduğunu göstermiştir. Biyosürfaktanların çevresel iyileştirmede pratik kullanımı geleneksel olarak yüksek üretim maliyetleriyle sınırlı olsa da tarımsal-endüstriyel yan ürünlerin fermantasyon substratı olarak kullanılması bu sınırlamanın üstesinden gelmek için umut vadeden bir strateji sunmaktadır. Maliyetsiz veya düşük değerli atıklardan biyosürfaktan üretimi, genel işlem giderlerini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda atık değerlendirmesine de katkıda bulunur ve böylece atık minimizasyonunu ekonomik ve çevresel olarak sürdürülebilir bir biyoremediasyon yaklaşımıyla bütünleştirir (Benincasa, 2007).

Rhamnolipidler, glikolipid biyosürfaktanlarının en kapsamlı şekilde incelenen sınıfını temsil eder ve ağırlıklı olarak *P. aeruginosa* tarafından sentezlenir. Bununla birlikte, bu mikroorganizmanın yaygın ve fırsatçı patojenik doğası, önemli biyolojik güvenlik endişelerine sebep olmakta ve bu nedenle büyük ölçekli ve ticari rhamnolipid üretimindeki uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Bu sınırlamalara yanıt olarak değerlendirilen bir araştırmada, mevcut yaklaşım, yeni izole edilmiş, patojenik olmayan bir suş olan *Enterobacter* sp. UJS-RC'yi alternatif bir rhamnolipid üreten mikroorganizma olarak kullanarak, maliyet etkin ve daha güvenli bir üretim stratejisi geliştirmeye

odaklanmıştır. Fermantasyon sürecinin optimizasyonu, en yüksek ramnolipid veriminin (4,4 ± 0,2 g/L) tarımsal-endüstriyel yan ürünler, özellikle şeker kamışı melası ve mısır şırası, substrat olarak kullanıldığında elde edildiğini ortaya koymuştur. Bu düşük maliyetli substratların kullanımı, üretim giderlerini önemli ölçüde azaltmanın yanı sıra atıkların değerlendirilmesine de katkıda bulunarak sürecin ekonomik uygulanabilirliğini ve sürdürülebilirliğini artırmıştır. Üretilen ramnolipidin, yüzey gerilimini 72'den 28 mN/m'ye etkili bir şekilde düşürerek mükemmel yüzey aktif özellikler sergilediği ve %75'lik yüksek bir emülsifikasyon indeksi göstererek güçlü bir emülsiyonlaştırma verimliliğine sahip olduğu bildirilmiştir. Yapısal karakterizasyon, biyosürfaktanın arayüzey aktivitesi için gerekli olan metoksil, karboksil ve hidroksil grupları da dahil olmak üzere temel fonksiyonel grupların varlığını doğrulamıştır. Kütle spektrometrik analizi, sekiz farklı ramnolipid konjenerinin varlığını ortaya koymuş ve baskın bileşen olarak dirhamnolipid (m/z 650.01) tanımlanmıştır. Bu özellik, genellikle artırılmış biyolojik aktivite ile ilişkilendirilir. Fizikokimyasal özelliklerinin ötesinde, rhamnolipid, *Staphylococcus aureus*'a karşı önemli bir antibiyofilm aktivitesi göstermiştir. Biyofilm inhibisyonu doza bağlı bir şekilde gerçekleşmiş olup, antimikrobiyal ve antibiyofilm ajanı olarak potansiyelini vurgulamaktadır. Taramalı elektron mikroskobu, bu aktivitenin görsel olarak doğrulanmasını sağlamış ve mikrokoloni yapısının önemli ölçüde bozulmasını ve hücre dışı polimerik madde matrisinin parçalanmasını ortaya koymuştur. Ayrıca, rhamnolipidin reaktif oksijen türleri üretme yeteneği, bakteriyel hücre hasarı ve öldürme için olası bir mekanistik yol önermektedir. Toplu olarak, bu bulgular, patojenik olmayan *Enterobacter* sp. tarafından üretilen rhamnolipidlerin, biyoteknoloji, çevresel iyileştirme ve antimikrobiyal formülasyonlarda umut vadeden uygulamalara sahip çok fonksiyonlu, çevre dostu biyosürfaktanlar olarak potansiyelini vurgulamaktadır (Chandankere et al., 2020).

Biyosürfaktan üretiminin teşvik edilmesi çevresel sürdürülebilirlik ve endüstriyel rekabetçilik açısından stratejik bir öncelik olarak değerlendirilmelidir. Biyobozunur, düşük toksisiteli ve geniş pH, sıcaklık ve tuzluluk aralıklarında fonksiyonel kalabilen bu yüzey aktif bileşikler; petrol geri kazanımı, çevresel biyoremediasyon, gıda, kozmetik, tarım ve farmasötik endüstrilerde fosil kökenli sentetik sürfaktanlara karşı güçlü bir alternatif sunmaktadır. Diğer yandan, yüksek üretim maliyetleri, sınırlı verimlilik ve ölçek büyütme süreçlerindeki teknik zorluklar, biyosürfaktanların ticari

yaygınlığını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, genetik olarak optimize edilmiş yüksek verimli mikroorganizmaların geliştirilmesi, agro-endüstriyel atıkların düşük maliyetli substrat olarak değerlendirilmesi, fermantasyon parametrelerinin ileri biyoproses kontrol stratejileriyle optimize edilmesi ve aşağı akış (downstream) saflaştırma süreçlerinin basitleştirilmesi, biyosürfaktan üretiminin ekonomik fizibilitesini artırmak için kritik yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır. Bu bütüncül stratejilerin uygulanması, biyosürfaktanların endüstriyel ölçekte üretimini hızlandırarak sürdürülebilir biyoteknolojik uygulamaların yaygınlaşmasına önemli katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

Ali Khan, A. H., Tanveer, S., Alia, S., Anees, M., Sultan, A., Iqbal, M., & Yousaf, S. (2017). Role of nutrients in bacterial biosurfactant production and effect of biosurfactant production on petroleum hydrocarbon biodegradation. *Ecological Engineering*, *104*, 158–164. https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2017.04.023

Aparna, A., Srinikethan, G., & Smitha, H. (2012). Production and characterization of biosurfactant produced by a novel Pseudomonas sp. 2B. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *95*, 23–29. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.01.043

Banat, I. M. (1995). Biosurfactants production and possible uses in microbial enhanced oil recovery and oil pollution remediation: A review. *Bioresource Technology*, *51*(1), 1–12. https://doi.org/10.1016/0960-8524(94)00101-6

Biktasheva, L., Gordeev, A., Kirichenko, A., Kuryntseva, P., & Selivanovskaya, S. (2024). Screening of Microorganisms from Wastes and Identification of the Optimal Substrate for Biosurfactant Production. *Microbiology Research*, *15*(1), 152–163. https://doi.org/10.3390/microbiolres15010010

Gautam, K., Sharma, P., Gaur, V. K., Gupta, P., Pandey, U., Varjani, S., Pandey, A., Wong, J. W. C., & Chang, J.-S. (2023). Oily waste to biosurfactant: A path towards carbon neutrality and environmental sustainability. *Environmental Technology & Innovation*, *30*, 103095. https://doi.org/10.1016/j.eti.2023.103095

Gupta, P., Gaur, P., & Singh, R. (2025). Biosurfactant Production From Agro-Industrial and Food Waste: A Sustainable Approach to Waste Management. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. https://doi.org/10.1002/bab.70058

Hasanizadeh, P., Moghimi, H., & Hamedi, J. (2017). Biosurfactant production by Mucor circinelloides on waste frying oil and possible uses in crude oil remediation. *Water Science and Technology*, *76*(7), 1706–1714. https://doi.org/10.2166/wst.2017.338

ITOPF. (2025, December 12). *Oil Tanker Spill Statistics 2024*. Https://Www.Itopf.Org/Knowledge-Resources/Data-Statistics/Oil-Tanker-Spill-Statistics-2024/.

Lee, D. W., Lee, H., Kwon, B.-O., Khim, J. S., Yim, U. H., Kim, B. S., & Kim, J.-J. (2018). Biosurfactant-assisted bioremediation of crude oil by indigenous bacteria isolated from Taean beach sediment. *Environmental Pollution*, *241*, 254–264. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.070

Md Badrul Hisham, N. H., Ibrahim, M. F., Ramli, N., & Abd-Aziz, S. (2019). Production of Biosurfactant Produced from Used Cooking Oil by Bacillus sp. HIP3 for Heavy Metals Removal. *Molecules*, *24*(14), 2617. https://doi.org/10.3390/molecules24142617

Mendes da Silva Santos, E., Alvares da Silva Lira, I. R., Moraes Meira, H., dos Santos Aguiar, J., Diniz Rufino, R., Germano de Almeida, D., Casazza, A. A., Converti, A., Asfora Sarubbo, L., & Moura de Luna, J. (2021). Enhanced Oil Removal by a Non-Toxic Biosurfactant Formulation. *Energies*, *14*(2), 467. https://doi.org/10.3390/en14020467

Mulligan, C. N. (2005). Environmental applications for biosurfactants. *Environmental Pollution*, *133*(2), 183–198. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2004.06.009

Pathania, A. S., Jana, A. K., & Jana, M. M. (2022). Valorization of waste frying oil to lipopeptide biosurfactant by indigenous Bacillus licheniformis through co-utilization in mixed substrate fermentation. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, *39*(2), 369–385. https://doi.org/10.1007/s43153-021-00170-x

Rizvi, H., Singh, V., & Ashish. (2024). Screening and Characterization of Biosurfactant-producing Strains in Contaminated Soil. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, *18*(2), 1074–1084. https://doi.org/10.22207/JPAM.18.2.24

Sittisart, P., & Gasaluck, P. (2022). Biosurfactant production by *Lactobacillus plantarum* MGL-8 from mango waste. *Journal of Applied Microbiology*, *132*(4), 2883–2893. https://doi.org/10.1111/jam.15452

Souza, E. C., Vessoni-Penna, T. C., & de Souza Oliveira, R. P. (2014). Biosurfactant-enhanced hydrocarbon bioremediation: An overview. *International Biodeterioration & Biodegradation*, *89*, 88–94. https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2014.01.007

Thavasi, R., Subramanyam Nambaru, V. R. M., Jayalakshmi, S., Balasubramanian, T., & Banat, I. M. (2011). Biosurfactant Production by Pseudomonas aeruginosa from Renewable Resources. *Indian Journal of Microbiology*, *51*(1), 30–36. https://doi.org/10.1007/s12088-011-0076-7

Urum, K., & Pekdemir, T. (2004). Evaluation of biosurfactants for crude oil contaminated soil washing. *Chemosphere*, *57*(9), 1139–1150. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.07.048

Varjani, S. J., & Upasani, V. N. (2017). Critical review on biosurfactant analysis, purification and characterization using rhamnolipid as a model biosurfactant. *Bioresource Technology*, *232*, 389–397. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.02.047

Yu, H., Huang, G., Zhang, B., Zhang, X., & Cai, Y. (2010). Modeling Biosurfactant-Enhanced Bioremediation Processes for Petroleum-Contaminated Sites. *Petroleum Science and Technology*, *28*(12), 1211–1221. https://doi.org/10.1080/10916460903030417

Zheng, C., Wang, M., Wang, Y., & Huang, Z. (2012). Optimization of biosurfactant-mediated oil extraction from oil sludge. *Bioresource Technology*, *110*, 338–342. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.01.073

Bölüm 10

Lobesia botrana ([DENİS & SCHİFFERMÜLLER, 1775] (LEPIDOPTERA: TORTRICIDAE)) TÜRÜNÜN BESLENME DİNAMİKLERİ VE EKOLOJİK-EKONOMİK KONTROLÜ ÜZERİNE ARAŞTIRMA

Aysel Kekillioglu[1]
Serap Özer[2]

1 Nevsehir H.B.V. Üni., Fen Ede Fak., Biyoloji Bölümü, Nevsehir, TÜRKİYE, akekillioglu@nevsehir.edu.tr; https://orcid.org/0000-0002-5841-9408
2 Nevsehir H.B.V. Üni., Fen Bil. Enst., Biyoloji Bölümü, Nevsehir, TÜRKİYE, hodserena@outlook.com.tr; https://orcid.org/0009-0003-0073-272X

Giriş

Böcekler, hayvanlar alemindeki en geniş grup olan Arthropoda (Eklem Bacaklılar) şubesinin Insecta sınıfına ait omurgasız organizmalardır. Bu sınıf içerisinde dünya hayvanlarının yaklaşık %90'ını oluşturan tür, cins ve familya gibi taksonomik kategoriler bulunmaktadır (Chapman, 2006; Erwin ve Terry, 1982). Böcekler genelde bitkisel besin almakla birlikte beslenme yapılarına göre; bitkisel olarak besleniyorsa fitofag, hayvansal olarak besleniyorsa zoofag, çürükçül maddelerle besleniyorsa saprofag, miselle besleniyorsa misetofag, pislikle beslenen türler ise sakrofag şeklinde farklı gruplara ayrılabilir. Tarımsal açıdan önemli türler arasında, bitkiyle beslenenler birincil tüketici, böcek yiyenler ise ikincil tüketici olarak kabul edilir. Bir böcek yalnızca tek bir türle besleniyorsa "monofag", yakın akraba grupları ile beslenmesini sürdürüyorsa "oligofag", çok sayıda farklı türle besleniyorsa "polifag" olarak adlandırılır. Böceklerin beslenmesinde bazen tek, bazen çeşitli faktörler etkilidir. Besinin koku, renk ve şekil gibi özellikleri böcekler için çekici olabilir. Bu cezbedici etkiyle böcekler doğada önemli roller üstlenir. Türkiye'de yetiştirilen kültür bitkilerinde yaşayan ve bu bitkilerle beslenen toplam 506 böcek türü tespit edilmiştir (Gençoğlan ve Gençoğlan, 2020; Kansu ve Has, 1987).

Çalışma'nın temel öznesi olan salkım güvesi (*Lobesia botrana* (Denis & Schiffermüller) (Lepidoptera: Tortricidae), böcekler aleminde ikinci sıradaki yeri ile en geniş türe sahip olup, hemen hemen bütün larvalarına "caterpillar" denilmektedir. Larvaların kafa yapısı iyi gelişmiş ve çiğneyici ağız yapısına sahiptirler. Larvaların birçoğu herbivor (otçul) olup, kimisi ağaç yaprakları, sap, kök gibi kısımlarla beslenirken bitki aktivitelerinin bozulmasına sebepken, kimisi ise yaprak oyucudur. Bağ alanlarında üzüm üretimi yapan Akdeniz ve Avrupa ülkeleri, Orta Doğu Kafkasya Batı Afrika, ve Japonya'da bulunmakta olup, üzüm üretimini sınırlandıran başlıca etmenlerdendir (Gençoğlan ve Gençoğlan, 2020; Bowey, 1966; Gabel ve Roehrich, 1995; Charmillot vd., 2006; Varela vd.,2010). *Lobesia botrana* polifag bir böcektir ve literatürde 30'dan fazla konukçusu olduğu bildirilmiştir (Thiery ve Retaud, 2006). Bunlardan bazıları hünnap (*Ziziphus zizyphus*), bektaşi üzümü (*Grossularia sp.*), frenk üzümü (*Ribes spp.*), böğürtlen (*Rubus spp.*), kiraz (*Prunus avium*), karanfil (*Dianthus sp.*), nar (*Punica granatum*), kivi (*Actinidia deliciosa*), orman asması (*Clematis vitalba*) ve Trabzon hurması (*Diospyros kaki*)'dır (Varela vd., 2009), (Özdemir vd, 2005). Bulgaristan'da *L. botrana*'nın ilk döllerinin Zeytin, Trabzon hurması, karamuk ve kivi de bu böceğin bir konakçısı olarak rapor edilmiştir (Nagarkatti vd., 2002; Thiery,2005). Thiery (2005), yapmış olduğu bir çalışmada *L. botrana*'nın zeytin ağaçları üzerinde de beslenmesini sürdürdüğünü bildirmiştir (Thiery, 2005). Ancak, *L. botrana* besin tercihini çoğunlukla asmadan yana kullanırken nadiren diğer konukçu bitkilerde bulunur. Asmalar, Rhamnales takımının Vitaceae familyasında yer alır ve asmadan elde edilen ürünler kurutmalık üzüm, şaraplık üzüm, kurutmalık

üzüm, asma yaprağı, üzüm sirkesi, şıra gibi kullanım alanlarına göre çeşitlendirilirler (Şimşek ve Oğuz, 2022; Güleç ve Ünlü, 2022). Kolay çoğaltılabiliyor olmaları, iklim ve toprak konusunda seçici olmamaları, farklı şekillerde kullanılabilmeleri gibi nedenlerle dünyada en yaygın kültür bitkilerinden biri haline gelmiştir (Semerci vd., 2015). Asmanın meyvelerine "üzüm" adı verilir ve yetiştiriciliği yaklaşık 8000 yıl önce Yakın Doğu'da başlamıştır. Asmanın odunlaşmış sürgünlerine ise "çubuk" adı verilir. Bazı yörelerde "omca" olarak da bilinir. İlkbahar da hava sıcaklığının 10-12 ^{0}C'ye ulaştığında kökler tarafından alınan su ksilem iletim demetlerine ulaşmakta, ksilem demetlerinin ise canlı hücreleri boyunca kuvvetli bir basınçla hızla yukarı doğru sürgün ve yaprak gibi organlarına iletilmektedir. Üzümünden yararlanılan asma türü, Latince "*Vitis vinifera*" olarak adlandırılır (Şimşek ve Oğuz, 2022). Dünya genelinde 7,5 milyon hektar bağ alanından bir yılda toplam 69 milyon ton üzüm hasat edilmekte, bunun Türkiye'de üretilen kısmı 4 milyondan fazladır. Türkiye dünya da üzüm üretimi yapan sahalar içerisinde önemli bir yere sahiptir (Bashimov, 2017; UC-IPM, 2022).

Bu çalışmada, dünya ve Türkiye tarımında önemli bir yere sahip olan üzüm bitkisinde beslenen *L. botrana*'nın beslenme dinamikleri ve ekonomik-ekolojik kontrolü incelenmiştir. *L. botrana*'nın taksonomik konumu; Arthropoda şubesinin, Insecta sınıfına, Lepidoptera takımına ve Tortricidae familyasına aittir. Cins adı "Lobesia", türü ise "*Lobesia botrana*" olarak tanımlanmıştır. *L. botrana*'nın erginleri küçük bir kelebektir. Üzüm güvesinin hayat döngüsü yumurta, larva, pupa ve ergin şeklindedir. Ergin güvenin ön kanatları alacalı mermer renginde, zeytin yeşili ve sarımsı renklerle mozaik desenlidir; arka kanatları parıltılı ve saçaklı olup açık sarı, grimsi ve mavimsidir. Erginlerin kanatlarının açık hali 18-20 mm, vücutlarının uzunluğu ise 6 mm kadardır. Yumurtaları 0,7 mm boyunda ve 0,5 mm eninde olup, krem renginde başlar ve daha sonra açık mavimsi gri olur. Yumurtadan yeni çıkan larva boyu yaklaşık 1 mm, olgun larva ise 9-11 mm boyundadır. Pupa dönemi, korunaklı bir alanda veya asmanın kabukları altında beyaz bir kokon içinde geçirilir. Erginlerin pupadan çıkışı mayıs ayında gerçekleşirken iklim koşullarına bağlı olarak çiftleşme sonrası dişiler yumurtalarını genellikle çiçek saplarına bırakır (UC-IPM, 2022; Irigaray vd., 2005). Salkım güvesi kışı geçirmek için korunaklı alanları tercih eder ve pupa halinde kışı geçirir. İlkbahar geldiğinde havadaki nemin ve sıcaklığın uygun olduğu koşullarda ergin kelebekler ortaya çıkar. Dişi kelebeklere göre erkek kelebeklerin çıkışı bir hafta önce olmaktadır. Kelebekler gündüzleri asma yapraklarının iç kısmında hareketsiz beklerken, geceleri aktif bir şekilde 1-3 hafta boyunca alacakaranlıkta uçarlar. Uçuşa geçtikleri sıcaklık değeri 14-31°C aralığında, gece yarısına kadar devam ederler (Venette vd., 2003). Üzüm güvelerinin uçuş yaptığı en uygun sıcaklık 20-27 °C, nem oranı ise %40-70'tir (Irigaray vd., 2005; Tagem, 2011). Güvenin uygun ekolojik koşullarda ilk uçuşu, asmanın fenolojik olarak tomurcuk dönemine denk gelmektedir ve 4-5 hafta kadar sürer.

Ergin güveler çıktıktan 1-6 gün sonra çiftleşme uçuşu gerçekleştirirler. Bir dişi kelebek yaşamı boyunca 300'ün üzerinde yumurta bırakabilir. Genellikle bir kez çiftleşen dişi kelebekler 80-160 civarında yumurtayı çiçek kümesinin yakınında veya içinde, düz yüzeylere tek tek bırakılır. Yumurtaların açılması 7-11 günü bulur ve sıcaklık arttıkça bu süre sonraki döller için 4-6 güne düşer (İrigaray vd., 2005; Tagem,2011). Larva, bitkinin çiçeklenme döneminde çiçeklerde ağ yapısı oluşturarak beslenir, verimi düşürür ve kurşuni küf başta olmak üzere fungal hastalıklara karşı duyarlılığı arttırır. Larvaların gelişimini tamamlaması 20-30 günü bulur. Üzüm güvesinin pupa dönemi yaklaşık 6 ile 14 arasında tamamlanıp ergin kelebek çıkışı gerçekleşmektedir. Beslenmesini gerçekleştiren güve ikinci dölü için uçuşlarını haziran ve temmuz aylarında gerçekleşirken, üçüncü döle ait uçuşlar ise ağustosun ortaları ile eylülün sonu arasında gerçekleşir. Üzüm tanelerinin kalitesi, şeker oranı veya büyüklüğü dişi kelebeklerin yumurta bırakmasında, yumurta sayısında ve ömrünün uzun olmasında etkili olabilir. Bu nedenle, *L. botrana*'nın ikinci ve üçüncü dölleri, hem üzüm tanesinde beslenme potansiyeli bakımından hem popülasyon yoğunluğu bakımından erken sezon döllerine göre daha etkindir. Yaz sonu ve sonbahar döneminde bir sonraki ilkbaharda gelişimini tamamlayacak olan olgun larva kabuk altında veya toprakta kokon içinde diyapoz pupa olabilir. Üzüm güvesinin diyapoz dönemi Sonbaharda gecelerin 11 saatten uzun olduğu dönemle beraber başlar. Diyapoz halinde bir pupa soğuğa karşı Kuzey Avrupa kışlarını bile tolere edecek kadar dayanıklıdır. Ülkemiz'de üzüm güvesinin döl sayısı 3 iken, Akdeniz ülkelerinde yılda 2 veya 3 döl verirler. Güvenin döl sayısını etkileyen şartlar elverişli olduğunda, döl sayısı 4'e çıkabilmektedir. Orta Anadolu'da bulunan bazı bağlarda ve Kuzey Avrupa'daki bağ alanlarında genellikle iki, Güney Avrupa bağ alanlarında ise üç döl görülür (Varele vd., 2010). İspanya, Ürdün, Mısır, Yunanistan'da dört döl verdiği rapor edilmiştir (Mamay ve Çakır, 2014; Kaplan vd., 2016). *L. botrana*'nın döl sayısını ve neslinin sürdürülebilirliğini etkileyen ekolojik faktörler arasında dışsal mortalite, doğal düşmanlar, konak fenolojisi bunun yanında sıcaklık, rüzgâr, nem süreci etkileyen iklimsel veri aralıkları ile fotoperiyot, ve hastalık etmenleri vardır. Yoğun parazitli ilkbahar/yaz aylarında larva ölümlerinin %80'lere ulaştığı ve pupa diyapozu döneminde bu oranın arttığı bilinmektedir.

L.botrana 'nın beslenme dinamiklerinin tespiti ve kontrol sürecini esas alan bu çalışma; 2021-2022 yıllarında Emir ve Parmak üzüm çeşitlerinin bulunduğu iki farklı bağ alanında yürütülmüştür. Taksonun, biyolojik sürecinin takibinde delta tipi tuzaklar kullanılmıştır. Ergin tuzakları, asmanın çiçek öncesi ve hava sıcaklığının 12 dereceye ulaşmasıyla belirlenen omçalara uygun şekilde asılmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü bağ alanında bulunan rasat siperinden termohigrografik değerler alınmış ve bu değerler, asmanın fenolojik değerleri ile kıyaslanmıştır.

Materyal ve Yöntem

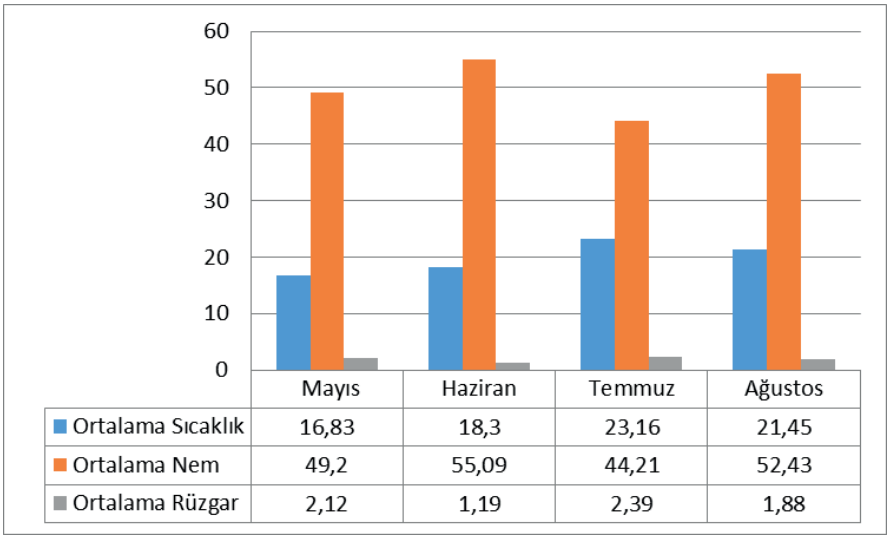
Materyal

Lobesia botrana ([Denis & Schiffermüller, 1775] (Lepidoptera: Tortricidae)) ttürünün beslenme dinamikleri ve ekolojik-ekonomik kontrolü üzerine yapılan bu çalışma Kapadokya yöresinde Ulaşlı ve Çökek köylerinde bulunan bağ alanlarında 2021 yılı için ayrı 2022 yılı için ayrı olarak yürütülmüş olup, çalışma Tablo 1'de belirtilen koordinat ve belirtilen alanlardaki sofralık bir çeşit olan parmak üzümü ve şaraplık çeşit olan emir üzümü yetiştiriciliği yapılan iki farklı bağ, çalışma sahası olarak seçilmiştir. Çökek köyü bağ alanı 15 dekar, Ulaşlı köyü bağ alanı 10 dekar büyüklüğündedir.

Tablo 1.Çalışmanın Yürütüldüğü Bağlar ve Özellikleri

İl/İlçe	Köy	Çeşit	Yaş	Koordinat	Alan	Rakım
Nevşehir İli-Ürgüp İlçesi	Çökek	Emir Üzümü	10	N38.70511 E34.92466	15 da	1030
	Ulaşlı	Parmak Üzümü	16	N38,662574 E34,949818	10 da	1175

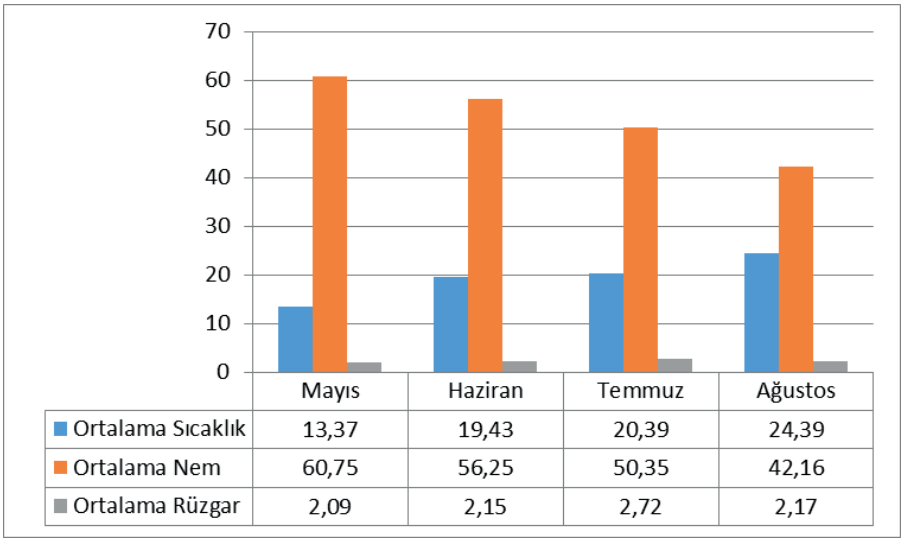
Yapılan bu çalışma da 2021 yılı için iklimsel veriler Şekil 1' de grafikte Mayıs ayı için ortalama sıcaklık değeri 16,83 °C iken ortalama nem %49,2 ve ortalama rüzgar 2,12 olarak, Haziran ayı için ortalama sıcaklık 18,3°C, ortalama nem %55,09, ortalama rüzgar 1,19 olarak, Temmuz ayı için ortalama sıcaklık 23,16 °C, ortalama nem %44,21, ortalama rüzgar 2,39 iken, Ağustos ayında ortalama sıcaklık 21,45 °C, ortalama nem %52,43, ortalama rüzgar 1,88 olarak Meteorolojiden alınarak sunulmuştur.



	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos
Ortalama Sıcaklık	16,83	18,3	23,16	21,45
Ortalama Nem	49,2	55,09	44,21	52,43
Ortalama Rüzgar	2,12	1,19	2,39	1,88

Şekil 1.Ürgüp İlçesi 2021 Yılı Meteorolojik Veriler

2022 yılı için alınan iklimsel veriler ise Mayıs ayı için ortalama sıcaklık 13,37 °C, ortalama nem %60,75, ortalama rüzgar 2,09 iken Haziran ayında ortalama sıcaklık 19,43 °C, ortalama nem %56,25, ortalama rüzgar 2,15 olarak, Temmuz ayı ortalama sıcaklık 20,39 °C, ortalama nem % 50,35, ortalama rüzgar 2,72 olarak, Ağustos ayı ortalama sıcaklık 24,39 °C, ortalama nem %42,16, ortalama rüzgar ise 2,17 olarak Şekil 2'de sunulmuştur.



	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos
Ortalama Sıcaklık	13,37	19,43	20,39	24,39
Ortalama Nem	60,75	56,25	50,35	42,16
Ortalama Rüzgar	2,09	2,15	2,72	2,17

Şekil 2. Ürgüp İlçesi 2022 Yılı Meteorolojik Veriler

Yöntem

Kapadokya çalışma alanı içerisinde taksonun ilk uçuşunu tespit etmede kullanılan delta tipi tuzaklar Kapar firmasına ait olup tuzaklar seçilen omcalara güney yönünde ve hakim rüzgar istikametinde Şekil 3' de belirtildiği gibi kurulmuştur. *L. botrana* erginleri feromonun yaydığı kokuya yönelim göstermiş ve yapışkan kartın üzeri belli yoğunluğa ulaştığında gözlem altına alınarak kartların yerine yenisi konulmuştur. Çalışmanın etkin sonuç vermesi için kartların dolum oranı ve yıpranma payı gözetilerek 4 ile 6 haftada bir yenisi ile değiştirilip sayımları yapılmıştır. Tuzaklar omcanın yan dallarına yerden 1-1,5 m yüksekliğe asılarak takson gözlem altına alınmıştır.



Şekil 3.Delta Tipi Tuzak



Şekil 4. Çalışmada Kullanılan Delta Tipi Tuzak Kurulumu

Bağın ana zararlısı konumunda olan üzüm güvesinin popülasyon kontrolünü sağlamak için atılacak ilk adım, taksonun ilk dölünde zarar oluşturacak yoğunluğa ulaşmasına engel olmaktır. Bu kontrolü sağlayabilmek için ise öncelikli olarak taksonun ilk çıkış zamanının tespit edilmesi ve güve yoğunluğunun tespit edilmesi gereklidir. Taksonun ilkbaharda çıkışı ve beslenmeye başladığı dönemin tespiti için ilk aşamada Şekil 4'te belirtildiği üzere omcalara feromon kapsüller yerleştirilip kayıt altına alınır (Moschos vd., 1998). Popülasyonun zarar eşiği yoğunluğuna ulaştığı dönemi tespit etmek için haftalık sayımlar yapılarak ilaçlamaya başlanılması tavsiye edilir. Haftalık sayımların yanında konukçu bitkinin fenolojik süreci, etkili sıcaklıklar toplamı, taksonun yumurta açılımı gibi yöntemlerden yararlanılmıştır. Yapılan bu çalışmada Çökek Köyü bağ alanında bulunan Ürgüp İlçe Tarım Müdürlüğü kontrolünde Şekil 5'te belirtilen iklimsel veri istasyonundan yararlanılmıştır. Bunun için üzüm güvesinin gelişme sıcaklık eşiği olan 12 °C'nin günlük ortalama (min °C + max °C/2) sıcaklık değerinden çıkarıldıktan sonra günlük etkili sıcaklık değeri toplanır (Erkan vd.,1999). Elde edilen toplam, 1. Döl için 120 gün derece (g/d); 2. Döl için 520 g/d; 3. Döl için ise daha önceki yılların değerlerine (1047 g/d.) yaklaşıldığında yumurta kontrollerine başlanılmıştır (Albayrak, 2004).

Etkili Sıcaklıklar Toplamı

- 1. Dölü 120 Gün Derece
- 2. Dölü 520 Gün Derece
- 3. Dölü 1047 Gün Derece olarak ifade edilmektedir.



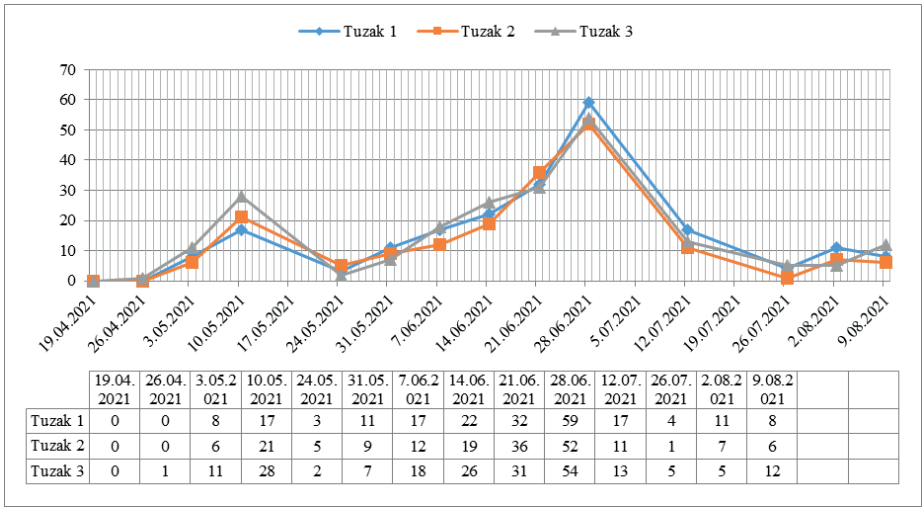
Şekil 5. Meteorolojik Veri İstasyonu

Çalışmada taksonun hayat döngüsü gözlem altına alınırken aynı anda konukçusu olduğu asmanın da fenolojik gelişimi gözlem altına alınmıştır. Asmanın fenolojisi taksonun çıkışı, beslenmesi, çoğalması ve zarar oluşturma düzeyi açısından önemlidir. Buna göre, çalışmanın yürütüldüğü saha da emir üzüm çeşiti ve parmak üzüm çeşiti üzerine feromon kapsüller yerleştirilip gözlem altına alınmıştır.

Araştırma Bulguları

Lobesia botrana ([Denis & Schiffermüller, 1775] (Lepidoptera: Tortricidae)) türü yaygın söylemle,"Salkım güvesi" beslenme dinamiklerinin tespiti ve kontrol sürecini esas alan bu çalışma; 2021-2022 yıllarında Emir ve Parmak üzüm çeşitlerinin bulunduğu iki farklı bağ alanında yürütülmüştür. Taksonun, biyolojik sürecinin takibinde delta tipi tuzaklar kullanılmıştır. Ergin tuzakları, asmanın çiçek öncesi ve hava sıcaklığının 12 dereceye ulaşmasıyla belirlenen omçalara uygun şekilde asılmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü bağ alanında bulunan rasat siperinden termohigrografik değerler alınmış ve bu değerler, asmanın fenolojik değerleri ile kıyaslanmıştır.

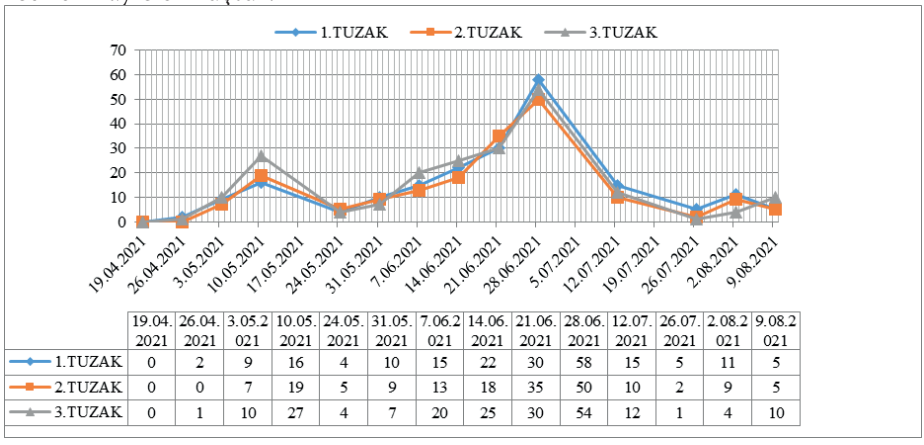
Kapadokya yöresinde yaygın olarak üretimi gerçekleşen Çökek Köyü bağ alanında bulunan "Emir" üzüm çeşidinde hasada yakın dönemde taksonun beslenmesi ve zarar yoğunluğu, Ulaşlı Köyü bağ alanında bulunan "Parmak" sofralık üzüm çeşidi ile kıyaslandığında daha yoğun olduğu gözlem altına alınmıştır. Parmak üzümü iri, eliptik, çekirdekli ve "Emir" üzüm çeşitine göre kalın kabuklu olup Emir'e göre şeker oranı daha düşüktür. Emir sulu, kendine özgü aromalı, şeker oranı yüksek, kabuk rengi beyaz şaraplık bir çeşittir. Yörenin volkanik toprak yapısı, iklimsel özellikleri her iki çeşitin yetiştiriciliği için uygun olup, yörede yaygın olarak üretimi yapılan iki çeşittir. Üzüm güvesinin beslenme ve çoğalmasının konukçusunun biyolojisi ile yakından ilişkili olduğu gözlemlenmiş ve konukçunun ilkbaharda uyanması, çiçek dönemi, kabuk kalınlığı, su ve şeker oranı, dane sıklığı, erkenci veya geç uyanması, asmanın taç yapısı gibi faktörler takson için seçici olmuştur. İlk baharda yapılan budama, toprak hazırlığı, dane seyreltme gibi kültürel bakımlar salkım güvesinin yoğunluğu üzerinde etkili olmuştur. Bunun yanında üretim sezonu boyunca farklı etken maddeli ilaçlar da kontrolünün sağlanmasına etki etmiştir.



	19.04.2021	26.04.2021	3.05.2021	10.05.2021	24.05.2021	31.05.2021	7.06.2021	14.06.2021	21.06.2021	28.06.2021	12.07.2021	26.07.2021	2.08.2021	9.08.2021
Tuzak 1	0	0	8	17	3	11	17	22	32	59	17	4	11	8
Tuzak 2	0	0	6	21	5	9	12	19	36	52	11	1	7	6
Tuzak 3	0	1	11	28	2	7	18	26	31	54	13	5	5	12

Grafik 1.2021 Yılı Çökek Köyü Ergin Kelebek Sayımları

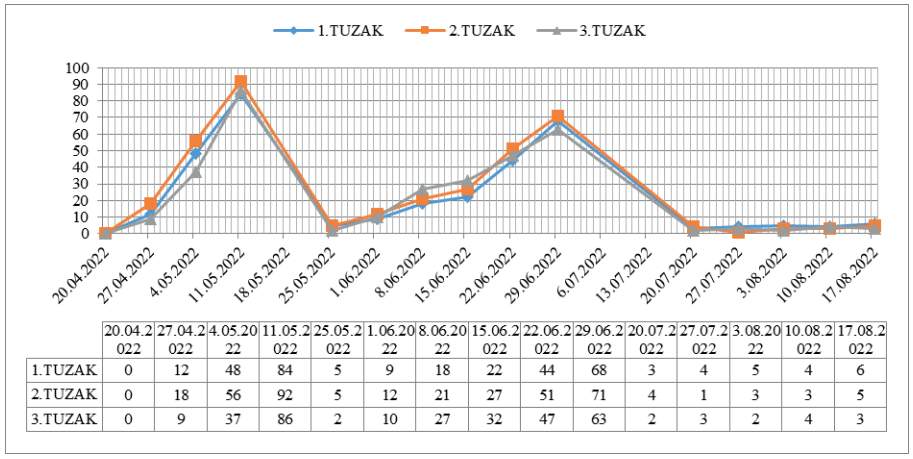
2021 yılında Grafik 1'de feromon kapsülün bulunduğu omcalarda ki yapışkan kartlar ile ilk ergin çıkış tarihi tespit edilmiş olup Çökek Köyü için 26 Nisan olarak belirlenmiş, taksonun kontrole başlanması gereken ergin sayımı yapılarak, bu tarih 15 Mayıs olarak tespit edilmiştir. Ulaşlı köyü için ilk ergin çıkış tarihi Grafik 2'de belirtildiği gibi 26 Nisan, ilaçlamaya başlanan tarih ise 13 Mayıs olmuştur.



	19.04.2021	26.04.2021	3.05.2021	10.05.2021	24.05.2021	31.05.2021	7.06.2021	14.06.2021	21.06.2021	28.06.2021	12.07.2021	26.07.2021	2.08.2021	9.08.2021
1.TUZAK	0	2	9	16	4	10	15	22	30	58	15	5	11	5
2.TUZAK	0	0	7	19	5	9	13	18	35	50	10	2	9	5
3.TUZAK	0	1	10	27	4	7	20	25	30	54	12	1	4	10

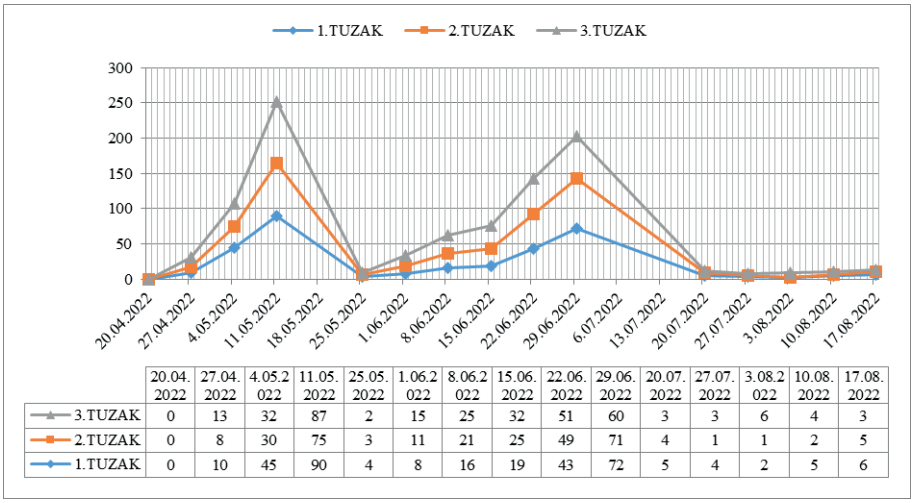
Grafik 2.2021 Yılı Ulaşlı Köyü Ergin Kelebek Sayımları

2022 yılında Grafik 3'de ilk ergin çıkışının olduğu tarih Çökek Köyü için 20 Nisan'dan sonra belirlenmiş, kontrole başlanması gereken yoğunluğun tespit edildiği tarih 9 Mayıs olmuştur. Ulaşlı köyü için ise Grafik 4'de belirtildiği gibi yine ilk çıkışın olduğu tarih 20 Nisan sonrası, ilaçlamaya başlanan tarih ise yine 9 Mayıs olmuştur.



	20.04.2022	27.04.2022	4.05.2022	11.05.2022	25.05.2022	1.06.2022	8.06.2022	15.06.2022	22.06.2022	29.06.2022	20.07.2022	27.07.2022	3.08.2022	10.08.2022	17.08.2022
1.TUZAK	0	12	48	84	5	9	18	22	44	68	3	4	5	4	6
2.TUZAK	0	18	56	92	5	12	21	27	51	71	4	1	3	3	5
3.TUZAK	0	9	37	86	2	10	27	32	47	63	2	3	2	4	3

Grafik 3.2022 Yılı Çökek Köyü Ergin Kelebek Sayımları



	20.04.2022	27.04.2022	4.05.2022	11.05.2022	25.05.2022	1.06.2022	8.06.2022	15.06.2022	22.06.2022	29.06.2022	20.07.2022	27.07.2022	3.08.2022	10.08.2022	17.08.2022
3.TUZAK	0	13	32	87	2	15	25	32	51	60	3	3	6	4	3
2.TUZAK	0	8	30	75	3	11	21	25	49	71	4	1	1	2	5
1.TUZAK	0	10	45	90	4	8	16	19	43	72	5	4	2	5	6

Grafik 4.2022 Yılı Ulaşlı Köyü Ergin Kelebek Sayımları

Kapadokya yöresinde "Üzüm" yetiştiriciliği yapılan bağ alanlarında asmanın ana konukçusu *L. botrana*'nın beslenme dinamikleri ve ekolojik-ekonomik kontrolü üzerine yapılan bu çalışmada güvenin özellikle biyolojik süreci gözlemlenmiştir. Bununla beraber yörenin iklim yapısı, toprak örtüsü, ve bitkisel çeşitliliği aynı anda gözlemlenmiştir. Dünya üzerinde bitkisel üretim sahalarında son zamanlarda karşılaşılan en önemli faktörlerden biri olan iklimsel değişiklikler hem üzüm güvesi üzerinde hemse konukçusu olan asma üzerinde en etkili faktörlerden biridir.

Yapılan bu çalışmada 2021-2022 yılları arasında Ürgüp ve yöresinde iki farklı bağ alanında taksonun ilk çıkış zamanının tespiti ve ekolojik ve ekonomik anlamda kontrolü gerektirecek yoğunluğu yapılan sayımlar ile gözlemlenmiştir. Belirlenen sahada bulunan omçalara içerisinde feromon kap-

süllerin olduğu delta tipi yapışkan tuzaklar asılmış, haftalık kontrolleri ve ergin güve sayımları yapılmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü yıllarda ilk kelebek çıkışı 2021 ve 2022 için hemen hemen aynı döneme denk gelmiştir. Buna rağmen konukçu bitkinin gelişimindeki süreçte iklim şartlarının değişkenlik göstermesi, üretim aşamasında uygulanan bitki gelişim düzenleyicilerinin ve bitki besin elementleri ve bitki gelişim düzenleyicilerin de bu yıllarda gerek miktar gerek çeşit olarak değişikliği üzümün şeker oranında artış veya düşüş şeklin de farklılıklar oluşturmuştur. Bu farklılık salkım güvesinin beslenmesi ve zararlanması üzerinde de farklılık oluşturmuştur. Bununla ilgili Filiz vd. yapmış oldukları bir çalışmada bitki gelişim düzenleyicisi olan gibberellik asitin salkım güvesi popülasyonuna etkisini gözlemlemiş ve elde ettikleri sonuçlarda *L.botrana*'nın hem ergini hem larvası gibberellik asit kullanılmayan omcalarda daha fazla olarak kayıt altına alınmıştır (Filiz vd., 2023). Yapılan çalışmalarda göstermiştir ki salkım güvesi larva zararlanması ve ergin yoğunluğunun konukçu bitkinin gelişimi ve dönemleri ile doğrudan ilgilidir.

Tartışma-Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma;"Salkım güvesi" olarak bilinen, *Lobesia botrana* ([Denis & Schiffermüller, 1775] (Lepidoptera: Tortricidae)) türünün beslenme dinamikleriyle birlikte ekonomik ve aynı zamanda ekolojik kontrol sürecinin tespiti amacıyla, 2021-2022 yılları arasında, Emir ve Parmak üzüm çeşitlerinin bulunduğu iki farklı bağ alanında yürütülmüş ve taksonun, biyolojik sürecinin takibinde delta tipi tuzaklar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, *L.botrana*'nın beslenmesi ve ekonomik-ekolojik kontrolünün, bitki fenolojisi ve ekolojisi ile de doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Burada aynı zamanda türün kontrol sürecinin yıllara göre değişkenlik gösterdiği ve *L. botrana*'nın beslenmesinde ilk sırayı üzümün, yıl içerisindeki rüzgâr, yağış, sıcaklık gibi ekolojik faktörlerin bitkinin fenolojisinde yarattığı değişiklikler bağlamında, güvenin hayat döngüsü ve popülasyonu üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

L. botrana türü, asmanın dünya çapında yaygın ve ekonomik açıdan önemli bir zararlısıdır. Popülasyon kontrolünün sağlanmasın da çiftleşme bozulması, böcek istilalarının yönetiminde etkin yöntemlerden biridir. Bununla birlikte biyopestisitler gibi çevre dostu yöntemler uzun yıllardır kullanılmaktadır fakat, kontrolü genellikle kimyasalların kullanılmasını gerektirir. Kullanılan kimyasallar biyolojik mücadele ve diğer mücadele yöntemlerini geri plana atıp bilinçsiz bir uygulama yapıldığında ise insan, çevre, biyolojik çeşitlilik üzerinde bir tehlike oluşturmaktadır. Tüm bu risk ve olasılıklara rağmen üreticilerin bir kısmı pestisit kullanımını bilinçsiz bir şekilde kullanım konusunda bağımlılık yaşamaktadır.

Modern tarım için sürdürülebilir alternatifler bulmak zordur. Böcek ilaçlarının kullanımı hedef olmayan böceklere toksisite, gıda üzerinde kalıntı problemi ve çevre kirliliğine sebep olabilmektedir. Diğer yandan tüketici ise

güvenilir gıdaya ulaşma konusunda endişeler yaşamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar arasında zarar eşiğini düşürmek üzere uçucu yağların da kullanıldığı bilinmektedir. Aromatik otlardan elde edilen uçucu yağlar böcekler üzerinde repellent etki yapmaktadır ve mücadelede alternatif olarak tercih edilebilirler. Bununla birlikte Sharon vd., (2009) (Sharon vd., 2009), *L.botrana*'nın ergin popülasyonunun dağılımı üzerine yaptıkları çalışmada, kullanılan dört üzüm çeşitinde beslenmesini gerçekleştiren güvelerin erkek birey sayısında önemli bir etkisi olduğunu ve dişi güvelerin konukçusunu seçerken çeşitli faktörlerin rol oynadığını, ayrıca bağ içindeki çeşit karışımının da bu böceklerin dağılımı üzerinde etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Birgücü vd., (2015)'in yaptıkları başka bir çalışmada ise Alevsiz, Yalova İncisi, Sultani ve Kırmızı Çekirdeksiz üzüm çeşitlerinde *L. botrana*'nın hayat döngüsünü gözlem altına almış ve üzüm güvesinin en çok Yalova İncisi çeşitinde, en az ise Alevsiz üzümü tercih ettiği belirlenmiştir (Birgücü vd., 2015). Bagnoli vd., (2013) ise İspanya'da yapılan bir başka çalışmada ise *L. botrana*'nın kontrolü için şarap tuzağı kullanmış ve ergin popülasyonunu gözlemlemiştir (Bagnoli vd., 2013). Bölgede güvenin izlenmesinde çiftleşmeyi engelleme tekniği yaygın olarak tercih edilmemekte, daha çok kimyasal kontrol yöntemi kullanılmaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre, *L. botrana*'nın etkisinin kontrol altına alınması yıldan yıla değişiklik göstermektedir. Güvenin üzüm kalitesine olan etkisinin yanı sıra kontrol için uygulanan pestisitlerin kullanım dozu etkisi, maliyeti, sürdürülebilirliği, çevre ve insan sağlığına etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu doğrultuda, pestisitlerin güve aktif olduğu en yoğun dönemde uygulanması ve uygulamadan hasada kadar geçen sürenin uzun olması önemlidir. Bu anlamda gerek zirai bayilere gerek teknik personellere büyük iş düşmektedir. Üreticilerin birçoğu zirai bayilerden teknik destek almakta olup ticari amacının yanında verimli olmaya gayret eden bayiler üreticiye doğru uygulama metodları konusunda yön vermelilerdir. Aksi halde üretici ticari ismi farklı fakat etkili maddesi aynı olan ilaçları güvenin kontrolünü sağlayabilmek maksadıyla bilinçsiz bir şekilde üst üste kullanmaktadır. Hasat sonrası kalıntı problemi bu şekilde uygulanan ilaçlama programları sebebiyle olmaktadır. Salkım güvesi tespitinden sonra yapılan doğru ilaçlama programı ile zararlı kontrol altına alınabilir. Ayrıca, kullanılan ilaçların kompoze şekilde uygulanması ile ilaçlama sayısının azaltılabileceği ve bu yolla işçilik masrafının düşürülebileceği çeşitli çalışmalarla da ortaya konmuştur. Etkinin daha erken ve güçlü ortaya çıkması, böceğin kontrolünde ilacın etkisinin azalması diğer bir avantajıdır (Albayrak, 2004).

Güvenin kontrolü üzerinde kullanılan biyopestisitlerin kompoze bir karışımla etkisinin artırılması üzerine Gümüş E., ve Turanlı F.'nin yapmış olduğu bir çalışmada *Bacillus thuringiensis* etkili maddeli biyopreparat ile Azadirachtin etkili maddeli biyopreparatı tek başlarında tavsiye dozlarında

ve yarı dozlarda karışımlar şeklinde uygulayarak etkililiklerini araştırmış ve sonuç olarak karışımdaki *B. thuringiensis* miktarının artırılması gereğini ortaya koymuşlardır (Gümüş ve Turanlı, 2012). Aslan ve Güzel'in yapmış oldukları bir çalışmada *Bacillus thuringiensis* var. *Kurstaki*'nin salkım güvesine ve bağ alanlarında yararlı olan türlere karşı etkilerini araştırmışlar ve araştırma sonucundaki bulgular göstermiştir ki faydalı popülasyon oldukça az olup, sayıca fazla olan predatörler *Coccinella semptempunctata* ve *Chrysoperla carnea* olmuştur (Aslan ve Güzel, 2009). Üreticiler, ilaç kalıntısı sorunu olmadan bu güve ile mücadelede zaman, maliyet ve iş gücü açısından kazanç sağlayabilmek için feromon tuzakları içeren entegre kontrol yöntemlerini tercih edebilirler.

Arazilerinin konumu yakın olan üreticilerin toplu olarak feromon tuzak kullanmaları, güvenin kontrolünü sağlayarak 3 yıl içinde etkisini tamamen ortadan kaldırabilmektedir. Bağlarda çiftleşme şaşırtma tekniğinin uygulanması, üzümde salkım güvesi etkisinin görülmemesine veya ilaçlama sayısının azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, üretimin yapıldığı yöre de üreticinin iş birliği içinde hareket etmesi ve entegre mücadele yöntemleri konusunda bilinçlendirilmesi, üretimde girdi maliyetini düşürürken kaliteyi artıracaktır. Üründe salkım güvesi etkisi olmadığında okratoksin-A gibi mikotoksinlerin oluşumu olmayacak ve özellikle şaraplık çeşitlerde kalite kaybı yaşanmayacaktır. Aksi halde *Aspergillus* ve *Penicillium* vb. mikotoksinler ürünün pazar değerini düşürecek buda üreticiyi mutsuz eden bir sonuç olacaktır. Ayrıca fazla veya hiç ilaç atılmaması nedeniyle ilaçlama maliyetleri azalacak ve üretici, hasat ettiği ürünü güvenle tüketebilecektir. Cozzi vd., 2001-2002 yıllarında İtalya'daki Apulia'da yürütmüş oldukları çalışmada üzüm yetiştirme alanındaki dört bağ alanında iki farklı çeşitten atmış dokuz şaraplık üzüm örneği toplamış ve iki yıllık hasatta ölçülen toksin seviyelerine bağlı olara, *L. botrana* larvaları tarafından zarar gören salkımlardan kaynaklanan hem sağlam hem de çürümüş meyvelerde, *L.botrana* saldırısı olmayan salkımlara kıyasla, siyah aspergilli ve okratoksin-A ile yüksek kontaminasyon seviyeleri tespit edilmiştir (Cozzi vd., 2006). Küf kontaminasyonunu önlemek ve toksikolojik riski azaltmak için toksin üreten mantarların ve toksin birikiminin epidemiyolojik yönleri üzerine araştırmalar yapılması gerekmekte ve *L.botrana* ile kontrollü bir şekilde mücadele edilmelidir.

Sonuç olarak zararlının beslenme dinamikleri ve ekolojik-ekonomik kontrolü için konukçusu olduğu bitkinin gelişim evreleri, bu evrelerde yapılacak zirai uygulamalar ve kelebeğin konukçusu ile uyumunun iyi bilinmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca tüm bu yöntemlere rağmen alınması gereken önlemlerden bir diğeri ise komşu bağlarda da salkım güvesi kontrolü aynı anda sağlanmalı ve bulaşıklılık riski minimum seviyelere indirilmelidir. Ayrıca kelebeğin kontrolü için alternatif mücadele yöntemlerini değerlendirmeli her üretim sezonunda aynı uygulamalardan kaçınılmalıdır.

Kaynakça

Albayrak A. (2004). "Çanakkale İli Bağ Alanlarında Zararlı Salkım Güvesi (*Lobesia botrana* den. Schiff)'nin Popülasyon Gelişmesi ve Döl Sayısının Belirlenmesi." Yüksek Lisans Tezi, *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Çanakkale. s.:89.

Aslan M.M., Güzel G. (2009)." *Bacillus thuringiensis* var. *Kurstaki*'nin Salkım Güvesi (*Lobesia botrana* (Den.& Schiff.))(Lepidoptera:Tortricidae) ve Yararlılara Karşı Etkilerinin Araştırılması", KSÜ Doğa Bil. Derg., 12(2).

Bagnoli, B., Espadas, A.L., Palao, J.S., Perez, B.M.G., Juan, M.P., Cascales, A.P., Ortega, M., Sambado, P., and Lucchi. (2013)."A.Performance of a wine trap device to-monitor *Lobesia botrana* adult populations in Murcia vineyards",. *IOBC/WPRS Bulletin.* 85: 145-15.

Bashimov G. (2017), "Türkiye'de Üzüm Üretimi ve İhracat Performansı" *Journal of agricultural Faculty of Uludag University*, Cilt 31, Sayı 2, 57-68.

Birgücü AK, Turanlı F, Gümüş E, Güzel B, Karsavuran Y. (2015). "The Effect of Grape Cultivars on Oviposition Preference and Larval Survival of Lobesia botrana Den. & Schiff. (Lepidoptera: Tortricidae)"., *Fresenius Environmental Bulletin*, 24(1): 33-38.

Bovey, P. (1966). Super Famille des Tortricidae, 456–893 pp. Entomologie appliquée à l'agriculture, A.S. Balachowsky (Ed), Masson et Cie Paris, France, 1392p.

Chapman, A. D. (2006). " Numbers of Living Species in Australia and the World", *Australian Biological Resources Study*, Canberra, Australia, 61.

Charmillot, P.J., Pasquier D., Salamin C. and Briand F. (2006). "Efficacit ´e Larvicide et Ovicide sur Les Vers de la Grappe *Lobesia botrana* et Eupoecilia Ambiguella de differents Insecticides Appliqu´es par Trempage des Grappes. Revue Suisse de Viticulture Arboriculture Horticulture, 38: 289–295 pp.

Erkan, M., Ataç, Ö., Altındişli, Ö., Göven, M. A., Erkılıç, L., Tokgönül, S., Kaplan, C., Uçkan, A. (1999) *Bağ Entegre Mücadele Teknik Talimatı*. Ankara, 96s.

Erwin, Terry, L. (1982) "Tropical forests, their richness in Coleoptera and other arthropod species", *The Coleopterists Bulletin*, 36(1), 74–75.

Filiz S., Birgücü A.K., Bayındır Erol A. (2023). "Giberellik Asitin Salkım Güvesi (*Lobesia botrana* Denis&Schiffermüller)(Lepidoptera:Tortricidae) Popülasyonuna Etkisi", Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 14(1): 53-57.

Gabel, B. and Roehrich, R. (1995). "Sensitivity of Grapevine Phenological Stages to Larvae of European Grapevine Moth, *Lobesia botrana* Den. ve Schiff. (Lep., Tortricidae)", *Journal of Apply Entomology,* 119: 127–130 pp.

Gençoğlan S., Gençoğlan C. (2020). **"**Programlanabilir Lojik Kontrol (Plc) Tabanlı Salkım Güvesi [*Lobesia Botrana* Den.&Schiff. (Lepidoptera: Tortricidae)] Erken Uyarı Sistemi (Erus)'Nin Testi ve Çıkış Zamanının Belirlenmesi", *KSÜ Mü-*

hendislik Bilimleri Dergisi, 23(3)

G.Cozzi., M. Pascale, G.Perrone, A.Visconti, A.Logrieco (2006). "*Lobesia botrana* zararlarının üzümdeki siyah aspergilli çürüklüğü ve okratoksin A içeriği üzerine etkisi", *Uluslararası Gıda Mikrobiyolojisi Dergisi*, Cilt:111., Syf:88-92.

Güleç F. Ve Ünlü L. (2018). "Ahmetli ve Turgutlu (Manisa) ilçelerindeki bağlarda salkım güvesi [*Lobesia botrana* den. & schiff. (lep.: tortricidae)]'nin popülasyon değişimi ve bulaşıklık oranının saptanması", *Anadolu Tarım Bilim. Derg. /Anadolu J Agr Sci,* 33.

Gümüş, E. ve Turanlı, F. (2012) "Salkım Güvesi *Lobesia botrana* Den.& Schiff. Lepidoptera:Tortricidae)'nın Savaşımında Bazı Biyopestisitler ve Karışımlarının Etkinliklerinin İncelenmesi", *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi,* 49(2): 119-125.

Irigaray, F.J.S., Marco, V., Zalom, F.G., Perez-Moreno, I. (2005). " Effects of methoxyfenozide on *Lobesia botrana* Den & Schiff (Lepidoptera : *Tortricidae*) egg, larval and adult stages.", *Pest Management Science,* 61:1133-1137. DOI:10.1002/Ps.1082.

Kansu, A., Has, A.(1987). "Fitofag böceklerde konukçu seçimi"., *Türk. Entomol. Der*gisi, 11(3): 169-193.

Kaplan M.,Özgen ve İ.,Kılıç M.(2016). "Mazıdağı İlçesi (Mardin) Bağlarında Salkım güvesi [*Lobesia botrana* (Denis & Schiffermüller) (Lepidoptera: *Tortricidae*)]'nin Ergin Popülasyon Değişimi ve Salkım Bulaşıklığının Belirlenmesi", *Meyve Bilimi (Fruit Research Institute Der.* Cilt/Sayı, 3(1) Sayfa, 10-16.

Mamay M.,Çakır A.(2014). "Şanlıurfa Merkez ilçe bağlarında Salkım Güvesi'nin populasyon değişimi ve bulaşma oranının belirlenmesi", *Bitki Koruma Bülteni,*54(2):103-114.

Moschos, T., Broumas, T., Soulihotis, C. (1998). "Tsourgianni, and Kapothanassi, A.V. *Experiments on the Control of the European Grapevine Moth* Den. Et Schiff. (Lepidoptera: Tortricidae) With the Mating Disruption Method in the Area of Spatha Atiki", Greece. *Annls Inst. Phypathol. Benaki.* 18: 81-95.

Nagarkatti S. A., Muza J., Saunders M. C. and Tobin P.C.(2002) Role of the egg parasitoid Trichogramma minutum in biological control of the grape vine moth. Biocontrol, 47: 373-385.

Thiery, D. (2005) Vers de la Grappe. Les Connaître Pour s'en Protéger, *Vigne et Vin Publications Internationales*, Bordeaux.

Özdemir, M., Özdemir, Y., Seven, S., ve Bozkurt (2005) "V. Orta Anadolu Bölgesinde Kültür Bitkilerinde Zararlı *Tortricidae* (Lepidoptera) Faunası Üzerine Araştırmalar.", *Bitki Koruma Bülteni*. 45 (1-4):17-44.

Sharon, R., Zahavi, T.,Soroker, V. ,Harari, R. (2009) "The effect of grape vine cultivars on Lobesia botrana (Lepidoptera: Tortricidae) population levels", *Jaurnal of Pest Science*, May, Volume 82, Issue 2, pp 187–193.

Semerci A., Kızıltuğ T.,Çelik A. D., Kiracı M.A.(2015) "Türkiye Bağcılığının Genel Durumu" *Journal of Agricultural Faculty of Mustafa Kemal University*, 20(2):42-51.

Şimşek E.,Oğuz H.İ. (2022)."Nevşehir İli Bağ Alanlarında Üzüm Üretiminin Ekolojik, Sosyo Ekonomik Durumu ve Enerji Kullanım Etkinliği" Yüksek Lisans Tezi.

TAGEM. (2011). T.C. Bağ Entegre Mücadele Teknik Talimatı. Tarım Gıda ve Hayvancılık Bakanlığı. Ankara.

Thiery, D., Retaud, P. (2006) Dumas-Lattaque, L.,*Food Trapping of European Grapevine Moth*, A Good Tool for Forecasting. Phytoma (No: 592): 27-30.

UC-IPM. (2022, 15 Şubat) *European Grapevine Moth* (Lobesia botrana) Provisional Guidelines. University of California Agriculture ve Natural Resources, UCIPM Online, Statewide Integrated Pest Management Program http://www.ipm.ucdavis.edu/EXOTIC/ eurograpevinemoth.html

Varela, L.G., Smith, R.J., Cooper, M.L., Hoenisch, R.W.(2010) "Monitoring, Control", *Grape Damage European grapevine moth, Lobesia botrana, in Napa Valley vineyards. Practical Winery ve Vineyard*, March/April, 1-5 pp.

Varela, L.G., Zalom, F., and Cooper, M. (2009)." *Lobesia botrana*: A New Pest in California.", *European Grapevine Moth*.

Venette, R.C., Davis, E.E., DaCosta, M., Heisler, H. and Larson, M. (2003). "Mini RiskAssessment Grape Berry Moth, *Lobesia botrana* (Denis ve Schiffermuller) [Lepidoptera: Tortricidae]", *Department of Entomology, University of Minnesota.* 29 pp.

Bölüm 11

AKDENİZ BÖLGESİNİN MİLLİ PARKLARI VE FLORİSTİK ÖZELLİKLERİ

Orhan Ünal[1]
Meryem Gökoğlu[2]

1 Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
ounal@akdeniz.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9633-5726
2 Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
ORCID: 0009-0003-4850-4331

Giriş

Akdeniz Bölgesi sınırları dâhilinde 16 ilin (Antalya, Isparta, Burdur, Mersin, Adana, Osmaniye, Hatay, Kahramanmaraş, Muğla, Denizli, Afyon, Konya, Karaman, Niğde, Kayseri, Gaziantep) toprakları bulunmaktadır. Bu illerden Antalya, Isparta, Burdur, Mersin, Adana, Osmaniye ve Hatay'ın idari alanlarının tamamı Akdeniz bölgesinde yer almaktadır. Kahramanmaraş ilimizin Merkez, Göksun, Andırın, Türkoğlu, Pazarcık ve Çağlayancerit ilçeleri Akdeniz bölgesinde kaldığı halde 4 ilçesi (Afşin, Elbistan, Ekinözü, Nurhak) Doğu Anadolu Bölgesinde kalmaktadır. Merkezleri ve idari alanlarının büyük bölümü Ege bölgesinde bulunan Muğla, Denizli ve Afyon illerinin; Orta Anadolu'daki Konya, Karaman, Niğde, Kayseri illerinin; Güneydoğu Anadolu bölgesindeki Gaziantep ilinin bazı ilçeleri Akdeniz bölgesinde yer almaktadır. Akdeniz Bölgesi idari bakımdan Adana ve Antalya bölümleri olmak üzere iki alt coğrafi bölgeye ayrıldığı unutulmamalıdır (Özçağlar, 2012).

Akdeniz bölgesi büyük ölçüde Toros Dağları ile işgal edilmiş durumdadır. Batı ve Orta Torosların tamamına yakınını, Güney doğu Torosların ise batı kesimi bu bölge içerisinde kalmaktadır. Aynı zamanda bu Toros dağ silsilesi kıyıya paralel olarak uzanmaktadır. Akdeniz bölgesindeki diğer önemli bir dağ sırası da İskenderun Körfezini doğudan kuşatan ve eskiden Gâvur veya Amanos Dağları olarak anılan Nur Dağları'dır. Kuzey-güney doğrultusunda uzanan bu dağ sırası aynı zamanda Antakya-Kahramanmaraş grabenini batıdan sınırlayan bir horst özelliği taşımaktadır (Özçağlar, 2012). Milli parklar, kendi içerisindeki hassas ve önemlilik durumuna göre alansal olarak belirli bir sınıflandırmaya tabi tutulmaktadır. Zonlama bölgeleri olarak da belirtilen bu alanların hangisinde ne tür (bilimsel, ekonomik ve turistik) bir faaliyete izin verileceği önceden belirlenmektedir.

Tablo 1. *Akdeniz bölgesinde ilan edilen milli parklar ve milli park ilan edilme tarihileri*

İL	NİTELİK	MİLLİ PARK	DURUMU
Adana	Milli Park	Aladağlar Milli Parkı	1995 yılında ilan edilen Aladağlar Milli Parkı, Akdeniz Bölgesi'nde, Niğde, Kayseri, Adana illeri sınırları içerisinde Aladağlar üzerinde yer almaktadır. Bu sebeple Akdeniz iklimi ve İç Anadolu'nun step iklimi arasında bir geçiş alanı oluşturmaktadır.
Antalya	Milli Park	Beydağları Sahil Milli Parkı	14.03.1972 yılında kurulmuştur. 31.165,88 ha. Büyüklüğündedir.
Antalya	Milli Park	Güllük Dağı (Termessos) Milli Parkı	3.11.1970 tarihinde Milli Park olarak ilan edilmiştir.

Antalya	Milli Park	Köprülü Kanyon Milli Parkı	12.12.1973 tarihinde ilan edilen Köprülü kanyon Milli Parkı 47.473 hektar alana sahiptir.
Antalya	Milli Park	Altınbeşik Mağarası Milli Parkı	31.08.1994 tarihinde 2873 sayılı Kanunun 3" üncü maddesi uyarınca, 1.156,00 hektarlık alan Altınbeşik Mağarası Milli Parkı olarak ilan edilmiştir
Isparta	Milli Park	Kovada Gölü Milli Parkı	03.11.1970 yılında Milli Park ilan edilmiştir
Isparta	Milli Park	Kızıldağ Milli Parkı	1969 yılında ilan edilen Kızıldağ Milli Parkı, 378 sayılı Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi ile sınırları 80200 hektar olarak revize edebilerek 27 Kasım 2018 Tarihli ve 30608 Sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir
Konya	Milli Park	Beyşehir Gölü Milli Parkı	1993 yılında milli park ilan edilmiştir.
Konya	Milli Park	Derebucak Çamlık Mağaraları Milli Parkı	Konya İli, Derebucak ilçesi içerisindeki 1147 hektarlık saha 07.06.2022 yılında Milli Park olarak ilan edilmiştir. Saha içerisinde 15 adet mağara bulunmaktadır.
Muğla	Milli Park	Saklıkent Milli Parkı	1.643 hektar alanda 06.06.1996 tarihinde Bakanlar Kurulu kararı ile Milli Park ilan edilmiş olup Antalya ve Muğla il sınırları içinde bulunan Eşen Çayı üzerinde ve çevresinde yer almaktadır.
Osmaniye	Milli Park	Karatepe-Aslantaş Milli Parkı	6831 sayılı Orman Kanunu' nun 25. Maddesine göre Ziraat Vekaleti' nin 29/08/1958 tarih ve 6685-19 sayılı muvafakatı ile Milli park olarak ilan edilmiştir.

Akdeniz Bölgesi Milli Parkları

Tablo 2. *Akdeniz Bölgesinde Yer Alan Milli Parklar Bitki Tür Sayısı ve Endemizm Oranı*

İL	NİTELİK	İSİM	FAMİLYA SAYISI	TAKSON SAYISI	ENDEMİK SAYISI	ENDEMİZM ORANI	Alan (ha)
Adana	Milli Park	Aladağlar Milli Parkı	95	1566	392	25%	54.524,00
Antalya	Milli Park	Beydağları Sahil Milli Parkı	-	-	-	-	31.165,88
Antalya	Milli Park	Güllük Dağı (Termessos) Milli Parkı	92	698	80	11,76%	6.702,00
Antalya	Milli Park	Köprülü Kanyon Milli Parkı	95	950	230	-	47.473,00

Antalya	Milli Park	Altınbeşik Mağarası Milli Parkı	85	605	69	11,40%	1.146,60
Isparta	Milli Park	Kovada Gölü Milli Parkı	73	350	43	-	6.534,00
Isparta	Milli Park	Kızıldağ Milli Parkı	84	786	122	15,50%	80.200,00
Konya	Milli Park	Beyşehir Gölü Milli Parkı	102	1587	-	19,50%	82.156,90
Konya	Milli Park	Derebucak Çamlık Mağaraları Milli Parkı	-	-	-	-	1.147,00
Muğla	Milli Park	Saklıkent Milli Parkı	-	-	-	-	1.643,00
Osmaniye	Milli Park	Karatepe-Aslantaş Milli Parkı	59	164	15	9,10%	4.346,84

Aladağlar Milli Parkı

Aladağlar Milli Parkı'nın Uzun Devreli Gelişim Planı (UDGP) çalışmalarına 1998'de başlanmış olup, Coğrafi olarak 35^0 03'53"-$35^0$26'03"Doğu Paraleli, $37^0$43'49"-$37^0$56'13" Kuzey Meridyeninde yer almaktadır ve Milli Park 54.524 ha'lık bir alanı kapsamaktadır. Büyüklüğü bakımından Türkiye'nin 3. Büyük milli parkı konumundadır. Alan, Kayseri-Adana-Niğde illerinin mülki sınırları içinde yer almakta; 31.358 ha'lık bölümü Kayseri ilinde, bunun yaklaşık 31.000 ha'lık (yaklaşık 2/3) kısmı ise Kayseri'nin Yahyalı ilçesi sınırları içinde kalmaktadır. Sınırların dâhilinde Doğa sit alanları ve köylerin geçim kaynağı tarım ve hayvancılıktan oluşan yerleşim alanları bulunmaktadır (Altunkasa vd., 2005). Kilimatik açıdan bakıldığında Bölge, yazları sıcak, kışları soğuk ve kar yağışlı karasal-dağlık iklim özellikleri göstermektedir. Yüksek günlük sıcaklık amplitüdü; geceleri göllerin donmasına, gündüzleri ise sıcaklığın ~30 °C'ye çıkmasına yol açmaktadır. Bu iklimsel rejim ve yüksek topoğrafya, üst kesimlerde kalıcı kar kütlelerinin varlığını sürdürmesine imkân tanır ve ekosistemlerin yapısını belirleyen başat bir etmendir. Vejetasyon bakımından zengin olan parkta orman formasyonunu başlıca *Pinus nigra* subsp. *pallasiana* (karaçam) ve *Pinus brutia* Ten. (Kızılçam) oluşturur; bu iki türün geçiş zonlarında karışık meşcereler gözlenir. Aladağlar'ın önemli bir bölümü ağaç sınırının üzerinde yer aldığından orman örtüsü özellikle Emli Vadisi ile Hacer Boğazı'nın alt kesimlerinde yoğunlaşır. Kayseri ili sınırlarındaki Hacer Ormanı yaklaşık 2.750 ha büyüklüğünde, çanak biçimli ve kireçtaşı ağırlıklı topraklara sahiptir; karaçamın ve kızılçamın yanı sıra, Abies; Mill. (Köknar), Cedrus (sedir), *Populus tremula* L. (titrek kavak) ve Juniperus L. (ardıç) sahiptir. Ayrıca *Styrax officinalis* L. (Ayıfındığı), *Quercus pubescens* Willd. (Tüylü Meşe), Pistacia L. (Menengiç) gibi Akdeniz maki taksonlarıda bulunmaktadır (Savran vd., 2002). Milli Park, İran-Turan ve Doğu Akdeniz floristik bölgelerinin kesiştiği bir yerdir. İran-Turan elementleri 418 takson

(%26,70) ile ilk sırada yer alırken, Akdeniz elementleri 296 takson (%18,89) ile ikinci sırada yer almıştır. Alanın özel lokalitelerinde hayat bulan az miktarda Avrupa-Sibirya elementleri 75 takson (%4,79) dördüncü sırada gelmektedir. Çok nadir birkaç Öksin element 13 takson olduğu ve çok bölgeli veya elementi bilinmeyen 764 takson ise %48,79 değere sahip olduğu belirtilmiştir (Tüfekçi vd., 2002). Aynı çalışmada 95 familya 1566 takson alanda yer aldığı bildirilmiş olup ilk takson bakımından alanda en fazla bulunan familyalar 196 takson Asteraceae, 162 takson ile Fabaceae, 129 takson ile Brassicacea,121 takson ile Lamiaceae, 99 takson ile Caryophyllaceae, 90 takson ile Poaceae, 66 takson ile Boraginaceae, 63 takson ile Liliaceae, 61 takson ile Apiaceae, 59 takson ile Scrophulariaceae alanda temsil edilmektedir. Tüm takson sayılarının 3/2'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Milli Park alanında toplam 392 endemik tür bulunmakta olduğu ve Endemizm oranının ise %25 olduğu tespit edilmiştir (Tüfekçi vd., 2002). Ayrıca bu endemik türlerin 26 taksonu sadece milli park alanına has endemikler olduğu*; Alyssum trapeziforme* Bornm.Ex Nyar, *Thlaspi rosulare* Boiss. & Bal., *Potentilla aladaghensis* Leblebici, *Delphinium nydeggeri* Hub.-Mor.*, Astragalus stridii* Kit Tan. *Alchemilla rivularis* Ponert, *Lamium garganicum* L. ssp. *pulchrum* R.Mill*, Lamium eriocephalum* Bentham.ssp.*eriocephalum*, *Centaurea chrysantha* Wagenits., *Verbascum adenocaulon* Boiss & Bal., *Veronica kotschyana*, *Veronica tauricola* Bornm., *Onosma cappadocicum* Siehe ex.H. *Vicia canescens* Lab.ssp.*leucomalla* (Bornm.) Davis., *Ebenus cappadocica* Hausskn. & Siehe., *Centaurea aladaghensis* Wagenits., *Cousinia cirsioides* Boiss. & Bal., *Bornmuellera glabrescens*, *Alyssum stylare*, *Viola jordanii* sensu Yurdakulol, *Sideritis phlomoides* Boiss. & Bal. *Dianthus goerki* Hartvig & Strid., *Potentilla pulvinaris* Fenzil., *Alyssum macropodum*. var. *Macropodum*, *Onosma papillosum*, *Veronica hispudula*.ssp. *oxsoides* olarak bildirilmiştir (Tüfekçi vd., 2002).

Jeomorfolojik ve hidrolojik açıdan önemli bir alan olan Aladağlar Milli Parkı, Niğde sınırlarındaki Demirkazık Tepesi (3.756 m) Orta Toroslar'ın ve ülkenin başlıca yükseltilerinden olup dağcılık ve yamaç paraşütü turizmi için çekim merkezidir. Kayseri sınırlarındaki Yedigöller mevkii yaklaşık 3.500 m yükseltide, yağış ve buzul erimeleriyle beslenen irili-ufaklı yedi gölden oluşur. Kapuzbaşı Şelaleleri (rakım ~730 m) Yedigöller kaynaklı kar-buzul sularıyla beslenir; yedi ayrı düşüşten en yükseği 86 m olup, yüksek debiyle "V" biçimli bir vadide akış gösterir. Acısu ve Hacer Ormanı gibi diğer odaklar rekreasyonel kullanım (kamp, günübirlik mola) potansiyeli taşır. İklim-topoğrafya etkileşimi, yüksek rakım ve kireçtaşı hâkimiyeti, zengin orman-alpin vejetasyon zonasyonu ile birlikte ele alındığında Aladağlar Milli Parkı; biyolojik çeşitlilik, peyzaj bütünlüğü ve kırsal rekreasyon olanakları açısından yüksek koruma ve sürdürülebilir kullanım önceliğine sahip bir dağ ekosistemi niteliğindedir.

Beydağları Sahil Milli Parkı

Akdeniz Bölgesi'nin bütün ekolojik şartlarına sahip olan Milli Park'ta, bitki örtüsü deniz kıyısında fıstık çamları ile başlar, yükseldikçe kızılçam, karaçam ve 1000 metrenin üstünde sedir ağaçları görülür. Milli Park sınırları içinde 1000'e yakın bitki türü ve bunların içinde de 21 endemik türün bulunuşu Milli Park'ın tür yönünden çeşitliliğini göstermektedir (Ekotaban 2025a). Milli Park içinde bulunan Tahtalı Dağı'ndaki kızılçam ormanları, Türkiye genelinde en büyük ve en iyi durumdaki alçak arazi kızılçam ormanı örneklerinden biri olması nedeniyle, uluslararası önem taşımaktadır. Daha yüksek kesimlerde kızılçam yerini sedir (*Cedrus libani*), karaçam (*Pinus nigra ssp. pallasiana*) ve lokal olarak da boylu ardıç (*Juniperus excelsa*), kokulu ardıç (*Juniperus foetidissima*), gürgen yapraklı kayacık (*Ostrya carpinifolia*) ve mazı meşesi (*Duercus infectoria*) topluluklarına bırakmaktadır (Ekotaban, 2025a). Beydağları sahil milli parkı alanı kapsamında yer alan phasalis antik kenti alanında yapılmış önemli 3 flora çalışması vardır. Bu flora çalışmaların ilki 2015 yılında yapılan çalışmadır. Bu çalışmaya göre 57 familyaya ait 233 takson tespit edilmiş özellikle bu 233 taksonun 30 taksonu endemiktir. Özellikle endemik taksonlardan 10 takson Olimpos-Beydağları Milli Parkı endemiğidir. Bu taksonlardan 8'i şu şöyledir: *Centaurea wagenitzii* Hub.-Mor. (adrasan düğmesi), *Glycyrhiza flavescens* Boiss. subsp. *antalyensis* Sümbül, Ö. Tufan, O. D. Düşen & Göktürk (Antalya meyanı), *Lathyrus belinensis* Maxted & Goyder (belen burçağı*), Lathyrus phaselitanus* Hub.-Mor. & Davis (Faselis burçağı), *Trigonella coerulescens* (M. Bieb.) Halácsy subsp. *kemerensis* Göktürk (kum çemenotu*), Phlomis chimerae* Boissieu (Türkmen çırası), *Stachys sericantha* P. H. Davis (dikenli çay) ve son olarak *Crocus wattiorum* (B. Mathew) B. Mathew (kaya çiğdemi) (Göktürk., 2015). Yapılan diğer çalışmada phasalis alanında 61 familyaya ait toplam 203 takson tespit edildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen bitkilerden Olimpos Beydağları sahil milli parkı endemiği olarak *Fritillaria asumaniae* R. Wallis, R. B. Wallis & N. Özhatay (Ters Lale) bildirilmiştir (Göktürk., 2016). Yapılan bir diğer çalışmaya göre toplam 63 familyaya ait 195 takson tespit edilmiş 195 taksonun 37 taksonu endemik statüdedir. Bu taksonların 4 tanesi olimpos Beydağları sahil milli parkına endemiktir. İsimleri ise *Ricotia davisiana* B. L. Burtt (Efe cavlağı), *Nepeta phyllochlamys* P. H. Davis (Kaya pisikotu), *Origanum solymicum* P. H. Davis (Kuz mercanı) ve *Globularia davisiana* L. (Has küreçiçeği) dir (Göktürk, 2017). Turizm baskısı nedeniyle koruma–kullanma dengesi yeniden tanımlanma ihtiyacı doğmuştur. 1972'de 68.800 ha olarak ilan edilen milli park, 1988'de Bakanlar Kurulu kararıyla 31.165 ha'a daraltılmış; 2005'te turizm yatırımları doğrultusunda ilave 794 ha'lık daraltma önerisi gündeme gelmiştir. Bu süreç, turizmin korunan alan üzerindeki baskısını açıkça göstermektedir (Ceylan ve Somuncu, 2017). Parkın doğal ve kültürel çekiciliği ile Kemer yöresine yönelen turizm talebi, faaliyetlerin park sınırlarında yoğunlaşmasına yol

açmaktadır. Antalya–Kemer–Kumluca D400 karayolunun alanı baştanbaşa kat ederek ikiye bölmesi, giriş-çıkışların denetimini güçleştirmektedir. Likya Yolu üzerindeki yürüyüşçüler, özellikle hassas noktalarda yoğun kullanım ve yangın riski yaratmaktadır (Ceylan ve Somuncu, 2017). Beydağları Sahil Milli Parkı 14.03.1972 yılında kurulmuştur. 31.165,88 ha büyüklüğündedir. Pamfilya ve Likya sahilleri arasında bulunan Milli parkın yaklaşık 100 km'yi bulan sahilinde Olimpos, Phaselis, İdyros antik şehirleri yer almaktadır. Milli park arazisinin %91,3 gibi büyük bir kısmı orman arazisidir. Parkın %5,3'lük alanı ise taşlık ve kayalıktır. Turizme konu olan araziler (384,6 ha) %1,2'lik bir oranı kaplamaktadır (Ceylan ve Somuncu, 2017).

Güllük Dağı (Termessos) Milli Parkı

Saha, Bakanlık Kararı ile 3.11.1970 tarihinde Milli Park olarak ilan edilmiştir. 6.702 hektar'dır (Ekotaban, 2025m). Güllük Dağı (Termessos) Milli Parkı, Akdeniz iklimi ve coğrafyasının bitki çeşitliliğini ve özelliklerini yansıtmaktadır. Alan Mecene Kanyonu doğu girişi kısmında 250 m'den başlayan ve Kocadağ-Eren Tepe'de 1663 m'ye kadar çıkan farklı yüksekliklere sahiptir. Bu farklı topografik ve jeolojik yapı içinde yüksek tepeler arasında vadiler, kanyonlar ve düzlükler ihtiva ettiğinden birbirlerinden farklı orman ekosistemi, yüksek dağ step ekosistemi, maki ekosistemi ile mevsimlik ve daimî akarsuların oluşturduğu sucul ekosistemleri de barındırmaktadır. (Alçıtepe, 1998; Ekotaban, 2025m). Farklı ekosistemlerle önemli flora ve fauna zenginliğine sahip olan Milli Park, Alageyiklerin son yabanıl popülasyonlarının yaşam alanı olması bakımından da oldukça önemlidir. Birçok endemik ve nesli tükenmeye yüz tutmuş bitki türünü barındıran Milli Parkta, literatür ve arazi çalışması sonucu tespit edilen bitki sayısı 102 familya ve 401 cinse ait 756 takson olarak belirlenmiştir. Tespit edilen 756 bitki taksonu arasından 102'si endemik olup endemizm oranı %13,49'dır. Bu bitkiler IUCN tehlike kategorisine göre 1'i CR (Kritik) sınıfında, 4'ü EN (Tehlikede), 8'i VU (Hassas), 20'si NT (Tehdide Yakın), 26'sı LC (Asgari Endişe) ve 17 takson ise "CD (Koruma Altında)" kategorisindedir (Alçıtepe, 1998).

Düzlerçamı YHGS ile doğal bir bütünlük oluşturan Milli Park, Alageyikler ile birlikte Yaban Keçileri ve Antalya Semenderi için de son derece önemli bir yaşam alanı olarak öne çıkmaktadır. Flora zenginliği ile birlikte 41 omurgasız taksonu, 2 balık taksonu, 5 iki yaşamlı taksonu, 20 sürüngen taksonu, 113 kuş taksonu ve 35 memeli taksonu ile Güllük Dağı (Termessos) Milli Parkı yaban hayatı açısından da zengindir. Omurgasız hayvanlardan tespit edilen türler arasında 14 tür endemiktir. Balıklardan 1 tür "VU" kategorisinde (*Capoeta antalyensis*-Siraz, Bıyıklı balık) yer almaktadır. Tespit edilen ikiyaşamlılar içerisinde *Lyciasalamandra antalyana* (Antalya semenderi) lokal endemik olup çok sınırlı bir yayılış alanına sahiptir. Sürüngenlerden IUCN

Kırmızı Listeye göre; 1 tür "VU" kategorisinde (*Testudo graeca* - Tosbağa) değerlendirilmektedir. Alanda tespit edilen 113 kuş türünden 2 tür "VU" kategorisinde (Falco naumanni - Küçük kerkenez, Streptopelia turtur - Üveyik), 1 takson "NT" kategorisinde (Anthus pratensis – Çayır incirkuşu) yer alırken bu türlerin 77 tanesi "yerli" durumundadır. Milli Parkta yaşadığı tespit edilen 35 memeli türünden ise IUCN Kırmızı Listeye göre; 1 tür "VU" kategorisinde (*Capra aegagrus* – Yaban keçisi) yer almaktadır. Bu sebeplerle Milli Park fauna bakımından birçok nesli tehdit altında olan türe ev sahipliği yapması bakımından son derece önemli bir alandır (Alçıtepe,1998). Milli Parkın en önemli jeolojik-jeomorfolojik kaynak değeri olan, Güllük Dağı ve Kocadağ arasında bulunan, kimyasal aşınma ve tektonik hareketler neticesinde meydana gelmiş Mecene Kanyonunun 500-600 m arasında değişen dik duvarları, Batı Torosların stratigrafik sıralanışını gösteren mükemmel bir örnektir. (Ekotaban 2025m).

Köprülü Kanyon Milli Parkı

12.12.1973 tarihinde ilan edilen Köprülü kanyon Milli Parkı 47.473 hektar alana sahiptir. Selge Antik Kenti, Büğrümköprü, Olukköprü, Köprüçay, Adam Kayalar, Tazı Kanyonu, Su Kaynakları, Servi Ormanları, Ekstrem Sedir ve Karaçam Ormanları ile eşsiz bir korunan alandır (Ekotaban 2025g). Akdeniz Bölgesi'nde Antalya İli'nin kuzeydoğusunda Bozburun Dağı'nın kısmen batı yamaçları ile doğu, kuzey ve güney eteklerinde; Kuzeyde 37° 32' 10" K- 31° 06' 53" D, güneyde 37° 09' 43" K- 31° 11' 30" D, doğuda 37° 16' 31" K ve 31° 14' 02" D, batıda 37° 17' 24" K ve 31° 00' 38" D, koordinatları arasında yer almaktadır. Milli Park; Köprüçay Havzası içinde Isparta İli Güney Doğusunda kalan Sarp Dağ Bölgesini de içine alacak şekilde Köprüçayı havzasının önemli kısımlarını kapsamaktadır. (Ekotaban 2025g; HGM Atlas, 2025). Alanda en az 574 bitki taksonunun bulunmakta olup ve bu taksonlardan en az 118 âdetinin endemiktir. Tespit edilen 118 endemik bitki taksonunun IUCN kategorilerine göre dağılımı incelendiğinde 58 tanesinin LC, 33 tanesinin VU, 23 tanesinin NT, 2 tanesinin CR kategorisinde ve 2 tanesinin ise EN kategorisinde kategorisinde yer almaktadır. Literatür çalışmalarına göre Köprülü Kanyon Milli Parkı'nda 142 tane makrofungus, 144 tane karayosunu, 216 liken taksonunun tespit edilmiştir. Alanda tıbbi amaçlı kullanılan 69, ekonomik önemi olan 23 adet bitki türünün belirlenmiştir. Alanda floristik açıdan nadir olan 29 bitkinin tespit edilmiştir. 6 familya'ya ait 8 taksonun hem ender hem de tehlike altındadır ve bu bitkilerden 5 tanesinin küresel ölçekte, *Acer hyrcanum* Fisch. & Mey. subsp. *sphaerocaryum* Yalt., *Cyclamen trochopteranthum* O.Schwarz, *Glycyrrhiza asymmetrica* Hub.-Mor., *Helichrysum chasmolycicum* P.H.Davis, *Muscari muscarimi* Medikus, 2 tanesinin bölgesel ölçekte, 2 taksonun *Origanum minutiflorum* O. Schwarz & P.H. Davis, *Phlomis grandiflora* H.S.Thomps. var. *grandiflora*, bir tanesi *Campanula lyrata*

Lam. subsp. *lyrata* ise ulusal ölçekte ender ve tehlike altındadır. CITES listesine yer alan 7 türe *Silene oligotricha, Gypsophila muralis*, *Echinops pannosus* rastlanılmaktadır (Ekotaban 2025g).

2003–2004 yılları arasında Köprülü Kanyon Milli Parkı (Antalya-Isparta) ve çevresinde yetişen endemik bitkileri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada 29 familyaya ait toplam 230 endemik bitki taksonu tespit edildiği, Karayosunları ve eğrelti bölümlerine ait herhangi bir endemik bulunamadığı, bulunan endemik bitkilerden 18 taksonun araştırma alanına özgü olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışma 44 endemik takson tehlike kategorisine dahil etmiş ve öncelikli olarak korunması gereken takson sayısı 21 olduğunu rapor etmiştir. Çalışmanın verdiği diğer bilgi ise Milli park alanının endemizim oranının %25'tir. Son yıllarda kayıt altına alındığı raporlanan *Gypsophila linearifolia*, *Silene flavescens*, *Ankyropetalum* spp. vb. taksonları yapılan bir çalışmada alanda tespit edilemediğide raporlamışlardır. *Helichrysum heywoodianum* P.H. Davis, *Lamium purpureum* L. var. aznavorii Gand. ex Aznov., *Stachys chasmosericea* Ayaşlıgil & P.H. Davis taksonları IUCN'e göre kritik, tehlikede olarak tespit edilen taksonlardan bazılarıdır (Özçelik, 2012). Köprülü Kanyon Milli Parkı, sahip olduğu el değmemiş doğal alanlar, zengin biyoçeşitlilik ve farklı ekosistemleriyle uluslararası öneme sahip bir Milli parktır. Ancak parkta ideal bir ekoturizm modelinin uygulanabilmesi, çok boyutlu ve birbirleriyle bağlantılı sorunların çözümünü gerektiği ve ekoturizm adı altında yapılan kontrolsüz faaliyetlerin, bölgenin doğal yapısına ve sosyo-kültürel dokusuna telafisi güç zararlar verebileceği yapılan çalışmada irdelenmiştir (Akıllı, 2005).

Altınbeşik Mağarası Milli Parkı

31.08.1994 tarihinde 2873 sayılı Kanunun 3'üncü maddesi uyarınca, 1.156,00 hektarlık alan Altınbeşik Mağarası Milli Parkı olarak ilan edilmiştir (Ekotaban, 2025a). Altınbeşik Mağarası Milli Parkı, Akdeniz Bölgesi'nde, Antalya ili, İbradı ve Akseki ilçeleri sınırları içerisinde yer almaktadır. Alan, ED-50 UTM Zone 36N koordinat sistemine göre "375078-380037" doğu boylamları ile "4098507-4104029" kuzey enlemleri arasında bulunmaktadır (HGM Atlas, 2025). Alanın büyüklüğü 1146,6 hektardır (Ekotaban, 2025a). Milli Park sınırları, kuzeyde İnönü Tepe (1127 m) den kuzeydoğuda Çuvallı Tepe (1164,7) ye, doğuda Karasay Tepeleri ve Yedipınarlar mevkine, güneyde Kale Tepe'ye uzanmakta, Manavgat Çayı ile Narlıca Deresi'nin birleştiği noktadan itibaren Narlıca Deresi ve Değirmen Deresini takip ederek İnönü Tepe ulaşmaktadır. (Ekotaban, 2025a). Alanda bulunan orman ekosistemleri çok kapalı olmadığı için orman içi açıklıklarında çok sayıda otsu tür de gelişmektedir. Bu habitatlarda *Ricotia sinuata*, *Saponaria pamphylica, Coronilla grandiflora*, *Bupleurum subuniflorum*, *Tordylium ketenoglui*, *Digitalis cariensis*, *Verbascum myriocarpum*, *Sideritis arguta* ve *Origanum saccatum* gibi çok sayıda endemik tür yayılış göstermektedir. (Ekotaban 2025a). Altınbeşik Mağarası Milli Par-

kı florasının araştırıldığı bir çalışma milli parkta 85 familya ve 337 cinse ait 605 takson bulunduğunu bildirmiştir (Çinbilgel ve Gökçeoğlu, 2010). Ayrıca bu taksonların 69'u endemik olduğu endemizm oranının ise %11,40 olduğu yapılan çalışmada bildirilmiştir. Başlıca taksonlar ise *Helichrysum chasmolycicum* P.H.Davis *Astragalus cedreticola* A.Duran IUCN'e göre Kritik tehlike kategorisinde bir takson olan *Kundmannia anatolica* Hub.- Mor., *Tordylium ketenoglui* H.Duman and A.Duran, Alkanna oreodoxa Hub.-Mor. Galium isauricum Ehrend. and Schönb.-Tem., Crocus asumaniae B.Mathew, Helichrysum chasmolycicum P.H.Davis & Heldr, Aristolochia lycica P.H.Davis and M.S. Khan alanda bulunmaktadır (Çinbilgel ve Gökçeoğlu, 2010).

Kovada Gölü Milli Parkı

Ülkemizde korunan alanlar listesinde yer alan, Kovada Gölü ve çevresi, 03.11.1970 yılında Milli Park ilan edilmiştir. Alanı milli park yapan özellikleri; yaban hayatı çeşitliliği, eşsiz flora zenginliği ve doğal kaynakların kusursuz bir peyzaj bütünlüğü içinde bir araya gelmesidir. Toplam alanı 6.534 hektar olan Milli Park alanının 790 hektarlık kısmı göl yüzeyidir (Ekotaban, 2025f). Kovada Gölü Milli Parkının yaz aylarının sıcaklık ortalamasına (Haziran, Temmuz, Ağustos) bakıldığında, Isparta ilinin 1929-2023 ölçüm periyodunda haziran ayı ortalaması 19,9 °C, temmuz ayı 23,5 °C, ağustos ayı 23,4 °C' ve Ayların toplam ortalaması ise 22,2 °C'dir (Çağlayan, 2025). Günübirlik Kullanım Alanından başlayan orta ve kolay zorlukta olan yürüyüş patikalarında; yürüyüş yapmanın yanı sıra sahanın flora ve faunasını tanıtıcı levhalar, manzara seyir noktaları, kuş gözlem kulesi ve ahşap iskeleler bulunmaktadır (Çağlayan, 2025). Milli park ziyaretçileri tarafından yürüyüş patikaları yoğun ilgi görmekte olup doğa ve fotoğraf severlerin her mevsimde ziyaret ettiği milli park manzara ve kuş fotoğrafı çekmek isteyenler için de seçilen bir alandır (Ekotaban, 2025f). Rekreasyon potansiyelini değerlendiren çalışma (Çağlayan,2025), %70 toplam rekreasyon potansiyeli puanı olarak belirlemişlerdir. Milli Park alanının büyük bölümü Eğirdir ilçesi, bir bölümü de Sütçüler ilçesi sınırları içinde kalmaktadır. Milli Park alanı içinde Kırıntı Köyü'nün tamamı, Yuvalı Köyü Bahçıvanlar Mahallesi, Alisarıncı ve Zamkadın mezraları, Akbelenli Köyü Denizaltı Mahallesi ve Karadiken Köyü Yenimahalle Mahallesi bulunmaktadır. (Ekotaban, 2025f).

Ursavaş ve Keçeli yaptıkları bir araştırmada Kovada Gölü Milli Parkı alanında Briyofit florasını çıkarmışlardır. Bu çalışma sonucunda 4 familyaya ait 4 genus ve bu genuslara ait 4 Marchantiophyta (ciğerotu) taksonu, ile 22 familyaya ait 51 genus ve bu genuslara ait 102 Bryophyta (karayosunu) taksonu bildirilmiştir (Ursavaş ve Keçeli, 2020). Literatür çalışmasında alanda geniş kapsamlı flora çalışmasına ulaşılamamıştır.

Kızıldağ Milli Parkı

Korunan Alanlar Listesinde Yer alan ve Adını "mavi sedir ormanı" olarak da bilinen Kızıldağ mevkiinden almış olup,1969 yılında ilan edilen Kızıldağ Milli Parkı, 378 sayılı Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi ile sınırları 80200 hektar olarak revize edebilerek 27 Kasım 2018 Tarihli ve 30608 Sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir (Ekotaban, 2025e). Alanın Milli Park ilan edilme nedenleri arasında; dağlık arazi yapısı, içerisinde karaçam, sedir, göknar, ardıç ve meşe türleri bulunan tabii orman alanları, zengin bitki örtüsü, geleneksel yaylacılık faaliyetleri ve zengin peyzaj kaynak değerleri sayılabilmektedir. Milli Park içerisinde bulunan sedir ormanlarının bulunduğu alan, dünyanın oksijen değerleri açısından en zengin bölgelerinden biri olma özelliğini de taşımaktadır. (Ekotaban, 2025e).

Kızıldağ Milli Parkı; 1900-2400 m. Yükseltileri arasında eşsiz göl-orman-dağ peyzajını, sucul, karasal ekosistemleri, endemik flora ve önemli fauna türlerini barındırması, ender jeomorfolojik özellikleri ve rekreasyon değeri ile ziyaretçilere alternatif turizm imkânları sunmaktadır. (Ekotaban, 2025e). Dedegöl Dağının kuzeydoğusunda bulunan 15 km'den uzun olduğu tahmin edilen ve Türkiye'nin en uzun mağarası olarak bilinen Pınargözü Mağarası ve buradan çıkan Çay Dere akarsuyu, adalarda bulunan Kubadabad Sarayı, Kız Kulesi ve Kilise Adası milli parkın tabii ve kültürel kaynak değerleri arasındadır. (Ekotaban, 2025e). Mutlu ve Erik'in 1993-1996 yapmış olduğu floristik çalışma kapsamında Kızıldağ ve çevresinde 770 tür, 371 cins ve 84 familyaya ait 786 takson olarak bildirilmiş olup 122 takson endemiktir. Çalışma alanın endemizm oranını %15,5'tir. En büyük 3 familya 89 tür ile Asteraceae, 65 tür ile Fabaceae ve 62 tür ile Poaceae'dir. Alanda doğal olarak yayılış gösteren en büyük genuslar 13'er tür ile Ranunculus L., ve Allium L. ve 12 tür ile Veronica L. genuslarıdır (Mutlu ve Erik, 2003). Yapılan bir tez çalışmasında 29 familya ve 66 cinse ait 156 takson tanımlanmıştır. Tez çalışmasının bulguları kapsamında, *Seligeria donniana* (Sm.) Müll.Hal. Türkiye'den ilk defa kaydı verilmiştir. Ayrıca, *Crossidium crassinerve* (De Not.) Jur. ve endemik bir tür olan *Cinclidotus vardaranus* Erdağ & Kürschner Türkiye'den ikinci kez rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu tez çalışmasında; Plagiomnium *cuspidatum* (Hedw.) T.J.Kop., *Pseudoleskea patens* (Lindb.) Kindb., *Isothecium holtii* Kindb. ve *Racomitrium canescens* (Hedw.) Brid. gibi türler Türkiye'nin kuzeyinden birçok kez kaydı verilmiştir. Ancak bu çalışma güneyin den ilk kez bildirmektedir (Ursavaş, 2011).

Beyşehir Gölü Milli Parkı

Beyşehir Gölü Milli Parkı İç Anadolu Bölgesi Konya ili sınırları içindedir. 1993 yılında milli park ilan edilmiştir. Yüz ölçümü 82.156,9 hektardır. Beyşehir Gölü yüz ölçümü bakımından Van ve Tuz Gölünden sonra üçüncü

büyük gölümüz olmakla birlikte, tatlı su göllerimiz içinde en büyük olanıdır (Ekotaban, 2025b). Yüzde Sekseni Beyşehir gölü Milli parkının içerisinde yer alan Beyşehir gölünün yüzde 20'lik bir kısmı da Kızıldağ Milli Parkı ile ilişkili olup bu nedenle sahip olduğu bitki örtüsü yaban hayatı ve coğrafi özellikleri gibi avantajlarından dolayı turizm ve floristik bakımdan önemli bir potansiyele sahiptir (Karaman vd., 2023). Ülkemizin en büyük tatlı su gölü olması nedeniyle bölge eskiden beri daima bir cazibe merkezi olmuş, ilk çağlardan itibaren çeşitli uygarlıklara ev sahipliği yapmıştır. Geçmiş dönemlerde ve günümüzde insanlar ekonomik kazanç ve yerleşim bakımından göl çevresi ve göl içerisindeki bazı adalarda hayatlarını devam ettirmiş ve ettirmektedirler (Ekotaban, 2025b; Karaman vd., 2023). Doğu kıyıları boyunca uzanan ve üç bin metreye yaklaşan dorukları ile Dedegöl Dağları, batıdan bakıldığında göle ayrı bir güzellik vermektedir. Göl sularının turkuaz mavisi olması, içinin adalarla, çevresinin ise dağlarla çevrilmiş olması, Beyşehir Gölünü ülkemizin en güzel göllerinden biri haline getirmektedir. Gölde tatlı su levreği, sazan, sarıbalık ve çiçek balığı yaşamaktadır. Adalarda ve sığ kıyılarda pelikan, dalgıç, balıkçıl ve yaban ördekleri kuluçka yapmakta, göçler sırasında çeşitli türden su kuşları sürüler halinde göle uğramaktadır (Ekotaban, 2025b). Milli Park sınırları içinde 85 familya, 305 cins, 545 tür, 140 alt tür ve 54 varyete yer almaktadır. Milli Park alanı içinde bulunan 560 taksonun 88'i endemiktir. Lübnan sediri, Adi ardıç, Katran ardıcı, Göknar, Karaçam, Kermes meşesi, Dişbudak, Ceviz, Karadut, Erkek eğreltiotu, Dağ lalesi, Haşhaş, Boyacı kökü, Adaçayı, Kardelen, Sıklamen ve Sarı kokulu milli parkta ve yakın çevresinde yayılış gösteren bazı önemli bitki türleri olduğu bakanlığın dijital erişiminde bildirilmiştir (Ekotaban, 2025b). Ayrıca Floristik açıdan dahilindeki adınıda aldığı göl üzerinde öbekler gruplar halinde dünyaca ünlü nilüfer bahçelerini barındırır (Karaman vd., 2023). Özkan'nın Beyşehir gölü havzasında *Pinus nigra* Arnold yayılışını incelemiş, traki-andezitlerden kaçındığı, arazi yüzünün engebeli olmadığı düz yerlerde yayılışının daha fazla olduğunu tespit etmiştir (Özkan, 2009). Tugay ve ark. yapmış olduğu Konya (Beyşehir/Kurucaova-Gölyaka) ve Isparta (Yenişarbademli) arasında kalan bölgenin florası çalışması gibi çalışmalar olsa da sadece milli parkın özelinde bir flora çalışması bilgisine literatürde sadece bakanlığı dijital servisinde karşılaşılmıştır.

Derebucak Çamlık Mağaraları Milli Parkı

Konya İli, Derebucak ilçesi içerisindeki 1147 hektarlık saha 07.06.2022 yılında Derebucak Çamlık Mağaraları Milli Parkı olarak ilan edilmiştir. Saha içerisinde 15 adet mağara bulunmaktadır (Resmî Gazete, 2022). Sahadaki flora listesi ekosistem ve vejetasyon kısmında olan bitki türleridir. Ardıç, Sedir, Göknar, Meşe, Karaçam, Ahlat gibi ağaç türleri bu sahada doğal olarak yetişmektedir. Sahada bulunan endemik, nadir ve tehlike altındaki türler ise; Çöpmalı (*Ranunculus demissus*), Kaya Dağarcığı (*Noccaea camlikensis*), Kıyak Seyyahotu (*Bornmuellera kiyakii*), Dağ Dolaması (*Draba* brunifolia), Kaba

Boynuzotu (*Cerastium macranthum*), Cıbıl Geven (*Astragalus gymnolobus*), Üç Boğadikeni (*Eryngium trisectum*) Kör Kenger (*Cirsium sintenisii*), Öküz Kazankulpu (*Cirsium libanoticum*), Ilgaz Sarıbaşı (*Centaurea paphlagonica*), Melez Sarıbaş (*Centaurea kizildaghensis*), Dumanlı Gelin (Rindera dumanii), Sığır Kuyruğu (*Verbascum adenocarpum*), Paşaçayı (*Sideritis ozturkii*), Ertuğrul Soğanı (*Allium ertugrulii*), Ana Müşkürüm (*Muscari anatolicum*) olarak bakanlığın dijital servisinde geçmektedir (Ekotaban, 2025c). Tüm bunların dışında Milli park alanına yakın bölgelerde yapılmış orman dışı ürünlerin kullanımı ile ilgili bir çalışmada Bölgenin tür çeşitliliğinin yüksek olması sebebiyle bölge halkının bu çeşitliliği ekonomik katkı bakımından değerlendirmeye yönelmiştir (Özcan, 2024).

Saklıkent Milli Parkı

1.643 hektar alanda 06.06.1996 tarihinde Bakanlar Kurulu kararı ile Milli Park ilan edilmiş olup Antalya ve Muğla il sınırları içinde bulunan Eşen Çayı üzerinde ve çevresinde yer almaktadır (Ekotaban 2025h). Turizm destinasyonları arasında yer alan Saklıkent Milli Parkı ülkemizin ulusal ve uluslararası turizmine katkısı açısından önemli ziyaret merkezlerinden biridir (Ekotaban 2025h). Saklıkent Milli Parkı barındırdığı doğal kaynak değerleri ile kesin korunacak hassas alan ilan edilmiş olup, ana kaynak değerini, adını aldığı Saklıkent Kanyonu oluşturmaktadır. Eşen Çayının bir kolu üzerindeki kanyon jeomorfolojik olarak ilginç özellikler sergilemektedir (Ekotaban, 2025h). Milli parkın alt seviyelerinde kızılçam toplulukları görülürken daha yukarılarda karaçam ve sedir toplulukları görülmektedir. Dumanlıdağ çevresinde anıt ağaç niteliğinde sedirler bulunmaktadır. Aktar Yaylasında ise endemik geofitler ve siklamenler bulunmaktadır (Ekotaban, 2025h). Türkiye'deki Milli parkların Briyofit zenginliği ile ilgili yapılan bir çalışmada Saklıkent milli parkı için briyofit florasını konu alan bir çalışma yapılmadığı bildirilmiştir (Sarıoğlu vd., 2017) ve takip eden yıllarda da yapılan bir çalışmaya yapılan literatür incelemesinde ulaşılamamıştır. Sadece Milli Park alanını kapsayan kapsamlı bir flora çalışmasına ulaşılamamış olup sahanın yakınlarında Akçay vadisinin yukarı çığırının (Esençay-Yörükoğlu arası) bitki örtüsü doğal ortam ve insan ilişkileri üzerine bir çalışma bulunmaktadır (Berberoğlu, 2017). Alanın kapsamlı bir flora çalışmasına literatürde ulaşılamamıştır.

Karatepe-Aslantaş Milli Parkı

6831 sayılı Orman Kanunu' nun 25. Maddesine göre Ziraat Vekaleti' nin 29/08/1958 tarih ve 6685-19 sayılı muvafakatı ile Milli park olarak ilan edilmiştir. Koruma-Kullanma dengesinin tesisi ile gelecek nesillere aktarılabilmesi amacıyla arazi kullanım kararlarının alındığı Uzun Devreli Gelişme Planı 20/08/2021 tarihinde Bakanlığımızca onaylanarak yürürlüğe girmiştir. Büyüklüğü 4346,84 ha Alanı kapsar (Ekotaban, 2025d). Torosların eteği

ile Çukurova'nın düzlükleri arasındaki hafif engebeli alan üzerinde yer alan Karatepe-Aslantaş Milli Parkı, Akdeniz bölgesinde Osmaniye ili Kadirli ve Düziçi ilçeleri hudutları dahilinde yer almaktadır. Konum itibarıyla Kadirli ilçesinin doğusunda, Düziçi İlçesinin batısındadır. Milli Park içinde Kızyusuflu Köyüne bağlı Cennetler Mahallesi, Nacar Mahallesi ile Çolaklar (Icikli) Mahallesi; Karatepe Köyüne bağlı Çakıcılar, Hasancıklı ile Sağlamerler (Çürükler) Mahalleleri; Çerçioğlu Köyüne bağlı Yeşiller ve Pınarözü Mahalleleri yer almaktadır (Ekotaban, 2025d). Karatepe-Aslantaş Milli parkı florası, Amanos Dağları ve Doğu Toroslar ile ilişkili coğrafi konumu nedeniyle bu iki bölgenin mediteran kuşağı ile benzerlik taşımaktadır. 50 -630 m yükseltiler arasında topoğrafik yapı gösteren alan, alçak mediteran kuşak özellikleri sergilemektedir. Bu kuşakta kserofitik çalı ve orman toplulukları yayılmıştır. Alanda, ilişkili dağ kütlelerinde bulunan montan kuşak formasyonları görülmemektedir. Alanın potansiyel doğal bitki örtüsü herdemyeşil meşe ormanları formasyonudur. Aktüel bitki toplulukları bu potansiyeli yansıtmaktadır (Ekotaban, 2025d). Oturanç'ın yapmış olduğu çalışmada Karatepe-Aslantaş Milli Parkı alanında kızılçam ormanları meşe türleri, kserofitik çalı ve orman toplulukları olduğu Aynı zamanda düzenli maki örtüsü bakımından önemli bir konuma sahip olduğu belirtilmiştir (Oturanç, 2025). Bununla birlikte Milli park alanını kapsayan bir flora çalışmasında 59 familyaya ait 139 genus, olmak üzere toplam 164 takson (135 tür, 23 alttür ve 6 varyete) tespit edilmiş bu 164 taksonun 15'inin endemik olduğu bildirilmiştir (Tel vd., 2019). Milli park alanının Endemizm oranı %9,1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada takson sayısı bakımından en büyük familyaların başında 26 takson ile Fabaceae familyasının geldiği ve 13'er takson ile Asteraceae ve Lamiaceae, 7'şer takson ile Brassicaceae ve Rosaceae familyalarının takip ettiği bildirilmiştir. Araştırma alanında takson sayısı bakımından en büyük genusların 3 er takson ile Securigera DC., Centaurea L., Quercus L. ve Salvia L. olarak tespit etmişlerdir (Tel vd., 2019).

Tartışma

Yumurtalık Lagünü Tabiatı Koruma Alanı-Ramsar Alanı 2005 yılında uluslararası önem haiz sulak alan olarak Ramsar Alanı, 2009 yılında Milli Park ilan edilmiş, 2023 yılında Danıştay İadri Dava Daireleri Kurulunun 27.04.2023 tarih ve E:2022/1958, K:2023/876 sayılı kararı ile Yumurtalık Lagünü Tabiatı Koruma Alanı olarak değiştirilmiştir. Alan Adana ili Yumurtalık ilçesi mülki sınırlarında kalmaktadır. Alanın Güneybatısında küçük bir bölüm Karataş ilçesi mülki sınırlarında kalmaktadır. Tabiat koruma alanına dönüştürüldüğü için çalışmaya dahil edilmemiştir. Literatürde Floristik özelliği bakımından 11 milli parkın sadece 8'i için floristik açıdan veriler elde edilebilmiştir. Akdeniz bölgesi Türkiye'deki tüm milli parkların 11'ini barındırmakta ve Tüm milli parkların yüzölçümü bakımından %38,54 ünü kapsamakta olup önemli bir yere sahiptir.

Tablo 3. *Akdeniz Bölgesindeki milli parkların Alansa Yüzölçümü bakımından büyüklükleri*

İl	Nitelik	Milli Park İsmi	Alan Büyüklüğü (ha)	Yaklaşık Alansal Değer (%)
Adana	Milli Park	Aladağlar Milli Parkı	54.524,00	6,62%
Antalya	Milli Park	Beydağları Sahil Milli Parkı	31.165,88	3,78%
Antalya	Milli Park	Güllük Dağı (Termessos) Milli Parkı	6.702,00	0,81%
Antalya	Milli Park	Köprülü Kanyon Milli Parkı	47.473,00	5,77%
Antalya	Milli Park	Altınbeşik Mağarası Milli Parkı	1.146,60	0,13%
Isparta	Milli Park	Kovada Gölü Milli Parkı	6.534,00	0,79%
Isparta	Milli Park	Kızıldağ Milli Parkı	80.200,00	9,75%
Konya	Milli Park	Beyşehir Gölü Milli Parkı	82.156,90	9,98%
Konya	Milli Park	Derebucak Çamlık Mağaraları Milli Parkı	1.147,00	0,13%
Muğla	Milli Park	Saklıkent Milli Parkı	1.643,00	0,19%
Osmaniye	Milli Park	Karatepe-Aslantaş Milli Parkı	4.346,84	0,52%
Türkiye Geneli Millî Parklar Sayısı		50	822.532	100%
Akdeniz Bölgesi Milli Park Sayısıı		11	317.039,22	38,54%

2002 sonrası dönemde Türkiye'de doğa koruma politikalarının neoliberal yaklaşımlar doğrultusunda biçimlendiği görülmektedir. Bu bağlamda, korunan alanların sayıca artışı çoğu zaman niteliksel gerilemeyi gizleyen bir unsur haline gelmiştir. Serter'nın 2002 Sonrası Milli Parklar Kanunu Kapsamında İlan Edilen Doğa Koruma Alanlarına Eleştirel Bir Bakış çalışmasında doğa koruma politikaları sadece ekolojik bir mesele değil, aynı zamanda siyasal tercihlerle şekillenen bir süreç olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, koruma alanlarının ilanı kadar, bu alanların gerçekten koruma işlevi görüp görmediğini sorgulamayı da zorunlu kılmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular da Akdeniz Bölgesinde bulunan Milli Parkların alansal olarak Türkiye'de bulunan milli parkların %40'ını oluşturduğu ancak niteliksel durumları ile ilgili kapsamlı çalışmalara ulaşılamaması sebebi ile kapsamlı çalışmaların arttırılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Milli Parkların büyük çoğunluğunun kapsamlı flora çalışmalarının yapılmasının ve Milli Parklar Biyolojik çeşitlilik Envanterinin çıkarılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sonuç

Türkiye genelinde Milli Park statüsünde 50 doğal alan bulunmaktadır. Çalışma kapsamında yer alan Akdeniz Bölgesi idari sınırlarında yer alan toplam 11 Milli park bulunmaktadır. Milli Parkların tamamı belli kritere bağlı olarak ziyaret edilebilecek turizm destinasyonları içermektedir. Aynı zamanda sınırları dâhilinde yerleşim alanları ve doğal sit alanları bulunmaktadır. Yerleşim yerlerinde yaşayan yöre halkının geçim kaynağı olan tarım ve hayvancılık kapsamında yayla mera alanlarının kullanıma açık olduğu literatürde yapılmış bazı çalışmalar tarafından ifade edilmiştir. Aynı zamanda alanların izin verilen turizm faaliyetleri (Treaking-Dağcılık sporları ve Rafting gibi) sebebiyle insan kaynaklı yangın riski altındadır. Milli Parkların neredeyse tamamı floristik açıdan çok önemli değerlere sahiptir ve mutlaka koruma durumlarının devam etmesi gerekmektedir. Turizm faaliyetleri bakımından ise durumların tekrar değerlendirmelerinin yapılıp personel sayısının arttırılması yangın, kaçak yapılaşma gibi durumlar açısından tehdit ve risklere önlem alınması gerekmektedir. Milli parkların Floristik öneminden bahsetmek gerekirse alanların tamamı endemizm bakımından değerli olup stok alanlardır. Ancak milli parkların potansiyelinin ve flora ve fauna bakamından değerlerinin ortaya çıkarılması için ve bitki örtüsü bakımından değerinin vurgulanması için flora ve fauna, Bitki örtüsü çalışmamalarının yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Akıllı, H. (2005). Ekoturizm: Köprülü Kanyon Milli Parkı Örneği. Korunan Doğal Alanlar Sempozyumu, 8-10 Eylül 2005, SDÜ, Isparta.

Alçıtepe, E. (1998). Termessos Milli Parkı (Antalya) Florası Üzerinde Bir Araştırma (Master's Thesis, Akdeniz Üniversitesi).

Altunkasa, F., Uslu, C., Alphan, H., İzcankurtaran, Y., & Salıcı, A. Ç. Korunan Alanların Planlanmasında Karşılaşılan Sorunlar: Aladağlar Milli Parkı Örneği.

Atalay, İ. (1987). Sedir (Cedrus Libani A. Rich.) Ormanlarının Yayılış Gösterdiği Alanlar Ve Yakın Çevresinin Ekolojik Özellikleri İle Sedir Tohum Transfer Rejyonlaması. Tarım, Orman Ve Köyişleri Bakanlığı Orman Genel Müdürlüğü Yayını, Genel No: 663 Seri No: 61 Ankara.

Berberoğlu, E. (2017). Akçay Vadisinin Yukarı Çığırının (Esençay-Yörükoğlu Arası) Bitki Örtüsü Doğal Ortam Ve İnsan İlişkileri.

Ceylan, A. G. S., & Somuncu, M. (2017). Beydağları Sahil Milli Parkı'nın Koruma Kullanma Bakımından Durumu Ve Sürdürülebilir Gelişimi Üzerine Bir Değerlendirme. Proceedıngs Book, 51.

Çağlayan, M. N. (2025). Kovada Gölü Milli Parkı'nın Rekreasyon Potansiyelinin Belirlenmesi. Turkish Journal Of Forestry, 26(1), 77-86. Https://Doi.Org/10.18182/Tjf.1501535

Çetin, M., (2001). Kovada Çayı Arboretumu (Eğirdir-Isparta) Florası (Yüksek Lisans Tezi) S.D.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.

Çinbilgel, İ., & Gökçeoğlu, M. (2010). Altınbeşik Mağarası Milli Parkı'nın Florası İbradı-Akseki/Antalya. Biological Diversity And Conservation, 3(3), 85-110.

Demirelma, H., & Ertuğrul, K. (2009). Derebucak (Konya), İbradı-Cevizli (Antalya) Arasında Kalan Bölgenin Endemik Bitkileri Ve Tehlike Kategorileri. Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi, 2(34), 137-148.

Göktürk, R. S. (2015). Phaselis Antik Kenti Florası I. Journal Of Interdisciplinary Mediterranean Studies, 1.

Göktürk, R. S. (2016). Phaselis Antik Kenti Florası Iı. Journal Of Interdisciplinary Mediterranean Studies, 2.

Göktürk, R. S. (2016). Phaselis Antik Kenti Florası Iıı.

Karaman, A., Arslan, M., & Şalvarcı, S. (2023). Beyşehir Gölü Ve Turizm Potansiyeli. Türkıye'de Göl Turızmı Potansıyelı-Gezı Rehberı-I, 21.

Küçüködük, M. (1987). Beyşehir Gölü'nün Flora Ve Vejetasyonunun İncelenmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji A.B.D. Doktora Tezi, Konya 123 S.

Mutlu, B., & Erik, S. (2003). Flora Of Kızıldağ Mountain (Isparta) And Environs. Turkish Journal Of Botany, 27(6), 463-493.

Oturanç, S. Y. (2025). Bitki Örtüsü İndeksleri Kullanılarak Bitki Örtüsü Yoğunluklarının Araştırılması: Karatepe-Aslantaş Milli Parkı Örneği. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 28(1), 129-137. Https://Doi.Org/10.17780/Ksujes.1521564

Özcan, F. 2024. Odun Dışı Orman Ürünlerinin Çamlık (Derebucak) Ekonomisine Katkısı, Uluslararası Sosyal Bilimler, Ekonomi Ve Finans Kongresi.

Özçağlar, A., (2012). Akdeniz Bölgesi, Ankara. Https://Geography.Humanity.Ankara.Edu.Tr/Wp-Content/Uploads/Sites/277/2015/08/Adana-B%C3%96lges%C4%B0-1.Pdf S. Eriş. Tar.: 02.10.2025.

Özçelik, H. (2012). The Endemic Plant Taxa Of The Köprülü Kanyon National Park And İts Surroundings (Antalya-Isparta). Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 16(3), 3094-3111.

Özçelik, H. (2018). Flora İnventory Of Köprülü Kanyon National Park (Antalya-Isparta). Turkish Journal Of Forestry, 19(1), 40-50.

Özdemir, F.Y. (2004). Beyşehir Gölü Sulak Alanlarının Ekolojik Yerleşim Planlaması Açısından İncelenmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Şehir Ve Bölge Planlama Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Konya. 233 S.

Özkan, K. (2009). Beyşehir Gölü Havzası'nda Anadolu Karaçamının (Pinus Nigra Arnold) Yayılışı İle Fizyografik Yetişme Ortamı Faktörleri Arasındaki İlişkiler. Turkish Journal Of Forestry, 5(2), 30-47. Https://Doi.Org/10.18182/Tjf.65920

Resmî Gazete. (2022, 6 7). Cumhurbaşkanı Kararı. 31859 Sayılı Resmi Gazete - 5710 Karar Sayısı. Ankara.

Sarıoğlu, S., Işın, Z., Ursavaş, S., & Keçeli, T. (2017). Türkiye'deki Milli Parkların Briyofit Zenginliği Açısından İrdelenmesi. Anatolian Bryology, 3(2), 103-115.

Tel, A. Z., Ortaç, İ., & İlçim, A. (2019). Karatepe-Aslantaş Milli Parkı Ve Bazı Doğal/Kültürel Koruma Alanları Üzerine Floristik Bir Araştırma (Osmaniye, Türkiye). Commagene Journal Of Biology, 3(2), 103-109.

Tugay, O., Bağcı, İ., & Ulukuş, D. (2024). Konya (Beyşehir/Kurucaova-Gölyaka) Ve Isparta (Yenişarbademli) Arasında Kalan Bölgenin Florası. Turkish Journal Of Biodiversity, 7(2), 95-130.

Tüfekçi, Sedat; Savran, Ahmet; Bağcı, Yavuz; Özkurt, Nurten. (2002). Aladağlar Milli Parkının Florası (Cilt 173.5; 174; 175).Mersin, Tarsus, Türkiye: Doğu Akdeniz Ormancılık Araştırma Enstitüsü, Orman Bakanlığı.

Ursavaş, S. (2011). Kızıldağ (Isparta) Milli Parkı Karayosunu (Musci) Florası (Doctoral Dissertation, Ankara Universitesi (Turkey)).

Ursavaş, S., & Keçeli, T. (2020). Kovada Gölü Milli Parkı (Isparta) Briyofit Florası. Anatolian Bryology, 6(1), 41-54. Https://Doi.Org/10.26672/Anatolianbryology.701655

Ünaldı Eser, Ü. (1999). Eğirdir Gölü – Beyşehir Gölü Arasındaki Alanda Bitki– İklim İlişkileri. Dumlupınar University Environmental Protection And Mnagement Research Center 1. International Symposium On Protection Of Natural

Enviroment& Ehrami Karaçam (Pinus Nigra Arnold. Ssp. Pallasiana (Lamb.) Holmboe Var. Pyramidata (Acat) Yaltırık, 23 –25 Th September Kütahya. Sh. 918-928.

Harita Genel Müdürlüğü Atlas Uygulaması, 2025 https://atlas.harita.gov.tr/ S.Eriş.Tarihi: 20.10.2025

Ekotaban 2025a Altınbeşik Mağarası Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/1685 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025b Beyşehir Gölü Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/2957 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025c Derebucak Çamlık Mağaraları Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/128 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025d Karatepe - Aslantaş Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/28 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025e Kızıldağ Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/69 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025f Kovada Gölü Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/65 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025g Köprülü Kanyon Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/1703 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025h Saklıkent Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/49 S. Eriş. Tar. 02.11.2025

Ekotaban 2025m Güllük Dağı (Termessos) Milli Parkı https://ekotaban.tarimorman.gov.tr/alan/1657 S. Eriş. Tar. 02.11.2025