

Güncel Tıbbi Biyoloji ve Genetik Çalışmaları VI

Editör

Hüsnü Ümit LÜLEYAP



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-375-456-3	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Güncel Tıbbi Biyoloji ve Genetik Çalışmaları VI	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Hüsnü Ümit LÜLEYAP ORCID iD: 0000-0001-8759-1381	Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED052000
	DOI
	10.37609/akya.3635

Kütüphane Kimlik Kartı

Güncel Tıbbi Biyoloji ve Genetik Çalışmaları VI / ed. Hüsnü Ümit Lüleyap.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
197 s. : şekil, tablo, figür. ; 160x235 mm.
Kaynakça ve indeks var.
ISBN 9786253754563

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 35 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 3400’ü aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl mart ve eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Doku Mühendisliğinde Kök Hücreler ve Biyomalzemeler	1
	<i>Rabia Betül ÇINAR</i>	
	<i>Ceyda GÜLER</i>	
	<i>Nazlı ESEN</i>	
	<i>İrem ERBAY</i>	
	<i>Ayça DÜDÜKÇÜ</i>	
	<i>Murat IHLAMUR</i>	
Bölüm 2	Kolorektal Kanser Teşhisinde Moleküler Genetik Testler	15
	<i>Ruşen AVŞAR</i>	
Bölüm 3	Laboratuvar Uygulamalarında Akım Sitometri	45
	<i>Esra TEKCAN</i>	
	<i>Şengül TURAL</i>	
Bölüm 4	Kolorektal Karsinomlarda Her2 Amplifikasyonu.....	63
	<i>Neslihan KAYA TERZİ</i>	
Bölüm 5	İğneada Kıyı Kumullarında Yetişen Bitkilerin Farmakognozik ve Etnobotanik Özellikleri: Tıbbi Biyolojik Potansiyelin Değerlendirilmesi ..	73
	<i>Elif GEZER ASLAN</i>	
Bölüm 6	Kopya Sayısı Değişiklikleri: Oluşum Mekanizmalarından Fenotipik Etkilerine Genel Bir Bakış.....	125
	<i>Tuna Eren ESEN</i>	
Bölüm 7	Mitokondri Hücresel Fonksiyonları ve Biyogenezi.....	135
	<i>Berrin ÖZDİL</i>	
	<i>Damla EKER</i>	
Bölüm 8	Siliopatiler	155
	<i>Serdar BOZLAK</i>	
Bölüm 9	Biyofizikte Davranışsal Modeller.....	169
	<i>Berrin ÖZDİL</i>	
	<i>Damla EKER</i>	

YAZARLAR

Öğr. Gör. Elif GEZER ASLAN

Kırklareli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar
Teknikleri Pr.

Dr. Ruşen AVŞAR

Gaziantep Üniversitesi

Dr. Serdar BOZLAK

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Moleküler Biyolog Rabia Betül ÇINAR

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Moleküler Biyolog Ayça DÜDÜKÇÜ

Biruni Üniversitesi

Damla EKER

Ege Üniversitesi

Moleküler Biyolog İrem ERBAY

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Nazlı ESEN

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Uzm. Dr. Tuna Eren ESEN

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Tıbbi Genetik AD

Ceyda GÜLER

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Öğr. Gör. Murat IHLAMUR

Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu

Arş. Gör. Dr. Berrin ÖZDİL

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD

Dr. Esra TEKCAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Merkez Laboratuvarı

Doç. Dr. Neslihan KAYA TERZİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD

Doç. Dr. Şengül TURAL

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Biyoloji AD

Bölüm 1

DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KÖK HÜCRELER VE BİYOMALZEMELER

Rabia Betül ÇINAR¹

Ceyda GÜLER²

Nazlı ESEN³

İrem ERBAY⁴

Ayça DÜDÜKÇÜ⁵

Murat IHLAMUR⁶

GİRİŞ

Doku mühendisliği, materyal biliminin, mühendisliğin ve moleküler biyolojinin temel ilke ve yöntemlerini kullanarak insan doku yapısının ve fonksiyonunun korunması, onarılması ve düzeltilmesini hedefleyen bir bilim dalıdır. Tıp ve mühendisliğin bir araya geldiği bu disiplinde, doku ve organların rejenerasyonu üç temel faktörün kullanımıyla gerçekleştirilmektedir. Bu faktörler sırasıyla canlı hücreler, biyomateryaller (yapı iskeleti) ve biyomoleküller (düzenleme faktörleri)'dir. Bu üç faktörle yapılan çalışmalar, araştırmacılar için büyük zorluklar içermekte olup, bu nedenle günümüzdeki klinik uygulamalar henüz bazı organ ve dokularla sınırlı kalmaktadır (1).

Klasik anlamda doku mühendisliği, organ özgü hücrelerin bir iskelet üzerine ekilmesini içermektedir. Doku mühendisliğinin hücre tabanlı doğası, onu tanımlamak ve nakledilen yerdeki hücreler tarafından yalnızca rejenerasyonu teşvik etmek için tasarlanmış bir iskeletin kullanıldığı yönlendirilmiş doku yenilenmesinden ayırmak için hizmet etmiştir. Gerçek klinik uygulanabilirlikten bağımsız olarak, doku mühendisliği yaklaşımlarının deneysel tasarımı ve

¹ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, rabiabetul.cinar59@gmail.com,

ORCID iD: 0009-0008-9019-406X

² Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, ceydaguler168@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-7906-2207

³ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, nazliesennn@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-9057-1336

⁴ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, iremerbay88@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-8575-9333

⁵ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, ayca_d@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0007-0458-0873

⁶ Öğr. Gör., Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, mihlamur@biruni.edu.tr,

ORCID iD: 0000-0002-0458-5638

KAYNAKÇA

1. Socci MC, Rodríguez G, Oliva E, Fushimi S, Takabatake K, Nagatsuka H, Rodríguez AP. Polymeric Materials, Advances and Applications in Tissue Engineering: A Review. *Bioengineering*, 2023;10(2):218.
2. Han F, Wang J, Ding L, Hu Y, Li W, Yuan Z, Li B. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Achievements, Future, and Sustainability in Asia. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020;8:83.
3. Liu T, Chen J, Wei B, Nie F, Zhu G. Safety and efficacy of autologous skin tissue cells grafting for facial sunken or flat scars. *Heliyon*, 2023;9(6):e16992.
4. Lindberg ED, Wu T, Cotner KL, Glazer A, Jamali AA, Sohn LL, O'Connell GD. Priming chondrocytes during expansion alters cell behavior and improves matrix production in 3D culture. *Osteoarthritis Cartilage*, 2024;32(5):548-560.
5. Stannitz S, Klimczak A. Mesenchymal Stem Cells, Bioactive Factors, and Scaffolds in Bone Repair: From Research Perspectives to Clinical Practice. *Cells*, 2021;10(8).
6. Rahmati M, Pennisi CP, Budd E, Mobasheri A, Mozafari M. Biomaterials for Regenerative Medicine: Historical Perspectives and Current Trends. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1119:1-19.
7. Al-Shalawi FD, Mohamed Ariff AH, Jung DW, Mohd Ariffin MKA, Seng Kim CL, Brabazon D, Al-Osaimi MO. Biomaterials as Implants in the Orthopedic Field for Regenerative Medicine: Metal versus Synthetic Polymers. *Polymers (Basel)*, 2023;15(12).
8. Kelleci K, Allahverdiyev A, Bağirova M, İhlamur M, Abamor E. Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review. *J Vector Borne Dis*, 2023;60(2):125-141.
9. Zhao X, Hu DA, Wu D, He F, Wang H, Huang L, Athiviraham A. Applications of Biocompatible Scaffold Materials in Stem Cell-Based Cartilage Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021;9:603444.
10. Kamil SH, Vacanti MP, Aminuddin BS, Jackson MJ, Vacanti CA, Eavey RD. Tissue engineering of a human sized and shaped auricle using a mold. *Laryngoscope*. 2004;114(5):867-70.
11. Todd EA, Mirsky NA, Silva BLG, Shinde AR, Arakelians ARL, Nayak VV, Coelho PG. Functional Scaffolds for Bone Tissue Regeneration: A Comprehensive Review of Materials, Methods, and Future Directions. *Journal of Functional Biomaterials*, 2024;15(10):280.
12. Loh QL, Choong C. Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: role of porosity and pore size. *Tissue Eng Part B Rev*, 2013;19(6):485-502.
13. El Barky A, Ali E, Mohamed T. Stem Cells, Classifications and their Clinical Applications. 2017;1:001-7.
14. Ayavoo T, Murugesan K, Gnanasekaran A. Roles and mechanisms of stem cell in wound healing. *Stem Cell Investig*, 2021;8:4.
15. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, Carson P. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng*, 2007;13(6):1299-1312.
16. Huang YZ, Gou M, Da LC, Zhang WQ, Xie HQ. Mesenchymal Stem Cells for Chronic Wound Healing: Current Status of Preclinical and Clinical Studies. *Tissue Eng Part B Rev*, 2020;26(6):555-570.

17. Golchin A, Chatziparasidou A, Ranjbarvan P, Niknam Z, Ardeshirylajimi A. Embryonic Stem Cells in Clinical Trials: Current Overview of Developments and Challenges. *Adv Exp Med Biol*, 2021;1312:19-37.
18. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006;126(4):663-676.
19. Chehelgerdi M, Behdarvand Dehkordi F, Chehelgerdi M, Kabiri H, Salehian-Dehkordi H, Abdolvand M, Ranjbarnejad T. Exploring the promising potential of induced pluripotent stem cells in cancer research and therapy. *Mol Cancer*, 2023;22(1):189.
20. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*, 2019;10(1):68.
21. Wilkinson A, Igarashi K, Nakauchi H. Haematopoietic stem cell self-renewal in vivo and ex vivo. *Nature Reviews Genetics*, 2020;21.
22. Hirsch T, Rothoef T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*, 2017;551(7680):327-332.
23. Przekora A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In Vitro? *Cells*, 2020;9(7).
24. Rohaina CM, Then KY, Ng AM, Wan Abdul Halim WH, Zahidin AZ, Saim A, Idrus RB. Reconstruction of limbal stem cell deficient corneal surface with induced human bone marrow mesenchymal stem cells on amniotic membrane. *Transl Res*, 2014;163(3):200-210.

Bölüm 2

KOLOREKTAL KANSER TEŞHİSİNDE MOLEKÜLER GENETİK TESTLER

Ruşen AVŞAR¹

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), en sık teşhis edilen dördüncü kanserdir ve tüm KRK vakalarının %30'unun ailesel bir bileşene sahip olduğuna ve bunların üçte birine kadarının (%10) kalıtsal olduğuna inanılmaktadır (1). KRK tanısı ve klinik yönetiminde molekül testlerin önemi artmıştır ve klinik laboratuvarlarda kullanılabilecek molekül teknolojilerin yelpazesi hızla genişlemiştir. Kolorektal kanser teşhislerinin yaklaşık üçte biri, aile üyelerinin de bu duruma sahip olduğu kişilerde gerçekleşir. Kolorektal neoplazmların büyük kısmı bireysel hücrelerdeki somatik genomik anormalliklerden kaynaklanırken, tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %5'i önemli hücresel süreçlere dahil olan genlerdeki germline mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar, araştırmacılar kalıtsal kanser sendromlarında rol oynayan çeşitli genleri tanımladılar; bu genlerin bazıları kolorektal kanser ve diğer tümör türleri riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu çalışmada, bu kalıtsal kanser sendromlarına daha yakından bakarak, klinik, patolojik ve genetik özelliklerini incelemektedir. Ayrıca, genetik risk değerlendirmelerini günlük klinik pratiğe entegre etmek için pratik stratejiler sunarak, hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için kalıtsal kanser risklerinin karmaşıklıklarını daha net bir şekilde anlamalarına yardımcı olmayı amaçlamaktadır.

KOLOREKTAL NEOPLAZİLER İÇİN AİLESEL RİSK FAKTÖRLERİ

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında en yaygın kanser türlerinden biridir ve çoğu mevcut poliplerden gelişir (2). Kolorektal poliplerin sayısı, boyutu, histolojisi ve konumu, KRK riskini etkiler ve poliplerin endoskopik olarak çıkarılması, KRK insidansında azalma ile ilişkilidir (3). Çoğu kolorektal polip, kolon epitelyum hücrelerinde çoğalma, hareket, apoptoz ve DNA onarımı gibi önemli hücresel

¹ Dr, Gaziantep Üniversitesi, rusenavsar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3058-0117

SONUÇ

KRK kolorektal kanser taraması, KRK'den kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. İdeal bir dünyada, KRK taraması ve izlemesi riskle doğrudan orantılı olarak uyumlu hale getirilmelidir, ancak en fazla yarar sağlayabilecek bireyleri belirlemek hala bir zorluk teşkil etmektedir. Klinik tarih, KRK riskini değerlendirmede geleneksel olarak temel taş olmuştur, ancak çeşitli klinik fenotipler, hastalık ifade biçimleri ve penetrans farklılıkları nedeniyle aile öyküsü, kalıtsal KRK sendromları riski taşıyan bireyleri tanımlamada eksik kalmaktadır.

Genom teknolojilerindeki ilerlemeler, bilinen kalıtsal kanser sendromlarına sahip bireyleri tanımlama ve KRK riskinde rol oynayan genetik faktörleri belirleme fırsatları sunmaktadır. Tüm ekzom veya tüm genomu inceleyen büyük ölçekli paralel yeni nesil dizileme teknikleri, genetik yatkınlıkla ilişkili olabilecek yeni genlerin veya gen kombinasyonlarının keşfi için potansiyel sunmaktadır. Büyük ihtimalle, yüksek penetranslı ailesel KRK genlerinin çoğu belirlenmiştir. Gelecekte keşfedilecek genler ise büyük ihtimalle düşük penetranslı risk oluşturan genler veya diğer genetik varyantlarla etkileşime giren genler olacaktır ve bu konuda büyük çoğunlukla nasıl başa çıkacağımızı henüz bilinmemektedir. Genetik araştırmalarla ilgilenenler, elde etmeyi umduğumuz büyük miktarda yeni bilgiyi klinik olarak uygulanabilir algoritmalara dönüştürme zorluğuyla karşılaşacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Mao, R., Krautscheid, P., Graham, R. P., Ganguly, A., Shankar, S., Ferber, M., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*, 2021;23(10), 1807-1817.
2. Lieberman D., Moravec M., Holub J., et. al.: Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008; 135: pp. 1100-1105.
3. Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N., et. al.: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: pp. 1977-1981.
4. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., et. al.: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: pp. 1570-1595.
5. Siegel R.L., Jemal A., Ward E.M.: Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: pp. 1695-1698.

6. Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Colditz G.A., et. al.: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: pp. 1669-1674.
7. Jaspersion K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., et. al.: Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: pp. 2044-2058.
8. Bussey H., Veale A., Morson B.: Genetics of gastrointestinal polyposis. *Gastroenterology* 1978; 74: pp. 1325-1330.
9. Syngal S, Brand RE, Chruch JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223–262.
10. Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., et. al.: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: pp. 1453-1456.
11. Lindor N.M., Rabe K., Petersen G.M., et. al.: Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293: pp. 1979-1985.
12. Markowitz S.D., Bertagnolli M.M.: Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: pp. 2449-2460.
13. Petersen G.M., Slack J., Nakamura Y.: Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 1991; 100: pp. 1658-1664.
14. Fearon E.R., Vogelstein B.: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: pp. 759-767.
15. Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: pp. 330-337.
16. Moisio A.L., Jarvinen H., Peltomaki P.: Genetic and clinical characterisation of familial adenomatous polyposis: a population based study. *Gut* 2002; 50: pp. 845-850.
17. Giardiello F.M., Krush A.J., Petersen G.M., et. al.: Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 1994; 106: pp. 1542-1547.
18. Miyaki M., Konishi M., Kikuchi-Yanoshita R., et. al.: Characteristics of somatic mutation of the adenomatous polyposis coli gene in colorectal tumors. *Cancer Res* 1994; 54: pp. 3011-3020.
19. Spirio L., Olschwang S., Groden J., et. al.: Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: pp. 951-957.
20. Kinzler K.W., Nilbert M.C., Su L.K., et. al.: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: pp. 661-665.
21. Groden J., Thliveris A., Samowitz W., et. al.: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: pp. 589-600.
22. Rohlin A., Engwall Y., Fritzell K., et. al.: Inactivation of promoter 1B of APC causes partial gene silencing: evidence for a significant role of the promoter in regulation and causative of familial adenomatous polyposis. *Oncogene* 2011; 30: pp. 4977-4989.
23. Aretz S., Stienen D., Friedrichs N., et. al.: Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). *Hum Mutat* 2007; 28: pp. 985-992.
24. Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J., et. al.: Inherited variants of MYH associated with somatic G: C→T: A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: pp. 227-232.

25. Sieber O.M., Lipton L., Crabtree M., et. al.: Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348: pp. 791-799.
26. Jo W.S., Bandipalliam P., Shannon K.M., et. al.: Correlation of polyp number and family history of colon cancer with germline MYH mutations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: pp. 1022-1028.
27. Grover S., Kastrinos F., Steyerberg E.W., et. al.: Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012; 308: pp. 485-492.
28. Wang L., Baudhuin L.M., Boardman L.A., et. al.: MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127: pp. 9-16.
29. Vogt S., Jones N., Christian D., et. al.: Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137: pp. 1976-1985. e1971-e1910
30. Balaguer F., Castellvi-Bel S., Castells A., et. al.: Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: pp. 379-387.
31. Theodoratou E., Campbell H., Tenesa A., et. al.: A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *Br J Cancer* 2010; 103: pp. 1875-1884.
32. Win A.K., Dowty J.G., Cleary S.P., et. al.: Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014; 146: pp. 1208-1211. e1201-e1205
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high risk assessment: colorectal. Published 2014, v. 2.2014. Available at: nccn.org . Accessed June 2015.
34. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Petersen G.M.: AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: pp. 198-213.
35. Hampel H., Bennett R.L., Buchanan A., et. al.: A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015; 17: pp. 70-87.
36. Syngal S., Brand R.E., Church J.M., et. al.: ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: pp. 223-262. quiz 263
37. Balmana J., Balaguer F., Cervantes A., et. al., ESMO Guidelines Work Group: Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24: pp. vi73-vi80.
38. Palles C., Cazier J.B., Howarth K.M., et. al.: Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013; 45: pp. 136-144.
39. Briggs S., Tomlinson I.: Germline and somatic polymerase epsilon and delta mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers. *J Pathol* 2013; 230: pp. 148-153.

40. Spier I., Holzapfel S., Altmüller J., et. al.: Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer* 2015; 137: pp. 320-331.
41. van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M., et. al.: High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: pp. 1258-1264. author reply 1265
42. Giardiello F.M., Trimpathy J.D.: Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: pp. 408-415.
43. Howe J.R., Mitros F.A., Summers R.W.: The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: pp. 751-756.
44. Schwenter F., Faughnan M.E., Gradinger A.B., et. al.: Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. *J Gastroenterol* 2012; 47: pp. 795-804.
45. Sweet K., Willis J., Zhou X.P., et. al.: Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA* 2005; 294: pp. 2465-2473.
46. Heald B., Mester J., Rybicki L., et. al.: Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: pp. 1927-1933.
47. Carethers J.M., Furnari F.B., Zigman A.F., et. al.: Absence of PTEN/MMAC1 germline mutations in sporadic Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Cancer Res* 1998; 58: pp. 2724-2726.
48. Snover D.C., Ahnen D., Burt R., et. al.: Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. Bosman F.T., Carniero F., Hruban R. et. al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010. IARC Lyon, France: Chapter 8
49. Lash R.H., Genta R.M., Schuler C.M.: Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 2010; 63: pp. 681-686.
50. Kahi C.J., Hewett D.G., Norton D.L., et. al.: Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: pp. 42-46.
51. Leggett B., Whitehall V.: Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138: pp. 2088-2100.
52. Snover D.C.: Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42: pp. 1-10.
53. Kalady ME, Jarrar A, Leach B, et al. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2011;54:164-170.
54. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology*, 2014;146:520-529.
55. Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2008;135:2014-2018.
56. Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology* 2010;139:1444-1447.
57. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010;59:1094-1100.

58. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315–1329; quiz 1314, 1330.
59. Ngeow J, Heald B, Rybicki LA, et al. Prevalence of germline PTEN, BMPR1A, SMAD4, STK11, and ENG mutations in patients with moderate-load colorectal polyps. *Gastroenterology* 2013;144:1402–1409. 1409 e1401_e1405.
60. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248–5257.
61. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851–1860.
62. Boland CR, Lynch HT. The history of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12:145–157.
63. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491–496.
64. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a populationbased early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:489–498.
65. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137:1621–1627.
66. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–218.
67. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009; 27:4793–4797.
68. Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:174–182.
69. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:340–343.
70. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919–932.
71. Peltomäki P. Lynch syndrome genes. *Fam Cancer* 2005; 4:227–232.
72. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, et al. Use of 5- fluorouracil and survival in patients with microsatelliteunstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 126:394–401.
73. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:69–77.
74. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147:502–526.
75. Kastrinos F, Stoffel EM, Balmana J, et al. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2044–2051.

76. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008;135:419–428.
77. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:193–201.
78. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med* 2015 Apr 9. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.27> [Epub ahead of print].
79. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112–117.
80. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, et al. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 2013; 12:169–174.
81. Lynch HT, Riegert-Johnson DL, Snyder C, et al. Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1829–1836.
82. Mueller J, Gazzoli I, Bandipalliam P, et al. Comprehensive molecular analysis of mismatch repair gene defects in suspected Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) cases. *Cancer Res* 2009; 69:7053–7061.
83. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42–65.
84. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146:643–646 e648.
85. Suter CM, Martin DI, Ward RL. Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 2004;36:497–501.
86. Hitchins MP, Wong JJ, Suthers G, et al. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation. *N Engl J Med* 2007;356:697–705.
87. Hitchins MP, Rapkins RW, Kwok CT, et al. Dominantly inherited constitutional epigenetic silencing of MLH1 in a cancer-affected family is linked to a single nucleotide variant within the 5'UTR. *Cancer Cell* 2011;20:200–213.
88. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261–269.
89. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15- year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829–834.
90. Mecklin JP, Aarnio M, Laara E, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:1093–1098.
91. Vasen HF, Abdirahman M, Brohet R, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2010; 138:2300–2306.
92. Llor X, Pons E, Xicola RM, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res* 2005;11:7304–7310.
93. Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, Ristimäki A, et al. BMPR1A mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. *Gastroenterology* 2011;141:e23–e26.

94. Nieminen TT, O'Donohue MF, Wu Y, et al. Germline mutation of RPS20, encoding a ribosomal protein, causes predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma without DNA mismatch repair deficiency. *Gastroenterology* 2014;147:595–598 e595.
95. Schulz E, Klampfl P, Holzapfel S, et al. Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. *Nat Commun* 2014;5:5191.
96. Wei C, Peng B, Han Y, et al. Mutations of HNRNPA0 and WIF1 predispose members of a large family to multiple cancers. *Fam Cancer* 2015;14:297–306.
97. Yurgelun MB, Masciari S, Joshi VA, et al. Germline mutations in patients with early-onset colorectal cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncol* 2015; 1(2).
98. Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, et al. Identification of a variety of mutations in cancer predisposition genes in patients with suspected Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2015 May 14. pii: S0016–5085(15)00678-2. [http:// dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.006](http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.006). [Epub ahead of print].
99. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer* 2014; 110:530–534.
100. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555–1565.
101. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35–41.
102. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479–1487.
103. Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011;140:73–81.
104. Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, et al. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res* 2011;4:9–22.
105. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010; 28:893–901.
106. Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014;32:833–840.
107. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol* 2014;32:2001–2009.
108. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18032–18037.
109. Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, et al. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net? *J Clin Oncol* 2013;31:1267–1270.

Bölüm 3

LABORATUVAR UYGULAMALARINDA AKIM SİTOMETRİ

**Esra TEKCAN¹
Şengül TURAL²**

GİRİŞ

Akım sitometri, hücre sayımı ve ayrıştırılmasından, hücre özelliklerini ve durumlarını belirlemeye kadar uzanan tek hücre düzeyinde hücresel özellik bilgilerini hızlı, verimli ve nicel olarak analiz etmek için biyomedikal araştırmalarda kullanılan en güçlü araçlardan biri haline gelmiştir (1). Akım sitometri, hidrodinamik bir odaklanmayla hücre veya partiküllerin tek sıra halinde lazerler önünden geçerken hızla analiz edilmesini sağlayan bir teknolojidir. Bu genellikle daha yavaş akan bir akımın daha hızlı akan bir akım tarafından sınırlandırılması veya yeniden yönlendirilmesi olarak tarif edilir (2). Her partikül, görünür ışık saçılımı ve bir yada birden çok floresan parametresi için analiz edilir. Görünür ışık saçılımı, ışık kaynağının ekseni boyunca toplanan ve büyüklüğü temsil eden ileri saçılım (Forward scatter, FSC) ve hücrenin iç granülitesini temsil eden 90°'lik yana saçılım (SSC; side scatter) olmak üzere iki farklı yönde ölçülür (1,3). Bu ışık saçılımı floresandan bağımsızdır, antikor ve boyaya gerek olmadan partikülün büyüklük ve granülütesi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar (4). Analiz edilecek örnekler, floresan proteinlerin transfeksiyonu ve ekspresyonu (örn. Yeşil Floresan Protein, GFP), floresan boyalarla boyama (örn. Propidium İyodür, DNA) veya floresan olarak konjuge antikorlarla (örn. CD19 FITC) boyama yoluyla floresan ölçümü için hazırlanır (4).

Akım sitometri, immünoloji, moleküler biyoloji, hematoloji, kanser biyolojisi, viroloji, ve bulaşıcı hastalık takibi gibi birçok disiplin için uygulamaları olan güçlü bir araçtır. Örneğin, bağışıklık sistemi ve bunun bulaşıcı hastalık ve kansere tepkisini inceleyen çalışmalarda çok etkilidir (5). Lenf düğümleri, solid

¹ Dr, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı, esrabkr@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6953-9202

² Doç.Dr, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, stural@omu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8946-8165

uygun olan çok sayıda teknik ve uygulamaya sahiptir. İmmünoloji, moleküler biyoloji, bakteriyoloji, viroloji, hematoloji, kanser biyolojisi ve bulaşıcı hastalık takip alanlarında uygulamaları olan güçlü bir araçtır.

Son yıllarda akım sitometri ile, bağışıklık sistemi ve hücre biyolojisinin diğer alanlarındaki çalışmalarda eş görülmemiş ayrıntılara izin veren çarpıcı ilerlemeler görülmüştür. Bu derlemede akım sitometrinin klinik ve deneysel kullanımında fayda sağlayacak genel yaklaşımlara yer verilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Li Y, Nowak CM, Pham U, et al. Cell morphology-based machine learning models for human cell state classification. *Npj Systems Biology and Applications*. 2021; 7: 23. doi: 10.1038/s41540-021-00180-y
2. Golden JP, Justin GA, Nasir M, et al. Hydrodynamic focusing - a versatile tool. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2012 ; 402(1): 325-335. doi: 10.1007/s00216-011-5415-3
3. Sun J, Kroeger JL, Markowitz J. Introduction to Multiparametric Flow Cytometry and Analysis of High-Dimensional Data. *Methods in Molecular Biology*. 2021 ; 2194: 239-253. doi: 10.1007/978-1-0716-0849-4_13
4. McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview. *Computational Molecular Bioscience*. 2019; 120: 5.1.1-5.1.11. doi:10.1002/cpim.40
5. Robinson PJ, Ostafe R, Iyengar SN, et al. Flow Cytometry: The Next Revolution. *Cells*. 2023; 12(14): 1875. doi: 10.3390/cells12141875
6. Givan AL. Flow Cytometry An Introduction. *Methods in Molecular Biology: Flow Cytometry Protocols*. In: T. S. Hawley and R. G. Hawley (eds). 2nd ed. NY:© Humana Press Inc; Totowa, NJ. 2004.
7. Kremers GJ, Gilbert SG, Cranfill PJ, et al. Fluorescent proteins at a glance. *Journal of Cell Science*. 2011; 124 (2): 157-160. doi: 10.1242/jcs.072744
8. Liu P, Liu S, Fang Y, et al. Recent Advances in Computer-Assisted Algorithms for Cell Subtype Identification of Cytometry Data. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8:234. doi: 10.3389/fcell.2020.00234
9. Flynn J, Gorrry P. Flow Cytometry Analysis to Identify Human CD8 + T Cells. *Methods in Molecular Biology*, 2019;2048:1-13. doi: 10.1007/978-1-4939-9728-2_1
10. Lawrence GW, Varadi G, Entine G, et al. Enhanced Red and Near Infrared Detection in Flow Cytometry Using Avalanche Photodiodes. *Cytometry A*. 2008;73A:767-776. doi: 10.1002/cyto.a.20595.
11. Gru AA , Schaffer A, Robson AM. Hematopathology of the skin : a clinical and pathological approach. In:Wolters Kluwer (ed) *eBook English*. 2nd ed. Philadelphia: 2023. P. 929.
12. Piyasena ME, Suthanthiraraja PPA, Applegate Jr. RW, et al. Multinode acoustic focusing for parallel flow cytometry. *Analytical Chemistry*. 2012;84(4):1831-1839. doi: 10.1021/ac200963n
13. Barteneva NS, Fasler-Kan E, Vorobjev IA. Imaging flow cytometry: coping with heterogeneity in biological systems. *Journal of histochemistry and cytochemistry*. 2012; 60(10):723-733. doi: 10.1369/0022155412453052

14. Bjornson ZB, Nolan GP, Fantl WJ. Single Cell Mass Cytometry for Analysis of Immune System Functional States. *Current opinion in immunology*. 2013;31:25(4). doi:10.1016/j.coi.2013.07.004
15. Leipold MD, Newell EW, Maecker HT. Multiparameter Phenotyping of Human PBMCs Using Mass Cytometry. *Methods in molecular biology*. 2015; 1343:81-95. doi: 10.1007/978-1-4939-2963-4_7
16. Mei HE, Leipold MD, Maecker HT. Platinum-conjugated antibodies for application in mass cytometry. *Cytometry A*. 2016; 89(3):292-300. doi: 10.1002/cyto.a.22778
17. Huovinen T, Lindenburg L, Minter R, et al. Multiplexed Affinity Characterization of Protein Binders Directly from a Crude Cell Lysate by Covalent Capture on Suspension Bead Arrays. *Analytical chemistry*. 2021;93(4): 2166-2173
18. Sony. Sony SA3800 Spectral Analyzer. 2017. [Online].
<https://www.sonybiotechnology.com/us/instruments/sa3800-spectral-analyzer/> [Accessed: 10/11/2024]
19. Rasnik I, McKinney S A, Ha T. Nonblinking and long-lasting single-molecule fluorescence imaging. *Nature methods*. 2006; 3(11):891-3. doi: 10.1038/nmeth934
20. Chen H, Qi H, Xiong P. Phycobiliproteins-A Family of Algae-Derived Biliproteins: Productions, Characterization and Pharmaceutical Potentials. *Marine drugs*. 2022; 20-450. doi: 10.3390/md20070450
21. Wang W, Liu Z, Lan X. Quantum Dot-Based Simultaneous Multicolor Imaging. *Molecular imaging and biology*. 2020; 22(4):820-831. doi: 10.1007/s11307-019-01432-4
22. Beija M, Charreyrea MT, Martinho JMG. Dye-labelled polymer chains at specific sites: Synthesis by living/controlled polymerization. *Progress in Polymer Science*. 2011;36:568-602. doi: 10.1016 / j. progpolymsci. 2010.06.004
23. Hulspas R, Dombkowski D, Pfeffer F, et al. Flow Cytometry and the Stability of Phycocerythrin-Tandem Dye Conjugates. *Cytometry Part A*. 2009;75(11):966-72. doi: 10.1002/cyto.a.20799
24. Zang Y, Liu P, Majonis D, et al. Polymeric dipicolylamine based mass tags for mass cytometry. *Chemical Science*. 2022;13:3233-3243. doi: 10.1039/D2SC00595F
25. Tsien RY. Green Fluorescent Protein. *Annual review of biochemistry*. 1998;67:509-544. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.509
26. Matz MV, Fradkov AE, Labas YA, et al. Fluorescent proteins from nonbioluminescent Anthozoa species. *Nature Biotechnology*. 1999; 17:969-973. doi: 10.1038/13657.
27. Ganesan N, Ronsmans S, Hoet P. Methods to Assess Proliferation of Stimulated Human Lymphocytes In Vitro: A Narrative Review. *Cells*. 2023;20:12(3):386. doi: 10.3390/cells12030386
28. Sauvat A, Wang Y, Segura F, et al. Quantification of cellular viability by automated microscopy and flow cytometry. *Oncotarget*. 2015;6(11):9467-9475. doi: 10.18632/oncotarget.3266.
29. Bannwarth M, Correa JIR, Fellay C, et al. Indo-1 derivatives for local calcium sensing. *ACS Chemical Biology*. 2009;20:4(3):10.1021/cb800258g. doi: 10.1021/cb800258g
30. Lovelace P, Maecker HT. Multiparameter Intracellular Cytokine Staining. *Methods in molecular biology*. 2011;699: 165-178. doi: 10.1007/978-1-61737-950-5_8
31. Jurikova M, Danihel L, Polaka S, et al. Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. *Acta Histochemica*. 2016; 118:544-552. doi: 10.1016/j.acthis.2016.05.002

32. Lebon C, Rodriguez GV, Zaoui IE, et al. On the use of an appropriate TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling assay to identify apoptotic cells. *Analytical biochemistry*. 2015; 480:37-41. doi: 10.1016/j.ab.2015.04.007
33. Pietkiewicz S, Schmidt JH, Lavrik IN. Quantification of apoptosis and necroptosis at the single cell level by a combination of Imaging Flow Cytometry with classical Annexin V/propidium iodide staining. *Journal of Immunological Methods*. 2015;423:99-103. doi: 10.1016/j.jim.2015.04.025
34. Han Y, Wang S, Zhang Z, et al. In vivo imaging of protein-protein and RNA-protein interactions using novel far-red fluorescence complementation systems. *Nucleic acids research*. 2014; 42(13):e103. doi: 10.1093/nar/gku408
35. Nair A, Manohar SM. A Flow Cytometric Journey Into Cell Cycle Analysis. *Bioanalysis*, 2021;13(21):1627-1644. doi: 10.4155/bio-2021-0071
36. Krutzik PO, Irish JM, Nolan GP, et al. Analysis of protein phosphorylation and cellular signaling events by flow cytometry: techniques and clinical applications. *Clinical Immunology*. 2004; 110:206-221. doi: 10.1016/j.clim.2003.11.009
37. Arrigucci R, Bushkin Y, Radford F, et al. FISH-Flow, a protocol for the concurrent detection of mRNA and protein in single cells using fluorescence in situ hybridization and flow cytometry. *Nature protocols*. 2017; 12(6): 1245-1260. doi:10.1038/nprot.2017.039
38. Spidlen J, Moore W, Parks D, et al. Data File Standard for Flow Cytometry, version FCS 3.1. *Cytometry A*. 2010;77(1):97-100. doi: 10.1002/cyto.a.20825
39. Evans LA, Jevremovic D, Nandakumar B, et al. Utilizing multiparametric flow cytometry in the diagnosis of patients with primary plasma cell leukemia. *American journal of hematology*. 2020;95:637-642. doi: 10.1002/ajh
40. Cheung M, Campbell JJ, Whitby L, et al. Current trends in flow cytometry automated data analysis software. *Cytometry A*. 2021;99(10):1007-1021. doi: 10.1002/cyto.a.24320

Bölüm 4

KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA HER2 AMPLİFİKASYONU

Neslihan KAYA TERZİ¹

GİRİŞ

HER2 (ERBB2 proteini veya geni), EGFR (ERBB1), HER3 (ERBB3) ve HER4'ü (ERBB4) içeren reseptör tirozin kinazları (RTK'lar) arasında yer alan ERBB ailesinin bir üyesidir. Bu RTK'lar, başta RAS/RAF/MEK/ERK ve PI3K/AKT/mTOR yolları olmak üzere çeşitli aşağı akış sinyal yollarını düzenleyerek hem fizyolojik süreçlerde hem de tümörojenik mekanizmalarda kritik roller üstlenmektedir. Epidermal büyüme faktörü ve nöregülinler gibi hücre dışı ligandların EGFR, HER3 ve HER4'e bağlanması, diğer ERBB ailesi üyeleri ile heterodimerizasyon sürecini tetiklemekte, otofosforilasyon yoluyla aşağı akış sinyal molekülleri için bağlanma bölgeleri oluşturarak hücre içi sinyal iletimini yönlendirmektedir (1).

ERBB ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak, ERBB2'nin bilinen hiçbir ERBB ligandına doğrudan bağlanmaması, onu benzersiz bir moleküler yapı haline getirmektedir. Bununla birlikte, ERBB2, dimerizasyon ortağı ile heterodimer oluşturarak transfosforilasyon sürecine etkin şekilde katılmaktadır. Özellikle, ERBB2'nin amplifikasyonu, ERBB2 homodimerizasyonu ve ligandan bağımsız aktivasyonu tetikleyebilirken, ERBB2'de meydana gelen mutasyonlar çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kinaz aktivitesini artırabilmektedir (2).

Son otuz yıl içerisinde, ERBB ailesi üyelerinde veya bu RTK'lar tarafından düzenlenen aşağı akış sinyal yollarının temel bileşenlerinde meydana gelen değişimlerin, birçok malignite türünde başlıca onkojenik itici faktörlerden biri olduğu ortaya konmuştur. Yaygın tümör tipleri arasında ERBB2 amplifikasyonu en sık meme ve gastroözofageal kanserlerde gözlemlenmektedir; meme kanserinde %15-20, gastroözofageal kanserde ise %7-38 oranında amplifikasyon bildirilmiştir. Meme kanseri bağlamında, ERBB2 amplifikasyonu belirli bir moleküler alt tipin belirleyicisi olup prognostik açıdan önemli bilgiler sağlamakta ve hedefe yönelik tedavi seçiminde belirleyici bir faktör olarak öne çıkmaktadır (3,4).

¹ Doç.Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, neslihanmaya88@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8184-4691

KAYNAKÇA

1. Nowak JA. HER2 in Colorectal Carcinoma: Are We There yet?. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(3):485-502. doi:10.1016/j.path.2020.05.007
2. Esteban-Villarrubia J, Soto-Castillo JJ, Pozas J, et al. Tyrosine Kinase Receptors in Oncology. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8529. doi:10.3390/ijms21228529
3. Stanowicka-Grada M, Senkus E. Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2023;24(11):1633-1650. doi:10.1007/s11864-023-01137-5
4. Angerilli V, Parente P, Campora M, et al. HER2-low in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a real-world pathological perspective. *J Clin Pathol.* 2023;76(12):815-821. doi:10.1136/jcp-2023-208767
5. May M, Raufi AG, Sadeghi S, et al. Prolonged Response to HER2-Directed Therapy in Three Patients with HER2-Amplified Metastatic Carcinoma of the Biliary System: Case Study and Review of the Literature. *Oncologist.* 2021;26(8):640-646. doi:10.1002/onco.13800
6. Jafari M, Laraqui A, Baba W, et al. Prevalence and patterns of mutations in RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK signaling pathway in colorectal cancer in North Africa. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1142. Published 2022 Nov 7. doi:10.1186/s12885-022-10235-w
7. Shayeb AM, Kurzrock R, Adashek JJ, et al. Comprehensive Analysis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Through DNA, mRNA, and Protein in Diverse Malignancies. *JCO Precis Oncol.* 2023;7:e2200604. doi:10.1200/PO.22.00604
8. Memon R, Prieto Granada CN, Harada S, et al. Discordance between immunohistochemistry and in situ hybridization to detect HER2 overexpression/gene amplification in breast cancer in the modern age: A single institution experience and pooled literature review study. *Clin Breast Cancer.* 2022;22:e123-e133. doi: 10.1016/j.clbc.2021.05.004.
9. Pogue-Geile KL, Kim C, Jeong JH, et al. Predicting degree of benefit from adjuvant trastuzumab in NSABP trial B-31. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1782-1788. doi: 10.1093/jnci/djt321.
10. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations [published correction appears in *Cell.* 2018 Aug 9;174(4):1034-1035. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.034.]. *Cell.* 2018;173(2):371-385.e18. doi:10.1016/j.cell.2018.02.060
11. Robinson HR, Messersmith WA, Lentz RW. HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2024;25(5):585-604. doi:10.1007/s11864-024-01183-7
12. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol.* 2015;28(11):1481-1491. doi:10.1038/modpathol.2015.98
13. Martianov AS, Mitiushkina NV, Ershova AN, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4868. Published 2023 Mar 2. doi:10.3390/ijms24054868
14. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer.* 2018;124(7):1358-1373. doi:10.1002/cncr.31125

15. Xia D, Kuo F, Hughes M, et al. HER2/ERBB2 copy number analysis by targeted next-generation sequencing in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2024;161(5):436-442. doi:10.1093/ajcp/aqad167
16. Ross DS, Zehir A, Cheng DT, et al. Next-Generation Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2) Amplification Status: Clinical Validation in the Context of a Hybrid Capture-Based, Comprehensive Solid Tumor Genomic Profiling Assay [published correction appears in *J Mol Diagn*. 2017 May;19(3):485. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.02.001.]. *J Mol Diagn*. 2017;19(2):244-254. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.09.010
17. Moussa M, Badawy A, Helal N, et al. Differential Expression of HER2 and SKP2 in Benign and Malignant Colorectal Lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(8):2357-2366. Published 2020 Aug 1. doi:10.31557/APJCP.2020.21.8.2357
18. Zhang XH, Zhou JQ, Wei Q, et al. Genomic Alterations and Clinical Characterization in Chinese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Discov Med*. 2024;36(186):1477-1485. doi:10.24976/Discov.Med.202436186.137
19. Lee SM, Oh H. RAS/RAF mutations and microsatellite instability status in primary colorectal cancers according to HER2 amplification. *Sci Rep*. 2024;14(1):11432. Published 2024 May 19. doi:10.1038/s41598-024-62096-x
20. Conradi L.C., Styczen H., Sprenger T., et. al. Frequency of HER-2 positivity in rectal cancer and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37: pp. 522-531. doi:10.1097/PAS.0b013e318272ff4d
21. Chen N, He L, Zou Q, Deng H. HER2 targeted therapy in colorectal Cancer: Current landscape and future directions. *Biochem Pharmacol*. 2024;223:116101. doi:10.1016/j.bcp.2024.116101
22. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):496-508. doi:10.1016/S1470-2045(23)00150-X
23. Bekaii-Saab TS, Roda JM, Guenterberg KD, et al. A phase I trial of paclitaxel and trastuzumab in combination with interleukin-12 in patients with HER2/neu-expressing malignancies. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(11):2983-2991. doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0820
24. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(6):508-523. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0109
25. Mauri D, Kamposioras K, Matthaios D, et al. Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA Can Optimize Second-Line Treatment in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer after Progression on anti-EGFR Therapy: Time to Rethink Our Approach. *Oncol Res Treat*. 2022;45(4):216-221. doi:10.1159/000521845

Bölüm 5

İĞNEADA KIYI KUMULLARINDA YETİŞEN BİTKİLERİN FARMAKOGNOZİK VE ETNOBOTANİK ÖZELLİKLERİ: TIBBİ BİYOLOJİK POTANSİYELİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif GEZER ASLAN¹

GİRİŞ

Kıyı kumulları, Türkiye'nin doğal mirasında ekolojik ve biyolojik çeşitlilik açısından büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde toplam 105 kıyı kumulu bulunmakta olup, bu alanlar 23 farklı ilde yer almakta ve özellikle Karadeniz kıyılarında 422 kilometrekarelik bir alanı kaplayarak ülkenin kıyı kumulu ekosisteminin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Türkiye'nin toplam kıyı kumulu uzunluğu 8333 kilometre olup, bu ekosistemlerin biyolojik çeşitlilik ve çevresel denge açısından kritik rol oynadığı bilinmektedir. Kumul alanları kendilerine özgü flora ve fauna barındırmalarıyla dikkat çekerken, bu alanlardaki bitkiler zorlu çevre koşullarına adapte olabilmeye yetenekleriyle benzersiz biyolojik özellikler sergilemektedir.

Kıyı kumullarındaki bitkiler, yüksek tuzluluk, düşük su tutma kapasitesi, rüzgar erozyonu ve besin eksikliği gibi çevresel stres faktörlerine uyum sağlamış özel türlerden oluşmaktadır. Bu bitkiler, biyolojik çeşitlilik açısından büyük öneme sahip olmanın yanı sıra, farmakognozik ve etnobotanik açıdan da değerli bileşikler içerebilmektedir. Birçok bitki türü, halk tıbbında yüzyıllardır kullanılmakta ve günümüzde modern tıp için potansiyel yeni ilaç adayları sunmaktadır. Bununla birlikte, kıyı kumulları insan faaliyetleri, iklim değişikliği ve istilacı türler nedeniyle tehdit altındadır ve bu alanlarda yaşayan bitkilerin korunması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, özellikle Batı Karadeniz Bölgesi'nde yer alan İğneada kıyı kumullarında yetişen bitkilerin farmakognozik ve etnobotanik özellikleri incelenmiştir. İğneada, kıyı kumulları, longoz ormanları ve sulak alanlar gibi farklı ekosistemlerin bir arada bulunduğu nadir bölgelerden biri olup, biyolojik çeşitlilik

¹ Öğr. Gör., Kırklareli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri
Pr., elifgezeraslan@klu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4645-3892

incelenmesi, tıbbi biyoloji alanında yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Yerel halkın bitkileri geleneksel tıpta kullanma biçimlerinin belgelenmesi, modern farmasötik araştırmalara ışık tutabilir. Bu geleneksel bilgiler, potansiyel tıbbi bileşiklerin keşfinde önemli bir referans kaynağı oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma hem bölgedeki doğal zenginliğin korunmasına katkı sağlamakta hem de tıbbi biyoloji, fitoterapi alanlarına yeni perspektifler sunmaktadır. Bu verilerin kaydedilmesi ve gelecekte yapılacak farmakognozik ve genetik araştırmalara temel oluşturması amaçlanmaktadır. Bunun yanı sıra *tespit edilen biyolojik aktif bileşikler, bitkilerin tıbbi biyolojik potansiyel taşıdığını göstermektedir Elde edilen etnobotanik ve farmakognozik bilgiler, biyolojik çeşitliliğin korunması, halk sağlığının desteklenmesi ve modern tıp alanında yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek değerli veriler sunmaktadır.*

KAYNAKÇA

1. Abbassy, M.A., El Gougary, O.A., El Hamady, S. & Sholo, M.A. (1998). Insecticidal, Acaricidal and Synergistic Effects of Soosan, *Panocratium maritimum* Extracts and Constituents. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 28(1): 197-205.
2. Abouzeid, A.H.S., Ibrahim, N.A. & Sammour, E.A. (2001). Phytochemical, insecticidal and molluscicidal investigations of the aerial parts of *Cynanchum acutum* L. growing in Egypt. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, 39, 235-245.
3. Abu-Rabia, A. (2005). Palestinian plant medicines for treating renal disorders: an inventory and brief history. *Alternative and Complementary Therapies*, 11: 295-300.
4. Ahmadiani, A., Fereidoni, M., Semnani, S., Kamalinejad, M. & Saremi, S. (1998). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Sambucus ebulus* rhizome extracts in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 61(3): 229-235.
5. Akan, H., Korkut, M.M., & Balos, M.M. (2008). Arat Dağı ve çevresinde (Birecik, Şanlıurfa) etnobotanik bir araştırma. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 20(1), 67-81.
6. Akyol, Y. & Altan, Y. (2013). Ethnobotanical studies in the Maldan Village (Province Manisa, Turkey). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(1), 21-25.
7. Alizadeh A., (2013). Essential oil constituents, antioxidant and antimicrobial activities of *Salvia virgata* Jacq. from Iran. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 16(2):172-182.
8. Alqasoumi, S.I., Al-Rehaily, A.J., AlSheikh, A.M. & Abdel-Kader, M.S. (2008). Evaluation of the Hepatoprotective effect of Ephedra foliate, Alhagi maurorum, *Capsella bursa-pastoris* and *Hibiscus sabdariffa* Against Experimentally Induced Liver Injury in Rats. *Nat Prod Sci.*, 14(2): 95.
9. Altan, Y., Ayvaz, Y. & Okut, H. (1992). Elazığ Hazar Gölü Kuş Adası'ndaki Gümüşü Martinin (*Larus argentatus*) Yuva Yapım Özellikleri İle Yuva Yapımında Kullandığı Ve Kullanmadığı Bitkiler. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(1), 155-164.

10. Altay, V., Karahan, F., Sarcan, Y. B., & İlçim, A. (2015). Kırıkhan ilçesi (Hatay)'nin aktarlarında ve semt pazarlarında satılan bitkiler üzerine etnobotanik bir çalışma. *Biological Diversity and Conservation*, 8(2), 81-91.
11. Anonim, *Arenaria serpyllifolia*, http://practicalplants.org/wiki/Arenaria_serpyllifolia (Erişim Tarihi: 7.04.2023).
12. Aras, E. (2014). *Rubus sanctus* Schreber Bitkisi Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara.
13. Asımgil, A. (1997). Şifalı Bitkiler, Timaş Basım Tic. ve San. A.Ş., 352s.
14. Aslan, M. & Akan, H. (2019). Şanlıurfa ormanlarındaki doğal odunsu bitkilerin ve park-bahçe bitkilerinin tespiti ve peyzaj değerlerinin belirlenmesi. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 12(1), 50-65.
15. Avcı, M., Avcı, S. & Akkurt, S. (2015). "Coastal dune vegetation in Turkey: a geographical perspective". International Conference on the Mediterranean Coastal Environment MEDCOAST 2015, Varna, Bulgaristan, 6-10 Ekim 2015, vol.1: 397-405.
16. Avcı, M. (2017). Türkiye'nin Kıyı Kumulları, Bitki Örtüsü Ve Önemi, Yayın Yeri: Uluslararası Jeomorfoloji Sempozyumu UJES 2017 Bildiri kitabı, 2017, Elazığ:112-119. Erişim adresi: <http://jd.org.tr/tr/icerik/sempozyumlar> adresinden alındı.
17. Awaad, A. (2000). Phytochemical and biological activities of *Cynanchum acutum* growing in Egypt. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, 38, 153-162.
18. Ayanoglu, F., Mert, A., & Kaya, D. A. (1999). Hatay yöresinde halk arasında kullanılan bazı önemli tıbbi ve kokulu bitkilerin tespiti ve toplanması. *MKU Ziraat Fakültesi Dergisi*, 4, 101-106.
19. Ayanoglu, F., Mutlu, G., & Bahadırılı, N. P. (2017). Doğu Karadeniz Bölgesinde Doğal Olarak Yetişen *Salvia forskahlei* L. ve *Salvia glutinosa* L. Türlerinin Uçucu Yağ Oranları ve Uçucu Yağ Bileşenlerinin Belirlenmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 22(1), 40-47.
20. Babouri, K. & Chaiani, H. (2018). Evaluation de l'activité antimicrobienne de la plante *Helminthotheca echioides*. (Doctoral dissertation); Université Mouloud Mammeri.
21. Balabanlı, C., Albayrak, S., Mevlüt, T. Ü. R. K., & Yüksel, O. (2006). Türkiye Çayır-Meralarında Bulunan Bazı Zararlı Birkiler Ve Hayvanlar Üzerindeki Etkileri. *Turkish Journal Of Forestry*, 7(2), 89-96.
22. Barros, L., Carvalho, A.M., Morais, J.S., & Ferreira, I. (2010). Strawberrytree, blackthorn and rose fruits: Detailed characterisation in nutrients and phytochemicals with antioxidant properties. *Food Chemistry*, 120(1), 247-254.
23. Başkaya Sezer, D., Tokatlı Erdoğan, K., Demiröven, A., & Fac, J.A. (2016). Çakal Eriği ve Yonuz Eriği Marmelatları. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 33, 125-131.
24. Bayrak, M. (2021). Kimi dış Mekan Süs Bitkilerinin Ağır Metal Alım Yeteneklerinin ve Fitoremediasyonda Kullanım Potansiyellerinin Belirlenmesi (Doctoral dissertation, Bursa Uludağ University (Turkey).
25. Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi; Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
26. Baytop, T. "Türkçe Bitki Adları Sözlüğü", Türk Dil Kurumu Yayınları No:578, Ankara, (1994), p. 141.
27. Bekker, N.P., Ul'chenko, N.T., & Glushenkova, A.I.,(2002). Lipids of the aerial part of *Capsella bursa-pastoris*, *Chemistry of Natural Compounds*, 38(6): 610-611.

28. Berkov, S., Evstatievaa, L., & Popov, S. (2004). Alkaloids in Bulgarian *Panocratium maritimum* L. Z. Naturforsch. 59C: 65-69.
29. Bessette B., P. (2001). Natural products and gynecology. Can J CME.,57-72.
30. Bogdanova, Y., Pandova, B., Yanev, S., & Stanilova, M. (2009). Biosynthesis of Lycorine By in vitro Cultures of *Panocratium maritimum* L. (Amaryllidaceae). XI. Anniversary Scientific Conference. 919-922.
31. Bournine L, Bensalem S, Peixoto P, Gonzalez A, Maiza-Benabdesselam F, Bedjou F & Bellahcène A, 2013. Revealing the anti-tumoral effect of Algerian *Glaucium flavum* roots against human cancer cell. Phytomedicine, 20(13): 1211-1218.
32. Bournine L, Bensalem S, Wauters J N, Iguer-Ouada M, Maiza-Benabdesselam F, Bedjou F, Frédérich M, 2013. Identification and quantification of the main active anti-cancer alkaloids from the root of *Glaucium flavum*. International journal of molecular sciences, 14(12): 23533-23544.
33. Bown, D.: Encyclopaedia of Herbs and Their Uses. Dorling Kindersley, London, (1995).
34. Bozkurt, S. G. (2019). Gürün (Sivas)-Tohma çayı vadisinde yetişen bazı tıbbi ve aromatik bitkilerin peyzaj mimarlığında kullanım olanaklarının belirlenmesi. Bartın Orman Fakültesi Dergisi, 21(1), 66-80.
35. Bruno M., Maggio A.M., Piozzi, F., Puech, S., Rosselli, S., Simmonds, M.S., (2003). Neoclerodane diterpenoids from *Teucrium polium* subsp. *polium* and their antifeedant activity. Biochemical systematics and ecology, 31(9): 1051-1056.
36. Bulut, G. (2011). *Folk medicinal plants of Silivri (İstanbul, Turkey)*. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 15, 25-29.
37. Bulut, G., & Tuzlacı, E. (2009). Folk Medicinal Plants Of Bayramiç (Çanakkale-Turkey). *Journal Of Faculty Of Pharmacy Of Istanbul University*, (40), 87-99.
38. Bulut, G., Korkmaz, A., & Tuzlacı, E. (2017). The ethnobotanical notes from Nizip (Gaziantep-Turkey). *Istanbul Journal of Pharmacy*, 47(2), 57-62.
39. Byfield, A. & Özhatay, N. (1996). Türkiye'nin Karadeniz, Marmara ve Kuzey Ege Sahillerinde Sürdürülen Bir Botanik Çalışma ve Doğa Koruma Önerileri (Tercüme eden: S Atay, N Özhatay), 34 S, Doğal Hayatı Koruma Derneği ve Fauna and Flora International, İstanbul.
40. Cansaran, A., Kaya, Ö. F., & Yıldırım, C. (2007). Ovabaşı, Akpınar, Güllüce ve Köşeler köyleri (Gümüşhacıköy/Amasya) arasında kalan bölgede etnobotanik bir araştırma. *Fırat Üniversitesi. Fen ve Mühendislik Bilimler Dergisi*, 19(3), 243-257.
41. Çakılcioglu, U., Khatun, S., Türkoğlu, İ. & Hayta, Ş., (2011). *Ethnopharmacological Survey of Medicinal Plants in Maden (Elazığ-Turkey)*, *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 469-486.
42. Çapanoğlu Marangoz, G. (2022). Edirne Tavuk Ormanı florası ve farmasötik özelliklerinin araştırılması (Master's thesis, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
43. Çelik, A, 2005, "Yeşil Kuşak Kavramı ve İstanbul Kenti Yeşil Kuşak Sistemi İçin Öneriler" İstanbul: Bahçeşehir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
44. Çoşar, G., Bilgehan, H., & Gözler, T., 1981. *Glaucium flavum* Crantz Bitkisinden Elde Edilen Bazı Alkaloitlerin Antibakteriyel etkileri. Mikrobiyoloji Bülteni, 15(2): 105.
45. Davis, P. H. (1965, 1966, 1967, 1970, 1975, 1978, 1982, 1984, 1985, 1988). *Flora of Turkey*. University of Edinburg, England.
46. Defelice, M., (2001). Shepherd' s-purse, *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medic., *Weed Technology*, 15: 892-895.

47. Deveci, M., Cınbirtoğlu, Ş., & Demirkol, G. (2015). İlkbahar Dönemi Bitkileri Ve Arıcılıkta Polen Kaynağı Bakımından Önemi. *Akademik Ziraat Dergisi*, 4(1), 1-12.
48. Dillard, C.J. and German, J.B. (2000). Phytochemicals: Nutraceuticals and Human Health. *J. Sci. Food. Agric.*, 80: 1744-1756.
49. Doğan, H. (2019). *Atirrhinum-majus*- Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi <https://kocaelibitkileri.com/antirrhinum-majus>. Erişim tarihi: 20.05.2019..
50. Doğan, H. (2023). *Sideritis montana* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/sideritis-montana/> Erişim tarihi: 30.06. 2023.
51. Doğan, H. (2022). *Eryngium maritimum* (Kum boğadiken) - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/eryngium-maritimum/> Erişim tarihi: 31 March 2023.
52. Doğan, H. (2020). *Calystegia soldanella* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/calystegia-soldanella> Erişim tarihi: 13.06.2020..
53. Doğan, H. (2023). *Mentha-longifolia* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: (<https://kocaelibitkileri.com/mentha-longifolia> Erişim tarihi: 22.07. 2023.
54. Doğan, H. (2020). *Salvia-forskaehlei* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/salvia-forskaehlei> Erişim tarihi: 26.08.2020.
55. Doğan, H. (2020) *Salvia-virgata* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/salvia-virgata> Erişim tarihi: 03.06. 2020.
56. Doğan, H. (2020). *Osyris-alba* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/osyris-alba> Erişim tarihi: 14.09. 2023.
57. Doğan, H. (2023). *Chondrilla-juncea* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/chondrilla-juncea> Erişim tarihi: 17.08. 2023.
58. Doğan, H., (2020). *Ligustrum-vulgare*- Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/ligustrum-vulgare> Erişim tarihi: 06.10.2020.
59. Doğan, H., (2023). *Periploca graeca* - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/periploca-graeca> Erişim tarihi: 22.06.2023.
60. Doğan, Hüseyin (2022). *Glaucium flavum* (Gündürmelâlesi) - Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/glaucium-flavum/> Erişim tarihi: 5 April 2023.
61. Doğan, Hüseyin (2020).) *Cynanchum acutum*- Kocaeli Bitkileri. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/cynanchum-acutum> Erişim tarihi: 6.10.2020.
62. Ekren, E., & Çorbacı, Ö. L. (2021). *Etnobotanik kullanım olanakları üzerine bir araştırma: Rize kentsel açık yeşil alanlar örneği*. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 6(4), 487-497.
63. El-Sayed, M. K. (2011). Effects of *Portulaca oleracea* L. seeds in treatment of type-2 diabetes mellitus patients as adjunctive and alternative therapy. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 643-651.
64. Emen, S., & Kızıl, M. (2015). *Teucrium polium* (Acı yavşan otu)'un Anti-glikasyon Etkisinin Araştırılması.
65. Ergenekon, M., Bölükbaşı, N., & Bölükbaşı, O. (2019). Nörolojik Tedavilerde Kullanılan Bazı Şifalı Bitkilerin Adları Üzerine Kökenbilimsel Bir İnceleme. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*, 5(1), 1-17.
66. Erkan, N. (2012). Antioxidant activity and phenolic compounds of fractions from *Portulaca oleracea* L. *Food Chemistry*, 133, 775-781.
67. Evren, H.: "Elazığ Yöresinden Toplanmış Fabaceae ve Asteraceae Familyalarına Ait Tıbbi ve Endüstriyel Bitkiler" Fırat Havzası Tıbbi ve Endüstriyel Bitkileri Sempozyu-

- mu, Edl.: Prof. Dr. Ş. Baltepe, Doç. Dr. T. Babaç, Y. Doç. Dr. H. Evren, Elazığ, Türkiye, 6-8 Ekim (1986) 127-135.
68. Fawzy, G.A., Abdallah, H.M., Marzouk, M.S.A., Soliman, F.M. & Sleem, A.A. (2008). Antidiabetic and antioxidant activities of major flavonoids of *Cynanchum acutum* L. (Asclepiadaceae) growing in Egypt. *Z. Naturforsch C J. Biosci.*, 63, 658-662.
 69. Genç, G.E., & Özhatay, N. (2006). *An ethnobotanical study in Çatalca (European part of Istanbul)*. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 73-89. 73
 70. Gey, K.F. (1990). *Biochemical Society Transactions. The antioxidant hypothesis of cardiovascular disease: epidemiology and mechanisms*, 18, Portland Press Ltd
 71. Gharib, A., & Godarzee, M. (2016). *Determination of secondary metabolites and antioxidant activity of some Boraginaceae species growing in Iran*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(11), 2459-2465.
 72. Gökteş, Ö., & Gıdık, B. (2019). Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanım alanları. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2(1), 145-151.
 73. Gruenwald, J., Brendler, T., & Jaenicke, C. (2007). *PDR for herbal medicines*, Thomson, Reuters.
 74. Gu, J. F., Zheng, Z. Y., Yuan, J. R., Zhao, B. J., Wang, C. F., Zhang, L., Xu, Q.Y., Yin, G.W., Feng, L., & Jia, X. B. (2015). *Comparison on hypoglycemic and antioxidant activities of the fresh and dried Portulaca oleracea L. in insulin-resistant HepG2 cells and streptozotocin-induced C57BL/6J diabetic mice*. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 214-223.
 75. Guarrera P.M., (1999). Traditional antihelmintic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. *J. Ethnopharmacol*, 68(1-3):183-192.
 76. Gün, M., & Şahinoğlu, S. (2011). *Folkloric medicine understands of "Fatma Ana Eli" (Anastatika Hierochuntica), traditional plant used by Tahtakuşlar village*. *Lokman Hekim Journal*, 1(3), 18-21.
 77. Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T. (Editörler), 2012. *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)* (<https://www.bizimbitkiler.org.tr/>), Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları derneği Yayını, İstanbul.
 78. Güneş, F. (2018). *Edirne'nin İpsala İlçesinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler*. *Research Journal of Biology Sciences*, 11(1), 29-37.
 79. Gürhan, G., & Nurten, E. Z. E. R. (2004). Halk arasında hemoroit tedavisinde kullanılan bitkiler-I. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 37-60.
 80. Halberstein, R. (2005) Medicinal plants: historical ve cross-cultural usage patterns, *Ann Epidemiol*, 15: 686-699.
 81. Hamilton, A., Shengji, P., Kessy, J., Khan, A. A., Lagos-Witte, S. ve Shinwari, Z. K. (2003). *The Purposes and Teaching of Applied Ethnobotany*. United Kingdom: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO).
 82. Hasan, A. K. A. N., Balos, M. M., & Tel, A. Z. (2013). *The Ethnobotany Of Some Legume Plants Around Birecik Şanlıurfa*. *Adyutayam Dergisi*, 1(1), 31-39.
 83. Hernandez Bermejo J. E. & Leon J., (1994). *FAO Plant Production and Protection Series*. No:26. ISBN 92-5-103217-3. 10.
 84. Hua, H., Cheng, M., Li, X., & Pei, Y. (2002). A new pyrroloquinazoline alkaloid from *Linaria vulgaris*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 50(10), 1393-1394.
 85. İnalton, T. (2015). *Türkiye'nin otları*. <http://www.turkishcuisine.org/print.php?id=188&link=http://www.turkishcuisine.org/ingredients-7/ingredients-used-in-turkishcuisine-66/wild-greens-and-herbs-188.html> (Erişim Tarihi: 05.05.2015).

86. Jabbari, M., Daneshfard, B., Emtiazy, M., Khivey, A. & Hashempur M.H., (2017). Biological effects and Clinical Applications of Dwarf Elder (*Sambucus ebulus* L): A Review, *Journal of Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 22(4), 996-1001.
87. Kabalcıoğlu, F., & Kurçer, M. A. (2008). *A qualitative study: Traditional midwives and their traditional delivery methods in Şanlıurfa*. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*, 18(6), 377-382.
88. Kadioğlu, S., Kadioğlu, B., Dizikisa, T., & Sezer, K. K. (2021). Doğal Olarak Yetişen Ve Halk Tarafından Kullanılan Yabani Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri. *Muş Alparslan University Journal Of Agriculture And Nature*, 1(1), 39-50.
89. Kadifkova Panovska, T., Kulevanova, S., Stefova, M., 2005. In vitro antioxidant activity of some *Teucrium* species (Lamiaceae). *Acta Pharm*, 55(2): 207-214.
90. Karaca, A. (2008). Aydın Yöresinde Bal Arılarının (*Apis mellifera* L.) Yararlanabileceği Bitkiler Ve Bazı Özellikleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5(2), 39-66.
91. Kaya, A. S., Karagüzel, Ö., Aydınşakir, K., Kazaz, S., & Özçelik, A. (2012). Türkiye'de doğal olarak yetişen bazı gypsophila (*Gypsophila* sp.) türlerinin süs bitkisi olarak kullanımı olanakları. *Derim*, 29(1), 37-47.
92. Kayabaşı, N. P., Tümen, G., & Polat, R. (2016). Manyas Balıkesir yöresi yararlı bitkileri üzerine etnobotanik araştırmalar. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 9(3), 58-63.
93. Kendir, G. ve Güvenç, A., (2010). Etnobotanik ve Türkiye'de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30 (1):49-80s.
94. Keskin, C. (2018). Mardinde Geleneksel Halk Hekimliğinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler Ve Geleneksel Kullanımları. In *Congress Book* (P. 1).
95. Keskin, M. (2019). *Yatağan (Muğla) ve çevresindeki tıbbi ve ekonomik bitkiler* (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).
96. Kılıç, C. S., & Coşkun, M., (2007). *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik.(Cruciferae) askorbik asit içeriği üzerinde karşılaştırmalı bir çalışma.
97. Kırkık, D., Sancak, N. P., & Aragabi, J. M., (2020). Türkiye'de yetişen *Teucrium polium* L. bitkisinin HepG2 hücre hattı üzerindeki etkisi.
98. Kızılarşan, Ç. (2008). İzmit Körfezi'nin güney kesiminde etnobotanik bir araştırma. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.*
99. Kızılarşan, Ç. & Özhatay, N. (2012). *Wild plants used as medicinal purpose in the south part of İzmit (northwest Turkey)*. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9, 199-218.
100. Koçak, S. (1999). Karaman Yöresinde Etnobotanik Bir Çalışma. *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İstanbul.*
101. Koçyiğit M. Özhatay N. (2006). *Wild Plants Used as Medicinal Purpose in Yalova (Northwest Turkey)*, *Turkish J. Pharm. Sci*, 3 (2):91-103.
102. Kubat, Ö. (2019). *Salarha vadisi (Rize) tıbbi ve aromatik bitkileri* (Master's thesis, Artvin Çoruh Üniversitesi/Lisansüstü Eğitim Enstitüsü).
103. Kuroda, K., Takag, K., (1969). Studies on *Capsella bursa-pastoris*. II. Diuretic, anti-inflammatory and anti-ulcer action of ethanol extracts of the herb, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 178(2): 392-399.

104. Kuroda, K., Takagi, K. (1969). Studies on *Capsella bursa-pastoris*. I. General Pharmacology of ethanol extract of the herb, Arch. Int. Pharmacodyn., 178(2): 382-391 .
105. Kültür, Ş. (2007). Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2), 341-364.
106. Kültür, Ş. (2008). An ethnobotanical study of Kırklareli. *Phytologia Balcanica*, 14(2), 279-289.
107. Kültür, Ş., Altınbaşak, O., Anıl, S., & Melikoğlu, G. (2017). Türkiye’de mide ülserinde kullanılan tıbbi bitkiler.
108. Leporatti, M.L. & Ivancheva, S. (2003) Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy, *J Ethnopharmacol*, 87: 123-142.
109. Lev, E. (2006) Ethno-diversity within current ethno-pharmacology as part of Israeli traditional medicine-a review, *J Ethnobiol Ethnomed*, 2: 4.
110. Lim, Y. Y., & Quah, E. P. L. (2007). Antioxidant properties of different cultivars of *Portulaca oleracea*. *Food Chemistry*, 103, 734-740.
111. Lis-Balchin M. & Guittonneau G.G., 1995. Preliminary investigations on the presence of alkaloids in the genus *Erodium* L’Her. (Geraniaceae). *Acta Botanica Gallica*; 142: 31-35.
112. Loizzo, M. R., Tundis, R., Statti, G. A., Passalacqua, N. G., Peruzzi, L., & Menichini, F., 2007.: In vitro angiotensin converting enzyme inhibiting activity of *Salsola oppositifolia* Desf., *Salsola soda* L. and *Salsola tragus* L. *Natural product research*, 21(9):, 846-851.
113. Miller, N. & Luiz-Larrea, M. (2002). Flavonoids and other plant phenols in the diet: Their significance as antioxidants. *J. Nutr. Environ. Med.*, 12: 39-51.
114. Mumcu, Ö., (2004). “Merzifon (Amasya) İlçesi Halk İlaçları”, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
115. Munir, U., Perveen, A., & Qamarunnisa, S., 2014. Comparative Pharmacognostic evaluation of some species of the genera *Suaeda* and *Salsola* leaf (Chenopodiaceae). *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 27(5): 1309-1315.
116. Odhav, B., Beekrum, S., Akula, U. & Bajjnath, H. (2007). Preliminary assessment of nutritional value of traditional leafy vegetables in KwaZulu-Natal., South Africa. *J. Food Compos. Anal.*, 20: 430-435.
117. Odum, E.P. & Barrett, G.W. (2008). Ekolojinin Temel İlkeleri (Çev. Ed. K. Işık). Ankara: Palme Yayıncılık.
118. Özberk, İ., Atay, S., Altay, F., Cabi, E., Özkan, H. ve Atlı, A. (2016). Türkiye’nin Buğday Atlası. İstanbul: WWF-Türkiye.
119. Özçelik, H., & Kündük, Ş. (2021). Tıbbi Sakız Yapımı Üzerine Ön Denemeler. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 25(2), 185-194.
120. Özdek, İ., & Fakir, H. (2019). Murat Dağı (Kütahya-Gediz) Doğal Adaçayı (*Salvia Spp.*) Taksonlarının Yaprak Ve Çiçek Uçucu Bileşenlerinin Belirlenmesi. *Turkish Journal Of Forestry*, 20(4), 433-439.
121. Özdemir, F. A., & Yıldırım, M. U. (2016). *Crambe maritima* L. Hipokotilinden İn Vitro Mikroüretimi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi, 26(2), 168-173.
122. Özdemir, H. (2018). Bodur Mürver (*Ebulus* L.) ile Yün İpliklerin Boyanması. *Çukurova Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 33(1), 219-228.

123. Özer, Ö. Ç., Kekilli, E. B., Kahraman, A., & Orhan, İ. E., 2020. *Erodium L'her.*(Dön-baba/İğnelik).
124. Özhatay, N, Byfield, A, 2005, "Türkiye'nin Önemli 122 Bitki Alanı" WWF Türkiye (Doğal Hayatı Koruma Vakfı) yayını, İstanbul.
125. Özhatay, N., Dalgıç, G. & Byfield, A. (2005). Kuzey Saros kıyıları. Türkiye'nin 122 Önemli Bitki Alanı (Eds. N. Özhatay, A. Byfield, S. Atay), Doğal Hayatı Koruma Vakfı, İstanbul: 41-42.
126. Öztürk, M., Uysal, I., Gücel, S., Mert, T., Akçicek, E. & Çelik, S. (2008). *Ethnoecology of poisonous plants of Turkey and northern Cyprus. Pakistan Journal of Botany* 40(4): 1359-1386.
127. Palaniswamy, U.R., McAvoy, J.R. & Bible, B.B. (2001). Stage of Harvest and Polyunsaturated Essential Fatty Acid Concentrations in Purslane (*Portulaca oleraceae* L.) Leaves. *J. Agric. Food Chem.*, 49: 3490- 3493.
128. Pandey, A. K. ve Tripathi, Y. (2017). *Ethnobotany and its relevance in contemporary research. Journal of Medicinal Plants Studies*, 5(3), (s. 123-129).
129. PFAF. (2008). Plants for a future. *Eryngium maritimum* L. Erişim: <http://www.pfaf.org/database/plants.php?Eryngium+maritimum>. Erişim Tarihi: 11.05.2010.
130. Polat, O. (2019). Çoban çantası (*capsella bursa pastoris* L) bitkisinin etil alkol ile oluşturulan karaciğer hasarları üzerine etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
131. Polat, R. (2020). Balıkesir florasının peyzaj açısından değerlendirilme olanakları. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 9(2), 134-145.
132. Polat, R., Çakılçioğlu, S., & Satıl, F., (2013). Traditional uses of medisinal plants in Solhan (Bingöl- Turkey). *J Ethnopharmacol*;148: 951-63.
133. Poyraz İ.E., & Koca F., (2006). "Eskişehir'de yetişen bazı tıbbi *Salvia* türleri üzerinde morfolojik araştırmalar", *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 7(2), 443-450.
134. Radhakrishnan, R., Zakaria, M.N.M., Islam, M.W., Chen, H.B., Kamil, M., Chan, K. & Al-Attas, A. (2001). Neuropharmacological actions of *Portulaca oleraceae* L v. *sativa* (Hawk). *J. Ethnopharmacol.*, 76: 171-176.
135. Rafieian-Kopaei, M., Nasri, H., Baradaran, A., 2014. *Teucrium polium: Liver and kidney effects. Journal of Research in Medical Sciences*, 19(5): 478-479.
136. Rahimi, V.B., Askari, V.R., Emami, S.A., & Najaran, Z.T. (2017). *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(3), 242-249.
137. Ross, J. & Kasum, C. (2002). *Dietary flavonoids: Bioavailability. metabolic effects and safety. Annu. Rev. Nutr.*, 22:19-34.
138. Sağıroğlu, M., Turna, M., & Köseoğlu, S. T. (2017). İkramiye vadisi (Sapanca/Sakarya/Türkiye) florasında bulunan tıbbi bitkiler. *Sakarya University Journal of Science*, 21(3), 527-539.
139. Sanaa, A., Boulila, A., Bejaoui, A., Boussaid, M., & Fadhel, N.B. (2012). Variation of The Chemical Composition of Floral Volatiles in the Endangered Tunisian *Pancreaticum maritimum* L. Populations(Amaryllidaceae). *Industrial Crops and Products*. 40.312- 317.
140. Sarbanha S., Masoomi F., Kamalinejad M. and Yassa N., (2011). Chemical composition and antioxidant activity of *Salvia virgata* Jacq. and *S. verticillata* L. volatile Oils from Iran. *Planta Medica*. 77(12): 1297-1298.

141. Sari A., Kursat M., & Civelek, S. (2012). "Determination of MDA levels in the plant (Some *Salvia* L. Taxa growing in Turkey). Drug Metabolism & Toxicology 3, (3) 1-2.
142. Satıl, F., Selvi, S., & Tumen, G. (2020). Balıkesir florasında istilacı karaktere sahip yerli bitki taksonları üzerine bir araştırma. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 23(4), 928-946.
143. Serkan, Ö. Z. E. R., Atabeyoğlu, Ö., & Zengin, M. (2009). "Prunus spinosa L." (Çakal Eriği)'nin Peyzaj Mimarlığı Çalışma Sahasında Kullanım Olanakları. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2009(2), 1-7.
144. Sezik, E., Yeşilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., Tanaka, T. & Takeda, Y. (1997). Traditional medicine in Turkey VIII. Folk medicine East Anatolia. *Economic Botany*, 51, 195-211.
145. Shen, H., Tang, G., Zeng, G., Yang, Y., Cai, X., Li, D., Liu, H., & Zhou, N. (2013). Purification and characterization of an antitumor polysaccharide from *Portulaca oleracea* L. *Carbohydrate Polymers*, 93, 395-400.
146. Simopoulos, A.P., Norman, H.A. & Gillaspay, J.E. (1995). Purslane in human nutrition and its potential for world agriculture. *World Rev. Nutr. Diet.*, 77: 47- 74.
147. Sokat, Y. (2019). Denizli Ve Manisa İlleri Kekik (*Origanum Onites*) Fideliklerinde Bulunan Yabancı Ot Türleri, Yoğunlukları Ve Rastlanma Sıklıkları. *Türk Tarım Ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 6(4), 808-813.
148. Şener, B., Konukol, S., Kruk, C., & Pandit, U. (1994), Alkaloids of Amaryllidaceae. II. Alkaloids of crinine class from *Pancratiun maritimum*. *J. Chem. Soc. Pak.* 16: 275-279.
149. Şenkardeş, İ. (2010). Ürgüp (Nevşehir) Yöresinin Geleneksel Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkileri (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
150. Tara, <https://africanrockart.org/trees-rock-art/>, (Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2022).
151. Tepe B., (2008). Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of *Salvia virgata* (Jacq), *Salvia staminea* (Montbret & Aucher ex Benth) and *Salvia verbenaca* (L.) from Turkey. *Bioresource Technology*. 99(6). 1584-1588.
152. Tiktik, B. (2009). İstanbul ilinde doğal olarak yetişen bahçe ve peyzaj düzenlemelelerinde kullanılabilecek pereniyaillerin habitatları üzerine araştırmalar (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).
153. Toroğlu, S., Dığrak, M., & Kocabaş, Y. Z. (2005). Çay Veya Baharat Olarak Tüketilen *Teucrium polium* L., *Thymbra spicata* L. var. *spicata*, *Ocimum basilicum* L. ve *Foeniculum vulgare* Miller'in Uçucu Yağlarının In-Vitro Antimikrobiyal Aktivitesi Ve Bazı Antibiyotiklerle Etkileşimleri. *Ksü Fen Ve Mühendislik Dergisi*, 8, 36-42.
154. Tözün, M. ve Sözmén, M. K., (2014). Halk sağlığının tarihsel gelişimi ve temel kavramları, *Smyrna Tıp Dergisi*, 58-62s.
155. Trouillasa, P., Callistea, C.A., Allaisc, D.P., Simon, A., Marfaka, A., Delageb, C., & Duroux, J.L. 2003. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. *Food Chemistry*, 80:399-407.
156. Tunçgenç, Ş., & Tunçgenç, M. (2008). Giritli Türklerin mutfağından ot ve sebze yemekleri. İstanbul: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları.
157. Turan, M., Kordali, S., Zengin, H., Dursun, A. & Sezen, Y. (2003). Macro and micro mineral content of some wild edible leaves consumed in Eastern Anatolia. *Acta Agric. Scand.. Sect. B. Soil and Plant Sci.*, 53: 129-137.

158. Tuzlacı, E. & Tolon, E. (2000). Turkish folk medicinal plants, part III: Şile (İstanbul). *Fitoterapia*, 71:673-685.
159. Tuzlacı, E. (2006). Şifa niyetine: Türkiye'nin bitkisel halk ilaçları. Alfa yayınları.
160. Tuzlacı, E., & Aymaz, P.E. (2001). Turkish folk medicinal plants, part IV: Gönen (Balıkesir). *Fitoterapia*, 72(4), 323-343.
161. Tuzlacı, E., (2016). Türkiye Bitkileri Geleneksel İlaç Rehberi, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul.
162. Tuzlacı, E., İşbilen, D. A., & Bulut, G. (2010). Turkish folk medicinal plants, VIII: Lalapaşa (Edirne). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14(1), 47-52.
163. Türkan, Ş., Malyer, H., Özaydın, S., & Tümen, G. (2006). Ordu ili ve çevresinde yetişen bazı bitkilerin etnobotanik özellikleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2).
164. Türkeş, M. (2014). İklim değişikliğinin tarımsal gıda güvenliğine etkileri. *Türk Tarım-Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2, (s. 71-85).
165. Türkmen, H., Çetinkaya, S., Kiliç, H., Apay, E., Karamüftüoğlu, D., Yörük, S., & Özkırım, E. (2020). Effect of focusing on Maryam's flower during the first stage of the labor on the labor pain, labor duration, and levels of comfort and satisfaction. *Clinical Nursing Research*, 30(6), 780-789.
166. Ulus, A. & Özdemir, A. (2018). Kent ekolojisine farklı bir yaklaşım: tozlaşma bahçeleri. *İnönü Üniversitesi Sanat ve Tasarım Dergisi*, 8(18), 17-28.
167. Uysal, Ş., (2017). Türkiye'de yayılış gösteren bazı *Potentilla* taksonlarının antioksidan özelliklerinin değerlendirilmesi.
168. Uzun, A. (1990). Marmara denizi kıyısı bazı doğal bitki türlerinin peyzaj uygulamalarında kullanım olanakları. *Journal of the Faculty of Forestry Istanbul University*, 40(1), 117-119.
169. Vermathen, M., Glasl, H., (1993). Effect of the herb extract of *Capsella bursa-pastoris* on blood coagulation, *Planta Medica*, 59, Supplement Issue: A 670.
170. Vural, H., Eşiyok, D. & Duman, İ. (2000). Kültür Sebzeleri (Sebze Yetiştirme). Ege Üniversitesi Basımevi. Bornova. İzmir. 414- 417.
171. Wagner, H., & Wiesenauer, M., (1995). *Phytotherapie* Gustav Fischer Verlag Stuttgart. Jena. New York 75, 79 - 80, 85.
172. Xiang, L., Xing, D., Wang, W., Wang, R., Ding, Y., & Du, L. (2005). Alkaloids from *Portulaca oleracea* L. *Phytochemistry*, 66, 2595-2601.
173. Yaşayanlar, İ. (Ed.). (2017). Düzce'de tarih kültür ve sanat. Gaye Kitabevi.
174. Yeşilyurt, E. B., Şimşek, I., Tuncel, T., Akaydın, G., & Yeşilada, E. (2017). Marmara Bölgesi'nin Bazı Yerleşim Merkezlerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 132-148.
175. Yocket, Ü.(2003), Eskiçağda Tıp, Sürekli Tıp Eğitim Dergisi, 12(2):76-78s.
176. Youssef, A., El-Swaify, Z., Al-saraireh, Y. & Dalain, S., (2018). Cytotoxic activity of methanol extract of *Cynanchum acutum* L. seeds on human cancer cell lines. *Latin Am. J. Pharm.*, 37, 1997-2003.
177. Yücel, E., Şengün, İ. Y., & ÇOBAN, Z. (2012). Afyonkarahisar çevresinde gıda olarak tüketilen yabani otlar ve tüketim biçimleri. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 5(2), 95-105.
178. Zennie, T.M., & Ogezwalla, C.D., (1977). Ascorbic acid and Vitamin A content of edible wild plants of Ohio and Kentucky, *Economic Botany*, 31: 76-79.

179. Kılıç O., 2020, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Kimya Anabilim Dalı , Trakya Bölgesinde Yetişen *Allium Rumelicum*, *Jurinea Kilaea*, *Peucedanum Obtusifolium* Bitkilerinin Toplam Fenolik, Flavonoid Madde, Antioksidan Ve Antimikrobiyal Özelliklerinin Belirlenmesi.
180. Karakuş, H., & Türkmen, N. (2011). Adana Kent İçi Park ve Cadde Kenarlarında Yetişen Bitkilerin Floristik Özellikleri. Ç. Ü Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 26, 3-57.
181. Bağcı, E., Yazgın, A., Hayta, S., Cakılcıoğlu, U., (2010). Composition of the essential oil of *Teucrium chamaedrys* L.(*Lamiaceae*) from Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(23): 2588-2590.

Bölüm 6

KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİ: OLUŞUM MEKANİZMALARINDAN FENOTİPİK ETKİLERİNE GENEL BİR BAKIŞ

Tuna Eren ESEN¹

GİRİŞ

Kopya sayısı değişiklikleri (Copy Number Variations, CNV), genomda meydana gelen kayıplar (delesyonlar) veya kazanımlar (duplikasyonlar) sonucu genetik materyalin dozajında değişiklikler yaratan yapısal varyasyonlardır (1) . Bu değişiklikler, genomda belirli bölgelerdeki dozaj değişikliğiyle genetik materyalin fonksiyonel denetimini etkileyebilir. CNV'ler, genetik çeşitliliği ve bireyler arasındaki fenotipik farklılıkları doğrudan etkileyerek genomik varyasyonda rol alan önemli faktörlerden biridir (2). CNV'lere dair bilgilerimiz, genomik araştırmaların hızla ilerlemesiyle her geçen gün artmaktadır. Başlangıçta, CNV'ler 1000 baz çifti (1 kb) ve daha büyük ölçekteki değişiklikler olarak tanımlanmışken (3), teknolojinin gelişmesiyle bu sınır giderek daha da küçülmüştür. Günümüzde, modern yüksek çözünürlüklü teknolojiler sayesinde 50 baz çifti (50 bp) gibi çok daha küçük değişikliklerin bile CNV olarak tanımlanabilmesi mümkün olmuştur (4). Bu da CNV'lerin genomda çok daha geniş bir spektrumda yer aldığını ve fenotipik etkilerinin daha derinlemesine incelenmesine olanak tanımaktadır. Son yıllarda gelişen yeni nesil dizileme (NGS) ve kromozomal mikroarray (CMA) teknolojileri sayesinde CNV'ler daha hassas bir şekilde tespit edilmekte ve bu tespitler, genetik hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerine önemli katkılar sağlamaktadır.

İnsan genomunun %5 ile %10'unun CNV içerdiği tahmin edilmektedir, çoğu CNV fenotipik bir değişikliğe yol açmasa da CNV'ler genetik hastalıkların ve bazı sendromların temel etiyolojik faktörlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Özellikle büyük boyutlu olan mikrodelsyonlar ve mikroduplikasyonlar gibi yapısal varyasyonlar, nörogelişimsel hastalıklar, kanserler ve genetik sendromlarla

¹ Uzm.Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik AD, t.eren.esen@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0001-8714-4768

yarattığını daha derinlemesine anlamamıza yardımcı olarak, klinik stratejilerin gelişimine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Eichler E. Copy number variation and human disease. *Nat Educ.* 2008;1(3):1.
2. Sharp AJ, Cheng Z, Eichler EE. Structural variation of the human genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7(1):407-42.
3. Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature.* 2010;464(7289):704-12.
4. MacDonald JR, Ziman R, Yuen RK, Feuk L, Scherer SW. The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic acids research.* 2014;42(D1):D986-D92.
5. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nature reviews genetics.* 2015;16(3):172-83.
6. Pös O, Radvanszky J, Buglyó G, Pös Z, Rusnakova D, Nagy B, et al. DNA copy number variation: Main characteristics, evolutionary significance, and pathological aspects. *Biomedical Journal.* 2021;44(5):548.
7. Carvalho CM, Lupski JR. Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. *Nature Reviews Genetics.* 2016;17(4):224-38.
8. Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nature Reviews Genetics.* 2007;8(8):639-46.
9. Kidd JM, Graves T, Newman TL, Fulton R, Hayden HS, Malig M, et al. A human genome structural variation sequencing resource reveals insights into mutational mechanisms. *Cell.* 2010;143(5):837-47.
10. Ou Z, Stankiewicz P, Xia Z, Breman AM, Dawson B, Wiszniewska J, et al. Observation and prediction of recurrent human translocations mediated by NAHR between non-homologous chromosomes. *Genome research.* 2011;21(1):33-46.
11. Burma S, Chen BP, Chen DJ. Role of non-homologous end joining (NHEJ) in maintaining genomic integrity. *DNA repair.* 2006;5(9-10):1042-8.
12. Davis AJ, Chen DJ. DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. *Translational cancer research.* 2013;2(3):130.
13. Zhang F, Khajavi M, Connolly AM, Towne CF, Batish SD, Lupski JR. The DNA replication FoSTeS/MMBIR mechanism can generate genomic, genic and exonic complex rearrangements in humans. *Nature genetics.* 2009;41(7):849-53.
14. Koumbaris G, Hatzisevastou-Loukidou H, Alexandrou A, Ioannides M, Christodoulou C, Fitzgerald T, et al. FoSTeS, MMBIR and NAHR at the human proximal Xp region and the mechanisms of human Xq isochromosome formation. *Human molecular genetics.* 2011;20(10):1925-36.
15. Auwerx C, Lepamets M, Sadler MC, Patxot M, Stojanov M, Baud D, et al. The individual and global impact of copy-number variants on complex human traits. *The American Journal of Human Genetics.* 2022;109(4):647-68.
16. Qiao Y, Liu X, Harvard C, Nolin SL, Brown WT, Koochek M, et al. Large-scale copy

- number variants (CNVs): distribution in normal subjects and FISH/real-time qPCR analysis. *BMC genomics*. 2007;8:1-11.
17. Aten E, White SJ, Kalf M, Vossen R, Thygesen H, Ruivenkamp C, et al. Methods to detect CNVs in the human genome. *Cytogenetic and genome research*. 2008;123(1-4):313-21.
 18. Coughlin CR, Scharer GH, Shaikh TH. Clinical impact of copy number variation analysis using high-resolution microarray technologies: advantages, limitations and concerns. *Genome medicine*. 2012;4:1-12.
 19. Gabrielaite M, Torp MH, Rasmussen MS, Andreu-Sánchez S, Vieira FG, Pedersen CB, et al. A comparison of tools for copy-number variation detection in germline whole exome and whole genome sequencing data. *Cancers*. 2021;13(24):6283.
 20. Barseghyan H, Eisenreich D, Lindt E, Wendlandt M, Scharf F, Benet-Pages A, et al. Optical genome mapping as a potential routine clinical diagnostic method. *Genes*. 2024;15(3):342.
 21. Vicari S, Napoli E, Cordeddu V, Menghini D, Alesi V, Loddo S, et al. Copy number variants in autism spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019;92:421-7.
 22. Kirov G. CNVs in neuropsychiatric disorders. *Human molecular genetics*. 2015;24(R1):R45-R9.
 23. Shao X, Lv N, Liao J, Long J, Xue R, Ai N, et al. Copy number variation is highly correlated with differential gene expression: a pan-cancer study. *BMC medical genetics*. 2019;20:1-14.
 24. Shlien A, Malkin D. Copy number variations and cancer. *Genome medicine*. 2009;1:1-9.
 25. Krupina K, Goginashvili A, Cleveland DW. Scrambling the genome in cancer: causes and consequences of complex chromosome rearrangements. *Nature Reviews Genetics*. 2024;25(3):196-210.
 26. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nature genetics*. 2011;43(9):838-46.
 27. Watson CT, Tomas M-B, Sharp AJ, Mefford HC. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annual review of genomics and human genetics*. 2014;15(1):215-44.
 28. Li Z, Liu J, Li H, Peng Y, Lv W, Long Z, et al. Phenotypic expansion of the interstitial 16p13.3 duplication: a case report and review of the literature. *Gene*. 2013;531(2):502-5.
 29. Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion syndrome: a review. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(2):4068-82.

Bölüm 7

MİTOKONDİRİ HÜCRESEL FONKSİYONLARI VE BİYOGENEZİ

Berrin ÖZDİL¹
Damla EKER²

GİRİŞ

Mitokondri, hücrelerin enerji üretiminde merkezi bir rol oynayan organellerdir ve aynı zamanda kalsiyum dengesinin sağlanmasında, zararlı oksijen türlerinin kontrolünde ve programlanmış hücre ölümü süreçlerinde önemli işlevler taşır. Ancak mitokondriyal bozulmalar, çeşitli patolojik durumlara yol açabilir; bu durumlar, hücre sağlığını ve fiziksel fonksiyonları etkileyerek, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığın temelini oluşturabilir. Bu bağlamda, mitokondriyal disfonksiyonun neden olduğu hastalıklar, semptomları ve tedavi yöntemleri, modern tıbbın önemli araştırma alanlarından biri haline gelmiştir.

MİTOKONDİRİYAL BİYOGENEZ

Mitokondri, 1840'larda keşfedilmiş ve 1898'de Benda tarafından 'mitokondri' olarak adlandırılmıştır (1). 'Mitokondri' kelimesi, Yunanca 'iplik' (mitos) ve 'tane' (chondro) anlamına gelir. Carl Benda, 1898'de hem iplikler hem de granüler yapılar olarak gözlemlemiş ve bu terimi türetmiştir (2). Mitokondri, hücre metabolizmasının enerji ihtiyacını karşılamak için ATP'nin büyük bir kısmını üreten 'enerji santralleri' olarak tanınır. Ayrıca, hücresel işlevlerin ve metabolizmanın diğer yönlerini (iyon dengesi, hücre büyümesi, redoks durumu ve hücresel sinyal iletimi) düzenlerler. Bu fonksiyonları sayesinde hem hücre sağ kalımında hem de hücre ölümü süreçlerinde önemli bir rol oynarlar (3). Mitokondri, hücre ve doku tipine bağlı olarak farklı boyutlarda ve şekillerde bulunan pleomorfik organellerdir. Hücrelerde, birbiriyle yakın veya temas halinde birden fazla mitokondri bulunabilir. Çapları genellikle 0.25 µm veya daha büyük

¹ Araş. Gör. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ozdlberrin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6081-2308

² Araştırmacı, Ege Üniversitesi, damlaeker113@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-4243-3271

biyogenez ve metabolizmanın düzenlenmesi, hücresel enerji homeostazının sağlanması için hayati bir mekanizmadır, bu nedenle bu alandaki derinlemesine çalışmalar, sağlık ve hastalık arasındaki dengeyi anlamamıza katkıda bulunacaktır.

KAYNAKÇA

1. Glancy B, Kane DA, Kavazis AN, vd. Mitochondrial lactate metabolism: history and implications for exercise and disease. *The Journal of physiology*. 2021;599(3):863–88.
2. Rossmann MP, Dubois SM, Agarwal S, vd. Mitochondrial function in development and disease. *Disease models & mechanisms*. 2021;14(6):dmm048912.
3. Javadov S, Kozlov A V, Camara AKS. Mitochondria in health and diseases. C. 9, Cells. MDPI; 2020. s. 1177.
4. Ferreira T, Rodriguez S. Mitochondrial DNA: Inherent complexities relevant to genetic analyses. *Genes*. 2024;15(5):617.
5. Falkenberg M, Larsson N-G, Gustafsson CM. Replication and transcription of Human mitochondrial DNA. *Annual Review of Biochemistry*. 2024;93.
6. Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6(1):165–83.
7. Merriwether DA, Clark AG, Ballinger SW, vd. The structure of human mitochondrial DNA variation. *Journal of molecular evolution*. 1991;33:543–55.
8. Holt IJ, Reyes A. Human mitochondrial DNA replication. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012;4(12):a012971.
9. John JS. The control of mtDNA replication during differentiation and development. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2014;1840(4):1345–54.
10. Yasukawa T, Kang D. An overview of mammalian mitochondrial DNA replication mechanisms. *The journal of biochemistry*. 2018;164(3):183–93.
11. Popov L. Mitochondrial biogenesis: An update. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020;24(9):4892–9.
12. Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays in biochemistry*. 2010;47:69–84.
13. Hock MB, Kralli A. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annual review of physiology*. 2009;71(1):177–203.
14. Mayr JA. Lipid metabolism in mitochondrial membranes. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015;38:137–44.
15. Mejia EM, Hatch GM. Mitochondrial phospholipids: role in mitochondrial function. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2016;48:99–112.
16. Tatsuta T, Scharwey M, Langer T. Mitochondrial lipid trafficking. *Trends in cell biology*. 2014;24(1):44–52.
17. Glancy B, Kim Y, Katti P, vd. The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Frontiers in physiology*. 2020;11:541040.
18. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders—A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(5):1066–77.
19. Chaudhry R, Varacallo M. Biochemistry, glycolysis. 2018;
20. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature communications*. 2020;11(1):102.

21. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox biology*. 2020;37:101674.
22. Zhao R, Jiang S, Zhang L, vd. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *International journal of molecular medicine*. 2019;44(1):3–15.
23. Guo R, Gu J, Zong S, vd. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomedical journal*. 2018;41(1):9–20.
24. Jenkins BC, Neikirk K, Katti P, vd. Mitochondria in disease: changes in shapes and dynamics. *Trends in biochemical sciences*. 2024;
25. Horvath SE, Daum G. Lipids of mitochondria. *Progress in lipid research*. 2013;52(4):590–614.
26. Mishra P, Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *Journal of Cell Biology*. 2016;212(4):379–87.
27. Tábara L-C, Segawa M, Prudent J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2025;26(2):123–46.
28. Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, vd. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays in biochemistry*. 2018;62(3):341–60.
29. Suen D-F, Norris KL, Youle RJ. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes & development*. 2008;22(12):1577–90.
30. Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(12):872–84.
31. Seo AY, Joseph A-M, Dutta D, vd. New insights into the role of mitochondria in aging: mitochondrial dynamics and more. *Journal of cell science*. Ağustos 2010;123(Pt 15):2533–42. 10.1242/jcs.070490
32. Wai T, Langer T. Mitochondrial Dynamics and Metabolic Regulation. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. Şubat 2016;27(2):105–17. 10.1016/j.tem.2015.12.001
33. Liao P-C, Bergamini C, Fato R, vd. Isolation of mitochondria from cells and tissues. *Methods in cell biology*. 2020;155:3–31. 10.1016/bs.mcb.2019.10.002
34. Picard M, Taivassalo T, Gouspillou G, vd. Mitochondria: isolation, structure and function. *The Journal of physiology*. Eylül 2011;589(Pt 18):4413–21. 10.1113/jphysiol.2011.212712
35. Chapman RW, Brown BL. Mitochondrial DNA isolation methods. *Electrophoretic and isoelectric focusing techniques in fisheries management CRC Press, Boca Raton, Florida*. 1990;107–29.
36. Dolman NJ, Chambers KM, Mandavilli B, vd. Tools and techniques to measure mitophagy using fluorescence microscopy. *Autophagy*. 2013;9(11):1653–62.
37. Patergnani S, Pinton P. Mitophagy and mitochondrial balance. *Mitochondrial Regulation: Methods and Protocols*. 2015;181–94.
38. Solaini G, Sgarbi G, Lenaz G, vd. Evaluating mitochondrial membrane potential in cells. *Bioscience reports*. 2007;27(1–3):11–21.
39. Simonnet H, Vigneron A, Pouysségur J. Conventional techniques to monitor mitochondrial oxygen consumption. *Methods in enzymology*. 2014;542:151–61.
40. Mik EG. Measuring mitochondrial oxygen tension: from basic principles to application in humans. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;117(4):834–46.
41. Endlicher R, Drahota Z, Štefková K, vd. The mitochondrial permeability transition pore—current knowledge of its structure, function, and regulation, and optimized

- methods for evaluating its functional state. *Cells*. 2023;12(9):1273.
42. Bonora M, Morganti C, Morciano G, vd. Comprehensive analysis of mitochondrial permeability transition pore activity in living cells using fluorescence-imaging-based techniques. *Nature protocols*. 2016;11(6):1067–80.
 43. Perry CGR, Kane DA, Lanza IR, vd. Methods for assessing mitochondrial function in diabetes. *Diabetes*. 2013;62(4):1041–53.
 44. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. C. 28, Photomedicine and laser surgery. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2010. s. 159–60.
 45. Morciano G, Imamura H, Patergnani S, vd. Measurement of ATP concentrations in mitochondria of living cells using luminescence and fluorescence approaches. İçinde: *Methods in cell biology*. Elsevier; 2020. s. 199–219.
 46. Junge W, Nelson N. ATP synthase. *Annual review of biochemistry*. 2015;84(1):631–57.
 47. Poulsen H, Morth P, Egebjerg J, vd. Phosphorylation of the Na⁺, K⁺-ATPase and the H⁺, K⁺-ATPase. *FEBS letters*. 2010;584(12):2589–95.
 48. Boyer PD. The ATP synthase—a splendid molecular machine. *Annual review of biochemistry*. 1997;66(1):717–49.
 49. Balaban RS. The role of Ca²⁺ signaling in the coordination of mitochondrial ATP production with cardiac work. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2009;1787(11):1334–41.
 50. Degli Esposti M. Measuring mitochondrial reactive oxygen species. *Methods*. 2002;26(4):335–40.
 51. Dikalov SI, Harrison DG. Methods for detection of mitochondrial and cellular reactive oxygen species. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;20(2):372–82.
 52. Rai PK, Craven L, Hoogewijs K, vd. Advances in methods for reducing mitochondrial DNA disease by replacing or manipulating the mitochondrial genome. *Essays in biochemistry*. 2018;62(3):455–65.
 53. Forsythe B, Melia L, Harbison S. Methods for the analysis of mitochondrial DNA. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*. 2021;3(1):e1388.

Bölüm 8

SİLİOPATİLER

Serdar BOZLAK¹

GİRİŞ

Siliyopatiler, sentrozom ve silya ilişkili genlerdeki patojenik değişimlerle ortaya çıkan, birçok sistemi etkileyen geniş bir hastalık grubudur. Silyalar hücre polaritesi, organların gelişimi, hücre döngüsü gibi biyolojik süreçlerde kritik görev ve işleyişe sahiptir. (1) Silyalar motil (hareketli) ve non-motil (hareketsiz, primer) olarak ikiye ayrılır. Silya yapısındaki veya fonksiyonlarındaki bozukluk toplumda nadir olarak görülmesine rağmen, dünya genelinde her 2000 kişiden birini etkilediği ve bu hastalık grubu ile ilişkili 600'den fazla genin bu duruma yol açtığı bildirilmiştir. (2) Silyaların ökaryotik birçok hücre yapısında bulunması, fonksiyonlarının hücre işlev ve organizasyonundaki kritik görevleri nedeniyle siliyopati grubu hastalıklarda klinik spektrum oldukça geniş ve multisistem tutulumu ile karşımıza çıkmaktadır. (2,3)

SİLYA YAPISI VE SİLYA İLİŞKİLİ SİNYAL YOLAKLARI

Silyalar, hücre yüzeyinden uzanan, çevresel sinyalleri algılayan ve hücre işlevlerini düzenleyen yapılardır. Silyalar ve yapısal özelliklerine göre motil ve non-motil silyalar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Motil silyalar düzenli hareketleri, birlikte organizasyonu sonucunda solunum yolu epitel hücreleri, ependimal hücre, sperm hücre gruplarında aktif rol alırken, non-motil silyalar hücre içi sinyal iletimi ile ilişkilidir.

Motil silyalar, salınım hareketleri yapabilme özelliği olan solunum epiteli hücreleri, ependimal hücreler, sperm hücreleri gibi hücrelerde bulunurlar. Motil silyaların etkilenmesi sonucu ortaya çıkan hastalıklarda heterotaksi, konjenital kalp hastalıkları, aspleni infertilite, kartegener sendromu, situs inversus, primer siliyer diskenezi gibi hastalıklar karşımıza çıkabilir. **Non-motil silyalar** ise hareket edebilme özelliği olmayan ancak tüm hücre tiplerinde bulunan, organizasyonun

¹ Dr, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, serdar_bozlak@hotmail.com,
ORCID iD: 0000-0001-7275-431X

KAYNAKÇA

1. Braun DA Hildebrandt F. Ciliopathies. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(3).
2. Satir P. CILIA: before and after. Cilia. 2017; 6:1.
3. Braun DA Hildebrandt F. Ciliopathies. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(3).
4. Derderian C, Canales GI, Reiter JF. Seriously cilia: A tiny organelle illuminates evolution, disease, and intercellular communication. Dev Cell. 2023;58(15):1333-49.
5. Stoufflet J, Caille I. The Primary Cilium and Neuronal Migration. Cells. 2022;11(21).
6. Arora S, Rana M, Sachdev A, D'Souza JS. Appearing and disappearing acts of cilia. J Biosci. 2023;48(1).
7. Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. Nat Rev Genet. 2010;11(5):331-44.
8. Lechtreck K. Cargo adapters expand the transport range of intraflagellar transport. J Cell Sci. 2022;135(24).
9. Mitchison HM, Valente EM. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. J Pathol. 2017;241(2):294-309.
10. Anvarian Z, Myktyyn K, Mukhopadhyay S, Pedersen LB, Christensen ST. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(4):199-219.
11. Grigoryan T, Wend P, Klaus A, Birchmeier W. Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice. Genes Dev. 2008;22(17):2308-41.
12. Nishimura Y, Kasahara K, Shiromizu T, Watanabe M, Inagaki M. Primary Cilia as Signaling Hubs in Health and Disease. Adv Sci (Weinh). 2019;6(1):1801138.
13. Hilgendorf KI, Johnson CT, Jackson PK. The primary cilium as a cellular receiver: organizing ciliary GPCR signaling. Curr Opin Cell Biol. 2016; 39:84-92.
14. Ezratty EJ, Stokes N, Chai S, Shah AS, Williams SE, Fuchs E. A role for the primary cilium in Notch signaling and epidermal differentiation during skin development. Cell. 2011;145(7):1129-41.
15. Clement CA, Ajbro KD, Koefoed K, Vestergaard ML, Veland IR, Henriques de Jesus MP, et al. TGF-beta signaling is associated with endocytosis at the pocket region of the primary cilium. Cell Rep. 2013;3(6):1806-14.
16. Focsa IO, Budisteanu M, Balgradean M. Clinical and genetic heterogeneity of primary ciliopathies (Review). Int J Mol Med. 2021;48(3).
17. Boehlke C, Kotsis F, Patel V, Braeg S, Voelker H, Bredt S, et al. Primary cilia regulate mTORC1 activity and cell size through Lkb1. Nat Cell Biol. 2010;12(11):1115-22.
18. Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. J Pediatr. 2012;160(3):366-71.
19. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, et al. Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):77.
20. Raidt J, Loges NT, Olbrich H, Wallmeier J, Pennekamp P, Omran H. Primary ciliary dyskinesia. Presse Med. 2023;52(3):104171.
21. Hyland RM, Brody SL. Impact of Motile Ciliopathies on Human Development and Clinical Consequences in the Newborn. Cells. 2021;11(1).
22. Arts HH, Knoers NV. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? Pediatr Nephrol. 2013;28(6):863-74.

23. Burgmaier K, Broekaert IJ, Liebau MC. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Adv Kidney Dis Health*. 2023;30(5):468-76.
24. Wolf MTF, Bonsib SM, Larsen CP, Hildebrandt F. Nephronophthisis: a pathological and genetic perspective. *Pediatr Nephrol*. 2023
25. Kamde SP, Anjankar A. Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis, Diagnostic Findings, and Treatment. *Cureus*. 2023;15(10):e48006
26. Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, Trzupek KM, Schlechter C, Moore AT, et al. Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
27. Lai B, Jiang H, Gao Y, Zhou X. Skeletal ciliopathy: pathogenesis and related signaling pathways. *Mol Cell Biochem*. 2023.
28. Baujat G, Le Merrer M. Ellis-van Creveld syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:27.
29. O'Connor MB, Gallagher DP, Mulloy E. Jeune syndrome. *Postgrad Med J*. 2008;84(996):559.
30. Handa A, Voss U, Hammarsjo A, Grigelioniene G, Nishimura G. Skeletal ciliopathies: a pattern recognition approach. *Jpn J Radiol*. 2020;38(3):193-206.
31. Gurrieri F, Franco B, Toriello H, Neri G. Oral-facial-digital syndromes: review and diagnostic guidelines. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):3314-23.
32. Huber C, Cormier-Daire V. Ciliary disorder of the skeleton. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(3):165-74.
33. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
34. Deveau C, Billingsley G, Duncan JL, Bin J, Theal R, Vincent A, et al. BBS genotype-phenotype assessment of a multiethnic patient cohort calls for a revision of the disease definition. *Hum Mutat*. 2011;32(6):610-9.
35. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alstrom Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
36. Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet*. 2008;51(1):1-23.
37. Van De Weghe JC, Gomez A, Doherty D. The Joubert-Meckel-Nephronophthisis Spectrum of Ciliopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022; 23:301-29.
38. Slavotinek AM. McKusick-Kaufman Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.

Bölüm 9

BİYOFİZİKTE DAVRANIŞSAL MODELLER

Berrin ÖZDİL¹
Damla EKER²

BİYOFİZİĞİN VE DAVRANIŞSAL MODELLERİN ENTEGRASYONU

Biyofizik, biyolojik sistemleri ve süreçleri anlamak için fiziksel yasaları ve matematiksel modelleri uygulayan disiplinler arası bir bilim dalıdır. Canlı organizmalarda gerçekleşen enerji transferlerini ve dönüşümlerini açıklamak için termodinamik ilkelerinden, biyolojik yapıların hareketlerini ve mekanik özelliklerini analiz etmek için klasik ve kuantum mekaniğinden, hücresel ve moleküler seviyedeki elektriksel etkileşimleri incelemek için elektromanyetizma ve istatistiksel fizik yöntemlerinden faydalanır (1).

Biyofizik, biyolojik sistemleri anlamak için fiziksel prensipleri ve matematiksel modelleri kullanırken, davranışsal modeller ise biyofizikte karmaşık biyolojik sistemlerin dış dünyaya verdiği tepkileri inceleyen, sistemin iç yapısından bağımsız olarak giriş-çıkış ilişkilerine odaklanan analitik yaklaşımlardır. Bu modeller, özellikle deneysel verilerden hareketle bir sistemin nasıl çalıştığını anlamak ve öngörülerde bulunmak amacıyla geliştirilir. Kara kutu yaklaşımı olarak da adlandırılan bu yöntem, sistemin iç mekanizmalarına dair kesin bilgiler olmaksızın, yalnızca gözlemlenebilir değişkenler arasındaki bağlantıları analiz eder. Matematiksel ve istatistiksel teknikler, bu tür modellerin oluşturulmasını sağlar. Bu modeller, biyoloji, psikoloji, mühendislik, ekonomi gibi birçok bilim dalında kullanılmaktadır. Özellikle biyofizik alanında, hücrelerden organizmalara kadar biyolojik sistemlerin nasıl davrandığını anlamak için büyük önem taşır (2).

¹ Araş. Gör. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ozdlberrin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6081-2308

² Araştırmacı, Ege Üniversitesi, damlaeker113@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-4243-3271

F : Kasın ürettiği kuvvet

m : Kasın kütlesi

a : Kasın ivmesi (65).

Geri besleme kontrol modelleri, organizmaların çevreden aldıkları sinyallere göre hareketlerini nasıl düzelttiğini gösterir. Bu tür modellerde, organizma hedef bir hareketi gerçekleştirirken, herhangi bir hata veya sapma fark edildiğinde düzeltici hareketler yapılır.

$$u(t) = K.e(t)$$

$u(t)$: Kontrol girişi (hareketi düzeltmek için yapılan müdahale)

K : Geri besleme kazancı

$e(t)$: Hata sinyali (hedef ile mevcut durum arasındaki fark) (66).

KAYNAKÇA

1. Schulten K. Lectures in theoretical biophysics. 2000.
2. Knüpfer C, Beckstein C, Dittrich P, et al. Structure, function, and behaviour of computational models in systems biology. *BMC Systems Biology*. 2013;7:43. doi:10.1186/1752-0509-7-43.
3. Ingber DE, Wang N, Stamenović D. Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. *Reports on Progress in Physics*. 2014;77(4):046603.
4. Lim CT, Zhou EH, Quek ST. Mechanical models for living cells—a review. *Journal of Biomechanics*. 2006;39(2):195-216.
5. Alert R, Treppe X. Physical models of collective cell migration. *Annual Review of Condensed Matter Physics*. 2020;11(1):77-101.
6. Wilkinson DJ. Stochastic modelling for quantitative description of heterogeneous biological systems. *Nature Reviews Genetics*. 2009;10(2):122-133.
7. Eungdamrong NJ, Iyengar R. Computational approaches for modeling regulatory cellular networks. *Trends in Cell Biology*. 2004;14(12):661-669.
8. Suresh S. Biomechanics and biophysics of cancer cells. *Acta Biomaterialia*. 2007;3(4):413-438.
9. Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of tumor microenvironment and cancer metastasis—a mini review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2018;16:279-287.
10. Moore D, Walker SI, Levin M. Cancer as a disorder of patterning information: computational and biophysical perspectives on the cancer problem. *Convergent Science Physical Oncology*. 2017;3(4):043001.
11. Yankeelov TE. Integrating imaging data into predictive biomathematical and biophysical models of cancer. *International Scholarly Research Notices*. 2012;2012:287394.

12. Jarrett AM, Lima EA, Hormuth DA, et al. Mathematical models of tumor cell proliferation: a review of the literature. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18(12):1271-1286.
13. Enderling H, Chaplain MAJ. Mathematical modeling of tumor growth and treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(30):4934-4940.
14. Cheng X, Smith JC. Biological membrane organization and cellular signaling. *Chemical Reviews*. 2019;119(9):5849-5880.
15. Horwitz R. Cellular biophysics. *Biophysical Journal*. 2016;110(5):993-996.
16. Peetla C, Stine A, Labhasetwar V. Biophysical interactions with model lipid membranes: applications in drug discovery and drug delivery. *Molecular Pharmaceutics*. 2009;6(5):1264-1276.
17. Marrink SJ, Corradi V, Souza PC, et al. Computational modeling of realistic cell membranes. *Chemical Reviews*. 2019;119(9):6184-6226.
18. Chabanon M, Stachowiak JC, Rangamani P. Systems biology of cellular membranes: a convergence with biophysics. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2017;9(5):e1386.
19. Sterratt DC. Goldman-Hodgkin-Katz equations. In: Jaeger D, Jung R, eds. *Encyclopedia of Computational Neuroscience*. New York, NY: Springer; 2022. p. 1523-1525.
20. Clay JR. Determining K⁺ channel activation curves from K⁺ channel currents often requires the Goldman-Hodgkin-Katz equation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2009;3:20.
21. Renart A, Machens CK. Variability in neural activity and behavior. *Current Opinion in Neurobiology*. 2014;25:211-220.
22. Turner BM, Forstmann BU, Wagenmakers EJ, et al. A Bayesian framework for simultaneously modeling neural and behavioral data. *NeuroImage*. 2013;72:193-206.
23. Mueller JK, Tyler WJ. A quantitative overview of biophysical forces impinging on neural function. *Physical Biology*. 2014;11(5):051001.
24. Catterall WA, Raman IM, Robinson HP, et al. The Hodgkin-Huxley heritage: from channels to circuits. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(41):14064-14073.
25. Wang J, Chen L, Fei X. Analysis and control of the bifurcation of Hodgkin-Huxley model. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2007;31(1):247-256. Guckenheimer J, Oliva RA. Chaos in the Hodgkin-Huxley model. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*. 2002;1(1):105-114.
26. Guckenheimer J, Oliva RA. Chaos in the Hodgkin-Huxley model. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*. 2002;1(1):105-114.
27. Xu B, Binczak S, Jacquir S, et al. Parameters analysis of FitzHugh-Nagumo model for a reliable simulation. *Proceedings of the 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2014:4334-4337.
28. Izhikevich EM, FitzHugh R. Fitzhugh-Nagumo model. *Scholarpedia*. 2006;1(9):1349.
29. Liu YH, Wang XJ. Spike-frequency adaptation of a generalized leaky integrate-and-fire model neuron. *Journal of Computational Neuroscience*. 2001;10:25-45.
30. Lansky P, Sanda P, He J. The parameters of the stochastic leaky integrate-and-fire neuronal model. *Journal of Computational Neuroscience*. 2006;21:211-223.
31. Ditlevsen S, Greenwood P. The Morris-Lecar neuron model embeds a leaky integrate-and-fire model. *Journal of Mathematical Biology*. 2013;67(2):239-259.
32. Vazquez R. Izhikevich neuron model and its application in pattern recognition. *Australian Journal of Intelligent Information Processing Systems*. 2010;11(1):35-40.

33. Teka WW, Upadhyay RK, Mondal A. Spiking and bursting patterns of fractional-order Izhikevich model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2018;56:161-176.
34. Diehl F, White RS, Stein W, et al. Motor circuit-specific burst patterns drive different muscle and behavior patterns. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(29):12013-12029.
35. Scovil CY, Ronsky JL. Sensitivity of a Hill-based muscle model to perturbations in model parameters. *Journal of Biomechanics*. 2006;39(11):2055-2063.
36. Houdijk H, Bobbert MF, De Haan A. Evaluation of a Hill-based muscle model for the energy cost and efficiency of muscular contraction. *Journal of Biomechanics*. 2006;39(3):536-543.
37. Siebert T, Stutzig N, Rode C. A Hill-type muscle model expansion accounting for effects of varying transverse muscle load. *Journal of Biomechanics*. 2018;66:57-62.
38. Milićević B, Ivanović M, Stojanović B, et al. Huxley muscle model surrogates for high-speed multi-scale simulations of cardiac contraction. *Computers in Biology and Medicine*. 2022;149:105963.
39. Negroni JA, Lascano EC. Simulation of steady state and transient cardiac muscle response experiments with a Huxley-based contraction model. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*.
40. Cifrek M, Medved V, Tonković S, Ostojić S. Surface EMG based muscle fatigue evaluation in biomechanics. *Clinical Biomechanics*. 2009;24(4):327-340.
41. Son J, Hwang S, Kim Y. An EMG-based muscle force monitoring system. *Journal of Mechanical Science and Technology*. 2010;24:2099-2105.
42. Hayashibe M, Guiraud D, Poignet P. EMG-to-force estimation with full-scale physiology based muscle model. *Proceedings of 2009 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*. 2009:1621-1626.
43. Balasubramanian V, Adalarasu K. EMG-based analysis of change in muscle activity during simulated driving. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2007;11(2):151-158.
44. Dillon PF. *Biophysics: A Physiological Approach*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
45. McCulloch AD. Systems biophysics: multiscale biophysical modeling of organ systems. *Biophysical Journal*. 2016;110(5):1023-1027.
46. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2006;44:1031-1051.
47. Karim N, Hasan JA, Ali SS. Heart rate variability-a review. *Journal of Basic & Applied Sciences*. 2011;7(1).
48. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TDD, Godoy MFD. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2009;24:205-217.
49. Stauss HM. Heart rate variability. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;285(5):R927-R931.
50. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in Public Health*. 2017;5:258.
51. Wirkner CS, Richter S, Watling L, Thiel L. Circulatory system and respiration. *Natural History of Crustacea*. 2013;1:376-412.

52. Zhou H, Lai N, Saidel GM, Cabrera ME. Multiscale modeling of respiration. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2009;28(3):34-40.
53. Neelakantan S, Xin Y, Gaver DP, et al. Computational lung modelling in respiratory medicine. *Journal of The Royal Society Interface*. 2022;19(191):20220062.
54. Furst B, González-Alonso J. The heart, a secondary organ in the control of blood circulation. *Experimental Physiology*. 2023.
55. Fedoseev VB. Distribution of blood components in the poiseuille flow. *Russian Journal of Biomechanics*. 2020;24(3):390-397.
56. Aboelkassem Y, Virag Z. A hybrid Windkessel-Womersley model for blood flow in arteries. *Journal of Theoretical Biology*. 2019;462:499-513.
57. Pias SC. Biophysical modelling for insight into oxygen diffusion, distribution, and measurement. *International Society on Oxygen Transport to Tissue*. 2023:9-14.
58. Pittman RN. Oxygen transport in the microcirculation and its regulation. *Microcirculation*. 2013;20(2):117-137.
59. Palumbo P, Ditlevsen S, Bertuzzi A, De Gaetano A. Mathematical modeling of the glucose-insulin system: a review. *Mathematical Biosciences*. 2013;244(2):69-81.
60. Bergman RN. Minimal model: perspective from 2005. *Hormone Research*. 2006;64(Suppl. 3):8-15.
61. Andersen KE, Højbjerg M. A Bayesian approach to Bergman's minimal model. *Proceedings of the International Workshop on Artificial Intelligence and Statistics*. 2003:1-8.
62. Turvey MT, Fonseca S. Nature of motor control: perspectives and issues. In: Sternad D, ed. *Progress in Motor Control: A Multidisciplinary Perspective*. New York: Springer; 2009:93-123.
63. Bayer A, Schmitt S, Günther M, Haeufle DFB. The influence of biophysical muscle properties on simulating fast human arm movements. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2017;20(8):803-821.
64. Admiraal MA, Kusters MJ, Gielen SC. Modeling kinematics and dynamics of human arm movements. *Motor Control*. 2004;8(3):312-338.
65. Kawato M, Wolpert D. Internal models for motor control. In: Novartis Foundation Symposium 218. *Sensory Guidance of Movement*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2007:291-307.
66. Diedrichsen J, Shadmehr R, Ivry RB. The coordination of movement: optimal feedback control and beyond. *Trends in Cognitive Sciences*. 2010;14(1):31-39.