

insac

**X. INTERNATIONAL SCIENCE AND ACADEMIC CONGRESS
INSAC 2025 9-11 EKİM 2025 | KEPEZ, ÇANAKKALE | YÜZ
YÜZE VE ÇEVİRİMİÇİ**

**ANA TEMA: 🌐 "BELİRSİZLİKLER ÇAĞINDA BİLİM: GEZEĞEN,
İNSAN VE GELECEK"**

X. International Research Congress on Health and Life Sciences (INSAC-IRHES 2025)

BİLDİRİLER KİTABI-PROCEEDING BOOK



insoc

**X. INTERNATIONAL SCIENCE AND ACADEMIC CONGRESS (INSAC-2025)
9-11 EKİM 2025 | KEPEZ, ÇANAKKALE |
YÜZ YÜZE VE ÇEVİRİMİÇİ
ANA TEMA: "BELİRSİZLİKLER
ÇAĞINDA BİLİM: GEZEĞEN, İNSAN VE
GELECEK"**

X. International Research Congress on Health and Life Sciences (INSAC-IRHES 2025)

X. International Research Congress on Health and Life Sciences (INSAC-IRHES 2025), 9-11 Ekim 2025 tarihlerinde Kepez/Çanakkale'de gerçekleştirilmiş; kongrenin sağlık ve yaşam bilimleri bileşeni, temel biyolojik mekanizmaların aydınlatılmasından klinik ve toplum sağlığı uygulamalarına uzanan güçlü bir araştırma yelpazesi sunmuştur. Bu ciltte yer alan bildiriler; tanısal görüntüleme ve biyogösterge geliştirme, biyomalzemeler ve doku mühendisliği, farmakoloji ve farmakokinetik modelleme, epidemiyoloji ve halk sağlığı, veteriner bilimleri ve zoonotik hastalıklar, mikrobiyoloji-immünoloji, biyoinformatik ve çok-omik veri analizi, yapay zekâ destekli karar sistemleri, tıbbi cihaz tasarımı ve sensör teknolojileri gibi eksenlerde derinleşmektedir. Çalışmalar, deneysel tasarımın açıklığı, örneklem ve ölçüm süreçlerinin doğrulanabilirliği, istatistiksel geçerlilik ve klinik/çevresel uygulanabilirlik ölçütleri gözetilerek editöryal incelemeden geçirilmiştir.

INSAC-IRHES 2025'in gerçekleştirilmesine katkı sunan Bilim ve Düzenleme Kurulları üyelerine, hakemlere, oturum başkanlarına, teknik ekibe ve paydaş kurumlara teşekkür ederiz. Ev sahipliği ve lojistik destekleri için Çanakkale Kepez Belediyesi, Çanakkale Kepez Kent Konseyi ve ÇEBSADER'e minnettarız.



X. International Research Congress on Health and Life Sciences (INSAC-IRHES 2025), Elinizdeki Bildiriler Kitabı, söz konusu oturumlarda sunulan ve çift-kör hakemlikten geçen çalışmaların kalıcı akademik kayıdır. Bu kitabın, klinik karar verme süreçlerine kanıt sağlamanın yanı sıra, biyomedikal araştırmaların yeniden üretilebilirlik ve ölçeklenebilirlik çıtasını yükseltmeye katkı sunmasını bekliyoruz. Emeği geçen araştırmacılara, hakemlere ve teknik ekibe teşekkür ederiz.



X. INTERNATIONAL RESEARCHES CONGRESS ON HEALTH AND LIFE SCIENCES (INSAC-IRHES 2025)

Yüzyüze ve Çevrimiçi



09-11 Ekim 2025 10.00-16.00 Merkez/Çanakkale
Bildiri gönderimi son tarih: 4 Ekim 2025

insackongre@gmail.com

insackongre.org

X. International Research Congress on Health and Life
Sciences (INSAC-IRHES 2025)

BİLDİRİLER KİTABI-PROCEEDING BOOK



9-11 EKİM 2025



ISBN: 978-625-5698-98-8

Kongre Başkanları

Prof. Dr. Mehmet Dalkılıç Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi
Prof. Dr. Nurettin Hatunoğlu Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Kongre Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Bahar Güneş Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi
Doç. Dr. Gürbüz Arslan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Dr.
Öğretim Üyesi Olkan Senemoğlu Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Bilal Şengül Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi
Öğretim Görevlisi Dr. Yetkin Senemoğlu Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Dr. Hilal Erkol İzmit Lisesi,
Rumeysa Aydın Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Buğra Yağcı Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Bilim ve Danışma Kurulu

Prof. Dr. Adem Çaylak Kocaeli Üniversitesi
Prof. Dr. Adham Ashirov Özbekistan Bilimler Akademisi Tarih
Enstitüsü
Prof. Dr. Adnan Akın Kırıkkale Üniversitesi
Prof. Dr. Ahmedova Sayyora Muhammadovna Taşkent Devlet Tıp
Üniversitesi
Prof. Dr. Arif Olgun Közleme Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Prof. Dr. Asem Nurlanova Kazak Amerikan Özgür Üniversitesi
Prof. Dr. Avtandill Ağbaba Sumgayıt Devlet Üniversitesi
Prof. Dr. Bahar Güneş Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi
Prof. Dr. Cumhuriyet Aslan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Prof. Dr. Ercan ÖZGAN Düzce Üniversitesi
Prof. Dr. Khalil Sahra Jijel Üniversitesi
Prof. Dr. Marzieh Yahyapour Tahran Üniversitesi
Prof. Dr. Metin Açıkyıldız Kilis 7 Aralık Üniversitesi
Prof. Dr. Murat Ertekin Necmettin Erbakan Üniversitesi
Prof. Dr. Nurettin Hatunoğlu Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Prof. Dr. Naim Ochilovich Sodikov Semerkant Devlet Tıp Üniversitesi
Prof. Dr. Oğuz Özçelik Kastamonu Üniversitesi
Prof. Dr. Ömer Çaha İstanbul Ticaret Üniversitesi
Prof. Dr. Kakhramon Radjabov Özbekistan Bilimler Akademisi Tarih
Enstitüsü Baş Araştırmacısı
Prof. Dr. İsmail Şiriner Batman Üniversitesi
Prof. Dr. Serpil Çakır İstanbul Üniversitesi
Prof. Dr. Tsupikova Elena Viktorovna Sibirya Devlet Otomobil ve
Karayolu Üniversitesi
Doç. Dr. Adnan Çetin Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Doç. Dr. Barış Borlat Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Doç. Dr. Emine Sevgi Uçan Çubukçu İstanbul Üniversitesi
Doç. Dr. Ferit Belder Marmara Üniversitesi
Doç. Dr. Fuat Aksu Yıldız Teknik Üniversitesi
Doç. Dr. Gürbüz Arslan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Doç. Dr. Halil Emre Deniş Hakkari Üniversitesi
Doç. Dr. Halil Uzun Tarsus Üniversitesi

Doç. Dr. Hamza Ekmen Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Doç. Dr. Leyla Abasova Bakü Devlet Üniversitesi
Doç. Dr. Makbule Şiriner Öner Batman Üniversitesi
Doç. Dr. Rashidov Oybek Rasulovich
Buhara Devlet Üniversitesi
Doç. Dr. Ümran Şengül Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi
Doç. Dr. Meriç Bilgiç Kocaeli Üniversitesi
Doç. Dr. Seda Uğraş Mardin Artuklu Üniversitesi
Doç. Dr. Shalala Ramazanova Ardahan Üniversitesi
Doç. Dr. Tuğçe Günter Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Rovshan Mammaov Zonguldak Bülent
Ecevit Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Bilal Şengül Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Burçin Saltık Arkin University of Creative
Arts and Design
Dr. Öğr. Üyesi Elif Çoker Mimar Sinan Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Ergin Bilgin Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Gülcan İner Kırklareli Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Güven Deniz Yozgat Bozok Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Hatice Banu Keskinkaya Necmettin Erbakan
Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Alp Nalcı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Uzun Karamanoğlu Mehmetbey
Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi M. Emin Çaycı Kocaeli Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Mithat Atabay Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Ali Mınarlı Marmara Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Osman Murat Deniz Çanakkale Onsekiz
Mart Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Seda Özmen Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Sinan Yüksel Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi
Dr. Asma Lahouel Jijel Üniversitesi
Dr. Aybek Raşidov Taşkent Devlet Ekonomi Üniversitesi
Dr. Dilnoza Jamolova Buhara Devlet Üniversitesi
Dr. Kadim Munder Mulla Bağdat Üniversitesi
Dr. Mahmut Hamrayev Şarq Üniversitesi
Dr. Mourad Bouhedja Jijel Üniversitesi
Dr. Olga Sergeevna Fisenko Rusya Halkların Dostluk
Üniversitesi (Rudn Üniversitesi)
Öğretim Görevlisi Dr. Şeyda Bükrücü Kazkondu
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Dr. Turaev Telman Temirovich Buhara Devlet Tıp
Enstitüsü
Öğretim Görevlisi Yasemin İspirli Kırklareli Üniversitesi



Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi (INSAC)
9-11 Ekim 2025

İÇİNDEKİLER

Vardiyalı Çalışma, Sirkadiyen Uyumsuzluk ve Tip 2 Diyabet: Asprosin'in Rolünü Aydınlatan Bütüncül Bir Bakış	1
<i>Abdurrahman İşbilir, Prof. Dr. Müşerref Hilal Şehitoğlu Bingöl</i>	
A Comparative Analysis of HLA Linkage Disequilibrium Patterns Between Males and Females in a Turkish Population	12
<i>Dr. Emel YANTIR</i>	
Yapay Zekâ Destekli Veri Yeniden Kullanımı ve Sanal Kontrol Grupları ile Farmakolojide Hayvan Sayısının Azaltılması: Metodolojik Öneriler ve Etik Değerlendirme	15
<i>Fatma Nihan CANKARA, Mustafa Nusret ÇİÇEKLİ</i>	
Ferroptosis as a Therapeutic Target in Bone Tumors	29
<i>Murat Erdoğan, Mustafa Nusret Çiçekli, Çiğdem Çiçekli</i>	
Effect of Birth Mode on Serum Asprosin Levels in Awassi Lambs	41
<i>Buse Büşra Hançer, Tuğra Akkuş, Ömer Yaprakcı, Nida Özaslan</i>	
Doğal Afetler Sonrasında Ortaya Çıkabilecek Hijyen Problemlerinin Farkındalığı: Hatay ve Gaziantep Örnekleri	48
<i>Sümeyye Çeliker, Prof. Dr. Ahmet Kahraman</i>	

Vardiyalı Çalışma, Sirkadiyen Uyumsuzluk ve Tip 2 Diyabet: Asprosin'in Rolünü Aydınlatan Bütüncül Bir Bakış

Abdurrahman İşbilir¹, Prof. Dr. Müşerref Hilal Şhitoğlu Bingöl²

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoinformatik ve Sistem Biyolojisi Doktora, abdurrahmanisbilir@outlook.com

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, hilals@comu.edu.tr

Özet: Endüstriyel devrimle başlayan ve dijital çağ ile zirveye ulaşan 24/7 yaşam tarzı, insanlığın milyonlarca yıllık evrimsel süreçte adapte olduğu biyolojik saat ile derin bir uyumsuzluk yaratmaktadır. Bu uyumsuzluğun en somut örneklerinden biri olan ve küresel iş gücünün önemli bir kısmını etkileyen vardiyalı çalışma, artık Tip 2 Diyabet (T2D) ve metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Vardiyalı çalışmanın neden olduğu sirkadiyen bozulmanın, T2D prevalansındaki dramatik artışla zamansal paralellik göstermesine rağmen, bu ilişkiye aracılık eden kesin moleküler mekanizmalar şimdiye kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu derlemenin amacı, 2016 yılında keşfedilen ve glukoz homeostazında kritik bir rol oynayan "açlık hormonu" asprosinin, sirkadiyen uyumsuzluk ile T2D patogenezi arasındaki bu mekanik boşluğu dolduran merkezi bir moleküler köprü olabileceği hipotezini, mevcut kanıtlar ışığında detaylı olarak incelemektir. Bulgular ve Hipotez: Vardiyalı çalışmanın yarattığı sirkadiyen uyumsuzluğun, asprosin hormonunun fizyolojik salınım ritmini bozarak ve miktarını patolojik olarak artırarak kronik bir "hiperasprosinemi" durumuna yol açtığıdır. Bu disregülasyonu tetiklediği düşünülen çok yönlü mekanizmalar bulunmaktadır. Sirkadiyen bozulmanın yarattığı düşük dereceli kronik inflamasyon ve endoplazmik retikulum stresi, asprosinin ana üretim yeri olan beyaz yağ dokusunda FBNI gen ekspresyonunu patolojik olarak artırabilir. Vardiyalı çalışmayla gelişen sistemik insülin direnci, normalde yemek sonrası insülinin asprosinin hepatik etkilerini baskılama yeteneğini ortadan kaldırır ve böylece bir "asprosin direnci" kısır döngüsü yaratır. Biyolojik gece sırasında yemek yeme (krononütrisyon bozukluğu), normalde baskılanması gereken asprosin salınımını zamansız aktive ederek, karaciğerden aşırı glukoz salınımına neden olur. Son olarak, moleküler düzeyde, sirkadiyen saatin temel düzenleyicileri olan CLOCK/BMAL1 heterodimerinin fonksiyon bozukluğunun, FBNI geninin transkripsiyonunu doğrudan bozma potansiyeli mevcuttur. Patolojik olarak yükselen asprosin ise, karaciğerdeki OLF1R reseptörünü aşırı uyararak "uygunsuz hepatik glukoz üretimi"ne yol açar, pankreas β -hücreleri üzerinde TLR4 aracılığıyla apoptozu tetikleyerek insülin sekresyonunu bozar ve hipotalamustaki AgRP nöronlarını uyararak iştahı artırır. Sonuç: Asprosin, sirkadiyen sistem ile metabolik sağlık arasındaki uyum düzeyini yansıtan önemli bir sinyal molekülü ve bir "sirkadiyen stres" belirteci olarak öne çıkmaktadır. Bu hormon, vardiyalı çalışanlar gibi yüksek riskli popülasyonlarda T2D riskini klinik tanıdan yıllar önce tespit edebilecek değerli bir biyobelirteç olma potansiyeli taşımaktadır. Dahası, asprosinin nötralize eden monoklonal antikorların hayvan modellerinde metabolik sendromu iyileştirdiğinin gösterilmesi, onu gelecekteki kişiselleştirilmiş tedaviler için cazip bir terapötik hedef haline getirmektedir. Asprosinin sınırlarını çözmek, T2D pandemisiyle daha etkin mücadele etmek ve global iş gücünün sağlığını korumak için önümüzdeki yılların en önemli bilimsel önceliklerinden biri olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: asprosin, sirkadiyen uyumsuzluk, vardiyalı çalışma, tip 2 diyabet, insülin direnci

Giriş

1.1. Sirkadiyen Devrim ve Modern Uyumsuzluk

Gezegeneimizdeki yaşam, milyonlarca yıllık evrimsel bir süreçte, Dünya'nın kendi eksenine etrafındaki yaklaşık 24 saatlik dönüşüne adapte olmuştur. Bu aydınlık-karanlık döngüsü, canlıların fizyolojisine "sirkadiyen ritimler" olarak bilinen içsel bir biyolojik saatler şeklinde kodlanmıştır. İnsanlarda bu ana saat, beynin hipotalamus bölgesindeki suprakiazmatik nükleusta (SCN) yer alır ve uyku-uyanıklık döngülerinden hormon salınımına, metabolizmadan vücut sıcaklığına kadar sayısız fizyolojik süreci bir orkestra şefi gibi yönetir (Buijs vd., 2003). Ancak, endüstriyel devrimle başlayan ve dijital çağ ile zirveye ulaşan modern yaşam tarzı, bu köklü biyolojik düzeni temelden sarsmaktadır. Geceyi gündüze çeviren yapay ışıklandırma, düzensiz beslenme alışkanlıkları ve küresel ekonominin gerektirdiği 24/7 çalışma düzeni, özellikle de vardiyalı çalışma sistemi, organizmanın evrimsel programlaması ile çevresel gerçeklik arasında derin bir uyumsuzluk yaratmaktadır. Bu durum, yalnızca bir uyku sorunu olmanın ötesinde, vücudun temel metabolik işletim sistemine yönelik bir "sistem hatası" olarak değerlendirilmelidir.

1.2. Sirkadiyen Bozulma ve Metabolik Hastalıklar

Son birkaç on yılda, Tip 2 Diyabet (T2D) ve obezite prevalansındaki dramatik artış, küresel bir sağlık krizine dönüşmüştür (Kreier vd., 2007). Dikkat çekici bir şekilde, bu metabolik hastalık pandemilerinin yükselişi, sirkadiyen bozulmaya neden olan modern yaşam tarzı faktörlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte zamansal bir paralellik göstermektedir (Tiwari vd., 2023). Bu kesişimin en somut ve en iyi çalışılmış örneklerinden biri vardiyalı çalışmadır. Milyonlarca insanı etkileyen bu çalışma düzeni, artık T2D ve metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Klein & Wolfe, 1990). Vücut, sürekli olarak "yanlış modda" çalışmaya zorlanır; örneğin, gece depolama ve onarım modunda olması gerekirken, besin alımı ve fiziksel aktivite ile gündüz işleme moduna girmeye zorlanır. Bu verimsizlik ve içsel çelişki, insülin direnci ve yağ birikimi gibi patolojilere zemin hazırlamaktadır.

Metabolik regülasyonun karmaşık ağında, 2016 yılında keşfedilen asprosin hormonu, yeni ve kritik bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır (Romere vd., 2016). Öncelikle beyaz yağ dokusundan salgılanan bu protein, özellikle açlık durumunda karaciğerden glukoz salınımını tetikleyerek kan şekerini düzenlemede hayati bir rol oynar. Asprosin'in glukoz homeostazi, iştah kontrolü ve insülin direnci ile olan güçlü ve doğrudan bağlantıları, onu sirkadiyen bozulma ile T2D arasındaki mekanik boşluğu doldurabilecek potansiyel bir moleküler köprü haline getirmektedir (Zhang vd., 2020).

Normalde bir "açlık" sinyali olarak işlev gören bu hormonun, vardiyalı çalışma gibi sirkadiyen ritmi bozan durumlarda yanlış zamanda veya aşırı bir şekilde salgılanması, metabolik sistem hatasının moleküler bir yansıması olabilir. Vardiyalı çalışmanın neden olduğu sirkadiyen uyumsuzluk, asprosin hormonunun hem salınım ritmini hem de miktarını patolojik olarak değiştirerek, artan hepatik glukoz üretimi ve insülin direnci üzerinden Tip 2 Diyabet gelişimine aracılık eden önemli bir moleküler mekanizma olabilir.

1.3. İçsel Desenkronizasyonun Tanımı

Vardiyalı çalışma, bireyin davranışsal döngülerini (uyku/uyanıklık, yeme/açlık) vücudun endojen sirkadiyen ritimlerinden ayırır. Bu durum, bilimsel literatürde "sirkadiyen uyumsuzluk" (circadian misalignment) olarak adlandırılır (Reid & Zee, 2009). Sirkadiyen uyumsuzluk, sadece uyku düzeninin bozulması anlamına gelmez; aynı zamanda merkezi SCN saati ile periferik doku saatleri arasındaki narin senkronizasyonu da bozar. Bu durum,

vücudu tek bir büyük stresöre değil, birbiriyle ilişkili ve birbirini güçlendiren çoklu metabolik stresörlere (uyumsuzluk, uyku kaybı, kötü beslenme, psikososyal stres) aynı anda maruz bırakan bir "sirkadiyen stres sendromu" yaratır (Chellappa, 2020).

1.3.1. Metabolik Sonuçlar

Sirkadiyen uyumsuzluğun metabolik sağlık üzerindeki olumsuz etkileri geniş kapsamlı ve iyi belgelenmiştir.

İnsülin Direnci ve Bozulmuş Glukoz Toleransı: Kontrollü laboratuvar çalışmaları, sirkadiyen uyumsuzluğun, toplam uyku süresinden bağımsız olarak dahi insülin duyarlılığını azalttığını ve yemek sonrası glukoz ve insülin seviyelerini artırdığını göstermiştir. Gerçek dünya verileri de bu bulguları desteklemektedir; gece vardiyasında çalışan bireylerde, gündüz çalışanlara kıyasla pik glukoz seviyelerinin ve yemek sonrası insülin seviyelerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Sharma vd., 2017). Sağlık çalışanları üzerinde yapılan çalışmada ise vardiyalı çalışmanın insülin direnci riskini artırdığını ortaya koymaktadır (Kiranmala vd., 2019).

Obezite ve İştah Disregülasyonu: Vardiyalı çalışma, iştahı düzenleyen leptin ve ghrelin gibi hormonların sirkadiyen ritimlerini bozar. Bu durum, özellikle gece saatlerinde "hedonik açlığa" (fizyolojik ihtiyaçtan ziyade zevk için yeme) ve enerji yoğun, işlenmiş gıdalara yönelik yeme isteğinin artmasına yol açar (Ulhoa vd., 2015). Bu durum, kilo alımı ve obezite için önemli bir risk faktörüdür ve özellikle erkeklerde karın bölgesi yağlanması (visseral obezite) riskini artırdığı gösterilmiştir (Sun vd., 2018).

Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk: Vardiyalı çalışan popülasyonlarda, yüksek trigliserit ve düşük HDL-kolesterol ("iyi" kolesterol) seviyeleri gibi dislipidemi belirtileri daha yaygındır (Al-Naimi vd., 2004). Bu lipid anormallikleri, hipertansiyon ve artan sistemik inflamasyonla birleştiğinde, metabolik sendrom ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde artırır (Taino vd., 2011).

Sistemik İnflamasyon: Sirkadiyen uyumsuzluk, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini artırarak, düşük dereceli kronik bir inflamatuvar durumu tetikler (Morris vd., 2017). Bu kronik inflamasyon, insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncini daha da kötüleştiren önemli bir faktördür (Basu vd., 2011).

1.3.2. Epidemiyolojik Kanıtlar: Vardiyalı Çalışma ve T2D Riski

Laboratuvar bulguları, geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarla da doğrulanmaktadır. Yüz binlerce katılımcıyı içeren çok sayıda kohort çalışmasının meta-analizleri, vardiyalı çalışanların gündüz çalışanlara kıyasla T2D geliştirme riskinin yaklaşık %30 daha yüksek olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir (Gao vd., 2020). Bu risk, doza bağımlı bir şekilde, vardiyalı çalışma süresi uzadıkça (özellikle 10 yıldan sonra) artmaktadır (Pan vd., 2011) ve bazı çalışmalarda bu etkinin kadınlarda daha belirgin olabileceği öne sürülmüştür (Xie vd., 2024). Aşağıdaki tabloda vardiyalı çalışmanın metabolik sağlık üzerindeki etkileri üzerine yapılmış çalışmaların özeti sunulmuştur:

Tablo 1: Vardiyalı Çalışmanın Metabolik Sağlık Üzerindeki Etkileri

Patofizyolojik Değişiklik	İlişkili Mekanizmalar	Klinik Sonuçlar ve Artan Risk
İnsülin Direnci	Sirkadiyen uyumsuzluk, Tip 2 Diyabet, Metabolik Sendrom	uyku kısıtlaması, artan inflamasyon
Visseral Obezite	İştah disregülasyonu, Metabolik	Sendrom, Kardiyovasküler

	krononütrisyon bozukluğu, yaşam	Hastalıklar		
Dislipidemi (↑ TG, ↓ HDL)	Karaciğer metabolizmasının sirkadiyen kontrolünün bozulması	lipid	Ateroskleroz, Kardiyovasküler Hastalıklar	
Sistemik İnflamasyon (↑ hs-CRP)	Sirkadiyen uyumsuzluk, immün ritminin bozulması	İnsülin direncini şiddetlendirir,	Kardiyovasküler Hastalıklar	
Hipertansiyon	Otonom sinir sistemi bozulmuş ritmi	Kardiyovasküler Hastalıklar, İnme		
Gastrointestinal Bozukluklar	Bağırsak motilitesi ve mikrobiyom ritimlerinin bozulması	İrritabl Bağırsak Sendromu,	Sindirim	

1.4. Asprosin: Biyolojisi, Fizyolojisi ve Metabolik Etkileri

1.4.1. Biosentez ve Salınım

Asprosin, 15. kromozomun 15q21.1 lokusunda yer alan ve 66 ekzondan oluşan büyük *FBNI* geni tarafından kodlanır. Spesifik olarak, genin son iki ekzonu (65 ve 66) asprosin proteinini kodlar. Hücre içinde sentezlenen profibrillin-1 proproteini, furin adı verilen bir proteaz enzimi tarafından C-terminalinden kesilir. Bu kesim sonucunda iki ayrı protein ortaya çıkar: hücre dışı matrisin yapısal bir bileşeni olan olgun fibrillin-1 ve dolaşıma salınan asprosin hormonu (Muthu & Reinhardt, 2020). Asprosin'in ana üretim ve salınım yeri beyaz yağ dokusudur (WAT). Ancak, *FBNI* geni vücutta yaygın olarak eksprese edildiğinden, tükürük bezleri, pankreas β -hücreleri ve hatta cilt gibi diğer dokuların da dolaşımdaki asprosin seviyelerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Farrag vd., 2022; Morcos vd., 2022). Asprosin salınımının en güçlü fizyolojik tetikleyicisi açlıktır. Besin alımını takiben plazma seviyeleri hızla düşer, bu da ona bir "açlık hormonu" kimliği kazandırır (Bhadel vd., 2020).

1.4.2. Asprosin'in İkili Fonksiyonu: Karaciğer ve Beyin Ekseninde Etkileri

Asprosin, vücudun enerji durumunu izleyen ve "yakıt az" alarmı veren bir sensör gibi çalışır. Bu alarmı iki ana hedef organ üzerinden iletir:

- **Glukojenik Etki (Karaciğer):** Dolaşıma salınan asprosin, karaciğere ulaşır ve hepatositlerin yüzeyindeki G-protein kenetli bir reseptör olan OLF734'e (insanlardaki ortoloğu OR4M1) bağlanır. Bu etkileşim, hücre içi sinyal yolağı olan G protein-cAMP-PKA yolunu aktive eder. Bu sinyal kaskadı, karaciğerin glikojen depolarını yıkarak (glikojenoliz) ve amino asitler gibi öncüllerden yeni glukoz üreterek (glukoneogenez) kana hızla glukoz salmasını sağlar. Bu mekanizma, açlık sırasında beyin ve diğer hayati organların enerji ihtiyacını karşılamak için kritik öneme sahiptir (Li vd., 2019).
- **Oreksijenik Etki (Beyin):** Asprosin, kan-beyin bariyerini aktif olarak geçme yeteneğine sahiptir. Beyinde, hipotalamusun iştah kontrol merkezi olan arkuat nükleusu hedefler. Burada, iştahı artıran (oreksijenik) AgRP nöronlarını uyarırken, iştahı baskılayan (anoreksijenik) POMC nöronlarını inhibe eder. Bu ikili etki, güçlü bir şekilde iştahı ve besin

alımını artırır (Duerrschmid vd., 2017).

1.4.3. Patofizyolojide Asprosin: İnsülin Direnci ve Metabolik Hastalıklardaki Rolü

Fizyolojik olarak bir hayatta kalma mekanizması olan asprosin, patolojik durumlarda bir hastalık sürücüsüne dönüşebilir. İnsülin direnci, obezite ve T2D hastalarında plazma asprosin seviyelerinin kronik ve patolojik olarak yüksek olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Ulloque-Badaracco vd., 2024). Bu "hiperasprosinemi" durumu, T2D'nin temel patofizyolojilerinden biri olan "uygunsuz hepatik glukoz üretimi"nin arkasındaki önemli moleküler oyuncularından biridir (Mirr vd., 2023). Vücut, aslında enerji fazlası içindeyken bile, yüksek asprosin seviyeleri nedeniyle karaciğere sürekli "glukoz üret" komutu gönderir ve zaten yüksek olan kan şekerini daha da artırır. Dahası, son kanıtlar asprosinin pankreas β -hücreleri üzerinde Toll-like receptor 4 (TLR4) aracılığıyla pro-inflamatuar ve apoptozu tetikleyici etkiler göstererek insülin sekresyonunu da bozabileceğini ortaya koymuştur (Lee vd., 2019). Bu, asprosinin sadece hiperglisemiye neden olmakla kalmayıp, aynı zamanda bu duruma karşı telafi edici insülin yanıtını da körelterek insülin direnci ile hiperglisemi arasındaki kısır döngüyü besleyen bir "hızlandırıcı" görevi gördüğünü göstermektedir.

Tablo 2: Asprosin'in Biyolojik Fonksiyonları ve Klinik İlişkileri

Parametre	Açıklama
Genetik Köken	<i>FBNI</i> geni (Ekzon 65 ve 66)
Ana Üretim Yeri	Beyaz Yağ Dokusu (WAT)
Biyosentez	Profibrillin-1 proproteininden Furin enzimi ile kesilme
Fizyolojik Tetikleyici	Açlık
Hedef Organlar	Karaciğer, Hipotalamus, Pankreas
Reseptörler	OLFR734/OR4M1 (Karaciğer), TLR4 (Pankreas)
Sinyal Yolları	G-protein-cAMP-PKA, TLR4/JNK
Fizyolojik Etkiler	Glukojenik (Hepatik Glukoz Üretimi \uparrow), Oreksijenik (İştah \uparrow)
Patolojik Durumlardaki Seviyesi	Yüksek (Hiperasprosinemi)
İlişkili Hastalıklar	İnsülin Direnci, Obezite, Tip 2 Diyabet, Polikistik Over Sendromu (PCOS), Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)

2. Sonuç

Mevcut bilimsel literatürde vardiyalı çalışmanın T2D riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmakla birlikte, bu ilişkiye aracılık eden moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle, vardiyalı çalışanlarda asprosin seviyelerini ve ritmini doğrudan inceleyen bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bu önemli bilgi boşluğundan hareketle, mevcut dolaylı kanıtlara dayanan bu çalışmanın merkezi hipotezi şu şekilde detaylandırılabilir: Vardiyalı çalışmanın indüklediği sirkadiyen uyumsuzluk, asprosinin fizyolojik salınım ritmini bozar ve kronik olarak seviyelerini yükseltir (hiperasprosinemi). Bu durum, uygunsuz hepatik glukoz üretimi ve pankreatik β -hücre disfonksiyonu yoluyla insülin direncini derinleştirir ve T2D patogenezi için önemli ölçüde katkıda bulunan bir aracı mekanizma işlevi görür. Bu hipotezi destekleyen dört potansiyel mekanizma aşağıda sunulmaktadır.

2.1. Hipotezi Destekleyen Potansiyel Mekanizmalar

2.1.1. Sirkadiyen Uyumsuzluğun Neden Olduğu Metabolik Stres ve İnflamasyonun Asprosin Salınımını Tetiklemesi

Vardiyalı çalışma, vücutta düşük dereceli kronik bir inflamasyon durumu ve endoplazmik retikulum (ER) stresi gibi hücrel stres yanıtları yaratır (Atwater vd., 2021). Öte yandan, asprosinin kendisinin de pro-inflamatuar özelliklere sahip olduğu ve makrofajlar ile adipositler arasındaki inflamatuvar etkileşimi artırarak sitokin üretimini tetiklediği gösterilmiştir (Mazur-Bialy, 2023). Bu iki bulgu birleştirildiğinde, sirkadiyen bozulmanın yarattığı inflamatuvar ortamın, beyaz yağ dokusunu uyararak *FBNI* ekspresyonunu ve dolayısıyla asprosin üretimini patolojik olarak artırabileceği öne sürülebilir. Yükselen asprosin seviyeleri, inflamasyonu daha da körükleyerek, metabolik sağlığı bozan pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturabilir.

2.1.2. İnsülin Direnci ve "Asprosin Direnci" Kısır Döngüsü

Sağlıklı bir bireyde, yemek sonrası salgılanan insülin, karaciğerde asprosinin glukoz üretici etkisini baskılar. Ancak, vardiyalı çalışmanın neden olduğu sistemik insülin direnci, bu önemli baskılayıcı mekanizmayı ortadan kaldırabilir (Hong vd., 2021). Bu durum, bir nevi "asprosin direnci" olarak tanımlanabilir: Vücut, yüksek asprosinin glukojenik etkilerine karşı koyamaz hale gelir. Bu senaryoda, vardiyalı çalışanlarda gelişen insülin direnci, hiperasprosinemiye yol açabilir. Bu yüksek asprosin seviyeleri de, zaten insüline dirençli olan karaciğerde glukoz üretimini daha da artırarak hiperglisemiyi şiddetlendirir. Şiddetlenen hiperglisemi ise insülin direncini daha da derinleştirerek bir kısır döngü yaratır.

2.1.3. Krononütrisyon Bozukluğu ve Asprosin Salınımının Zamansız Aktivasyonu

Asprosin salınımının beslenme ile baskılandığı ve belirgin bir sirkadiyen ritim sergilediği bilinmektedir. Normal koşullarda, gece boyunca süren açlık periyodunda asprosin seviyeleri yükselir ve sabah kahvaltısıyla birlikte düşer (Zhang vd., 2020). Vardiyalı çalışanlar ise sıklıkla biyolojik geceleri sırasında yemek yeme eğilimindedir. Gece yemek yeme, normalde asprosinin baskılanması gereken bir zamanda vücudun metabolik durumunu karıştırarak asprosin salınım ritminin düzleşmesine veya paradoksal olarak artmasına neden olabilir. Gece alınan karbonhidratlara yanıt olarak, zaten yüksek olması beklenen asprosin seviyeleri nedeniyle karaciğerden aşırı glukoz salınımı gerçekleşebilir. Bu durum, vardiyalı çalışanlarda sıkça görülen gece ve sabah açlık hiperglisemisine önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

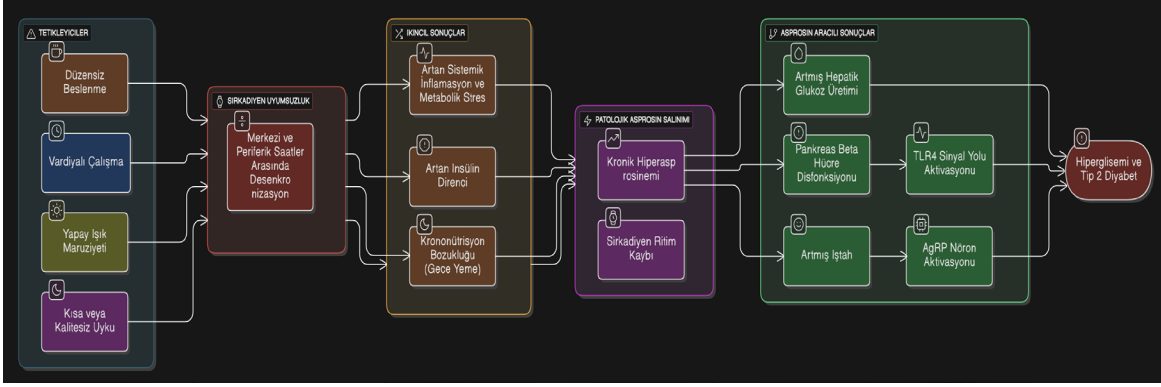
2.1.4. Moleküler Saat Genleri ve *FBNI* Regülasyonu Arasındaki Potansiyel Bağlantı

Sirkadiyen saatin temel düzenleyicileri olan *CLOCK/BMAL1* heterodimeri, metabolizma ile ilgili yüzlerce genin ekspresyonunu E-box dizileri üzerinden doğrudan kontrol eder (Gekakis vd., 1998). Bu noktada, *FBNI* geninin promotör bölgesinin *CLOCK/BMAL1* tarafından doğrudan düzenlenip düzenlenmediği kritik bir sorudur. Eğer *FBNI* geni, sirkadiyen saat mekanizması tarafından doğrudan kontrol ediliyorsa, vardiyalı çalışmanın neden olduğu *CLOCK/BMAL1* fonksiyon bozukluğu, asprosin üretiminin hem ritmini hem de miktarını doğrudan bozabilir. Bu potansiyel bağlantı, gelecekteki araştırmalar için heyecan verici bir alan sunmaktadır.

Bu mekanizmalar, asprosinin sadece bir hormon olmadığını, aynı zamanda sirkadiyen sistem ile metabolik sağlık arasındaki "uyum" düzeyini yansıtan bir sinyal molekülü olduğunu düşündürmektedir. Vardiyalı bir çalışmada ölçülen yüksek bir asprosin seviyesi, sadece "yüksek kan şekeri riski" anlamına gelmeyebilir; aynı zamanda "derin bir sirkadiyen uyumsuzluk durumu" nun moleküler bir kanıtı olarak yorumlanabilir. Bu durum, asprosinin çok daha güçlü bir biyobelirteç adayı yapmaktadır.

Tablo 3: Sirkadiyen Uyumsuzluk, Asprosin Disregülasyonu ve T2D Patofizyolojisi Arasındaki Mekanizmalar

(Akış Şeması)



3. Tartışma

3.1. Biyobelirteç Olarak Asprosin'in Potansiyeli

Asprosin, vardiyalı çalışanlar gibi T2D için yüksek risk altındaki popülasyonlarda, hastalığın klinik tanısı konmadan yıllar önce metabolik riskin erken tespiti için değerli bir biyobelirteç olma potansiyeli taşımaktadır. Yüksek asprosin seviyeleri, sadece artan insülin direncini veya bozulmuş glukoz metabolizmasını değil, aynı zamanda altta yatan "sirkadiyen stres" düzeyini de yansıtabilir (Wang vd., 2022). Bu, risk altındaki bireylerin daha erken tespit edilmesini ve kişiselleştirilmiş önleyici müdahalelerin (örneğin, yaşam tarzı değişiklikleri, kronoterapötik yaklaşımlar) daha etkili bir şekilde uygulanmasını sağlayabilir.

3.2. Terapötik Hedef Olarak Asprosin

Asprosin'in T2D patofizyolojisindeki merkezi rolü, onu cazip bir terapötik hedef haline getirmektedir. Bu alandaki en umut verici yaklaşımlardan biri, asprosinin nötralize eden monoklonal antikörlerin geliştirilmesidir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu antikörlerin kan şekerini, iştahı ve vücut ağırlığını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (Mishra vd., 2021). Bu tür tedaviler, özellikle "hiperasprosinemik" bir fenotipe sahip olan vardiyalı çalışanlar veya T2D hastaları için gelecekte kişiselleştirilmiş bir tıp yaklaşımı sunabilir. Asprosin reseptör antagonistleri veya asprosinin hücre içi sinyal yolundaki (cAMP-PKA) anahtar molekülleri hedefleyen küçük moleküllü inhibitörler de gelecekteki potansiyel tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

3.3. Gelecek Araştırmalar İçin Bir Yol Haritası

Bu raporda sunulan hipotezleri test etmek ve asprosinin rolünü kesin olarak aydınlatmak için çok yönlü bir araştırma stratejisine ihtiyaç vardır:

- Klinik Çalışmalar:** Vardiyalı ve gündüz çalışanlarından oluşan büyük kohortlarda, 24 saatlik periyotlarla sık aralıklarla kan ve tükürük örnekleri toplanarak asprosin, melatonin, kortizol, insülin ve glukoz ritimlerinin karşılaştırıldığı boylamsal çalışmaların tasarlanması acil bir gerekliliktir. Bu çalışmalar, sirkadiyen uyumsuzluğun asprosin ritmini gerçekten bozup bozmadığını netleştirecektir.
- Mekanik Çalışmalar:** İnsan adiposit hücre kültürlerinde, sirkadiyen saat genlerinin (örneğin, *BMALI*) siRNA gibi tekniklerle susturulmasının, *FBNI* ekspresyonu ve asprosin salınımı üzerindeki doğrudan etkilerini inceleyen in vitro çalışmalar, moleküler saat ile asprosin üretimi arasındaki potansiyel doğrudan bağlantıyı ortaya koyabilir.
- Müdahale Çalışmaları:** Vardiyalı çalışanlarda, zaman kısıtlı beslenme (time-restricted eating) veya belirli zamanlarda yapılan egzersiz gibi kronoterapötik

müdahalelerin asprosin seviyeleri ve metabolik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, bazı ön bulguların akşam saatlerinde yapılan aerobik egzersizin asprosin seviyelerini daha fazla düşürebileceğini göstermesi, bu tür araştırmalar için ilginç bir başlangıç noktası sunmaktadır.

Modern toplumun 24 saatlik yaşam tarzı, milyonlarca yıllık evrimsel mirasımız olan sirkadiyen ritimlerle bir çatışma halindedir. Bu çatışmanın en belirgin yaşandığı alanlardan biri olan vardiyalı çalışma, sirkadiyen uyumsuzluk yoluyla Tip 2 Diyabet ve diğer metabolik hastalıklar için ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bu çalışma, bu karmaşık ilişkinin merkezinde, metabolik stresi, inflamasyonu ve hiperglisemiye birbirine bağlayan kritik bir molekül olan asprosinin yer alabileceğini öne sürmektedir.

2016'da keşfedilen bu "açlık hormonu", patolojik koşullarda bir hastalık sürücüsüne dönüşerek, insülin direnci ve T2D'nin kısır döngüsünü besleyen bir aracı olarak işlev görebilir. Vardiyalı çalışmanın neden olduğu kronik inflamasyon, insülin direnci ve krononütrisyon bozukluğu gibi faktörlerin tümü, asprosin salınımını patolojik olarak artırarak ve ritmini bozarak T2D gelişimine zemin hazırlayabilir.

Asprosin, modern hayatın getirdiği sirkadiyen bozulmanın somut metabolik sonuçlarını anlamak için bize yeni bir pencere açmaktadır. Bu molekülün hem erken bir risk belirteci hem de gelecekteki tedaviler için umut verici bir hedef olarak taşıdığı potansiyel, bu alandaki araştırmaların önemini vurgulamaktadır. Özellikle küresel iş gücünün önemli bir kısmını oluşturan vardiyalı çalışanların sağlığını korumak ve T2D pandemisiyle daha etkin bir şekilde mücadele etmek için asprosinin sırlarını çözmek, önümüzdeki yılların en önemli bilimsel önceliklerinden biri olmalıdır.

Kaynaklar

Al-Naimi, S., Hampton, S. M., Richard, P., Tzung, C., & Morgan, L. M. (2004). Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work. *Chronobiology International*, 21(6), 937-947. <https://doi.org/10.1081/cbi-200037171>

Atwater, A. Q., Immergluck, L. C., Davidson, A. J., & Castanon-Cervantes, O. (2021). Shift Work Predicts Increases in Lipopolysaccharide-Binding Protein, Interleukin-10, and Leukocyte Counts in a Cross-Sectional Study of Healthy Volunteers Carrying Low-Grade Systemic Inflammation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(24), 13158. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413158>

Basu, S., Zethelius, B., Helmersson, J., Berne, C., Larsson, A., & Arnlöv, J. (2011). Cytokine-mediated inflammation is independently associated with insulin sensitivity measured by the euglycemic insulin clamp in a community-based cohort of elderly men. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 4(2), 164-168.

Bhadel, P., Shrestha, S., Sapkota, B., Li, J. Y., & Tao, H. (2020). Asprosin and type 2 diabetes mellitus: A novel potential therapeutic implication. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(1). <https://doi.org/10.23812/19-244-E>

Buijs, R. M., van Eden, C. G., Goncharuk, V. D., & Kalsbeek, A. (2003). The biological clock tunes the organs of the body: Timing by hormones and the autonomic nervous system. *The Journal of Endocrinology*, 177(1), 17-26. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770017>

Chellappa, S. L. (2020). Circadian misalignment: A biological basis for mood vulnerability in shift work. *The European Journal of Neuroscience*, 52(8), 3846-3850. <https://doi.org/10.1111/ejn.14871>

Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C., Saha, P. K., Lee, M. E., Phillips, K. J., Jain, M., Jia, P., Zhao, Z., Farias, M., Wu, Q., Milewicz, D. M., Sutton, V. R., Moore, D. D., Butte, N. F., Krashes, M. J., ... Chopra, A. R. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine*, 23(12), 1444-1453. <https://doi.org/10.1038/nm.4432>

Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., González-Gay, M. A., Mera, A., Lago, F., Soffar, A., Essawy, A., Pino, J., Farrag, Y., & Gualillo, O. (2022). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1101091. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1101091>

Gao, Y., Gan, T., Jiang, L., Yu, L., Tang, D., Wang, Y., Li, X., & Ding, G. (2020). Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiology International*, 37(1), 29-46. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1683570>

Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., Takahashi, J. S., & Weitz, C. J. (1998). Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science (New York, N.Y.)*, 280(5369), 1564-1569. <https://doi.org/10.1126/science.280.5369.1564>

Hong, T., Li, J.-Y., Wang, Y.-D., Qi, X.-Y., Liao, Z.-Z., Bhadel, P., Ran, L., Yang, J., Yan, B., Liu, J.-H., & Xiao, X.-H. (2021). High Serum Asprosin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 2021, 6622129. <https://doi.org/10.1155/2021/6622129>

Kiranmala, K., Aslam, M., Mishra, B. K., Jhamb, R., & Madhu, S. V. (2019). Association of postprandial triglyceride responses with insulin resistance among rotational night shift healthcare workers. *Experimental Physiology*, 104(6), 819-825. <https://doi.org/10.1113/EP087514>

Klein, S., & Wolfe, R. R. (1990). Whole-body lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling in cachectic patients with esophageal cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 86(5), 1403-1408. <https://doi.org/10.1172/JCI114854>

Kreier, F., Kalsbeek, A., Sauerwein, H. P., Fliers, E., Romijn, J. A., & Buijs, R. M. (2007). "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: Possible role of the biological clock. *Experimental Gerontology*, 42(1-2), 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.07.004>

Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and*

Cellular Endocrinology, 486, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.03.001>

Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y., Jia, L., Wei, F., Han, J., Li, T., Liu, X., Deng, H., & Wang, Y. (2019). OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metabolism*, 30(2), 319-328.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.022>

Mazur-Bialy, A. I. (2023). Asprosin Enhances Cytokine Production by a Co-Culture of Fully Differentiated Mature Adipocytes and Macrophages Leading to the Exacerbation of the Condition Typical of Obesity-Related Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5745. <https://doi.org/10.3390/ijms24065745>

Mirr, M., Braszak-Cymerman, A., Ludziejewska, A., Kręgielska-Narozna, M., Bogdański, P., Bryl, W., & Owecki, M. (2023). Serum Asprosin Correlates with Indirect Insulin Resistance Indices. *Biomedicines*, 11(6), 1568. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061568>

Mishra, I., Duerrschmid, C., Ku, Z., He, Y., Xie, W., Silva, E. S., Hoffman, J., Xin, W., Zhang, N., Xu, Y., An, Z., & Chopra, A. R. (2021). Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome. *eLife*, 10, e63784. <https://doi.org/10.7554/eLife.63784>

Morcos, Y. A. T., Lütke, S., Tenbrieg, A., Hanisch, F.-G., Prymachuk, G., Piekarek, N., Hoffmann, T., Keller, T., Janoschek, R., Niehoff, A., Zaucke, F., Dötsch, J., Hucklenbruch-Rother, E., & Sengle, G. (2022). Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Scientific Reports*, 12(1), 1340. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05060-x>

Morris, C. J., Purvis, T. E., Mistretta, J., Hu, K., & Scheer, F. A. J. L. (2017). Circadian Misalignment Increases C-Reactive Protein and Blood Pressure in Chronic Shift Workers. *Journal of Biological Rhythms*, 32(2), 154-164. <https://doi.org/10.1177/0748730417697537>
Muthu, M. L., & Reinhardt, D. P. (2020). Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 14(2), 159-173. <https://doi.org/10.1007/s12079-020-00566-3>

Pan, A., Schernhammer, E. S., Sun, Q., & Hu, F. B. (2011). Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Medicine*, 8(12), e1001141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001141>

Reid, K. J., & Zee, P. C. (2009). Circadian rhythm disorders. *Seminars in Neurology*, 29(4), 393-405. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237120>

Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., Saha, P. K., Del Solar, M., Zhu, B., York, B., Sarkar, P., Rendon, D. A., Gaber, M. W., LeMaire, S. A., Coselli, J. S., Milewicz, D. M., Sutton, V. R., Butte, N. F., Moore, D. D., & Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, 165(3), 566-579. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.063>

Sharma, A., Laurenti, M. C., Dalla Man, C., Varghese, R. T., Cobelli, C., Rizza, R. A.,

Matveyenko, A., & Vella, A. (2017). Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia*, *60*(8), 1483-1490. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4317-0>

Sun, M., Feng, W., Wang, F., Li, P., Li, Z., Li, M., Tse, G., Vlaanderen, J., Vermeulen, R., & Tse, L. A. (2018). Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *19*(1), 28-40. <https://doi.org/10.1111/obr.12621>

Taino, G., Gazzoldi, T., Brevi, M., Giorgi, M., & Imbriani, P. (2011). [Metabolic syndrome and shift work: Study of the relationship in workers of a chemical plant]. *Giornale Italiano Di Medicina Del Lavoro Ed Ergonomia*, *33*(4), 456-461.

Tiwari, A., Rathor, P., Trivedi, P. K., & Ch, R. (2023). Multi-Omics Reveal Interplay between Circadian Dysfunction and Type2 Diabetes. *Biology*, *12*(2), 301. <https://doi.org/10.3390/biology12020301>

Ulhôa, M. A., Marqueze, E. C., Burgos, L. G. A., & Moreno, C. R. C. (2015). Shift work and endocrine disorders. *International Journal of Endocrinology*, *2015*, 826249. <https://doi.org/10.1155/2015/826249>

Ulloque-Badaracco, J. R., Al-Kassab-Córdova, A., Hernandez-Bustamante, E. A., Alarcon-Braga, E. A., Robles-Valcarcel, P., Huayta-Cortez, M. A., Cabrera Guzmán, J. C., Seminario-Amez, R. A., & Benites-Zapata, V. A. (2024). Asprosin levels in patients with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, *18*(7), 103095. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.103095>

Wang, X.-L., Wang, J.-X., Chen, J.-L., Hao, W.-Y., Xu, W.-Z., Xu, Z.-Q., Jiang, Y.-T., Luo, P.-Q., Chen, Q., Li, Y.-H., Zhu, G.-Q., & Li, X.-Z. (2022). Asprosin in the Paraventricular Nucleus Induces Sympathetic Activation and Pressor Responses via cAMP-Dependent ROS Production. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(20), 12595. <https://doi.org/10.3390/ijms232012595>

Xie, F., Hu, K., Fu, R., Zhang, Y., Xiao, K., & Tu, J. (2024). Association between night shift work and the risk of type 2 diabetes mellitus: A cohort-based meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, *24*(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01808-w>

Zhang, X., Jiang, H., Ma, X., & Wu, H. (2020a). Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, *11*(2), 349-355. <https://doi.org/10.1111/jdi.13148>

Zhang, X., Jiang, H., Ma, X., & Wu, H. (2020b). Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, *11*(2), 349-355. <https://doi.org/10.1111/jdi.13148>

A Comparative Analysis of HLA Linkage Disequilibrium Patterns Between Males and Females in a Turkish Population

Dr. Emel YANTIR

Eskiřehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Immunology
dremelyntr@gmail.com

Abstract: *The Human Leukocyte Antigen (HLA) system is encoded on chromosome 6 and exhibits high polymorphism. It plays a fundamental role in shaping the immune response. This genetic structure, which exhibits high polymorphism, also shows differences between populations. The proteins encoded by these genes enable the body to distinguish its cells from foreign pathogens. They are critically important in the development of many autoimmune diseases and in transplantation immunology. Linkage disequilibrium (LD) among HLA genes indicates the tendency of these genes to be inherited together across generations, providing valuable information about the genetic history, migration routes, and disease susceptibility of populations. The main objective of this study is to reveal the LD patterns between the HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, and -DPB1 loci in a large Turkish population in our laboratory database and to statistically analyze gender-specific differences. The study included a total of 6,692 healthy donors, comprising 3,565 men and 3,127 women who applied to our hospital's tissue typing laboratory. Participants who underwent molecular HLA testing using the PCR-SSO method and had data for at least 3 loci (A, B, DRB1) were included in the study. Genotype data obtained from participants were retrospectively collected and analyzed separately for gender groups. To measure linkage disequilibrium between locus pairs, the D' (normalized linkage value) and W_n (relatedness coefficient) parameters were calculated using population genetics programs, and the statistical significance of the observed relationships was determined using the p -value. The findings showed that, as expected, there was strong and statistically significant LD between HLA loci in both gender groups. Specifically, the C:B and DRB1:DQB1 locus pairs exhibited the highest LD values in both females ($D' = 0.81502$ and $D' = 0.88084$, respectively) and males ($D' = 0.79877$ and $D' = 0.88036$, respectively) ($p < 0.0001$). This confirms that these genes are inherited in highly conserved haplotype blocks in the Turkish population. However, some important differences between the sexes were also identified. The linkage between the C:DPB1 locus pair was statistically significant in females ($p=0.0030$), while this relationship was insignificant in males ($p=0.0864$). The linkage between A:DQB1 loci was statistically insignificant in both genders (female $p=0.6884$, male $p=0.1056$). In conclusion, this study details the general HLA LD structure in the Turkish population while also indicating that there may be differences in genetic architecture and recombination rates between the sexes. These sex-specific LD patterns are thought to play an important role in explaining the genetic basis of gender differences in the epidemiology and pathogenesis of HLA-associated diseases.*

Keywords: *HLA, linkage disequilibrium, gender differences, turkish population, immunogenetics*

Introduction

The Human Leukocyte Antigen (HLA) system is a gene complex located on the 6th chromosome of the human genome and exhibits a very high level of polymorphism. The proteins encoded by these genes play a central role in the immune system's ability to distinguish its own cells from foreign pathogens. Due to this fundamental function, the HLA system is of critical importance in transplantation immunology and in understanding the genetic basis of many autoimmune diseases. Linkage Disequilibrium (LD) among HLA genes describes the tendency of alleles to be inherited together within a population more often than would be expected by chance (Pedersen, MB et al, 2023; Evseeva, I et al, 2010). LD analyses provide valuable information about the genetic history of populations, migration routes, and susceptibility to diseases. The aim of this study is to comparatively analyze the linkage disequilibrium patterns between HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, and -DPB1 loci on a gender basis in a large Turkish population sample and to identify potential differences.

Methods

This retrospective study was conducted using data from a total of 6,692 healthy donors, comprising 3,565 males and 3,127 females, who applied to our hospital's tissue typing laboratory. The inclusion criterion for the study was that participants had undergone HLA typing using the molecular-based PCR-SSO (Sequence-Specific Oligonucleotide) method and had data for at least the HLA-A, -B, and -DRB1 loci. Genotype data obtained from the participants were analyzed separately for male and female groups. Population genetics analysis programs were used to measure the strength and statistical significance of the linkage disequilibrium between HLA locus pairs. In these analyses, the D' (normalized linkage value) and W_n (relatedness coefficient) parameters were calculated, and the statistical significance of the observed relationships was evaluated using the p-value.

Results

The analyses revealed strong and statistically significant linkage disequilibrium between HLA loci in both female and male groups. Specifically, the HLA-C:HLA-B and HLA-DRB1:HLA-DQB1 locus pairs stood out as having the highest LD values in both genders. The D' values for these pairs were calculated as 0.81502 and 0.88084 in females, and 0.79877 and 0.88036 in males, respectively ($p < 0.0001$ for all values). These findings indicate that the said genes are inherited in highly conserved haplotype blocks in the Turkish population.

However, some notable differences were also observed between the two gender groups. The linkage between the HLA-C and HLA-DPB1 loci was found to be statistically significant in the female group ($p = 0.0030$), whereas this relationship was insignificant in the male group ($p = 0.0864$). The linkage between the HLA-A and HLA-DQB1 loci was determined to be statistically insignificant in both gender groups (Female $p = 0.6884$, Male $p = 0.1056$). (Table 1)

Table 1. LD Values and Statistical Significance of HLA Locus Pairs by Sex in the Turkish Population

Locus Pair	Famale D'	Male D'	Famele p	Male p
HLA-C ~ HLA-B	0.81502	0.79877	<0.0001	<0.0001

HLA-DRB1 ~ DQB1	0.88084	0.88036	<0.0001	<0.0001
HLA-C ~ DPB1	—	—	0.0030	0.0864
HLA-A ~ DQB1	—	—	0.6884	0.1056

Conclusion and Discussion

In addition to detailing the general HLA linkage disequilibrium structure in the Turkish population, this study provides significant evidence that there may be differences in genetic architecture and/or recombination rates between females and males. These observed sex-specific LD patterns may play a key role in understanding the genetic basis of gender differences seen in the epidemiology and pathogenesis of HLA-associated diseases. The potential effects of the C:DPB1 linkage, which was significant in females, on immune response-related mechanisms are seen as an important area for future research. These findings emphasize the importance of considering the gender factor in personalized medicine and risk assessment approaches.

References

- Pedersen, MB, Asmussen, SR et al (2023). Integration of HLA-DR linkage disequilibrium to MHC class II predictions. bioRxiv 2023.05.24.542040; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.05.24.542040>
- Evseeva, I., Nicodemus, K., Bonilla, C. et al. (2010). Linkage disequilibrium and age of HLA region SNPs in relation to classic HLA gene alleles within Europe. *Eur J Hum Genet* 18, 924–932, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.32>

Yapay Zekâ Destekli Veri Yeniden Kullanımı ve Sanal Kontrol Grupları ile Farmakolojide Hayvan Sayısının Azaltılması: Metodolojik Öneriler ve Etik Değerlendirme

Fatma Nihan CANKARA¹, Mustafa Nusret ÇİÇEKLİ²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, nihancankara@sdu.edu.tr

²Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, mustafa.cicekli@samsun.edu.tr

Özet: Farmakolojik araştırmalarda deney hayvanlarının yoğun kullanımı hem etik kaygılar hem de bilimsel verimlilik açısından tartışılabilir. Bu bölüm, yapay zekâ destekli veri yeniden kullanımı ve sanal kontrol grupları kavramlarını ele alarak, ilaç geliştirme süreçlerinde deney hayvanı sayısını azaltmaya yönelik yenilikçi yöntemleri incelemektedir. Öncelikle farmakoloji alanında hayvan kullanımının mevcut durumu ve beraberindeki etik sorunlar tartışılmakta, 3R ilkeleri (yerine koyma, azaltma, iyileştirme) ışığında mevcut uygulamalardaki kısıtlar vurgulanmaktadır. Ardından, büyük ölçekli biyomedikal verilerin yapay zekâ ve makine öğrenmesi teknikleriyle analiz edilmesinin, yeni deneyler yapmaksızın mevcut verilerden faydalanmayı nasıl mümkün kıldığı teknik örneklerle açıklanmaktadır. Özellikle yapay zekâ ile geliştirilen sanal kontrol grubu uygulamaları detaylandırılmakta; tarihsel hayvan deneyleri verilerinin kullanımıyla, deneysel çalışmalarda kontrol gruplarının dijital olarak oluşturulmasının hayvan sayısını %25'e varan oranlarda azaltabileceği gösterilmektedir. Bölümde ayrıca, hayvan sayısını azaltmak için öne sürülen metodolojik öneriler derlenmekte ve bu yaklaşımların etik ve düzenleyici (regülasyon) boyutları değerlendirilmektedir. Yapay zekâ tabanlı yöntemlerin bilimsel geçerliliği, insan güvenliği üzerindeki etkileri ve mevcut yasal çerçevelerle uyumu etik açıdan tartışılmaktadır. Sonuç olarak, yapay zekâ ve veri bilimi desteğiyle farmakolojik araştırmalarda daha insancıl ve etkili bir gelecek perspektifi sunulmakta; bu doğrultuda gerekli görülen iş birlikleri, yatırım ve düzenleyici değişimler vurgulanmaktadır. Bu geçiş sürecinin devam eden zorluklarına rağmen, yapay zekâ destekli yöntemlerin farmakolojide hayvan deneylerinin yerini büyük ölçüde alabileceği ve bilimsel araştırmalarda paradigma değişimine yol açabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: yapay zekâ, veri yeniden kullanımı, sanal kontrol grupları, hayvan deneyleri, farmakoloji

Giriş

Farmakoloji ve ilaç geliştirme alanlarında deney hayvanı kullanımı, tarihsel olarak vazgeçilmez bir yöntem olmuştur. Yeni ilaçların etkinlik ve güvenlilik değerlendirmelerinde, kemirgenlerden primatlara milyonlarca hayvanın kullanılması yaygın bir uygulamadır. Ancak son yıllarda bu uygulama hem bilimsel hem de etik açılarından ciddi sorgulamalara tabidir. Bilimsel açıdan bakıldığında, hayvan modelleri insan fizyolojisinin karmaşıklığını tam olarak yansıtamayabilir; hayvanlarda umut vaat eden pek çok tedavi, klinik denemelerde insanlarda başarısızlığa uğramaktadır. Örneğin hayvan çalışmalarında etkili bulunan ilaç adaylarının %90'ından fazlasının, insanlarda beklenen faydayı göstermediği ya da güvenlik sorunları nedeniyle geliştirme sürecinde

elendiği bildirilmektedir. Bu “klinik-öncesi ve klinik arasındaki uçurum”, hayvan deneylerinin öngörü değerine dair soru işaretleri uyandırmaktadır.

Etik açıdan ise, deney hayvanlarının maruz kaldığı ağrı, stres ve fedakârlık, toplum nezdinde giderek artan bir kaygı konusudur. Özellikle maymun gibi yüksek bilişsel düzeye sahip canlıların araştırmalarda kullanımı ciddi tartışmalar yaratmakta; bu durum araştırmacıları *3R ilkeleri* olarak bilinen “Replacement, Reduction, Refinement” prensiplerine yöneltmiştir. 3R yaklaşımı, deneylerde hayvan kullanımını mümkün olduğunca *yerine koymayı* (hayvan yerine alternatif yöntemler), *azaltmayı* (daha az sayıda hayvanla aynı bilgiye ulaşmayı) ve *iyileştirmeyi* (yöntemleri hayvan refahını artıracak şekilde geliştirmeyi) hedefler. 1960’larda ortaya konan bu ilkeler, günümüzde birçok ülkenin yasal mevzuat ve kılavuzlarında yer almakta ve deneysel protokollerin değerlendirilmesinde temel ölçüt olarak kabul edilmektedir.

Mevcut durumda, Avrupa Birliği başta olmak üzere birçok bölgede deney hayvanlarının kullanımına ilişkin düzenlemeler giderek sıkılaşmıştır. AB mevzuatı, bilimsel araştırmalarda hayvan kullanımının kademeli olarak azaltılmasını şart koşmakta ve araştırmacılardan her deneye başlamadan önce alternatif yöntemlerin olup olmadığını değerlendirmelerini istemektedir. Bununla birlikte, ilaç ve kimyasal güvenlik değerlendirmeleri gibi alanlarda yasal düzenlemeler halen belli hayvan deneylerini zorunlu kılabilmektedir. Örneğin, insan kullanımı için yeni bir ilacın onay alması sürecinde, toksisite ve farmakokinetik açısından en az iki farklı türde (genellikle bir kemirgen ve bir primat) çalışma yapılması uzun yıllardır standarttır. Bu yasal zorunluluklar nedeniyle, etik kaygılar ve bilimsel gelişmelere rağmen hayvan deneylerini tamamen terk etmek yakın geçmişe dek mümkün görünmüyordu.

Bunun sonucunda, her yıl sadece Avrupa’da yaklaşık 9-11 milyon hayvan araştırma ve test amaçlı kullanılmaya devam etmektedir. Küresel ölçekte bakıldığında bu sayı on milyonlarla ifade edilmekte, kesin rakam bilinmemekle birlikte 2005 yılında dünya genelinde yaklaşık 115 milyon omurgalı hayvanın laboratuvarlarda kullanıldığı tahmin edilmektedir. Bu yüksek kullanım oranı, hem etik duyarlılığı yüksek kamuoyu nezdinde hem de bilim insanları arasında *daha insancıl ve insan-merkezli yöntemlere geçiş* yönünde baskıyı artırmıştır. Ayrıca, deney hayvanlarıyla çalışmanın ekonomik yükü de göz ardı edilmemelidir: Birçok durumda hayvan deneyleri, eşdeğer bir *in vitro* (hücre kültürü) çalışmadan veya *in silico* (bilgisayar simülasyonu) modellemeden 10 ila 100 kat daha pahalıya mal olmaktadır. Bu hem araştırma maliyetlerini yükseltmekte hem de yeni tedavilerin geliştirilme süresini uzatabilmektedir.

Tüm bu etkenler, farmakoloji araştırmalarında yeni bir paradigma arayışını doğurmuştur. Özellikle yapay zekâ (YZ) ve büyük veri analitiğindeki hızlı gelişmeler, hayvan deneylerine olan ihtiyacı azaltabilecek alternatif yöntemler olarak ön plana çıkmaktadır. Yapay zekâ destekli yaklaşımlar, halihazırda var olan büyük hacimli deneysel verilerin yeniden analiz edilmesiyle, canlı hayvanlar üzerinde yeni deneyler yapmaksızın hipotezler test etmeye imkân tanımaktadır. Bunun yanı sıra, *sanal kontrol grupları* gibi yenilikçi çalışma tasarımları sayesinde, klasik deney düzeneklerinde kullanılan hayvan sayısını önemli ölçüde düşürmek mümkün olabilecektir. Bu bölümde, bahsedilen yeni yöntemlerin bilimsel temelleri, uygulama örnekleri, metodolojik öneriler ve bunların etik ile düzenleyici boyutları ele alınacaktır.

2. Farmakolojik Araştırmalarda Hayvan Kullanımı: Mevcut Durum ve Etik Sorunlar

Hayvanların bilimsel araştırmalarda kullanımı gerek temel farmakoloji gerekse uygulamalı ilaç geliştirme süreçlerinde uzun bir geçmişe sahiptir. Tarihsel olarak

bakıldığında, pek çok önemli tıbbi buluş ve ilaç, hayvan modelleri sayesinde geliştirilmiştir. Örneğin insülinin diyabet tedavisinde kullanımı, antibiyotiklerin keşfi ve çeşitli aşuların geliştirilmesi gibi insan sağlığını kökten değiştiren ilerlemeler, önce hayvan deneyleri ile başarısını kanıtlamıştır. Bu nedenle araştırmacılar hayvanları uzun süre “vazgeçilmez model sistemler” olarak görmüşlerdir.

Ne var ki, mevcut durum itibariyle hayvan deneylerinin devam eden geniş ölçekli kullanımı bir dizi sorunu da beraberinde getirmektedir. Bu sorunların başında, etik endişeler gelmektedir. Deneysel protokoller kapsamında hayvanların maruz bırakıldığı işlemler (cerrahi müdahaleler, toksik madde uygulamaları, davranış testleri vb.), hayvan refahını olumsuz etkileyebilmektedir. Her ne kadar anestezi, analjezi ve uygun bakım koşulları gibi uygulamalarla acı ve stresi en aza indirme çabaları sürse de temel etik problem ortadan kalkmamaktadır: İnsan faydası için duyarlı canlıların zarar görmesi. Bu durum, toplum vicdanında giderek daha az kabul görmektedir. Nitekim hayvan hakları savunucularının ve bilim etiği uzmanlarının baskıları sonucu, birçok ülkede deney hayvanlarının korunmasına yönelik yasalar çıkarılmış ve etik kurullar oluşturulmuştur. Türkiye’de de “Deney Hayvanları Kullanımına Dair Yönetmelik” uyarınca, her deney projesinin bir *Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu* onayından geçmesi ve 3R ilkelerine uygun planlanması zorunludur.

Etik sorunların yanı sıra, hayvan kullanımının bilimsel geçerliliği de sorgulanmaktadır. İnsan dışı türlerde elde edilen sonuçların insanlar için öngörü gücü kısıtlı olabilmektedir. Farmakolojik etkinin türler arası farklılık göstermesi, fizyolojik ve genetik ayrılıklar nedeniyle sık rastlanan bir durumdur. Örneğin, bir ilacın kemirgen modelinde karaciğere zararsız dozları, insanlarda ciddi karaciğer hasarına yol açabilir; ya da farelerde işe yarayan bir kemoterapi kombinasyonu, insan tümörlerinde etkisiz kalabilir. Bu translasyon sorunları literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle son yıllarda yayımlanan retrospektif analizler, pek çok prelinik hayvan çalışmasının insanlarda klinik karşılık bulmadığını ve bu nedenle *yarar-zarar dengesi* açısından şüpheye değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Örneğin altı farklı tedavi müdahalesi için yapılan bir geriye dönük değerlendirmede, hayvan çalışmalarının hiçbirinin insanlarda net bir klinik faydaya yol açmadığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, etik açıdan da önemlidir; zira hayvanlara verilen zararın, elde edilen bilimsel fayda ile dengelenmesi gerektiği prensibi (etik kurul değerlendirmelerinde temel alınan “zarar-fayda analizi” ilkesi) bu durumlarda sağlanamamış görünmektedir.

Bahsedilen güçlükler, *farmakoloji araştırmalarında hayvan kullanımını azaltmaya yönelik küresel çabalara* hız kazandırmıştır. Dünyanın farklı bölgelerinde deney hayvanı kullanım istatistikleri yakından izlenmekte ve mümkün olan alanlarda yasaklar ya da kısıtlamalar getirilmektedir. Örneğin Avrupa Birliği, 2013 yılından bu yana kozmetik ürünlerin geliştirilmesinde hayvan testi yapılmasını tamamen yasaklamıştır. İlaç güvenlilik testlerinde henüz bu denli kapsamlı bir yasak mümkün olmasa da, AB’nin 2010/63 sayılı Direktifi ve ilgili düzenlemeleri, bilimsel amaçla hayvan kullanımını son çare haline getirme hedefini açıkça ortaya koymaktadır. ABD’de de benzer yönde önemli adımlar atılmıştır: 2022 sonunda yürürlüğe giren FDA Modernizasyon Act 2.0 yasası, yeni ilaç başvurularında *linik öncesi güvenlilik testleri için hayvan çalışması zorunluluğunu kaldırmıştır*. Bu düzenleme, şirketlerin FDA onayına sunacakları güvenlilik verilerinde *in vitro* ve *in silico* yöntemleri kullanmalarının önünü açarak, hayvan deneylerinin yerini alabilecek alternatifleri teşvik etmektedir. Nitekim FDA, 2023 yılında yayınladığı bir yol haritası ile önümüzdeki 3-5 yıl içinde yapay zekâ destekli teknolojiler, insan hücre modelleri ve bilgisayar simülasyonlarının *yeni standart* haline

gelmesini, hayvan çalışmalarının ise istisnai bir yöntem olarak kullanılmasını planladığını duyurmuştur. Bu vizyon, deney hayvanı kullanımında radikal bir azalmanın yakın gelecekte mümkün olabileceğini göstermektedir.

Öte yandan, mevcut durum itibarıyla hayvan deneyleri tamamen ortadan kalkmış değildir. Yasal gereklilikler ve bilimsel topluluk içindeki alışkanlıklar nedeniyle, laboratuvar hayvanları halen farmakolojik AR-GE'nin bir parçasıdır. Ancak güncel eğilimler, her yeni çalışma planında *hayvan kullanılmadan aynı soruya yanıt verilebilir mi?* sorusunun sorulmasını zorunlu hale getirmiştir. Bu noktada, yapay zekâ ve veri bilimi temelli yaklaşımlar ile gelişmiş hücre kültürü teknolojileri (örn. organoidler, *organ-on-chip* sistemleri), *hayvanların yerine konabilecek* veya hayvan ihtiyacını azaltacak güçlü alternatifler olarak değerlendirilmektedir. İzleyen bölümlerde, bu alternatiflerin özellikle yapay zekâ boyutu ele alınacak; veri yeniden kullanımı ve sanal kontrol grupları gibi kavramların mevcut durumdaki hayvan kullanımına nasıl meydan okuduğu incelenecektir.

3. Yapay Zekâ ile Veri Yeniden Kullanımı: Teknik Yöntemler ve Uygulama Örnekleri

Günümüzde biyomedikal araştırmalarda üretilen veri miktarı geometrik bir artış göstermektedir. Her prelinik hayvan deneyinden, klinik çalışmalardan, *in vitro* tarama testlerinden ve hatta gerçek dünyadaki sağlık verilerinden devasa büyüklükte veri setleri oluşmaktadır. Veri yeniden kullanımı, daha önce yapılmış çalışmaların verilerini bir araya getirerek yeni sorulara yanıt arama yaklaşımıdır. Yapay zekâ ve makine öğrenmesi teknikleri, bu noktada araştırmacılara eşi görülmemiş imkanlar sunmaktadır. Özellikle farmakoloji alanında, geçmiş deneylerin verilerine yapay zekâ uygulayarak, normalde ancak yeni hayvan deneyleri ile elde edilebilecek bulgulara ulaşmak mümkün hale gelmektedir.

Teknik açıdan, veri yeniden kullanımının en önemli adımı veri entegrasyonu ve paylaşımıdır. Büyük ilaç firmaları ve araştırma konsorsiyumları, geçmiş hayvan çalışması verilerini ortak veri tabanlarında biriktirmeye başlamıştır. Örneğin Avrupa'da yürütülen eTOX ve sonrasındaki eTRANSafe projeleri kapsamında, farklı şirketlerin toksisite çalışmalarından elde ettikleri tarihsel veriler devasa bir bilgi hazinesi olarak birleştirilmiştir. Bu tür veri bankaları, yapay zekâ algoritmalarının eğitilmesi için zemin hazırlamaktadır. *Makine öğrenmesi* modelleri, binlerce deneyin sonucunu analiz ederek belli kimyasal özellikler ile toksik etkiler arasındaki ilişkileri öğrenebilir. Klasik bir örnek, *Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri* (QSAR) modelleridir. QSAR analizleri, bir molekülün kimyasal yapısına bakarak toksik olup olmayacağını tahmin etmeye çalışır ve on yıllardır kullanılmaktadır. Yapay zekâ ile güçlendirilmiş modern QSAR yaklaşımları, artık çok daha karmaşık veri tiplerini (gen ekspresyon profilleri, histopatoloji sonuçları, klinik kimya değerleri gibi) aynı anda değerlendirebilmektedir. Örneğin, bir yapay öğrenme algoritması hem bir ilacın moleküler yapısını hem de benzer yapıya sahip yüzlerce ilacın geçmiş hayvan deneylerindeki karaciğer enzim düzeyi değişimlerini birlikte işleyerek, o ilacın karaciğerde hasar yapma potansiyelini öngörebilir.

Yapay zekânın veri yeniden kullanımındaki en yenilikçi uygulamalarından biri de üretici (generative) modellerin kullanımınıdır. *Üretici çekişmeli ağlar* (GAN, *Generative Adversarial Network*) gibi modeller, geçmiş verilerden öğrenerek tamamen *sentetik* yeni veriler oluşturabilmektedir. Bu bağlamda 2023 yılında geliştirilen AnimalGAN adlı model, toksikoloji alanında bir çığır açmıştır. AnimalGAN, daha önce yapılmış 28 günlük sıçan toksisite çalışmalarının sonuçlarıyla eğitilerek, yeni bir kimyasal için 38 farklı klinik patoloji parametresini sentezleyebilen bir yapay zekâ sistemidir. Başka bir deyişle,

sanal bir hayvan deneyi simüle edebilmektedir. Araştırmacılar AnimalGAN'i kullanarak bir deneyde 100.000 sanal sıçan üzerinde sanal toksisite testi gerçekleştirmiş ve üç benzer ilacın karaciğer hasarı potansiyelini ortaya koymuştur; ilginç biçimde, bu sanal deneyden elde edilen sıralama, insan popülasyonundaki klinik gözlemlerle uyumlu çıkmıştır. Dahası, AnimalGAN'in ürettiği veriler, gerçek hayvan verileriyle karşılaştırıldığında karaciğer toksisitesi öngörmede klasik QSAR yöntemlerini geride bırakmış ve gerçek hayvan verilerine oldukça yakın sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar, yapay zekâ destekli sentetik veri üretiminin hayvan deneylerine güçlü bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Nitekim AnimalGAN'in geliştiricileri, bu yöntemin nadir görülen toksikolojik etkileri yakalamada üstün olabileceğini, zira sınırsız sayıda *sanal deney* yaparak gerçek dünyada istatistiksel olarak nadir rastlanacak yan etkileri bile tespit edebileceklerini vurgulamışlardır.

Veri yeniden kullanımının bir diğer boyutu da ilaç yeniden konumlandırma (drug repurposing) çalışmalarında karşımıza çıkmaktadır. Yapay zekâ, mevcut onaylı ilaçlar ve klinik veriler üzerinde tarama yaparak, bilinen bir ilacın yeni bir endikasyonda etkili olabileceğini öngörebilir. Bu sayede, sil baştan hayvan deneyleri ve erken aşama geliştirme yerine, insanlar üzerinde zaten güvenliği kanıtlanmış moleküller hızlıca yeni tedavilere dönüştürülebilir. Yakın zamanda yapay zekâ ile desteklenen bir çalışmada, *TxGNN* adı verilen grafik nöral ağa dayalı model kullanılarak nadir hastalıklarda kullanılmak üzere mevcut ilaçların yeniden amaçlandırılması önerilmiştir. Bu tür çalışmalar dolaylı olarak hayvan sayısını azaltır; çünkü sıfırdan yeni bir ilaç geliştirme sürecinde yapılacak sayısız hayvan deneyinin yerine, mevcut güvenli ilaçların verilerinden öğrenerek daha az deneyle yeni kullanım alanları bulunabilir.

Ek olarak, farmakokinetik ve farmakodinamik modelleme alanlarında da yapay zekâ önemli roller üstlenmektedir. İlaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) özelliklerini tahmin etmek için yapay zekâdan yararlanan yazılımlar, deney hayvanlarına ihtiyaç duymadan bir molekülün vücutta nasıl davranacağını öngörebiliyor. Örneğin, sektörde yaygın kullanılan bazı simülasyon platformları (Simcyp, GastroPlus gibi) yapay zekâ algoritmalarını kullanarak bir ilacın dozlamasını ve olası ilaç-ilaç etkileşimlerini hesaplayabilmektedir. Certara gibi firmalar ve Schrödinger, Recursion gibi biyoteknoloji girişimleri, deneysel bir ilacın insan vücudunda nasıl dağılıp etki edeceğini ya da toksik yan etki oluşturup oluşturmayacağını tahmin etmek için yoğun şekilde yapay zekâ kullanmaktadır. Certara'nın ilaç geliştirme çözümleri başkanı, "artık hayvan testleri yapmamıza gerek kalmayacak noktaya yaklaşıyoruz" diyerek bu teknolojilerin olgunlaştığını vurgulamıştır. Gerçekten de Recursion firması, yapay zekâ tabanlı ilaç keşif platformu sayesinde bir molekülü sadece 18 ay içinde klinik denemelere taşıyabildiğini, oysa geleneksel yöntemde bunun 42 ayı bulduğunu rapor etmiştir. Bu yarı yarıya zaman kısalması, yapay zekâ sayesinde erken aşama hayvan çalışmalarının bir kısmının atlanabilmesiyle mümkün olmuştur.

Yapay zekâ ile veri yeniden kullanımının uygulama örnekleri, farmakolojinin bir alt dalı olan toksikoloji alanında da belirgin şekilde görülmektedir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yakın gelecekte hayvanlı toksisite testlerini istisnai hale getirmek için *Yeni Yaklaşım Metodolojileri* (NAMs) adı altında çeşitli yöntemleri teşvik etmektedir. Bu kapsamda, insan hücrelerine dayalı *organ-on-chip* mikrofizyolojik modeller, ileri düzey hücre kültürleri, *omik* veri analizleri ve yapay zekâ tabanlı bilgisayar simülasyonları birlikte kullanılmaktadır. Örneğin, karaciğer fonksiyonlarını taklit eden 3B mikro-doku modelleri (küçük *karaciğer organoidleri*) üzerinde ilaç adayları test edildikten sonra, elde edilen veriler yapay zekâ ile analiz edilip bir ilacın karaciğerde yaratabileceği hasar

öngörülmeğe çalışılır. Böylece hem hayvan kullanılmamış olur hem de insan dokusuna daha yakın bir model kullanıldığı için klinik öngörü gücü artar. İlerleyen bölümlerde ele alınacak sanal kontrol grupları kavramı da yapay zekâ ile veri yeniden kullanımının özel bir uygulaması olarak dikkat çekmektedir.

Özetle, yapay zekâ destekli veri analitiği farmakoloji araştırmalarında klasik yöntemleri tamamlayıcı ve hatta yer yer onların yerine geçici bir rol üstlenmeye başlamıştır. Büyük veri setlerinin paylaşılması ve ortak kullanımı ile, araştırma topluluğu *gereksiz yere tekrarlanan deneyleri* en aza indirme fırsatı yakalamıştır. Bu durum, özellikle aynı soruya dair birden fazla hayvan deneyinin yapıldığı durumlarda (örneğin farklı laboratuvarların benzer toksisite testleri) belirginleşmektedir. Yapay zekâ, literatürde gömülü kalmış veya arşivlenmiş verileri yüzeye çıkararak, yeni bir hayvan deneyine gerek kalmadan hipotezleri sınama olanağı sunmaktadır. Manuel Pastor ve çalışma arkadaşlarının da belirttiği gibi, eğer belirli bir konuda yeterli tarihsel veri varsa bunların analiziyle sanal deneyler gerçekleştirmek mümkündür; veri eksik kaldığında ise yapay zekânın *sentetik veri üretme* kabiliyetleri devreye sokularak tamamen yapay dijital hayvan modelleri oluşturulabilir. Bu yeniliklerin somut çıktılarında biri de bir sonraki bölümde detaylarıyla ele alacağımız *sanal kontrol grupları* konseptidir.

4. Sanal Kontrol Grupları: Tanım, Avantajlar ve Uygulama

Kontrol grupları, klasik deneysel tasarımların vazgeçilmez bir parçasıdır. Farmakolojik araştırmalarda yeni bir ilacın etkinliğini veya güvenliğini değerlendirmek için genellikle iki grup hayvan kullanılır: Tedavi grubu (ilacı alanlar) ve kontrol grubu (ilacı almayan, plasebo veya taşıyıcı madde verilenler). Kontrol grubu, gözlenen etkilerin gerçekten ilaca bağlı olup olmadığını anlamamızı sağlar. Ancak, bu klasik yaklaşımın önemli bir dezavantajı vardır: Çalışmadaki hayvanların hatırı sayılır bir kısmı (kimi zaman %50'sine varan oranda) herhangi bir etkin madde almadan, sadece karşılaştırma amacıyla kullanılmakta ve deney sonunda genellikle ötenazi edilmektedir. Özellikle toksikoloji ve güvenlilik çalışmalarında, her deneyde hayvanların yaklaşık dörtte biri kontrol grubuna ayrılır. Bu da aynı bilgiye ulaşmak için çok sayıda hayvanın kullanılmaya devam edilmesi anlamına gelmektedir.

Sanal Kontrol Grubu (SKG) kavramı, bu soruna inovatif bir çözüm olarak ortaya atılmıştır. En basit şekliyle SKG, *gerçek hayvanlar yerine, daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen kontrol verilerinin kullanılması* demektir. Böylece deney sırasında tüm hayvanlar deneysel ilacı alabilir; kontrol sonuçları ise sanal ortamda, geniş bir tarihsel veri tabanından çekilerek karşılaştırma yapılır. Bu yaklaşım klinik araştırma alanında (insan gönüllülerle yapılan çalışmalarda) "*sanal/harici kontrol kolu*" adıyla halihazırda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle nadir hastalıkların klinik denemelerinde, plasebo grubuna hasta bulmak zor olduğunda, geçmiş hasta verilerinden oluşturulmuş sanal kontrol kolları ile yeni tedaviler değerlendirilebilmektedir. Preklinik hayvan çalışmalarında ise SKG fikri henüz çok yenidir; literatüre ilk kez 2020 yılında ALTEX dergisinde *Thomas Steger-Hartmann ve arkadaşları* tarafından tanıtılmıştır. Bu öncü çalışmada, *regülatif toksikoloji* testlerinde yaşayan kontrol hayvanları yerine dijital veri setlerinin konulabileceği ve bunun hayvan kullanımını %25 civarında azaltabileceği gösterilmiştir.

Sanal kontrol grubu konsepti: Tarihsel hayvan deneylerinden toplanmış veriler kullanılarak, yeni bir deneyde canlı kontrol hayvanlarına duyulan ihtiyaç ortadan kaldırılıyor. Bu yenilikçi tasarımın, özellikle tekrarlı doz toksisite çalışmalarında deneyde kullanılan hayvan sayısını %20-30 oranında azaltması beklenmektedir. Şekilde kod akışı arka planı, geçmiş verilerden türetilen "sanal hayvanları" temsil etmektedir.

Sanal kontrol gruplarının avantajları birden çok boyutta ele alınabilir:

- **Hayvan Sayısında Azalma:** En belirgin faydası, deneyde kullanılacak toplam hayvan sayısının düşmesidir. Kontrol grubundaki hayvanlar fiilen ortadan kalktığı için, örneğin 80 hayvanlı bir toksisite çalışması 60 hayvanla tamamlanabilir. Bu da 3R ilkesinin “Reduction” ayağına doğrudan hizmet eder. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) bu tür yaklaşımları teşvik etmekte olup, 3R ilkelerinin düzenleyici kabulü için kılavuz dokümanlar yayınlamıştır.
- **İstatistiksel Güç ve Güvenilirlik:** SKG kullanımı, kontrol verilerinin çok daha geniş bir havuzdan alınmasını sağlar. Örneğin tek bir deneyde 10 kontrol hayvanı kullanmak yerine, geçmişte aynı koşullarda yapılmış 100 kontrol hayvanının birleşik verisi referans alınabilir. Bu, istatistiksel olarak daha sağlam bir karşılaştırma yapılmasını mümkün kılar ve *uç değerlerin etkisini azaltır*. Charles River Laboratuvarları gibi kurumlar, SKG tasarımlarının mevcut yöntemlere kıyasla “daha güvenilir veriler” sunabileceğini belirtmektedir. Büyük veri kümeleri sayesinde, deneysel ilacın küçük etkilerini bile saptamak kolaylaşabilir.
- **Zaman ve Maliyet Tasarrufu:** Daha az hayvan kullanımı, barınma, besleme ve bakım giderlerini düşürür. Ayrıca kontrol grubu için ayrı bir deneysel düzenek veya zaman harcamaya gerek kalmaz; araştırmacılar mevcut veri tabanından kontrol sonuçlarını hızla çekebilir. Bu da deney süresini kısaltabilir. VICT3R adlı konsorsiyum, SKG yaklaşımının *hem etik hem ekonomik kazanımlar sağlayacağını* öngörmektedir.
- **Etik Kazanım:** En nihayetinde, her bir SKG uygulaması, belirli sayıda canlının deney dışı kalması anlamına gelir. Bu da ahlaki açıdan önemli bir ilerlemedir. Hayvan refahı perspektifinden bakıldığında, aynı bilimsel sonuca daha az hayvanla ulaşmak, deneyin gereçlendirilmesini güçlendirir. SKG’ler, 3R prensiplerinden *Replacement* (yerine koyma) kategorisine de kısmen girer, çünkü canlı bir hayvan yerine dijital bir “hayvan verisi” koymuş oluruz.

Ancak SKG’lerin uygulanması da bir dizi zorluk ve gereklilik içermektedir. Öncelikle, güvenilir bir tarihsel kontrol verisi deposu oluşturmak esastır. Bu veri tabanına hangi çalışmaların ve hayvanların dahil edileceği, verilerin standardizasyonu ve kalite kontrolü kritik konulardır. VICT3R projesi, tam da bu amaçla geçmiş toksisite çalışmalarından yüksek kaliteli, standartlaştırılmış verilerden oluşan bir *kontrol veri tabanı* kurmaya başlamıştır. Örneğin, Avrupa’da yaygın kullanılan Wistar sıçanlarının 4 haftalık tekrarlı doz toksisite çalışmalarındaki kontrol grubu verileri toplanmakta ve istatistiksel dağılımları karakterize edilmektedir. Böylelikle yeni bir 4 haftalık çalışma yapıldığında, aynı suş ve koşullardaki beklenen kontrol aralığı bu dijital bankadan alınabilecektir.

İkinci önemli gereklilik, ileri istatistiksel yöntemler ve yapay zekâ desteğinin kullanılmasıdır. Sanal kontrol verilerinin, yeni deneyin tedavi grubu ile doğru şekilde kıyaslanabilmesi için uygun istatistiksel modeller geliştirilmelidir. Basit karşılaştırmalar yanıltıcı olabileceğinden, çok değişkenli uyarlamalar ve makine öğrenmesi ile “eşleştirme” teknikleri gündeme gelmektedir. Örneğin, yeni deneydeki hayvanların yaş, ağırlık, cinsiyet gibi özelliklerine uygun geçmiş kontrol hayvanları alt kümesini seçebilen algoritmalar geliştirilmektedir. Bu sayede, sanal kontrol grubunun yeni deneyle *maksimum uyumluluk* göstermesi sağlanır.

Bir diğer önemli boyut, düzenleyici kabul meselesidir. İlaç regülasyonunda yerleşik uygulamaları değiştirmek zordur ve yenilikçi yöntemlerin benimsenmesi için otoritelerin ikna olması gerekir. SKG konsepti henüz deneysel aşamadadır ve tam olarak uygulamaya geçmesi için düzenleyici kurumların onayı gerekecektir. Bu nedenle VICT3R projesinin

hedeflerinden biri de SKG yönteminin regülatif geçerliliğini kanıtlamak ve EMA ile FDA gibi kurumlarda kabul görmesini sağlamaktır. Proje kapsamında elde edilecek bulgular, sanal kontrol gruplarının gerçek kontrol gruplarıyla ne derece uyduğunu ortaya koyacak; eğer başarı sağlanırsa gelecekte toksisite testlerine ilişkin kılavuzlarda SKG kullanımına izin veren güncellemeler yapılabilecektir.

SKG'lerin halihazırda uygulama alanı olarak en uygun görüldüğü çalışmalar, *standart tekrarlı doz toksisite testleri*dir. Çünkü bu testler oldukça rutin protokollere sahiptir ve farklı ilaç adayları için benzer koşullarda tekrarlandığından, tarihsel veri birikimi fazladır. Örneğin, 28 günlük sıçan toksisite çalışmaları ilaç geliştirmede sık yapılan ve çok sayıda örneği bulunan testlerdir. Bu alanda SKG kullanımıyla ciddi hayvan tasarrufu beklenmektedir. Öte yandan, daha değişken ve karmaşık deneylerde SKG uygulamak kolay olmayabilir. VICT3R projesinin araştırmacılarından Olga Valverde, SKG yaklaşımının "*çok kontrollü koşullarda yürütülen endüstriyel toksisite çalışmalarında anlamlı olduğunu, ancak akademik ortamdaki çeşitli hayvan deneylerine aynı kolaylıkla uygulanamayabileceğini*" belirtmiştir. Bu tespit, SKG'lerin her probleme tek boyutlu bir çözüm olamayacağını, ancak belirli alanlarda büyük fark yaratabileceğini göstermektedir. İlerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar, SKG konseptinin farmakolojide hangi alanlara genişletilebileceğini ortaya koyacaktır.

5. Hayvan Sayısının Azaltılmasında Metodolojik Öneriler

Yapay zekâ ve sanal kontrol grupları gibi yenilikler, farmakolojik araştırmalarda hayvan kullanımını azaltmak için güçlü araçlar sunmaktadır. Bununla birlikte, hayvan sayısını düşürmek adına başvurulabilecek yöntemler bunlarla sınırlı değildir. Bu bölümde, metodolojik öneriler başlığı altında, araştırmacıların deney tasarımından veri analizine dek farklı aşamalarda uygulayabilecekleri stratejiler özetlenmektedir. Bu stratejiler, *3R ilkelerine* uygun şekilde, mümkün olan her durumda hayvan yerine alternatif kullanmayı, kaçınılmaz hallerde ise kullanılan hayvan sayısını asgari düzeyde tutmayı hedeflemektedir.

1. Alternatif Metotların Entegrasyonu: Hayvan deneylerini tamamen ortadan kaldırmaya da sayısını azaltmaya da en etkili yol, deney protokollerine *in vitro* ve *in silico* yöntemleri maksimum düzeyde entegre etmektir. Örneğin, bir ilacın karaciğer üzerinde toksik etkisi hücre kültürü (örneğin insan kaynaklı karaciğer organoidleri) kullanılarak önceden sınanabilir; bu sayede hayvan üzerinde denenecek doz ve formülasyonlar daha iyi optimize edilir, gereksiz hayvan denemeleri yapılmaz. Yeni Yaklaşım Metodolojileri (NAM) olarak adlandırılan yaklaşım da tam olarak bunu öngörmektedir: Yapay zekâ, bilgisayar tabanlı modelleme, organ-on-chip sistemleri ve 3B hücre kültürleri birlikte kullanılarak mümkün olduğunca hayvan dışı verilerle karar alma. Bu yöntemlerin harmanlanması, *hibrit yaklaşımlar* ile hayvan sayısını minimuma indirmeyi sağlar. Yakın gelecekte, sektörün çoğu alanında tamamen hayvansız bir araştırma ortamına ani geçiş olmayacağı, fakat giderek artan oranda bu hibrit yöntemlerin kullanılacağı öngörülmektedir.

2. Gelişmiş Deney Tasarımı ve İstatistiksel Yöntemler: Klasik "sabit örneklem büyüklüğü" yerine *uyarlamalı (adaptif) deney tasarımları* kullanmak, gereken hayvan sayısını azaltabilir. Örneğin *sekansiyel analiz* yöntemleri ile deney sırasında elde edilen ara sonuçlara bakarak, istatistiksel anlamlılığa ulaşıldığında deneyi sonlandırmak mümkündür. Bu, gereğinden fazla hayvanın kullanılmasını önler. Benzer şekilde *çapraz geçişli (cross-over)* tasarımlar veya *eş hayvan kontrol* (her hayvanın kendi kontrolü olarak kullanıldığı) yaklaşımları, grup sayısını azaltarak toplam hayvan ihtiyacını düşürebilir. Her deneyin başında yapılacak güçlü bir *power analizi* (güç analizi),

istatistiksel olarak anlamlı sonuç için gereken minimum hayvan sayısını belirleyerek fazla kullanılmasının önüne geçecektir. Ne yazık ki geçmişte bazı çalışmalar, yetersiz planlama nedeniyle gerekenden fazla hayvanla yürütülmüştür; gelecekte bu durumun önüne geçmek için deney öncesi istatistik planlamasına daha fazla önem verilmelidir. Ayrıca, veri paylaşımı kültürünün yerleşmesi de tasarım aşamasında fayda sağlar: Benzer hipotezi test eden araştırmacılar, güçlerini birleştirip ortak bir deney yaparak (veya verilerini birleştirip meta-analiz yaparak) ayrı ayrı iki hayvan deneyi yapmak yerine tek bir deneyle soruya yanıt verebilirler.

3. Tarihsel Verilerin ve Sanal Kontrollerin Kullanımı: Önceki bölümde detaylandırılan sanal kontrol grupları konsepti, metodolojik bir öneri olarak burada vurgulanmalıdır. Toksikite ve farmakodinamik çalışmalar başta olmak üzere, uygun alanlarda sanal kontrol kullanımını pilot projelerle denemek önemlidir. Bu amaçla laboratuvarlar ve ilaç şirketleri, kendi geçmiş hayvan deneylerinin kontrol verilerini kurumsal veri tabanlarında düzenlemeye başlayabilir. Ulusal ve uluslararası konsorsiyumlar aracılığıyla farklı kaynaklardaki verilerin paylaşılması sağlanabilir. Örneğin, ilaç şirketleri toksisite verilerini güvenli bir şekilde paylaşmak üzere anlaşmalar yaparak, herkese açık (veya üyelerine açık) bir kontrol veri havuzu oluşturabilirler. Bu tür ortak altyapılar kurulduğunda, bireysel araştırmacıların SKG yöntemini kullanması kolaylaşacaktır. Son kertede, her laboratuvarın elindeki veriyi *yeniden kullanıma uygun şekilde* saklaması ve paylaşması, daha az hayvanla daha çok bilgi üretmenin anahtarlarından biridir.

4. Hayvan Refahının Artırılması ve Çoklu Sonlanım Noktaları: Doğrudan hayvan sayısını azaltmakla ilgili olmamakla birlikte, *Refinement (iyileştirme)* ilkesi kapsamındaki uygulamalar da dolaylı olarak hayvan ihtiyacını azaltabilir. Örneğin non-invaziv görüntüleme tekniklerinin (MRI, PET, mikro-CT vb.) kullanımı, aynı hayvan üzerinde tekrarlı ölçümler yapmayı mümkün kılmaktadır. Eskiden bir dokunun hasarını incelemek için her zaman hayvanın feda edilmesi gerekirken, şimdi canlı hayvanda görüntüleme yapılarak *uzunlamasına veriler* elde edilebilir. Bu sayede, farklı zaman noktalarında inceleme yapmak için ayrı hayvan grupları kullanmaya gerek kalmaz; aynı grup içindeki hayvanlar zaman içinde takip edilebilir. Keza telemetri cihazlarıyla hayvanlardan gerçek zamanlı fizyolojik veriler toplanması, deney sonunda çıkarılacak veri miktarını artırarak ayrı deney ihtiyacını düşürür. Her hayvandan daha zengin veri elde etmek, toplamda daha az hayvan kullanılmasını sağlayacak şekilde deney sayısını ve boyutunu optimize eder.

5. Eğitim, Farkındalık ve İşbirliği: Metodolojik iyileştirmelerin hayata geçebilmesi için araştırmacıların bu konularda iyi eğitilmesi ve farkındalığının artması gerekmektedir. Genç araştırmacılara, deney planlarken 3R ilkelerini rehber edinmeleri, literatürü kapsamlı tarayıp aynı deneyi daha önce bir başkasının yapıp yapmadığını kontrol etmeleri öğütlenmelidir. Ulusal hayvan refahı kuruluşları (örneğin NC3Rs gibi) tarafından sağlanan rehberler geniş kitlelere ulaştırılmalıdır. Ayrıca, farmakoloji araştırmalarında multidisipliner işbirlikleri teşvik edilmelidir. Yapay zekâcılar, istatistikçiler, hücre biyologları ve farmakologlar bir araya gelerek alternatif yöntemleri birlikte geliştirmelidir. Örneğin bir yapay zekâ uzmanı, bir farmakologla çalışarak mevcut veriden öğrenen ve yeni deney planlamaya yardımcı olan modeller geliştirebilir; böylece gereksiz hayvan kullanımının önüne geçilebilir.

Yukarıda sayılan öneriler, günümüz teknolojik olanakları ve bilimsel birikimi ile uygulanabilir durumdadır. Nitekim FDA'nın 2025 Yol Haritası'nda da bu stratejilere benzer şekilde, *linik öncesi güvenilirlik çalışmalarında hayvan kullanımını azaltmak için*

atılması gereken adımlar sıralanmıştır. Örneğin FDA, öncelikle **monoklonal antikorlar** gibi bazı alanlarda hayvan testlerini azaltmaya yönelik pilot uygulamalar başlatmıştır. Bu kapsamda firmalar, yeni bir antikor ilacı için geleneksel hayvan testleri yerine, hücre bazlı deneyler ve silico modellerle desteklenmiş minimal hayvan çalışmaları sunarak onay almayı denemektedir. Eğer bu çabalar başarılı olursa, metodolojik dönüşüm daha da hızlanacaktır.

Sonuç olarak, metodolojik açıdan hayvan sayısını azaltmak bir seçenek değil, *bir zorunluluk* haline gelmektedir. Hem etik duyarlılık hem de bilimsel rasyonalite, daha az hayvanla daha çok bilgi üretme doğrultusunda hareket etmeyi gerektirir. Yapay zekâ ve veri bilimi bunun için önemli fırsatlar sunarken, klasik deney tasarımı prensiplerinin akılcı uygulanması da hedefe ulaşmada kritik olacaktır.

6. Etik ve Regülasyonlar Açısından Değerlendirme

Yapay zekâ destekli veri yeniden kullanımı ve sanal kontrol grupları gibi yaklaşımların hayvan deneylerini azaltma potansiyeli, etik bakımdan büyük ölçüde olumlu bir gelişme olarak değerlendirilmektedir. *Etik perspektiften*, bu yöntemler araç değil amaç olarak görülmelidir: Nihai amaç, duyarlı canlılara verilen zararı en aza indirmek, ideal olarak da tamamen ortadan kaldırmaktır. Bu, hayvanların da hissedebilir varlıklar olduğu ve gereksiz acıya maruz bırakılmamaları gerektiği düşüncesine dayanan çağdaş etik anlayışla uyumludur. Yapay zekânın ve dijital teknolojilerin bu amaca hizmet edecek şekilde kullanılması, teknolojik ilerlemenin etik sorunların çözümüne katkı yapabileceğinin güzel bir örneğidir. İnsanlık, bilimsel merakını tatmin ederken aynı zamanda ahlaki sorumluluğunu da yerine getirebilir – yapay zekâ bu ikilemde bir *arabulucu* rolü görebilir.

Öte yandan, yeni yaklaşımların kendilerinin de etik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmesi gereklidir. Örneğin, sanal kontrol grupları kullanıldığında, eğer modelde veya veri tabanında bir hata varsa deney sonuçlarının yorumlanması riske girebilir. Bu durumda etik açıdan bir ikilem doğar: Hayvan kullanılmadı ama elde edilen sonuca güven azaldıysa, insan denemelerinde veya halk sağlığında bir risk oluşabilir. Dolayısıyla, *insan güvenliği* en az hayvan refahı kadar önem taşır. Yapay zekâ modellerinin *doğrulanması ve kalibrasyonu* bu nedenle kritik önemdedir. Etik olarak, yalnızca yeterli doğruluk ve hassasiyet düzeyine ulaşmış yöntemlerin hayvanların yerine kullanılması meşru görülebilir. Bu da bir geçiş süreci gerektirmektedir: Yapay zekâ yöntemleri başlangıçta hayvan deneylerine paralel olarak denenmeli, sonuçları kıyaslanmalı ve olgunlaştıkça tek başına kullanılmaya başlanmalıdır. Bu süreçte şeffaflık ve *paydaş katılımı* önemlidir; kamuoyu, etik kurullar ve düzenleyici otoriteler sürece dahil edilmeli, yeni yöntemlerin güvenilirliği konusunda bilgilendirilmelidir.

Düzenleyici boyut (regülasyon) da en az etik boyut kadar belirleyicidir. Bilindiği üzere, ilaç ruhsatlandırma süreçlerinde nelerin yapılabileceği büyük ölçüde ulusal ve uluslararası kılavuzlarla sabittir. On yıllardır süregelen uygulamalarda hayvan deneyleri bir altın standart olarak benimsendiğinden, yapay zekâ gibi yeniliklerin resmen kabul görmesi zaman alabilir. Ancak burada son yıllarda çok önemli adımlar atılmaktadır. Örneğin, ABD’de 2022 yılında imzalanan *FDA Modernizasyon Act 2.0* ile, 1938’den beri yürürlükte olan ve yeni ilaçların onay öncesi hayvanlarda test edilmesini şart koşan yasanın ilgili maddeleri değiştirildi. FDA, 2025’e kadar hayvan testlerini büyük ölçüde azaltmayı hedefleyen bir plan açıklamış ve *Alternatif Yöntemler Çalışma Grubu* kurarak bu dönüşümü hızlandırmıştır. Bu grup, kurum içindeki süreçlerin yeni yöntemlere uyarlanması ve endüstriye yol gösterecek kılavuzların hazırlanması üzerinde çalışmaktadır.

Avrupa cephesinde de EMA, *3R ilkelerinin düzenleyici kabulü* konusunda bir yönerge yayımlamış ve alternatif yöntemlerin değerlendirilmesi için bilimsel danışma mekanizmaları oluşturmuştur. Halihazırda geçerli olan EMA kılavuzları, hayvan kullanmadan elde edilen verilerin (örneğin valide edilmiş *in vitro* test sonuçları veya *in silico* modellemeler) sunulabileceğini ve gerekli görüldüğünde bunların güvenilirliğinin kurum tarafından incelenebileceğini belirtir. Özellikle REACH (kimyasalların kaydı, değerlendirmesi ve izni) tüzüğü kapsamında, mevcut hayvan verilerinin yeniden kullanımı ve okuma-üzerine tahmin (*read-across*) yaklaşımları teşvik edilmektedir. Yani, benzer bir kimyasal için hayvan verisi varsa, yeni bir kimyasalın toksik profili o veriye dayanarak değerlendirilebilir, ek hayvan testi istenmeyebilir.

Bu gelişmelere rağmen, düzenleyici kabul açısından temkinli bir iyimserlik söz konusudur. Hiçbir düzenleyici otorite, insan sağlığını riske atabilecek bir değişimi aceleye getirmek istemez. Bu nedenle yapay zekâ ve SKG uygulamalarının regülasyonlara entegrasyonu kademeli olacaktır. Muhtemelen ilk etapta, *duruma göre* kullanım şeklinde başlayacaktır. Örneğin, belirli bir güvenlilik testi için SKG yöntemi teklif eden bir firma, verilerini ve analizlerini otoriteye sunacak; eğer sonuçlar ikna edici bulunursa o spesifik durumda hayvan testine gerek kalmadığı onaylanacaktır. Zamanla benzer vakalar biriktikçe, bunlar genelleşerek resmî kılavuzlara girecektir.

Etik değerlendirme açısından, yapay zekâ uygulamalarının kendine özgü bazı konuları da göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle klinik alanda yapay zekâ kullanımı için tartışılan *şeffaflık*, *önyargı (bias)* ve *hesap verebilirlik* ilkeleri, hayvan yerine kullanılan modeller için de geçerlidir. Örneğin, bir SKG algoritmasının karar verme süreci açıklanamaz ve kapalı bir “kara kutu” ise, araştırmacılar ve etik kurullar bundan rahatsız olabilir. Bu nedenle, kullanılan yapay zekâ modellerinin mümkün olduğunca açıklanabilir (explainable AI) olması arzu edilir. Ayrıca, tarihi veriler kullanılırken yapılacak önyargı analizleri, örneğin sadece belirli bir cinsiyetten hayvan verisi varsa modelin diğer cinsiyete genellenip genellenemeyeceği gibi noktalar dikkatle değerlendirilmeli, gerekirse eksik alanlara dair ek çalışmalar planlanmalıdır.

Sonuç olarak, etik ve düzenleyici açıdan yapılan değerlendirme, yapay zekâ ve sanal kontrol uygulamalarının farmakoloji araştırmalarında *ahlaki bir ilerleme* sağladığı, ancak *titizlikle doğrulanıp kademeli olarak uygulanması* gerektiği yönündedir. Thomas Steger-Hartmann’ın belirttiği gibi, toksikoloji gibi alanlarda yerleşik paradigma ancak geniş çaplı iş birlikleri ve kanıtlarla değiştirilebilir; IHI-VICT3R gibi inisiyatifler de bu nedenle bir “ideal şemsiye” işlevi görmektedir. Gerekli paydaşların (ilaç sektörü, akademi, düzenleyiciler) birlikte hareket etmesiyle, hayvan deneylerinin azaltılması hem etik bir kazanım hem de bilimsel bir yenilik olarak hayata geçirilebilir.

7. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Farmakolojide deney hayvanlarının kullanımını azaltmak, uzun yıllardır bilim insanları ve etik uzmanlarının ortak hedefi olmuştur. Bu bölümde ele alınan yapay zekâ destekli veri yeniden kullanımı ve sanal kontrol grupları yaklaşımları, bu hedefe ulaşmak için günümüzde elimizde bulunan en güçlü araçlardan bazılarıdır. Sonuç itibarıyla, yapay zekâ teknolojilerinin getirdiği imkanlar sayesinde araştırmacılar artık geçmişin verilerine daha kapsamlı şekilde bakabilmekte, yeni hipotezleri *iskarta* verilerde dahi test edebilmekte ve dijital ortamda deney simülasyonları yapabilmektedir. Sanal kontrol grupları gibi yenilikçi tasarımlar, klasik deney paradigmasını sarsarak “daha az hayvanla da yapabiliriz” düşüncesini somut hale getirmektedir. Bu ilerlemelerin birleşik etkisi, farmakolojik AR-GE süreçlerinde bir paradigma kayması yaratma potansiyeline sahiptir.

Geleceğe baktığımızda, bu paradigmanın birkaç yönde gelişeceği öngörülebilir:

- **Daha İnsancıl ve İnsan-odaklı Araştırma:** Yapay zekâ ve benzeri yöntemlerin yaygınlaşması ile birlikte, laboratuvarlarda kullanılan hayvan sayısında belirgin bir azalma meydana gelecektir. Bu yalnızca etik bir kazanım olmayıp, aynı zamanda bilimsel çıktılarının insan biyolojisine daha yakın modeller üzerinden elde edilmesi anlamına gelecektir. *İnsan organoidleri, organ-on-chip modelleri ve yapay zekâ tabanlı simülasyonlar*, insan fizyolojisini hayvanlardan daha iyi yansıtarak ilaç keşfinde isabet oranını artırabilir. Böylece, hayvan deneylerinin insanlara uyarlanmaması sorununa çözüm bulunurken hayvanlara zarar verme zorunluluğu da ortadan kalkacaktır.
- **Regülatif Kabulün Artması:** Önümüzdeki 5-10 yıl içinde FDA ve EMA başta olmak üzere büyük düzenleyici otoritelerin, alternatif yöntemlerin kullanımını daha da kolaylaştıran düzenlemeler yapması beklenmektedir. FDA'nın halihazırda dile getirdiği üzere, 3-5 yıl içinde hayvan çalışmalarının *istisna* haline gelmesi planı hayata geçerse, ilaç geliştirme döngüsü temelinden değişecektir. Bu değişim, yeni teknolojilerin hızla adapte edilmesini teşvik edecek; ilaç endüstrisi de Ar-Ge stratejilerini yeniden şekillendirerek yapay zekâ ve veri bilimine daha fazla yatırım yapacaktır. VICT3R gibi projelerden elde edilecek başarı hikayeleri, düzenleyici çerçeveyi daha da ilerici kılmak için katalizör rolü oynayacaktır.
- **Teknolojik İlerlemeler ve Entegrasyon:** Yapay zekâ alanında gelişmeler devam ettikçe, daha sofistike modeller bilim insanlarının kullanımına sunulacaktır. *Derin öğrenme* algoritmalarının deney verilerini yorumlamada ustalaşması, *artırılmış gerçeklik* teknolojilerinin laboratuvar süreçlerine entegre olması, hatta *yapay zekâ destekli robotik sistemlerin* deneyleri otonom şekilde gerçekleştirebilmesi ufukta görünen gelişmelerdir. Özellikle laboratuvar otomasyonu ve yapay zekânın kesişimi, insan hatasını ve deneysel değişkenliği azaltarak daha az denekle güvenilir sonuçlar alınmasını sağlayabilir. *Büyük dil modelleri* ve diğer yapay zekâ araçları, yayınlanmış literatürü tarayarak bir araştırma sorusunun daha önce yanıtlanıp yanıtlanmadığını hızla tespit edebilir; böylece tekrarlayan hayvan deneylerinin önüne geçilebilir.
- **Eğitim ve Kültürel Dönüşüm:** Gelecek perspektifinin önemli bir unsuru da, bilim camiasının ve toplumun bu değişime uyum sağlamasıdır. Yeni nesil araştırmacılar, eğitimleri sırasında alternatif yöntemlere aşina olacak ve hayvan deneylerini otomatik bir tercih olarak görmeyecektir. Üniversitelerin müfredatlarında 3R ilkeleri ve yapay zekâ uygulamaları daha fazla yer alacaktır. Toplumda da hayvan deneylerine bakış zamanla değişebilir; insanlar yeni bir ilacın etkinliği kanıtlanırken artık hayvanların kullanılmadığını bilmenin rahatlığını hissedebilirler. Bu da bilime olan desteği ve güveni artırabilir.

Elbette, tüm bu olumlu öngörülere rağmen önümüzde bazı zorluklar da bulunacaktır. Yapay zekâ modellerinin tarafsızlığı ve veri mahremiyeti konuları, gelecekte daha fazla gündeme gelebilir. Ayrıca, tamamen hayvansız bir araştırma ortamına geçişte karşılaşılabilecek beklenmedik sorunlar (örneğin yeni yöntemlerin öngöremediği insan reaksiyonları) olabilir. Bu nedenle geçiş sürecinin dikkatle yönetilmesi, her aşamada elde edilen verilerin hem bilimsel hem de etik açıdan incelenmesi gerekecektir.

Sonuç olarak, *Yapay Zekâ Destekli Veri Yeniden Kullanımı ve Sanal Kontrol Grupları*, farmakolojide hayvan sayısını azaltmaya yönelik umut vadeden metodolojik yeniliklerdir. Bu yaklaşımlar, teknolojik ilerleme ile etik sorumluluğun kesişim kümesinde yer almaktadır. Devam eden araştırmalar ve pilot uygulamalar, bu yöntemlerin

gerçek dünyadaki etkisini ve sınırlarını daha iyi ortaya koyacaktır. Eğer beklenen başarı elde edilirse, önümüzdeki birkaç on yıl içerisinde farmakoloji araştırmalarında hayvanların rolü büyük ölçüde değişmiş olacaktır. Hayvanlar belki de sadece çok gerekli özel durumlarda başvuru istisnai modeller haline gelecek, rutin Ar-Ge süreçleri ise yapay zekâ ve insan merkezli modellerle yürütülecektir. Bu da hem bilimin hem de vicdanın kazanımı olarak insanlık tarihindeki yerini alacaktır. Gelecek perspektifi, *daha hızlı, daha ucuz, daha güvenilir ve daha etik* bir ilaç geliştirme ekosistemini mümkün kılmaktadır. Yeter ki bu doğrultuda yatırım, iş birliği ve kararlılıkla ilerlemeye devam edilsin. Bilim camiası ve toplum, bu dönüşümün hem aktörü hem de faydalanıcısı olacaktır.

Kaynaklar

Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., Pearl, E. J., Petersen, O. H., Rawle, F., Reynolds, P., Rooney, K., Sena, E. S., Silberberg, S. D., Steckler, T., & Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*, 18 (7), e3000410.

Percie du Sert, N., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., Pearl, E. J., Petersen, O. H., Rawle, F., Reynolds, P., Rooney, K., Sena, E. S., Silberberg, S. D., Steckler, T., & Würbel, H. (2020). Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLOS Biology*, 18 (7), e3000411.

Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B. M., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*, 14, 43.

Schmidli, H., Gsteiger, S., Roychoudhury, S., O'Hagan, A., Spiegelhalter, D., & Neuenschwander, B. (2014). Robust meta-analytic–predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*, 70 (4), 1023–1032.

Hobbs, B. P., Carlin, B. P., & Sargent, D. J. (2011). Hierarchical commensurate and power prior models for adaptive incorporation of historical information in clinical trials. *Biometrics*, 67 (3), 1047–1056.

Ibrahim, J. G., Chen, M.-H., Gwon, Y., & Chen, F. (2015). The power prior: Theory and applications. *Statistical Science*, 30 (3), 428–458.

Neuenschwander, B., Capkun-Niggli, G., Branson, M., & Spiegelhalter, D. J. (2010). Summarizing historical information on controls in clinical trials. *Clinical Trials*, 7 (1), 5–18.

Viele, K., Berry, S., Neuenschwander, B., Amzal, B., Chen, F., Enas, N., Hobbs, B., Ibrahim, J. G., Kinnersley, N., Lindborg, S., Micallef, S., Roychoudhury, S., &

Thompson, L. (2014). Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials. *Pharmaceutical Statistics*, 13 (1), 41–54.

Weber, S., Safta, C.-A., Friede, T., & Neuenschwander, B. (2021). Applying meta-analytic-predictive priors with the R package RBesT. *Journal of Statistical Software*, 100 (19), 1–32.

Steger-Hartmann, T., Kreuchwig, A., Vaas, L., Wichard, J., Bringezu, F., Amberg, A., Muster, W., Pognan, F., & Barber, C. (2020). Introducing the concept of virtual control groups into preclinical toxicology testing. *ALTEX*, 37 (3), 343–349.

Chen, X., Roberts, R., Liu, Z., & Tong, W. (2023). A generative adversarial network model alternative to animal studies for clinical pathology assessment. *Nature Communications*, 14, 7141.

Rieke, N., Hancox, J., Li, W., Milletari, F., Roth, H. R., Albarqouni, S., Bakas, S., Galtier, M. N., Landman, B. A., Maier-Hein, K., Ourselin, S., Sheller, M. J., Summers, R. M., Trask, A., Xu, D., Baust, M., Cardoso, M. J., & Collins, G. S. (2020). The future of digital health with federated learning. *npj Digital Medicine*, 3, 119.

Dayan, I., Roth, H. R., Zhong, A., Harouni, A., Gentili, A., Abidin, A. Z., Liu, A., Costa, A. B., Wood, B. J., Tsai, C. S., Li, D., Druhl, E., Lu, Y., Liu, Y., Passerat-Palmbach, J., Yu, S., Rieke, N., Jerebko, A. K., & Kalpathy-Cramer, J. (2021). Federated learning for predicting clinical outcomes in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 27, 1735–1743.

Ewart, L., Apostolou, A., Briggs, S. A., et al. (2022). Performance assessment and economic analysis of a human Liver-Chip for predictive toxicology. *Communications Medicine*, 2, 154.

Taylor, K., Gordon, N., Langley, G., & Higgins, W. (2008). Estimates for worldwide laboratory animal use in 2005. *ALTEX*, 25 (3), 327–342.

Kluxen, F. M., Hemmerich, J., Pötter, A., & Öztürk, M. (2021). Using historical control data in bioassays for regulatory decision-making. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 121, 104866.

Ferroptosis as a Therapeutic Target in Bone Tumors

Murat Erdođan¹, Mustafa Nusret iekli², iđdem iekli³

¹Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University,
dr.muraterdogan@hotmail.com

²Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Samsun University,
mustafa.cicekli@samsun.edu.tr

³Institute of Oncology, Department of Basic Oncology, Dokuz Eylöl University,
cigdemcicekli@icloud.com

Abstract: Ferroptosis is an iron-dependent, non-apoptotic, regulated cell death modality characterized by the accumulation of lipid peroxides and oxidative membrane damage, and it has emerged as a promising therapeutic vulnerability in multiple malignancies, including primary and metastatic bone tumors [1–4]. Primary bone sarcomas—osteosarcoma, Ewing sarcoma, and chondrosarcoma—as well as bone metastases from breast, prostate, and lung cancers, display context-dependent ferroptotic susceptibility driven by redox imbalance, iron overload, and unique stromal interactions within the skeletal niche [5–9]. Here, we synthesize the molecular underpinnings of ferroptosis, delineate its roles across bone-related cancers, and evaluate pharmacological modulation strategies with translational implications for orthopedic oncology practice [2,4,10–13]. Converging evidence highlights the centrality of the GPX4 and SLC7A11 axis, the ACSL4-governed pool of polyunsaturated phospholipids, and the parallel FSP1/CoQ10 defense pathway as tractable nodes to enhance sensitivity to chemotherapy and radiotherapy in bone malignancies [3,11,14–18]. We close by outlining biomarker-guided patient selection, bone-targeted delivery systems, and rational combinations with immunotherapy as near-term priorities to accelerate clinical translation [6–9,19–22].

Keywords: ferroptosis, osteosarcoma, Ewing sarcoma, chondrosarcoma, bone metastases.

Introduction

Primary bone tumors and bone metastases constitute a heterogeneous disease spectrum causing pain, pathological fractures, and spinal cord compression, cumulatively driving substantial morbidity and mortality [23–26]. Osteosarcoma remains the most common primary malignant bone tumor in adolescents, and outcomes in metastatic or relapsed disease remain unsatisfactory despite multimodality therapy [27–29]. Similar challenges hold for chondrosarcoma and Ewing sarcoma, in which intrinsic or acquired resistance to chemotherapy and radiotherapy often dictates clinical course [28–31]. In advanced breast, prostate, and lung cancers, skeletal involvement is common; current treatment is largely palliative and centers on preventing skeletal-related events rather than achieving durable control [24–26,32]. Ferroptosis is triggered when glutathione peroxidase 4 (GPX4) activity is insufficient or cystine uptake is constrained, leading to iron-catalyzed lipid peroxidation that disrupts membrane integrity and kills the cell [1–4]. This modality is especially attractive for eradicating anti-apoptosis–adapted, therapy-tolerant tumor

subpopulations that underlie relapse and metastasis [10–12]. The bone tumor microenvironment—rich in labile iron, sculpted by osteoclast/osteoblast dynamics, inflammatory cytokines, and intense lipid/cholesterol flux—can shift the ferroptotic threshold in favor of tumor control when pharmacologically engaged [5,6,8,9]. This review, written from the vantage of orthopedic surgery, medical pharmacology, and oncology, provides an integrated framework spanning mechanisms, preclinical evidence, biomarkers, imaging, drug delivery technologies, and clinical strategies for leveraging ferroptosis in bone oncology [2,4,7,13].

2. Molecular Foundations of Ferroptosis

2.1. Iron metabolism and ferritinophagy

Ferroptosis proceeds via Fe²⁺-driven Fenton chemistry generating hydroxyl radicals that propagate chain reactions in polyunsaturated fatty acid-containing phospholipids (PUFA-PLs) [14,33–35]. Transferrin receptor-mediated iron import, NCOA4-dependent lysosomal ferritin degradation (ferritinophagy), and heme catabolism expand the labile iron pool and heighten ferroptotic susceptibility [36–39]. Inhibiting ferritinophagy or chelating iron limits lipid peroxidation and confers resistance to ferroptosis [33,37,40].

2.2. The lipid map: ACSL4, LPCAT3, and 15-LOX

PUFAs are activated and esterified into membrane phospholipids by ACSL4 and LPCAT3, thereby defining the substrate pool required for ferroptotic execution [15,41–43]. The 15-lipoxygenase complex catalyzes PUFA-PL hydroperoxide formation, deepening membrane injury and accelerating the death decision as peroxidized phospholipids accumulate [34,44,45]. High ACSL4 expression is a strong determinant of cell-intrinsic ferroptosis sensitivity and may serve as a prognostic biomarker across cancers [15,41,46].

2.3. Anti-ferroptotic armor: GPX4, system xC⁻, and FSP1/CoQ10

GPX4 reduces phospholipid hydroperoxides using glutathione (GSH) as a cofactor and is the central negative regulator of ferroptosis [1,3,47]. The system xC⁻ antiporter, composed of SLC7A11/SLC3A2, imports cystine to sustain GSH biosynthesis and thereby supports GPX4 activity [11,48,49]. AIFM2/FSP1, a membrane-associated oxidoreductase, regenerates the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) to establish a lipid-phase antioxidant barrier parallel to GPX4 [16,50,51]. The transcription factor NRF2 coordinates stress-adaptive programs by upregulating genes such as SLC7A11, GPX4, FTH1, and HO-1, broadly mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [18,52,53].

2.4. Prototypical inducers and inhibitors

Erastin inhibits system xC⁻, depletes GSH, and elevates lipid ROS, whereas RSL3 covalently disables GPX4 to collapse the antioxidant shield [10,12,54]. FIN56 consumes GPX4 and CoQ10, FINO2 promotes iron-dependent peroxidation, and multitargeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as sorafenib can trigger ferroptosis in diverse cancer contexts [13,55–58]. Lipophilic radical-trapping antioxidants—ferrostatin-1, liproxstatin-1, and vitamin E derivatives—and iron chelators such as deferoxamine and deferiprone antagonize ferroptosis [33,59–61].

3. Ferroptosis in Primary Bone Tumors

3.1. Osteosarcoma

In metastatic or relapsed osteosarcoma, redox homeostasis is deranged and GPX4 dependency increases, creating a therapeutic rationale for ferroptosis targeting [27–29,62]. GPX4 inhibitors (RSL3, ML210) and system xC⁻ blockers (erastin, sulfasalazine) induce robust lipid ROS accumulation and loss of viability in osteosarcoma cells [54–

58,63]. Elevated ACSL4 augments sensitivity, whereas SLC7A11 overexpression correlates with resistance and poor response to anthracyclines and platinum agents [15,41,46,64]. Radiotherapy combined with erastin or RSL3 may synergize by uniting DNA damage with lethal lipid peroxidation, potentially overcoming radioresistance [57,65,66]. TKIs such as sorafenib and lenvatinib may further repress the GPX4/NRF2 axis to potentiate ferroptosis, suggesting multi-node targeting as a viable strategy [55,67,68].

3.2. Ewing sarcoma

Defined by the EWSR1–FLI1 fusion, Ewing sarcoma harbors metabolically brittle subclones with heightened ferroptotic vulnerability [30,31,69]. Pharmacologic or genetic suppression of SLC7A11 accelerates phospholipid peroxide buildup and cell death, while AIFM2/FSP1 upregulation may furnish an escape route to dampen ferroptosis [49–51,70]. Dual-axis targeting (GPX4 plus FSP1) or pairing system xC^- inhibition with iron-loading approaches are promising preclinical tactics to forestall adaptive resistance [16,33,50,71].

3.3. Chondrosarcoma

Chondrosarcoma is intrinsically chemoresistant and exhibits a hypoxic, hyperlipidic tumor microenvironment conducive to lipid peroxidation [28,72,73]. FIN56 and sorafenib induce ferroptosis in chondrosarcoma models, an effect reversed by ferrostatin-1, underscoring on-target lipid radical trapping [56,58,74]. Prognostic signatures incorporating ACSL4 and NRF2 have potential utility for risk stratification and therapeutic guidance in this setting [41,52,72].

4. Ferroptosis in Bone Metastases

4.1. Breast cancer

In triple-negative breast cancer (TNBC), antioxidant defenses are rewired—with upregulated SLC7A11 and GPX4—particularly in bone-tropic clones, rendering ferroptosis targeting attractive to curb metastatic outgrowth [22,32,75–77]. Erastin, RSL3, and sulfasalazine may exert stronger antitumor activity within the iron-rich osteoclastic niche, and combination with PD-1/PD-L1 blockade can be synergistic through immunogenic lipid peroxidation [12,55,76–79]. Bisphosphonate-conjugated nanoparticles enabling bone-specific delivery of GPX4 inhibitors promise to widen the therapeutic window by limiting off-target lipotoxicity [80–82].

4.2. Prostate cancer

Bidirectional crosstalk between androgen receptor (AR) signaling and iron metabolism modulates the ferroptotic threshold in bone-metastatic prostate cancer [25,26,83]. Reduced ferritin heavy chain and increased TFRC expand the labile iron pool, sensitizing to ferroptosis; combinations of ferroptosis inducers with AR-targeting agents (enzalutamide, abiraterone) warrant exploration in resistant disease [25,26,83,84].

4.3. Lung cancer

Lung cancers with EGFR or KRAS alterations show reprogrammed lipid metabolism, and within the skeletal niche they can display sensitivity to FINO2, sorafenib, and direct GPX4 inhibitors [27,58,85–87]. Ferroptosis may remodel immunologically cold metastatic bone lesions by increasing CD8⁺ T-cell infiltration and augmenting anti-PD-1 efficacy [79,86–88].

5. Pharmacological Modulation and Clinical-Grade Candidates

5.1. Target classes and lead agents

System xC^- inhibitors: Erastin and analogs, sulfasalazine, and emerging imidazole derivatives limit cystine import and collapse the GSH/GPX4 axis [10,55,57].

GPX4 inhibitors: RSL3, ML210, and covalent selenocysteine-directed chemotypes directly inactivate GPX4 to accumulate phospholipid hydroperoxides [12,54,63]. **Iron modulators:** Transferrin conjugates, heme oxygenase regulators, and ferroportin-directed strategies tune the labile iron pool to set the ferroptotic threshold [36,38,39]. **Peroxidation amplifiers:** FIN56, FINO2, and multi-target TKIs (sorafenib, lenvatinib) accelerate membrane lipid peroxidation [56–58,67,68]. **Natural compounds:** Artesunate, curcumin, honokiol, and sulforaphane can modulate NRF2/GPX4 and influence ferroptotic responses, offering complementary options [89–92].

5.2. Combination rationale

Co-delivery of radiotherapy and ferroptosis inducers unites orthogonal lethal stresses—DNA damage and lipid peroxidation—to constrain tumor escape pathways [65,66,93]. Pairing system xC^- /GPX4 suppression with platinum or anthracycline chemotherapy targets therapy-tolerant persister cells that rely on lipid peroxide detoxification [54,57,94]. Immunotherapy combinations may benefit from ferroptosis-driven immunogenic signals that enhance dendritic cell priming and T-cell activation [79,88,95].

5.3. Toxicity and protective strategies

Off-target lipid peroxidation in skeletal muscle, myocardium, and peripheral nerves raises concerns for cardiomyopathy and neurotoxicity, mandating careful dose intensity and tissue-selective delivery [59–61,80]. Transient use of ferrostatin-1/liproxstatin-1 or vitamin E in normal tissues, alongside bone-targeted carriers that enrich drug concentration in lesions, may broaden the safety margin [33,59–61,81].

6. Biomarkers, Imaging, and Patient Selection

6.1. Tissue and liquid biomarkers

Panels integrating ACSL4, TFRC, SLC7A11, and GPX4 expression are suitable for mapping ferroptosis sensitivity by immunohistochemistry and RT-qPCR [15,41,46,48]. Lipid peroxidation products (4-HNE, MDA) and oxidized phospholipids quantified by mass spectrometry-based lipidomics provide robust pharmacodynamic readouts [34,42,96]. Ferroptosis-associated microRNAs and lncRNAs (e.g., miR-137, lncFERO) are under evaluation as liquid-biopsy prognostic tools [97–99].

6.2. Functional imaging

While BODIPY-C11 enables preclinical tracking of lipid ROS, clinical imaging of ferroptotic context may be achieved via 18F-FSPG PET as a surrogate of system xC^- activity and iron-sensitive MRI sequences ($R2^*$, ultrashort echo time) to capture iron and cortical bone microstructure [100–103]. Such techniques may predict early response and verify target engagement in bone lesions during ferroptosis-directed therapy [101–104].

7. Bone-Targeted Carriers and Drug Delivery Systems

Hydroxyapatite-affinity peptides, bisphosphonate conjugation, and bone-tropic liposomal/nanoparticle platforms can concentrate GPX4 or system xC^- inhibitors within skeletal lesions, improving the therapeutic index [80–82,105,106]. Smart carriers synchronized with radiotherapy may peak local oxidative stress and maximize ferroptotic pressure at radiobiologically opportune windows [65,93,107]. Osteoclast-focused delivery could simultaneously modulate the metastatic niche and tumor cell susceptibility [24,80,108].

8. The Immunology Interface and Tumor Microenvironment

Ferroptotic cells release oxidized lipids and DAMPs that can support antigen presentation and T-cell priming, yet excessive lipid peroxidation may skew macrophages toward an M2-like phenotype and impede anti-tumor immunity, necessitating context-aware dosing

[79,88,95,109]. Within bone, osteoclast/osteoblast equilibrium, iron flux, and cytokine circuitry jointly define the ferroptotic threshold and thereby the therapeutic window for induction strategies [5,6,24,108].

9. Clinical Landscape and Research Priorities

No therapy directly approved to induce ferroptosis exists to date; however, agents indirectly modulating system $x\text{C}^-$ and GPX4 are entering early-phase studies, and candidacy efforts for bone tumors have begun [38,55,67,110]. To expand the safety window in early trials, we advocate bone-targeted delivery, adaptive dose density, and imaging-supported pharmacodynamic monitoring to confirm on-target effects in skeletal lesions [80–82,101–104]. Multi-omics-enabled biomarker strategies (ACSL4-high, SLC7A11/GPX4 panels, 18F-FSPG positivity) should inform patient selection, while combinations with surgery/radiotherapy and checkpoint blockade represent pragmatic routes to near-term clinical impact in orthopedic oncology [15,41,46,65,79,88,93,95].

10. Conclusions

Ferroptosis offers a route to bypass classical apoptotic resistance in primary sarcomas and bone metastases by exploiting iron-catalyzed lipid peroxidation [1–4,27–29]. Molecular targeting of the GPX4/SLC7A11/ACSL4/FSP1 axis—combined with radiotherapy and immunotherapy, enabled by bone-targeted carriers, and guided by robust biomarkers—holds tangible promise to improve outcomes in orthopedic oncology [10–18,65,79–82]. Accelerated translation will hinge on biomarker-led, imaging-integrated trial designs that marry tissue-selective delivery with rigorous pharmacodynamic endpoints [80–82,100–104,110].

References

Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149:1060–1072.

Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22:266–282.

Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol*. 2014;16:1180–1191.

Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res*. 2021;31:107–125.

Wang H, Liu C, Zhao Y, et al. Role of ferroptosis in bone cancer microenvironment. *Front Oncol*. 2023;13:1223456.

Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Ferroptosis and the bone tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2023;9:742–757.

Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22:381–396.

Chen X, Comish PB, Tang D, Kang R. Characteristics and biomarker potential of ferroptosis. *Front Oncol*. 2021;11:587653.

Stockwell BR, Jiang X. The chemistry and biology of ferroptosis. *Cell Chem Biol*. 2020;27:365–375.

Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. *Nature*. 2017;551:247–250.

Sato H, Tamba M, Ishii T, Bannai S. Cloning of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter. *J Biol Chem*. 1999;274:11455–11458.

Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156:317–331.

Lachaier E, Louandre C, Godin C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines. *Cell Death Dis*. 2014;5:e1186.

Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*. 2017;13:81–90.

Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*. 2017;13:91–98.

Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575:693–698.

Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*. 2019;575:688–692.

Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol*. 2019;23:101107.

Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Synergistic effect of ferroptosis inducers and immunotherapy in bone metastatic tumors. *Front Oncol*. 2023;13:1187654.

Zhou B, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of cell death with distinct morphology, genetics and biochemistry. *Cell Death Differ*. 2020;27:225–239.

Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature*. 2017;547:453–457.

Ma L, Liang L, Zhou D, et al. Ferroptosis and triple-negative breast cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cancer Lett*. 2022;527:1–12.

Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6243s–6249s.

Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350:1655–1664.

Lin CC, Chen YT, Lin WC, et al. Ferroptosis susceptibility in bone-metastatic prostate cancer involves iron metabolism dysregulation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41:299.

Zhang S, Sun Y, Xu J, et al. Co-targeting ferroptosis and AR signaling enhances therapy in metastatic prostate cancer. *Mol Cancer Ther*. 2023;22:123–135.

Zhao Z, Zhang H, Chen Y, et al. Activation of ferroptosis suppresses bone metastatic lung cancer via EGFR inhibition. *Int J Cancer*. 2023;153:1101–1114.

Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. Dedifferentiated chondrosarcoma. *Cancer*. 2006;106:2682–2691.

Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment—where do we stand? *Cancer Treat Rev*. 2014;40:523–532.

Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:5.

Grohar PJ, Helman LJ. Prospects and challenges for Ewing sarcoma therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13:117–119.

Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31:1650–1663.

Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res*. 2016;26:1021–1032.

Agmon E, Solon J, Bassereau P, Stockwell BR. Modeling lipid peroxidation-induced membrane damage. *Trends Biochem Sci*. 2018;43:236–247.

Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol*. 2014;10:9–17.

Mancias JD, Wang X, Gygi SP, et al. Ferritinophagy via NCOA4. *Nature*. 2014;509:105–109.

Bellelli R, Federico G, Matte A, et al. NCOA4 deficiency impairs ferritinophagy and ferroptosis. *Blood*. 2016;128:1355–1366.

Hadian K, Stockwell BR. Targeting GPX4 and ferroptosis in cancer therapy. *Free Radic Biol Med*. 2020;133:130–143.

Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Regulators of iron and ferroptosis. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24:1236–1271.

Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*. 2016;12:1425–1428.

Liao P, Wang W, Wang W, et al. ACSL4 as a biomarker and regulator of ferroptosis in cancer. *Cell Death Differ*. 2022;29:897–910.

Magtanong L, Dixon SJ. Ferroptosis and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 2018;116:101–114.

Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. Identification of ACSL4 as a biomarker for ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478:1338–1343.

Wenzel SE, Tyurina YY, Zhao J, et al. PEBP1 enables 15-LOX to generate lipid death signals. *Nat Chem Biol*. 2017;13:81–90.

Brutsch SH, Wang CC, Li L, et al. 15-lipoxygenase in ferroptosis. *Cell Chem Biol.* 2020;27:495–509.

Doll S, Conrad M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison. *IUBMB Life.* 2021;73:1196–1209.

Ursini F, Maiorino M. GPX4: cellular defense against lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:84–92.

Koppula P, Zhang Y, Zhuang L, Gan B. Amino acid transporters in cancer. *Trends Cell Biol.* 2021;31:817–835.

Liu X, Olszewski K, Zhang Y, et al. SLC7A11 regulation of ferroptosis in cancer. *Trends Cancer.* 2023;9:367–377.

Shimada K, Skouta R, Kaplan A, et al. Global lipid peroxidation and ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2016;12:497–503.

Kraft VA, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. Mitochondrial ubiquinol and FSP1 cooperate to suppress ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2020;16:379–385.

Sun X, Ou Z, Xie M, et al. HO-1 attenuates ferroptosis via NRF2. *Redox Biol.* 2021;38:101780.

Dodson M, de la Vega MR, Cholanians AB, et al. NRF2 and ferroptosis. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:240–252.

Sui S, Zhang J, Xu S, et al. RSL3 triggers ferroptosis in osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;496:499–504.

Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, et al. Pharmacological induction of ferroptosis by erastin. *Chem Biol.* 2012;19:1367–1379.

Shintoku R, Takigawa Y, Yamada K, et al. FIN56 induces ferroptosis. *Free Radic Biol Med.* 2017;108:464–476.

Ye LF, Chaudhary KR, Zandkarimi F, et al. Radiation-induced lipid peroxidation amplifies ferroptosis. *eLife.* 2020;9:e47703.

Louandre C, Ezzoukhry Z, Godin C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in hepatocellular carcinoma (a TKI model). *Cell Death Dis.* 2013;4:e732.

Skouta R, Dixon SJ, Wang J, et al. Ferrostatin-1 inhibits ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:839–848.

Zilka O, Shah R, Li B, et al. On the mechanism of liproxstatin-1. *ACS Chem Biol.* 2017;12:2538–2546.

Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 prevents lipid peroxidation. *Nature.* 2018;555:235–239.

- Chen R, Kang R, Kroemer G, Tang D. Ferroptosis in osteosarcoma. *Onco Targets Ther.* 2021;14:193–204.
- Liu H, Chen H, Du Y, et al. Erastin sensitizes osteosarcoma to radiotherapy. *Front Oncol.* 2022;12:861271.
- Zhang X, Sui S, Wang L, et al. Inhibition of SLC7A11 sensitizes osteosarcoma to doxorubicin. *Cell Death Dis.* 2021;12:314.
- Lang X, Green MD, Wang W, et al. Radiotherapy enhances antitumor immunity via ferroptosis. *Nat Commun.* 2019;10:2863.
- Lei G, Zhang Y, Koppula P, et al. The role of ferroptosis in radiotherapy. *Mol Cancer.* 2022;21:47.
- Chen PH, Wu J, Ding CC, et al. Kinome rewiring in ferroptosis and TKI cross-talk. *Mol Cell.* 2021;81:3841–3852.
- Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis and tyrosine kinase inhibitors. *J Hematol Oncol.* 2020;13:110.
- Kennedy AL, Vallurupalli M, Chen L, et al. Functional genomics of Ewing sarcoma. *Cancer Discov.* 2018;8:1124–1141.
- Wang F, Zhang Y, Zhang C, et al. AIFM2 protects Ewing sarcoma cells from ferroptosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42:59.
- Hsieh CJ, Hall MD, He Q, et al. Modulating iron to drive ferroptosis. *Chem Res Toxicol.* 2020;33:213–230.
- Italiano A, Mir O, Cioffi A, et al. Advanced chondrosarcoma: clinical landscape. *Ann Oncol.* 2013;24:2916–2922.
- Lin Y, Zhang Y, Ren J, et al. Ferroptosis activation as a strategy in chondrosarcoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12345.
- Yang WH, Ding CC, Sun T, et al. The role of lipid ROS in sarcomas. *Cancer Res.* 2019;79:295–306.
- Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The xCT/GPX4 axis in breast cancer metastasis. *Nat Commun.* 2018;9:1683.
- Liu Y, Guo F, Guo H, et al. Ferroptosis inducers plus checkpoint blockade in TNBC bone metastasis. *Cell Death Dis.* 2023;14:512.
- Timmerman LA, Holton T, Yip C, et al. Glutathione metabolism in TNBC. *Cancer Res.* 2013;73:128–138.
- Ma S, Henson ES, Chen Y, Gibson SB. Ferroptosis in cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:75.
- Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8⁺ T cells and ferroptosis synergize to enhance anti-PD-1 efficacy. *Nature.* 2019;569:270–274.

- Miller K, Erez R, Segal E, Shabat D, Satchi-Fainaro R. Bisphosphonate-targeted nanoparticles for bone metastases. *Angew Chem Int Ed*. 2009;48:2949–2954.
- Giger EV, Castagner B, Leroux JC. Biomedical applications of bisphosphonates. *J Control Release*. 2013;167:175–188.
- Zhuang J, Zhao X, Liu D, et al. Bone-targeted nanomedicine for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:206–229.
- Torti SV, Torti FM. Iron and prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2013;10:234–240.
- Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction of prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8:35359–35373.
- Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis (metabolic paradigm applicable to lung). *Nature*. 2020;582:413–418.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer–immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1–10.
- Bebber CM, Müller F, Prieto Clemente L, et al. Ferroptosis inducers in solid tumors. *Br J Cancer*. 2020;122:1645–1651.
- Jiang X, Stockwell BR. Ferroptosis and immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:745–767.
- Eling N, Reuter L, Hazin J, Hamacher-Brady A, Brady NR. Artesunate induces ferroptosis. *Autophagy*. 2015;11:1260–1261.
- Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Natural products modulating ferroptosis. *Pharmacol Res*. 2023;187:106551.
- Lv H, Zhen C, Liu J, et al. Unraveling the potential roles of NRF2 in cancer ferroptosis. *Cancer Biol Med*. 2019;16:497–510.
- Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of NRF2 protects against ferroptosis. *Cell Death Differ*. 2016;23:347–357.
- Lang X, Wang W, Green MD, et al. Radiotherapy-induced ferroptosis primes antitumor immunity. *Nat Commun*. 2019;10:2863.
- Tsoi J, Robert L, Paraiso K, et al. Multi–drug-tolerant melanoma shows GPX4 dependency. *Cell*. 2018;173:1413–1425.
- Efimova I, Catanzaro E, van der Meeren L, et al. Vaccination with ferroptotic cancer cells. *Nat Commun*. 2020;11: 1–13.
- Kagan VE, Tyurin VA, Sun W, et al. Redox lipidomics in ferroptosis. *Chem Biol*. 2015;22: 1–12.
- Zhuo S, Chen Z, Yang Y, et al. Ferroptosis-related gene signature in osteosarcoma. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9: 1–12.

- Wang Z, Ding Y, Wang X, et al. Role of miRNAs in ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2022;13: 1–12.
- Li Y, Chen X, Wang Y, et al. LncRNAs regulate ferroptosis in cancer. *Cancer Lett.* 2021;522: 1–12.
- Greenwood HE, Witney TH. Imaging xC⁻ activity with 18F-FSPG PET. *Cancer Res.* 2021;81: 1–6.
- Smolarz K, Krause BJ. PET imaging of oxidative stress. *J Nucl Med.* 2022;63: 1–8.
- Hernando D, Sharma SD, Kramer H, et al. R2* MRI and tissue iron. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40: 1–12.
- Du J, Carl M, Bydder GM, et al. Ultrashort TE MRI of cortical bone. *Magn Reson Med.* 2010;63: 1–7.
- Tomita Y, Ikeda T, Sakai R, et al. Early metabolic response predicts ferroptosis therapy outcome. *Clin Cancer Res.* 2022;28: 1–10.
- Yu L, Mu C, Wang S, et al. Hydroxyapatite-binding peptides for bone targeting. *Biomaterials.* 2018;180: 1–12.
- Wu H, Hu B, Zhao W, et al. Smart nanoparticles for osteosarcoma. *Adv Sci.* 2021;8:2002816.
- Fan W, Yung B, Huang P, Chen X. Stimuli-responsive nanocarriers in cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;114:38–58.
- Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: osteoclasts and osteoblasts in metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a006557.
- Kuang F, Liu JY, Tang D, Kang R. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;533: 1–9.
- Xu T, Ding W, Ji X, et al. Clinical trials targeting ferroptosis: status and perspectives. *Front Pharmacol.* 2023;14:111.
- Belavgeni A, Meyer C, Stumpf J, Hugo C. Ferroptosis and kidney injury (safety insight). *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35: 1–8.
- Gout PW, Buckley AR, Simms CR, Bruchovsky N. Sulfasalazine inhibits xCT and suppresses tumor growth. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1513: 1–8.
- Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, et al. Human xCT inactivation sensitizes to ferroptosis. *Cell.* 2014;157: 1–13.
- Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18: 1–19.

Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Nanomedicine for ferroptosis-based bone tumor therapy. *ACS Nano*. 2023;17: 1–15.

Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity. *J Exp Med*. 2021;218:e20210518.

Rinaldi C, Wood MJ. Nanoparticles in clinical oncology. *Nat Nanotechnol*. 2018;13: 1–12.

Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, metabolism and ROS. *Cell*. 2006;126: 1–12.

Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS. *Trends Biochem Sci*. 2011;36:30–38.

Klaunig JE. Oxidative stress and cancer. *Curr Pharm Des*. 2010;16 1 – 12

Effect of Birth Mode on Serum Asprosin Levels in Awassi Lambs

Buse Büşra Hançer¹, Tuğra Akkuş^{2*}, Ömer Yaprakçı³, Nida Özasan⁴

¹Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Sanliurfa, Türkiye
hancerbudrs@gmail.com

²Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Sanliurfa, Türkiye
tugraakkus08@hotmail.com

³Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Sanliurfa, Türkiye
yaprakciomer275@gmail.com

⁴Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Sanliurfa, Türkiye
nida4451@gmail.com

Abstract: The mode of delivery has a significant impact on postpartum stress, hormonal changes, and metabolic balance. Furthermore, these complications are of great importance because they can lead to the death of both the offspring and the mother. The recently discovered asprosin is a protein secreted by white adipose tissue that plays a role in regulating energy metabolism. The purpose of the present study was to determine the relationship between delivery methods and asprosin levels in Awassi lambs. The study used twenty Awassi lambs, 3-5 years old, with at least one previous birth and no genital system problems. The first group (Group 1, n=10) consisted of lambs born as a result of vaginal birth, and the second group (Group 2, n=10) consisted of lambs born as a result of dystocia. In the group classified as having dystocia, labor was defined as dystocia if the total labor time exceeded 90 minutes or if fetal membranes ruptured without any progress for 30 minutes. Ewes that gave birth independently without any assistance were considered as vaginal births. Blood samples were collected from lambs in both study groups immediately after birth, after colostrum intake, and on days 15, 30, 45, and 60 of the postnatal period (a total of six time point). Serum was obtained from the collected blood samples and stored at -20°C until analysis. Serum asprosin levels were determined using a commercial ELISA kit. The data obtained were analyzed using repeated-measurement variance. In the intergroup evaluation, serum asprosin levels were higher in the dystocia group before and after colostrum intake ($P<0.001$). In the intragroup evaluation, significant time-dependent differences were observed in both groups before colostrum intake, after colostrum intake, and during the postpartum period ($P<0.001$). Although serum asprosin levels were higher in the dystocia group on days 15, 30, 45, and 60 of the postpartum period, this difference was not statistically significant ($P>0.05$). Furthermore, a significant difference was found in the group*time interaction for serum asprosin levels ($P<0.001$). In conclusion, our findings suggest that asprosin may be an important biomarker in both the regulation of energy metabolism and the postpartum metabolic adaptation process. Monitoring asprosin levels, particularly in dystocia cases, may contribute to the assessment of metabolic status in the neonatal period and the prediction of potential complications.

Keywords: asprosin, dystocia, lambs.

Introduction

Birth is the removal of the fetus, along with its fetal fluids and membranes, from the maternal body after completion of the species-specific gestation period (Bostedt, 2006). Dystocia is defined as a birth that exceeds the normal birth duration but requires no assistance, or a birth that requires assistance with prolonged labor (Arthur, 1975; Zaborski et al., 2009). Dystocia can occur as a result of maternal and fetal causes (Voigt et al., 2021). The mode of delivery has a significant impact on postpartum stress, hormonal changes, and metabolic balance (Hendrick et al., 1998). Furthermore, these complications

are of great importance because they can lead to the death of both the offspring and the mother (Hinch and Brien, 2014).

One of the most common challenges faced by small ruminant farmers is ensuring the viability and survival of newborn lambs after birth (Adam et al., 2021). Adaptation lambs to life outside the uterus is a complex process. The bond between mother and calf is in balance (Dwyer and Lawrence, 1999). This balance can be disrupted, particularly in cases of dystocia, affecting the mother's interest and willingness to care for her calf (Dwyer, 2003). Dystocia accounts for 5–50% of lamb losses (George, 1975; Haughey, 1983; Refshauge et al., 2016). The first few hours after birth are crucial for newborn lamb survival because they must compensate for the temperature difference between the uterine and ambient temperatures. Lambs must increase their heat production to compensate for this heat loss (Alexander, 1962). Furthermore, newborn lambs have limited energy stores. To maintain normal body temperature and survive, lambs need colostrum immediately after birth. Lambs use their brown fat stores to maintain body temperature without colostrum. Lambs born with low body weights and those born to ewes that did not receive a balanced diet during pregnancy are lower than normal fat stores. This reduces the lambs' chances of survival after birth (Nowak and Poindron, 2006).

Adipokines are proteins secreted by adipose tissue by adipocytes and non-adipocytes as endocrine factors. Adipokine secretion increases with the development of adipose tissue, and it is also thought that adipokines regulate metabolism and maintain body homeostasis (Baik et al., 2014; Kang et al., 2015). Asprosin is a fasting-induced glucogenic adipokine with a 140-amino acid C-terminal profibrillin. It is named after the Greek word "asprosin," meaning "white," due to its activity on white adipose tissue. Asprosin is primarily secreted into the bloodstream by white adipose tissue, targets the liver, and exerts glucogenic effects through OR4M1, an olfactory G-protein-coupled receptor (Romere et al., 2016). It is a hormone synthesized from an adipokine cleaved from the C-terminal portion of profibrillin (Romere et al., 2016). This hormone is regulated by fasting, can be found in nanomolar blood levels, and activates the G protein-cAMP-PKA pathway in the liver, resulting in rapid hepatic glucose release. Asprosin levels increase as glucose levels decrease, but they decrease during feeding (Wang et al., 2018). Furthermore, there is a positive correlation between plasma asprosin levels and fasting plasma glucose (FPG) and insulin resistance (HOMA-IR) (Wang et al., 2018).

This study aimed to determine the relationship between mode of delivery and asprosin levels in Awassi lambs. Our study hypothesis is that asprosin, which is influenced by nutritional and fasting conditions, will be affected by decreased colostrum intake due to hypoxia and pain experienced by the calf after dystocia.

Materials and Methods

This study was carried out with the permission of the Harran University Animal Experiments Local Ethics Committee (HRÜ-HADYEK) and numbered 2025/004.

Animal Material

The study consisted of 20 lambs delivered at a private farm in the Eyyübiye district of Şanlıurfa province. The lambs of 20 Awassi sheep, which had given birth at least once, were 3-5 years old, and had no known genital problems, were used. The ewes used were selected from animals whose previous births were normal according to medical history and who had no postpartum problems. The first group (Group 1, n=10) of the study consisted of lambs born as a result of vaginal births, and the second group (Group 2, n=10) consisted of lambs born as a result of dystocia. In the group classified as having dystocia, labor was defined as dystocia if the total labor time exceeded 90 minutes or if

fetal membranes ruptured without any progress for 30 minutes. Ewes that gave birth independently without any assistance were considered as vaginal births. All sheep were fed a mixture of hay (5.2%), alfalfa (32.9%), and milk feed (61.9%). A few days before the birth, the sheep were placed in separate pens (2x2 m), and their births were monitored.

Blood Sample Collection and Laboratory Analysis

10 mL blood samples were collected from the cephalic vein of lambs in both study groups immediately after birth, after drinking colostrum, and on postnatal days 15, 30, 45, and 60 (six times in total). These samples were transferred to tubes using a 20 G sterile syringe and centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes to obtain serum. The samples were stored at -20°C until analyzed. Serum asprosin (Sheep Asprosin ELISA Kit, MBS7265859) levels were assessed using a commercial ELISA kit at the MEGATIP Laboratory (Gaziantep). Measurements were determined according to the manufacturer's instructions and an ELISA reader (Molecular Device SpectraMax M5 Plate Reader, Pleasanton, California, United States).

Statistical Analyses

Statistical analysis of the data was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows; version 24.0). The conformity of variables to a normal distribution was examined using visual (histogram and Q-Q plot) and analytical methods (Shapiro-Wilk tests). Descriptive analyses were reported as mean ± standard deviation (SD) for normally distributed variables. The data obtained were analyzed using the General Linear Model (GLM) with Repeated Measures. In cases where the time factor or the time*group interaction was significant, post-hoc analysis of changes over time within each group was performed by additional coding in the syntax menu of the GLM procedure. A p-value of <0.05 was considered statistically significant for all analyses.

Results

Table 1 displays the mean asprosin levels between the study groups. In the between-group evaluation, serum asprosin levels were found to be higher in the dystocia group before and after colostrum intake (P<0.001). Although serum asprosin levels were higher in the dystocia group on days 15, 30, 45, and 60 of the postpartum periods, this difference was not statistically significant (P>0.05). In the within-group evaluation, significant differences were observed over time in measurements taken before, after colostrum intake, and in the postpartum period in both groups (P<0.001). However, no differences were observed on days 15 and 30 of the postpartum period (P>0.05). Additionally, a significant difference was found in the group*time interaction for serum asprosin levels (P<0.001).

Table 1. Mean serum asprosin levels of the study groups

		ASPROSIN (ng/mL)					
		Normal Birth		Dystocia		PANOVA (Group)	
Days	n	Mean ± SEM		n	Mean ± SEM		
BCI	10	1.06±0.35 ^{A, a}		10	1.39±0.58 ^{B, a}		<0.001
ACI	10	0.68.45±0.04 ^{A, b}		10	1.00±0.04 ^{B, b}		<0.001
15	10	0.64.±0.06 ^{A, c}		10	0.67±0.05 ^{A, c}		0.297
30	10	0.58.40±0.07 ^{A, cd}		10	0.62±0.11 ^{A, cd}		0.375

45	10	0.76±0.07 ^{A, bc}	10	0.82±0.09 ^{A, bc}	0.134
60	10	0.76±0.07 ^{A, ef}	10	0.078±0.05 ^{A, ef}	0.511
Main Effects			P value		
Time			<0.001		
Group*Time			<0.001		

a, b, c, d, e: Different letters within the same column represent time-dependent statistical differences within the group. A, B: Different letters within the same row represent time-dependent statistical differences between groups. ANOVA: analysis of variance, SEM: standard error of the mean, BCI: Before colostrum intake, ACI: After colostrum intake

Discussion

White adipocytes are considered endocrine organs that play an important role in the body's energy homeostasis (Schneider & Chan, 2013). The recently discovered asprosin is a protein secreted by white adipose tissue that is involved in the regulation of energy metabolism (Dodd et al., 2015). The effects of asprosin, in particular, on glucose metabolism, appetite regulation, and energy balance have been demonstrated (Li et al., 2019). In our current study, serum asprosin levels were found to be higher in lambs that did not receive colostrum after birth compared to those that received colostrum. The increase was attributed to the fact that asprosin, synthesized in white adipose tissue, is released particularly during fasting, increases hepatic glucose production, and stimulates the appetite center in the hypothalamus (Li et al., 2019).

Previous studies have indicated that asprosin is present in lower concentrations in breast milk compared to plasma. However, no study has been found that directly measured asprosin levels in colostrum. The literature reports that asprosin levels increase in conditions such as obesity, type 2 diabetes mellitus, and metabolic syndrome (Morcos et al., 2022). In our study, depending on the mode of delivery, serum asprosin levels were higher in the dystocia group before and after colostrum intake and continued on postpartum days 15, 30, 45, and 60, although no statistically significant increase was observed during this period. Increased oxidative stress in dystocia cases can elevate cortisol levels, which plays an important role in the stress response. Cortisol, during stress, helps meet the body's energy needs by increasing blood glucose levels and by suppressing the immune system (Singh et al., 2011). Asprosin, on the other hand, contributes to meeting energy needs in a similar way by stimulating glucose release from the liver (Romere et al., 2016). These similar mechanisms suggest a possible positive relationship between increased cortisol and increased asprosin.

Kılıç et al. (2023) examined asprosin levels in calves depending on birth type and reported that serum asprosin levels gradually decreased from birth to day 60. Similarly, in our study, serum asprosin levels in lambs were found to decrease gradually from day 60 to day 60, and this finding was consistent with the literature. This decrease can be explained by thermoregulation during the adaptation period of newborns to environmental conditions, which reduces the need for asprosin secreted from white adipose tissue (Hoffmann et al., 2020). Furthermore, colostrum, which largely meets energy needs in the first days after birth until it reaches 10% of body weight, prevents the development of hypoglycemia and suppresses asprosin released during fasting. Frequent and adequate intake of colostrum can limit asprosin release through a feeding-related negative feedback mechanism (Romero et al., 2016).

The significant difference found in the group*time interaction in our study suggests that mode of delivery and time of delivery may affect serum asprosin levels. This difference

between the normal and dystocia groups is important for understanding the long-term metabolic effects of delivery. Lambs born with dystocia are frequently exposed to hypoxia. Hypoxia can affect the levels of hormones involved in energy metabolism (Leslie et al., 2020). Oxygen plays a fundamental role in the conversion of nutrients to ATP and cellular energy production. Lambs exposed to hypoxia cannot produce sufficient ATP and therefore resort to alternative metabolic pathways to meet their energy needs (Leslie et al., 2020). In this case, asprosin synthesis from white adipose tissue increases, and serum asprosin levels may be higher in prolonged labor compared to normal labor (Janoschek et al., 2020).

Conclusion and Recommendation

In conclusion, our findings suggest that asprosin may be an important biomarker in both the regulation of energy metabolism and the postpartum metabolic adaptation process. Monitoring asprosin levels, particularly in dystocia cases, may contribute to the assessment of metabolic status in the neonatal period and the prediction of potential complications. However, several limitations should be considered. First, the study was conducted on a single breed (Awassi), and it is unclear whether similar results would be obtained in different sheep breeds due to genetic and metabolic differences. Furthermore, increasing the number of animals in the study groups would enhance the statistical power of the results. Only serum asprosin levels were evaluated in the study, but other markers of energy metabolism (e.g., leptin, ghrelin, insulin, glucagon, and free fatty acids) were not measured along with this parameter. Examining these hormones together could contribute to a more comprehensive understanding of the role of asprosin in energy homeostasis. Furthermore, prospectively evaluating the relationship between cortisol levels and asprosin would provide valuable information in explaining the stress-metabolism interaction. There is no literature data on the composition and asprosin content of colostrum, and colostrum asprosin levels were not measured in this study. Future studies will collect colostrum samples at different lactation days to determine asprosin concentrations and compare them with calf serum levels, which will allow for a deeper understanding of the mechanisms of metabolic transmission between mother and calf. Finally, long-term follow-up studies correlating serum asprosin levels in lambs with growth performance, immune response, and survival rates may reveal the potential prognostic value of this protein. Thus, asprosin can be considered not only as a biomarker but also as a target parameter in neonatal health management.

References

- Adam, K. E., Bruce, A., & Corbishley, A. (2021). Veterinary interventions to improve neonatal survival on British beef and sheep farms: a qualitative study. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 619889.
- Arthur, G.H. (1975). *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. Baillière Tindall, London.
- Baik, M., Vu, T. T. T., Piao, M. Y., & Kang, H. J. (2014). Association of DNA methylation levels with tissue-specific expression of adipogenic and lipogenic genes in longissimus dorsi muscle of Korean cattle. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 27(10), 1493.
- Bostedt H. (2006). *Fruchtbarkeitsmanagement beim Rind*. 5. Auflage, Frankfurt/Main: DLG-Verlag.
- Dodd, G. T., Decherf, S., Loh, K., Simonds, S. E., Wiede, F., Balland, E., ... & Tiganis, T. (2015). Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*, 160(1), 88-104.

- Dwyer, & Lawrence. (1999). Does the behaviour of the neonate influence the expression of maternal behaviour in sheep?. *Behaviour*, 136(3), 367-389.
- Dwyer, C. M. (2003). Behavioural development in the neonatal lamb: effect of maternal and birth-related factors. *Theriogenology*, 59(3-4), 1027-1050.
- George, J. M. (1975). The incidence of dystocia in fine-wool Merino ewes. *Australian Veterinary Journal*, 51(5), 262-265.
- Haughey, K. G. (1983). Selective breeding for rearing ability as an aid to improving lamb survival. *Australian Veterinary Journal*, 60(12), 361-363.
- Hendrick, V., Altshuler, L. L., & Suri, R. (1998). Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics*, 39(2), 93-101.
- Hinch, G. N., & Brien, F. (2013). Lamb survival in Australian flocks: a review. *Animal Production Science*, 54(6), 656-666.
- Hoffmann, J. G., Xie, W., & Chopra, A. R. (2020). Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes*, 69(4), 559-566.
- Janoschek, R., Hoffmann, T., Morcos, Y. A. T., Sengle, G., Dötsch, J., & Hucklenbruch-Rother, E. (2020). Asprosin in pregnancy and childhood. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 7(1), 18.
- Kang, H. J., Trang, N. H., & Baik, M. (2015). Effects of dietary restriction on the expression of lipid metabolism and growth hormone signaling genes in the longissimus dorsi muscle of Korean cattle steers. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 28(8), 1187.
- Kılınc, M. A., Rişvanlı, A., Şafak, T., Yılmaz, Ö., Yüksel, B. F., & Şeker, İ. (2022). The relationship of blood asprosin levels and biochemical parameters in pregnant cows. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 11(4), 111-116.
- Koyuncu, M., Duymaz, Y., & Karaca, M. (2018). Improvement of Survival in Newborn Offspring. *Journal of Biological and Environmental Sciences*, 12(34), 23-29.
- Leslie, E., Jones, B., Alvarez, R., Dasgupta, C., Fiehn, O., Bosviel, R., ... & Wilson, S. M. (2020). Gestational high-altitude hypoxia and metabolomic reprogramming in pulmonary arteries from fetal sheep. *The FASEB Journal*, 34(S1), 1-1.
- Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y., ... & Wang, Y. (2019). OLF734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell Metabolism*, 30(2), 319-328.
- Morcos, Y. A., Lütke, S., Tenbrieg, A., Hanisch, F. G., Prymachuk, G., Piekarek, N., ... & Sengle, G. (2022). Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Scientific Reports*, 12(1), 1340.

Nowak, R., & Poindron, P. (2006). From birth to colostrum: early steps leading to lamb survival. *Reproduction Nutrition Development*, 46(4), 431-446.

Refshauge, G., Brien, F. D., Hinch, G. N., & Van De Ven, R. (2015). Neonatal lamb mortality: factors associated with the death of Australian lambs. *Animal Production Science*, 56(4), 726-735.

Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., ... & Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566-579.

Schneider, K. S., & Chan, J. Y. (2013). Emerging role of Nrf2 in adipocytes and adipose biology. *Advances in Nutrition*, 4(1), 62-66.

Singh, A., Bansal, A., Prabhakar, S., Cheema, R., Singh, P., Brar, P., & Gandotra, V. (2011). Level of cortisol in placental tissue vis-à-vis oxidative stress in dystocia affected buffaloes. *Indian Journal of Animal Sciences*, 81.

Voigt, K., Najm, N. A., Zablotki, Y., Rieger, A., Vassiliadis, P., Steckeler, P., ... & Zerbe, H. (2021). Factors associated with ewe and lamb survival, and subsequent reproductive performance of sheep undergoing emergency caesarean section. *Reproduction in Domestic Animals*, 56(1), 120-129.

Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., ... & Zheng, H. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of inflammation*, 2018(1), 9471583.

Zaborski, D., Grzesiak, W., Szatkowska, I., Dybus, A., Muszynska, M., & Jedrzejczak, M. (2009). Factors affecting dystocia in cattle. *Reproduction in domestic animals*, 44(3), 540-551.

Doğal Afetler Sonrasında Ortaya Çıkabilecek Hijyen Problemlerinin Farkındalığı: Hatay ve Gaziantep Örnekleri

Sümeyye Çeliker¹, Prof. Dr. Ahmet Kahraman²

¹Uşak Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
sumeyyecelkrr@gmail.com,

²Uşak Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
ahmet.kahraman@usak.edu.tr

Özet: Doğal afetler, dünya genelinde insanları ve toplulukları etkileyen kaçınılmaz olaylardır. Bu afetler, insanların günlük yaşamlarını büyük ölçüde etkileyebilir ve çoğu zaman hijyen problemlerine yol açabilir. Doğal afetler sonrası oluşabilecek hijyen problemlerinin farkındalığı, toplumların sağlık ve güvenliklerini korumak için kritik bir öneme sahiptir. Özellikle afet bölgelerinde temiz su, sanitasyon ve kişisel hijyen olanaklarının sınırlı olması, enfeksiyonların ve salgın hastalıkların, hızla yayılmasına neden olabilir ve bu da daha fazla can kaybına neden olabilir. Bu yüzden halk da doğal afet sonrası hijyen problemleri hakkında bilinçli ve hazırlıklı olmalıdır. Halk yiyecekleri nasıl güvenli bir şekilde saklamaları gerektiğini ve ambalajlı gıdaların nasıl kullanılması gerektiğini, su kaynaklarına nasıl ulaşabileceklerini ve kişisel hijyenlerini nasıl koruyacaklarını bilmelidir. Böylelikle halkın doğal afetler sonrasında oluşabilecek hijyen problemleri hakkında bilinçlenmesini sağlamak gerekmektedir. Oluşabilecek enfeksiyon riski ve bulaşıcı hastalıkların yayılması engellenebilir. Bu sebeple, bu araştırmada elde edilen veriler nicel ve nitel analiz yöntemleri ile analiz edilerek sonuçlar bir bütün halinde değerlendirilmiştir. Veri toplama aracı olarak da araştırmacı tarafından geliştirilecek olan Doğal Afet Sonrasında Oluşabilecek Hijyen Problemlerinin Farkındalığı Formu uygulanmıştır. Araştırma süreci üç aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada 2 çeşit form hazırlanmış, ikinci aşamada formlar afet bölgesindeki halka (Hatay ve Gaziantep) dağıtılıp veriler toplanmış ve üçüncü aşamada ise verilerin istatistiksel analizi yapılarak sonuçlar raporlaştırılmıştır. Uygulama Hatay ve Gaziantep illerindeki halk içerisinde yüz yüze gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmadan elde edilen bulgular, afet bölgelerinde yaşayan halkın doğal afet sonrası hijyen konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığını, uygulanan eğitim ve bilgilendirme çalışmaları sonrasında ise farkındalık düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Araştırma sonucunda özellikle su kullanımı, gıda güvenliği ve kişisel hijyen konularında en fazla bilgi eksikliğinin bulunduğu alanlar tespit edilmiştir. Ayrıca demografik değişkenler (yaş, cinsiyet) açısından farkındalık düzeyleri arasında farklılıklar gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bulaşıcı hastalıklar, Doğal afet, Hijyen problemleri, Gaziantep, Hatay, Türkiye.

Giriş

Doğal afetler, özellikle depremler, yalnızca fiziksel yıkımlara yol açmakla kalmayıp halk sağlığı açısından da ciddi ikincil tehditler oluşturmaktadır. Bu tehditlerin başında hijyen koşullarının bozulması ve bulaşıcı hastalıkların yayılma riskinin artması gelmektedir. Afet sonrası dönemlerde temiz suya erişimde yaşanan aksaklıklar, geçici yaşam alanlarındaki yetersizlikler ve atık yönetiminin sekteye uğraması gibi durumlar, toplum genelinde hijyen bilincine duyulan ihtiyacı daha da artırmaktadır. Bu bağlamda, afet

bölgelerinde yaşayan bireylerin hijyen konusundaki bilgi ve farkındalık düzeyleri, olası sağlık krizlerinin önlenmesinde belirleyici bir rol oynamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, 6 Şubat 2023 tarihinde Türkiye'nin güneydoğusunda meydana gelen ve çok sayıda ili etkileyen büyük depremler sonrasında, Hatay ve Gaziantep illerinde afet sonrası hijyen farkındalığını değerlendirmektir. Araştırma, TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında yürütülmüştür. Çalışmada araştırmacı tarafından geliştirilen 49 soruluk anket formu kullanılmış ve toplam 1000 katılımcıdan (500 Hatay, 500 Gaziantep) veri toplanmıştır.

Elde edilen veriler ile katılımcıların afet sonrası hijyen konusundaki bilgi, tutum ve davranışları analiz edilmiş; yaş, cinsiyet gibi demografik değişkenlerle ilişkiler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel önemi, afet bölgelerindeki hijyen bilincinin düzeyini sahaya dayalı verilerle ortaya koyarak kamu sağlığına yönelik önleyici ve bilinçlendirici politikaların geliştirilmesine katkı sağlamasıdır. Ayrıca bulguların, afet sonrası müdahale planlarının hijyen temelli bileşenlerine ışık tutması hedeflenmektedir.

Gelişme

Literatürde afetle ilgili birçok tanım vardır. En kapsamlı tanım; insan ve diğer canlılar için normal yaşamı ve toplumsal faaliyetleri kesintiye uğratan, toplumda fiziksel, sosyal, kültürel ve ekonomik kayıplara neden olan ve etkilenen topluluğun üstesinden gelemediği doğa veya insan kaynaklı bir olgudur ya da müdahalede kaynağın yetersiz kalması şeklinde de bunu dile getirebiliriz (Işık vd., 2012). Doğal afet, can ve mal kaybına yol açan doğal olaylar bütünüdür. Afetin ilk özelliği doğal olması, ikincisi ise can ve mal kaybına neden olması bir diğer özelliği ise çok kısa bir zamanda meydana gelmesi ve son olarak da başladıktan sonra insanlar tarafından engellenememesidir. Doğal afetler nüfusları yerinden eder, altyapıya zarar verir, ekonomik büyümeyi ve faaliyeti engeller, ölüm ve yaralanmalara neden olur ve bulaşıcı hastalıkların salgın riskini artırır (Suk vd., 2019). Doğal afetler, enfeksiyonların yayılmasını kolaylaştıran uygun ortam koşullarını yaratabilir ve sağlık hizmetlerinin aksamalarına neden olabilir. Bu durum, ölüm oranlarını/ sayısını artırabilir, ekonomik açıdan kayıplara neden olabilir ve sosyal dengeyi tehdit edebilir (Suk vd., 2019). Felaketler sonrası ve iyileşme aşamalarının özellikleri, nüfusun yerinden edilmesi, düşük aşı kapsamı, yetersiz sanitasyon ve hijyen altyapısı ve sınırlı sağlık hizmetlerine erişim gibi sorunlarla daha da karmaşık hale gelebilir. Bu tür felaketler etkilenen bölgelerde daha önce kurulmuş bulaşıcı hastalıkların bulaşma riskini artırabilir (Benedict ve Park, 2014). Doğal afetler sonucunda, insanlar ve hayvanlar ölü bedenlerle temas riskiyle karşı karşıya kalabilirler ve bu da ölü bedenlerden bulaşabilecek hastalıklara neden olabilir (Makwana vd., 2020). Bu, genellikle sivrisineklerin artmasına ve sivrisinek kaynaklı hastalıkların yayılma riskinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, afetler sırasında bulaşıcı hastalıkların yayılmasının başlıca nedenleri, hijyenik olmayan yiyecek ve su kaynaklarının tüketilmesidir. Ayrıca, yaralanmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar da afet sonrası dönemde yaygın hale gelebilir (Uğraklı vd., 2023). Doğal afetler, su kaynaklı, vektör kaynaklı, solunum yolu ile bulaşan ve yaralar yoluyla bulaşan hastalıklara sebep olabilir. Bu hastalıklar, bakteriyel enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli bulaşıcı hastalıklar olabilir (Şekil 1).

Hastalık	Klinik Özellikler	Kuluçka dönemi	Teşhis	Tedavi
Kolera	Bul sulu ishal, kusma	2 saat – 5 gün	Dışkıda cholerae'nin doğrudan mikroskopik gözlemi	V. Rehidrasyon tedavisi; antimikrobiyaller
Leptospiroz	Ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, titreme, kusma, şiddetli miyalji	2 - 28 gün	leptospira-spesifik IgM serolojik testi	Penisilin, amoksi, doksisisiklin, eritromisin, sefalosporinler
Hepatit	Sarılık, karın ağrısı, mide bulantısı, ishal, ateş, yorgunluk ve iştahsızlık	15 - 50 gün	Anti-HEV IgM antikorlarının anti-HAV'ını saptayan serolojik tahlil	Destekleyici bakım; ağır vakalar için hastaneye yatırma/bariyer hemşireliği; hamile kadınların izlenmesi
Basilli dizanteri	Halsizlik, ateş, kusma, dışkıda kan ve mukus	12 - 96 saat	Kanlı ishalden şüphelenen, organizmanın izolasyonu ile onaylanması	Nalidiksik asit, ampisilin; ciddi şekilde hasta veya yetersiz beslenmiş olarak hastaneye kaldırmak; rehidrasyon
Tifo	Sürekli ateş, baş ağrısı, kabızlık	3 - 14 gün	Kan, kemik iliği, barsak sıvılarından kültür; hızlı antikor testleri	Ampisilin, trimetoprim sülfametoksazol, siprofloksasin

Şekil 1. Afet sonrası suyla ilgili bulaşıcı hastalıklar (Lemonick, 2011).

Doğal afetler aynı zamanda sadece su kaynaklarını, su teminatını da etkilemesinin yanı sıra tarım arazilerini de tahrip ederek gıda üretimini azaltmaktadır. Gıdalarda dikkat edilmesi gereken bazı hususlar, dondurulmuş olan gıdalarda eğer buz kristalleri hala duruyorsa güvenle yeniden doldurulabilir eğer kristaller mevcut değilse yiyecekler tüketilmemelidir. Kapalı ambalajda bulunan gıdalar veya kapalı kutuda dondurulmuş gıdalar ise tüketilmeden önce steril edilmelidir ki ambalajda kalan mikroorganizmaların vücuda bulaşması engellenir. Bu hususlar es geçilmemelidir. Gıdada, gıda işlenmesi, temizlenmesi, gıda ambalajı gibi her türlü olanakların kusursuz bir şekilde yapılması gereklidir. Çünkü gıda üzerinden insanların hasta olma olasılığı ve bunu diğer sağlıklı insanlara yayma olasılığı çok fazla olağan bir durumdur. Doğal afet sonrasında bu risklerin oluşmaması sağlanmalıdır. Literatürde yapılan çalışmalar beslenme desteğinin uzmanlar tarafından sağlanarak depremzedelerin acil ve uzun dönem sağlık durumlarının takip edilmesini önermektedir (Özsel Özcan ve Ateş Duru, 2021). Su ve gıda kaynaklı hastalıklar esas olarak insan veya hayvan dışkısından türetilen patojenik mikroorganizmalarla (bakteri, virüs ve parazitler) kontamine olmuş su veya yiyeceklerin yutulmasından kaynaklanır. Bulaşıcı hastalıklar, felaketlerden sonra birkaç gün, hafta veya ayda ortaya çıkabilmektedir. Bulaşıcı hastalık yayılması üç aşamaya ayrılabilir: etki aşaması, etki sonrası aşama ve iyileşme aşaması (Şekil 2).

1. Aşama	Etki aşaması	0-4 gün	Yaralanmalar ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkili enfeksiyonlar
2. Aşama	Etki sonrası aşama (erken)	4 gün–4 hafta	Enfeksiyonlar İlk bulaşıcı hastalık dalgası (havadan, gıdadan, vektör kaynaklı)
3. Aşama	İyileşme aşaması (geç)	4 hafta sonra	Uzun kuluçka dönemleri ve latent enfeksiyonlar ile enfeksiyonlar

Şekil 2. Afet sonrası enfeksiyon aşamaları (Canbulat, 2023)

Bundan dolayı doğal afet sonrası sağlık önlemleri alınmalıdır. Bu sağlık önlemleri saha planlaması ve barınakların sağlanması, afet yönetiminin ilk aşamasıdır ve uygun şekilde yapılırsa, salgınlar etkili derecede azaltılabilir. Güvenli su, katı atık yönetimi, kişi başına yeterli alan sağlanması ve gıda depolarının güvenliği, barınaklarda dikkat edilmesi gereken temel hususlardandır. Doğal afet sonrasında bulaşıcı hastalık salgınlarını önlemek için tek kullanımlık eldivenler, maskeler ve botlar gereklidir. Çünkü bunlar kişisel korunma için önemli hususlardandır. Bu sayede hayatta kalan afetzedelere, ölü bir bedenden veya hayatını sürdürmeye devam eden diğer canlılarda kurulmuş olan bulaşıcı hastalıkların yayılması engellenebilir.

Kalabalık yaşam ile ilişkili olarak influenza, koronavirüs gibi virüslerin ve endemik bölgelerde tüberküloz gibi bakterilerin solunum yolu salgınlara yol açabileceği unutulmamalıdır (Sarıkaya ve Yenilmez, 2021). Yaşanan afetler ışığında, afetlerden sonra kurulan geçici yerleşim yerlerinde sıklıkla görülen hastalıkların sıtma, menenjit ve kızamık olduğu görülmüştür (Şekil 3). Ortaya çıkan olumsuz yaşam koşulları ve beslenme sorunları nedeniyle tüberküloz olgularının çıkması beklenebilir. Ülkemiz için, kuduz da afet sonrası dönemde görülen önemli bir hastalıktır (Dizer, 2021).

Hastalık	Klinik Özellikler	Kuluçka dönemi	Teşhis	Tedavi
Zatürre	Öksürtük, nefes almada zorluk, hızlı nefes alma, göğüste çekilme	13 gün	Klinik sunum; kültür solunum salgıları	Ko-trimoksazol, kloramfenikol, ampisilin,
Kızamık	Döküntü, yüksek ateş, öksürtük, burun akıntısı, kırmızı ve sulu gözler; kızamık sonrası ciddi komplikasyonlar (vakaların %5-10'u) - ishal, pnömoni, krup	10 - 12 gün	Genellikle klinik gözleme yapılır	Destekleyici bakım; beslenme/ hidrasyon; A vitamini; kontrol ateşi; karmaşık vakalarda antibiyotikler
Bakteriyel menenjit	Ani başlayan ateş, döküntü, ense sertliği; Değişmiş bilinç; 1 yaşından küçüklerde şişkin fontanel	5 - 15 gün	BOS incelemesi – yüksek WCC, protein; gram negatif diplokoklar	Penisilin, ampisilin, kloramfenikol, seftriakson, sefotaksim, ko-trimoksazol; diazepam (nöbetler)
Tetanos	Yutma güçlüğü, kilitli çene, kas sertliği, spazmlar	3 - 21 gün	Tamamen klinik	Bağışıklık globülünü

Şekil 3. Afet sonrasında kalabalıkla ilgili bulaşıcı hastalıklar (Lemonick, 2011)

Doğal afet sonrasında cesetlerin nasıl taşınacağına da dikkat edilmesi önemli hususlardandır. Çünkü çürüme süreçlerinde yer alan mikroorganizmalar patojenik değildir. Çoğu insan patojeni, cesetlerde uzun süre hayatta kalamaz. Genellikle cesetler zararlı olmasa da, örneğin koleraya neden olan kan yoluyla bulaşan virüsler ve enterik patojenlerin cesetlerde hayatta kalma olasılığı olabilir. Hastalığı önlemek için, hayatta kalanlar defin sürecine dikkat etmelidirler. Ölü bedenleri taşıyan kişiler, imha eldivenleri ve maskeler gibi kişisel koruyucu ekipmanlar giymeliler ve ölü bedenleri ele aldıktan sonra antibakteriyel sabun kullanarak hijyeni sağlamalıdır (Pascapurnama vd., 2018). Bu araştırma, toplumumuzda doğal afetler sonrasında ortaya çıkabilecek hijyen problemlerinin farkındalığını artırmak ve halkın bu konu hakkında bilinçli olup olmadığını ölçmek amacıyla yürütülmüştür. Bu kapsamda, doğal afetler sonrasında ortaya çıkabilecek hijyen problemleri hakkında sorular oluşturulan sorular 2 ayrı form olarak halka dağıtılmıştır. Sorular, doğal afetler sonrasında hayatına devam edenlerin de sağlıklarını nasıl koruması gerektiğine dair bilgi düzeylerini ölçmeyi amaçlamaktadır. Araştırma sonucunda elde edilen veriler, betimsel analiz, tematik analiz ve çoklu yöntem analizi yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analizler sonucunda, doğal afet sonrasında yaygınlaşan hastalıkların önüne geçebilmek ve hijyen farkındalığını artırabilmek için gerekli önlemler belirlenmiştir.

Araştırma süresince nitel analiz çeşidi ve hem nitel hem nicel analiz çeşidi olan çoklu yöntem analizi ve istatistik analiz çeşidi olan betimleme analiz çeşidi kullanılmıştır. Bunlardan “Doğal Afet Sonrasında Oluşabilecek Hijyen Problemlerinin Farkındalığı Formu ve Yarı-yapılandırılmış Görüşme Formu” ön test ve son test olarak kullanılmış ve oluşturulan bu formlar 18 yaş ve üzeri bireylerde uygulanmıştır. Ayrıca, Doğal Afet Sonrasında Oluşabilecek Hijyen Problemlerinin Farkındalığı Formu halkın farkındalığının ne kadar olduğunu anlamak amacı ile nitel analiz çeşidi, hem nitel hem nicel analiz çeşidi ve istatistiksel analiz çeşidi yöntemleriyle veri toplama amacı olarak kullanılmıştır.

Bu çalışmanın temel amacı, doğal afetlerin insan sağlığı, su kaynakları, tarım, gıda üretimi, hijyen, bulaşıcı hastalıklar, gıda teminatı gibi konularda nasıl etkiler yarattığını ve afet sonrası hangi önlemlerin alınması gerektiğini ortaya koymaktır. Bu sorular, doğal afetlerin yaratabileceği acil durumlar ve sonrasındaki insani ihtiyaçları ele almak ve değerlendirmeye yönelik sorular içermektedir. Afetlerin insanlara ve çevreye olan etkilerini anlamak ve ayrıca, afetler sonrasında hijyen kaynaklı sorunların azaltılması için alınabilecek önlemleri de değerlendirmeye yönelik sorular içermektedir. Bu analiz, afetlerin insanlara ve çevreye olan etkilerini anlamak ve hazırlık yapmak için bilgi sağlama ve farkındalığın oluşması amacını taşımaktadır. Bu amaç doğrultusunda oluşturmuş olduğum 49 soruluk anketler 1000 kişilik halka uygulanmıştır.

Sonuç

Bu çalışmanın ilk aşamasında, araştırma konusu ile ilgili literatür taraması gerçekleştirilmiş, doğal afetler sonrası hijyen farkındalığına yönelik mevcut bilimsel çalışmalar incelenerek veri toplama sürecine zemin hazırlanmıştır. Bu doğrultuda, Hatay ve Gaziantep halkına yönelik kapsamlı bir anket hazırlanmıştır. Anket soruları, afet sonrası hijyen farkındalığına ilişkin bilgi düzeyini ölçmeyi, halkın karşılaştığı hijyen sorunlarını belirlemeyi ve mevcut farkındalık seviyesini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Hazırlanan anketler, belirlenen yöntem, gerekli yasal izinler ve etik kurallar çerçevesinde 1000 kişiye dağıtılmıştır. Veri toplama sürecinde, katılımcıların demografik bilgileri ve hijyen alışkanlıkları detaylı olarak kayıt altına alınmıştır. Elde edilen verilerin bilimsel olarak analiz edilebilmesi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)

programını kullanılmıştır. SPSS aracılığıyla istatistiksel analizler gerçekleştirilmiş, anket verileri üzerinde frekans analizleri, çapraz tablolar, korelasyon testleri ve diğer uygun istatistiksel yöntemler uygulanarak sonuçlar değerlendirilmiştir. SPSS programı aracılığıyla halkın ankette yer alan sorulara verdikleri yanıtlar analiz edilmiş ve elde edilen veriler pasta grafiği (pie chart) kullanılarak görselleştirilmiştir. Bu grafikler, katılımcıların doğal afetler sonrası hijyen problemlerine ilişkin bilgi düzeylerini ve farkındalık seviyelerini akademik bir perspektiften değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur. Bu analiz, afet sonrası halk sağlığının korunmasına yönelik alınması gereken önlemleri belirleme sürecine katkı sağlayacak olup, çeşitli çözüm stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Proje kapsamında afet sonrası hijyen sorunlarına dair toplumdaki farkındalık düzeyini değerlendirmek amacıyla, Hatay ve Gaziantep illerinde 18 yaş ve üzeri bireylerle bir anket çalışması gerçekleştirilmiştir. Cinsiyet ayrımı gözetmeksizin uygulanan bu ankette; bulaşıcı hastalıklar ve sağlık riskleri, su kaynakları ve hijyen, gıda güvenliği ve afet yönetimi gibi dört ana başlık altında toplam 49 soru yer almıştır. SPSS programı ile gerçekleştirilen analizler sonucunda; katılımcıların büyük çoğunluğunun konuya dair yalnızca yüzeysel bilgiye sahip olduğu, bazı bilgilerin ise bilimsel temelden uzak, kulaktan dolma olduğu dikkat çekmiştir. Özellikle belirli bir bilgi kaynağına dayanmayan, günlük yaşam deneyimlerinden edinilen bilgi düzeyinin yaygın olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bazı bireylerin ilgili konularda hiçbir bilgiye sahip olmadığı da tespit edilmiştir.

Katılımcıları genç, orta yaşlı ve yaşlı olmak üzere üç temel yaş grubunda incelediğimde ise, bilgi düzeyinde net bir yaşa bağlı farklılık gözlemleyemedim. Genç bireylerde beklentinin aksine farkındalık düzeyinin yüksek olmadığı; orta yaşlı ve yaşlı bireylerde ise çoğunlukla sadece “doğal afet nedir” gibi temel sorulara cevap verebildikleri, ancak afet sonrası hijyen ve sağlık konularında bilgi eksikliklerinin daha belirgin olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular, toplumun genelinde afet sonrası hijyen ve sağlık riskleri konusunda ciddi bir farkındalık eksikliği olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle bilgiye erişim imkânı olan gruplarda dahi bilginin sığ ve dağınık olması, bu alanda daha sistemli ve yaygın halk eğitimi çalışmalarına duyulan ihtiyacı açıkça göstermektedir. Araştırmamın ortaya koyduğu bu durum, olası afetlerde ortaya çıkabilecek salgın ve hijyen kaynaklı ikincil felaketlerin önlenmesi için eğitim, bilgilendirme ve farkındalık çalışmalarının ne denli kritik olduğunu göstermektedir. Bu analizler, halkın hijyen farkındalığı ve davranışları hakkında önemli bulgular sunmuş ve sorunların çözüm önerileri için yol gösterici olmuştur. Sonuç olarak, yapılan çalışmalar sayesinde afet sonrası hijyen farkındalığı konusunda önemli veriler elde edilmiş ve bilimsel açıdan değerlendirilebilir sonuçlar ortaya konmuştur. Bu süreçte uygulanan yöntemler, araştırmanın güvenilirliğini artırmış ve başarılı bir şekilde ilerlemesini sağlamıştır.

Tartışma

Bu çalışmanın bulguları, afet sonrası hijyen konusunda toplumun farkındalık düzeyinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Katılımcıların çoğu yalnızca temel bilgiye sahip olup, bu bilgilerin çoğu güvenilir kaynaklara dayanmamaktadır. Özellikle gençlerde beklenenin aksine yüksek farkındalık görülmemiş; orta yaşlı ve yaşlı bireylerde ise bilgi eksikliği daha belirgin şekilde ortaya çıkmıştır.

Bu durum, afet sonrası bulaşıcı hastalık risklerinin azaltılabilmesi için halkın hijyen konularında bilinçlendirilmesinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, hijyen eğitimi ve bilgilendirme çalışmalarının afet yönetim planlarına entegre edilmesi gerekmektedir. Toplumun genelinde hijyen farkındalığını artırmak, olası salgınların önlenmesinde kritik bir adımdır.

Teşekkürler

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından finansal olarak desteklenmiştir (proje no: 1919B012320418).

Kaynaklar

Aydinoğlu, H. M., Ay, A., Gündoğdu, O., Işık, Ö., Koç, S., Korkmaz, G. 2012. “Afet yönetimi ve afet odaklı sağlık hizmetleri”, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 28(2), 83-84.

Benedict, K., Park, B. J. 2014. “Invasive fungal infections after natural disasters”, *Emerging Infectious Diseases*, 20(3), 349-355.

Canbulat, Ş. (2023). Doğal Afetler ve Olağanüstü Durumlarda Görülen Salgın Hastalıkların Yayılımı. *Tarsus Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi Dergisi*, 3(1), 47–64.

Chagan Yasutan, H., Egawa, S., Hattori, T., Murakami, A., Pascapurnama, D. N., Sasaki, H. 2018. “Integrated health education in disaster risk reduction: Lesson learned from disease outbreak following natural disasters in indonesia”, *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 29, 98-99.

Cook, R. G., Semenza, J. C., Suk, J. E., Vaughan, E. C. 2019. “Natural disasters and infectious disease in Europe: a literature review to identify cascading risk pathways”, *European Journal of Public Health*, 30(5), 928-929.

Dizer, U. (2021). Afetlerde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları - Özel Konular*, 14(2), 99–102.

Gray, J. W., Özdemir, M., Uğraklı, S. 2023. “Infection diseases following natural disaster in children: Health prevention and assessment”, 18(3), 113-115.

Lemonick, D. M. (2011). Epidemics After Natural Disasters. *Am J Clin Med*, 8(3), 144–52.

Makwana, N. 2020. “Public health care system’s preparedness to combat epidemics after natural disasters”, *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(10), 5107-5112.

Özsel Özcan, F., Ateş Duru, Ö. 2021. “Doğal afetlerde gıda ihtiyaç durumunun değerlendirilmesi ve beslenme müdahaleleri: Deprem örnekleri açısından incelenmesi”, *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 8(4), 337-341.

Sarıkaya, B., Yenilmez, E. (2021). Afetler Sırasında Bulaşıcı Hastalıkların Oluşumunu Etkileyen Faktörler ve Enfeksiyon Hastalıklarının Bulaşma Yolları. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları - Özel Konular*, 14(2), 33–36.