

ŞIRNAK ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ DERGİSİ

Sayı: 7 • Yıl: 2024

ISSN: 2667-7083

e-ISSN:2687-3796



**SIRNAK UNIVERSITY
JOURNAL OF SCIENCES**



e-ISSN: 2687-3796

Yayıncı	Publisher
Şırnak Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü	Şırnak University, Graduate School of Education
Yayımlandığı Ülke	Broadcast Country
Türkiye	Türkiye
Yayın Modeli	Release Model
Açık Erişim	Open Access
Yayın Periodu	Published Period
Haziran - Aralık	June - December
Hedef Kitlesi	Target Audience
Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisinin hedef kitlesi, Fen bilimleri alanında araştırmalarını sürdüren profesyoneller ile bu alana ilgi duyan öğrenciler, okurlar ve kurumlardır.	The target audience of Şırnak University Journal of Sciences is professionals who continue their research in the field of Science and students, readers and institutions who are interested in this field.
Yayın Dili	Publication Language
Türkçe / İngilizce	Turkish / English
Ücret Politikası	Price Policy
Hiçbir ad altında yazar veya kurumundan ücret alınmaz.	No fee is charged from the author or institution under any name.
Hakemlik Türü	Type of Arbitration
En az iki uzman hakem tarafından çift taraflı kör hakemlik sistemine uygun olarak değerlendirilir.	It is evaluated by at least two expert referees in accordance with the double-blind refereeing system.
Telif Hakkı	Copyright
Yazarlar, Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisinde yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler. Fakat yazıların hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir.	The authors hold the copyright of their works published in Şırnak University Journal of Sciences. They have the right. But the legal responsibility of the articles belongs to their authors.
İntihal Kontrolü	Plagiarism Check
Ön kontrolden geçirilen makaleler, Turnitin ya da Ithenticate yazılımı kullanılarak intihal için taranır.	Pre-checked articles are scanned for plagiarism using Turnitin or Ithenticate software.
Yönetim Yeri	Administration Place
Şırnak Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Mehmet Emin Acar Yerleşkesi, 73000 Tel: +90 486 216 40 08, Şırnak / TÜRKİYE	Şırnak University Institute of Science, Mehmet Emin Acar Campus, 73000 - +90 486 216 40 08 Şırnak / TÜRKİYE

Yayın Tarihi **Publishing Date**

15 Aralık 2024 15 December 2024

e-mail: sufbd@sirnak.edu.tr

Sahibi / Owner

(On behalf of Şırnak University Graduate School of Education)
Prof. Dr. Abdurrahim ALKIŞ

Baş Editörler / Editors in Chief

Doç. Dr. Mustafa RÜSTEMOĞLU | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Cemil SADULLAHOĞLU | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE

Editör Yardımcısı / Editor Asistant

Dr. Öğr. Üyesi Metin ERTAŞ | Hakkari University, Hakkari, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Esengül ERDEM | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE

Alan Editörleri / Field Editors

Prof. Dr. Emre EREZ | Van Yüzüncü Yıl University, Van, TÜRKİYE
Prof. Dr. Seyyid IRMAK | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Doç. Dr. Mehmet FİDAN | Siirt University, Siirt, TÜRKİYE
Doç. Dr. Nevzat SEVGİN | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Doç. Dr. Asaf Tolga ÜLGEN | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Muslih ÜRÜN | Van Yüzüncü Yıl University, Van, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Emrah ÇELİK | Iğdır University, Iğdır, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Metin ERTAŞ | Hakkari University, Hakkari, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Esengül ERDEM | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Befrin Neval BİNGÖL | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE

Yayın Kurulu / Editorial Board

Doç. Dr. Mustafa RÜSTEMOĞLU | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Cemil SADULLAHOĞLU | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Dr. Öğr. Üyesi Metin ERTAŞ | Hakkari University, Hakkari, TÜRKİYE

Yazım ve Dil Editörü / Writing Editor

Dr. Öğr. Üyesi Cemil SADULLAHOĞLU | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE

Yabancı Dil Editörü / Foreign Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Esengül ERDEM | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE

Danışma Kurulu / Advisory Board

Prof. Dr. İbrahim ORTAŞ | Çukurova University, Adana, TÜRKİYE
Prof. Dr. Mahmut ÇETİN | Çukurova University, Adana, TÜRKİYE
Prof. Dr. Aysun ŞENER GEDÜK | A. Türkeş Sciences and Technology University, Adana TÜRKİYE
Prof. Dr. Rüştü HATİPOĞLU | Kırşehir Ahi Evren University, Kırşehir, TÜRKİYE
Prof. Dr. Serpil TANGOLAR | Çukurova University, Adana, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ahmet İNCE | Çukurova University, Adana, TÜRKİYE
Prof. Dr. Gülfeza KARDAS | Çukurova University, Adana, TÜRKİYE
Prof. Dr. Elçin KENTEL ERDOĞAN | Middle East Technical University, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Sinan ERDOĞAN | Middle East Technical University, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ali GENÇER | Ankara University, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Abdullah SESSİZ | Dicle University, Diyarbakır, TÜRKİYE
Prof. Dr. Erol BAYHAN | Dicle University, Diyarbakır, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ali Ersin DİNÇER | Erzurum Technical University, Erzurum, TÜRKİYE
Prof. Dr. Mehmet Emin ERKAN | Dicle University, Diyarbakır, TÜRKİYE
Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Prof. Dr. Seyyid IRMAK | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Prof. Dr. Celal YÜCEL | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Prof. Dr. Derya YÜCEL | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE
Doç. Dr. Uğur SERBESTER | Çukurova University, Adana, TÜRKİYE

Mizanpaj Editörü / Layout Editor

Dr. Öğr. Üyesi Cemil SADULLAHOĞLU | Şırnak University, Şırnak, TÜRKİYE



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 1-17 **Trans Yağ Asitlerinin Türkiye'deki Konumu ve Kullanımının Azaltılmasına Yönelik Düzenlemeler / Derleme**
Position of Trans Fatty Acids in Turkey and Regulations to Reduce Their Use / Review
Merve Duruk
- 18-30 **Are serum calcium and vitamin D levels effective in osteoporosis? / Research Article**
Serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri osteoporozda etkili midir? / Araştırma Makalesi
Mustafa Cihan Baysal, Murat Alan, Yasemin Alan, Mücahit Furkan Balcı, Emrah Töz
- 31-41 **Organoidler ve Organoidlerin Kanser Araştırmalarındaki Önemi / Derleme**
Organoids and Their Importance in Cancer Research / Review
Yağmur UZUNDURKAN, Handan YAŞAR, Murat IHLAMUR

Derleme/ Review

Trans Yağ Asitlerinin Türkiye'deki Konumu ve Kullanımının Azaltılmasına Yönelik Düzenlemeler

Position of Trans Fatty Acids in Turkey and Regulations to Reduce Their Use

Merve Duruk 

¹ Batman Üniversitesi, Gıda Analizleri Uygulama ve Araştırma Merkezi merve.duruk@batman.edu.tr

* Sorumlu Yazar; merve.duruk@batman.edu.tr

Article Information / Makale Bilgisi

Citation / Atıf: Duruk, M 2024. Trans Yağ Asitlerinin Türkiye'deki Konumu ve Kullanımının Azaltılmasına Yönelik Düzenlemeler. *Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7, 01-17. / Duruk, M 2024. Position of Trans Fatty Acids in Turkey and Regulations to Reduce Their Use. *Sırnak University Journal Of Science*, 7, 01-17.

Date of Submission (<i>Geliş Tarihi</i>)	17. 10. 2023
Date of Acceptance (<i>Kabul Tarihi</i>)	03. 10. 2024
Date of Publication (<i>Yayın Tarihi</i>)	23. 12. 2024
Article Type (<i>Makale Türü</i>)	Derleme (<i>Review</i>)
Peer-Review (<i>Değerlendirme</i>)	Double anonymized – At Least Two External (<i>Çift Taraflı Körleme / En az İki Dış Hakem</i>).
Ethical Statement (<i>Etik Beyan</i>)	It is declared that scientific, ethical principles have been followed while carrying out and writing this study, and that all the sources used have been properly cited. (<i>Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.</i>)
Plagiarism Checks (<i>Benzerlik Taraması</i>)	Yes (Evet) – Ithenticate/Turnitin.
Conflicts of Interest (<i>Çıkar Çatışması</i>)	The author(s) has no conflict of interest to declare (<i>Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.</i>).
Complaints (<i>Etik Beyan Adresi</i>)	sufbd@gmail.com
Grant Support (<i>Finansman</i>)	The author(s) acknowledge that they received no external funding in support of this research. (<i>Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır.</i>).
Copyright & License (Telif Hakkı ve Lisans)	Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the CC BY-NC 4.0. (<i>Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.</i>).

ÖZET

Hayvansal ve bitkisel yağlarda baskın formda özellik gösteren trans yağ asitleri (TYA), cis yapılandırmasına karşın trans konfigürasyonundaki bir ya da birden çok çift bağları ihtiva eden yağ asitleri olarak tanımlanmaktadır. Diyetle yer alan trans yağ asitlerinin %82-90'ı endüstriyel olarak kısmi hidrojenasyon işlemleri sonucunda meydana gelirken, %2-8'i hayvansal kaynaklıdır. Tüm dünyada birçok gıda endüstrisinde vazgeçilmez ürün olarak tercih edilen hidrojene yağlar, margarin ve şortening işleme teknolojisinde yer alarak TYA alım literatüründe bulunmaktadır. TYA, metabolizmada doymuş yağ gibi davranmaktadır. Bu sayede LDL kolesterol düzeyini yükseltirken HDL kolesterol düzeyini ise düşürücü etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarla, TYA tüketimi ile kalp ve damar hastalıklarının oluşum riski arasında doğrudan bir ilişki olduğu ve pozitif bir korelasyon olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, TYA oluşum mekanizmaları, gıdalarda yer alma durumu ile ülkelerdeki tüketim alışkanlıkları, insan sağlığı üzerinde ne gibi değişiklikler gösterdiği ve Türkiye'deki trans yağ asitlerini azaltmak için alternatif yöntemler konusunda derlenen bilgilere yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Trans yağ; gıda güvenliği; yasal düzenleme.

ABSTRACT

Trans fatty acids (TFA), which appear in the dominant form in animal and vegetable oils, are defined as fatty acids containing one or more double bonds in the trans configuration as opposed to the cis configuration. While 82-90% of the trans fatty acids in the diet are produced industrially as a result of partial hydrogenation processes, 2-8% are from animal sources. Hydrogenated oils, which are preferred as indispensable products in many food industries all over the world, are included in the TFA purchasing literature by taking part in margarine and shortening processing technology. TFA acts like saturated fat in metabolism. In this way, it increases the LDL cholesterol level and lowers the HDL cholesterol level. Studies have shown that there is a direct relationship and a positive correlation between TFA consumption and the risk of cardiovascular diseases. In this study, information compiled about TFA formation mechanisms, their presence in foods and consumption habits in countries, what changes they have on human health, and alternative methods to reduce trans fatty acids in Turkey are included.

Keywords: Trans fat; food safety; regulation.

1. GİRİŞ

Tüm dünyada insanların sağlıklı olmaları, yaşamlarını ve fiziksel gelişimlerini sürdürebilmeleri için yeterli miktarda ve güvenli gıdayı alabilmeleri, yeterli ve dengeli beslenebilmeleri gerekir. Bu gereksinimin gıdalardan karşılanması açısından güvenli ve sağlıklı gıda üretimi ve tüketimi de zorunludur. Dünyada gıdaya ilişkin sorunlar gün geçtikçe artmaktadır. Bu sorunların başında gıda güvenliğinin sağlanamaması gelmektedir. Yaşamımızın temel maddesi olan gıdalar, çiftlikten çatala kadar geçen aşamalarda gıda güvenliğinin yeterince sağlanamaması nedeniyle zararlı hale gelerek sağlığımız için gizli bir tehlike oluşturabilmektedir. (TKB, 2004; Tayar, 1998). Gıda güvenliği; genel anlamda gıdanın üretiminden tüketimine kadar fiziksel, kimyasal, duyuşsal ve biyolojik niteliklerini koruyarak sağlıklı ve güvenilir bir şekilde tüketiciye sunulması ve bunun için alınan önlemler bütünü olarak ifade edilmektedir. Mevzuat, sağlığa zararsız ve kabul edilebilir bir düzeyde risk taşıyan gıdaları ‘güvenilir gıda’ olarak tanımlamaktadır (Topal, 2001; Anonim, 2010; Türker, 2016).

Yağlar, insan beslenmesi için gerekli olan en önemli organik maddelerden biridir. Bu organik maddeler sadece yüksek enerji kaynağı olamayıp aynı zamanda yağda çözünen vitaminleri bulundurmaları, proteinlerle birleşerek lipoproteinleri oluşturmaları ve metabolik aktivitelerde görev almaları bakımından da önemlidirler (Mol, 2008).

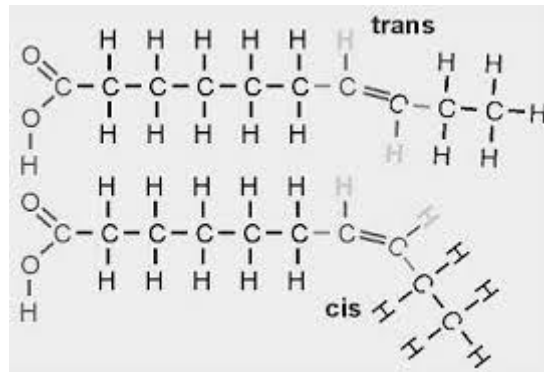
Trans yağ asitleri (TYA), belirli bir doymamış yağ asidi türüdür ve trans yapılandırmasında en az bir çift bağı olan yağ asitleri olarak tanımlanabilir. TYA alımının sağlığa zararlı etkileri nedeniyle özellikle işlenmiş gıdalarda trans yağ asitleri (TYA) miktarlarını azaltmak için dünya genelinde çeşitli yasal düzenlemeler yapılmaktadır. Trans yağ endüstriyel kökenli (endüstriyel-iTYA) veya doğal olarak oluşan geviş getiren hayvanların ürünlerinden gelen (ruminant-rTYA) olarak sınıflandırılabilir (Kuhnt ve ark., 2011). TYA’lerinin doymuş yağ asitlerinde olduğu gibi LDL kolesterol seviyesini arttırdığı, HDL kolesterol seviyesini ise düşürdüğü ve bu kapsamda çeşitli hastalıkların oluşumunu tetiklediği yapılan pek çok araştırmada bildirilmiştir (Mensink ve Katan, 1990).

Trans yağ asitleri, sağlık açısından önemli bir konudur çünkü tüketildiğinde sağlık üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilirler. Bu nedenle, trans yağ asitleriyle ilgili araştırmalar, tüketimlerinin azaltılması veya önlenmesi için politika oluşturmak, kamu sağlığı bilincini artırmak ve insanların daha sağlıklı seçimler yapmalarına yardımcı olmak için önemlidir. Ayrıca, trans yağların sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak ve bunların sağlık

politikaları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için de araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı özellikle kalp ve damar hastalıkları başta olmak üzere, başka hastalıklara sebep olarak görülen ve bazı gıdanın formülasyonunda yer alan trans yağ asitlerinin ne olduğu, oluşum prosesleri, insan sağlığı üzerinde ne gibi durumlara yol açtıkları ve olumsuz etkilerinin azaltılması için yapılması gereken düzenlemeler hakkında bilgi vermektir.

1.1. Trans Yağ Asitleri

Trans yağ asitleri (TYA), trans konfigürasyonda bir veya daha fazla izole edilmiş çift bağ içeren, konjuge lineoik asit (CLA) hariç doymamış yağ asitleri olarak tanımlanır. TYA için iki ana diyet kaynağı, bitkisel yağların (kısmen hidrojene bitkisel yağlar, PHVO) endüstriyel hidrojenasyonu yoluyla ve işkembede bakteriyel hidrojenasyonu içerir. Doğal olarak elde edilen TYA'nın (geviş getiren TYA, r-TYA) kaynakları süt, süt ürünleri ve etdir. Hidrojene olmayan yağlarla karşılaştırıldığında, PHVO içeren endüstriyel TYA (i-TYA) yarı katıdır, daha yüksek oksidatif stabiliteye ve daha uzun raf ömrüne sahiptir (Kuhnt ve ark., 2011).



Şekil 1. Cis ve trans yağ asidi zincirleri (Taşan ve Dağlıoğlu, 2005)

Küresel olarak PHVO, margarinler, derin yağda kızartılmış gıdalar, unlu mamuller ve hazır ürünler gibi işlenmiş gıda ürünlerinde ve şekerlemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aslında, endüstriyel olarak işlenmiş gıdalarda PHVO, başta elaidik asit (trans-9-okta-desenoik asit, t9-C18:1,t9) ve t10-C18:1 (t10) olmak üzere %50'ye kadar TYA içerebilir. Buna karşılık, ruminant yağları genellikle düşük miktarlarda TYA'ya (%1-8) sahiptir ve t11-C18:1 (vaksenik asit, t11) baskın transC18:1 izomeridir (Craig-Schmidt, 2006).

Bir dizi deneysel çalışma, i-TYA tüketimi ile koroner kalp hastalığı riski arasında, özellikle serumdaki lipoprotein profili üzerindeki olumsuz etki nedeniyle pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (Mensink ve ark., 2003). Aslında, yalnızca belirli sayıda çalışma, endüstriyel ve ruminant (i- ve r-TYA) olmak üzere iki kaynaktan kantitatif olarak eşit TYA

alımının sağlık yönlerini karşılamıştır. Bugüne kadar, orta düzeyde r-TYA tüketiminin (esas olarak t11) olumsuz fizyolojik etkilerle ilişkili olduğunu destekleyen kesin bir kanıt yoktur (Stender ve ark., 2008).

1.1.2. Trans Yağ Tüketimi ve Sebepleri

Yapısında margarin ya da hidrojenize bitkisel yağlar bulunan hazır gıdalar çeşitli toplumlarda fazlaca tüketilebilmektedir. Kısmi hidrojenize yağlar kek, bisküvi, kurabiye, mayonez, cips, milföy hamuru, pizza, gofret ve benzeri birçok ürünün üretiminde ve derin yağda kızartılmış fast-food tipi gıdaların hazırlanmasında kullanılmaktadır. Özellikle kısmi hidrojenasyon tekniği kullanılarak elde edilmiş yağları önemli miktarlarda içeren snack (tatlı, çerez vb.), fast-food ürünleri (cips, hamburger, pizza vb.) ve benzer diğer ürünler çocuklar ve gençler tarafından yüksek oranlarda tüketilmektedir (Enig ve ark., 1995). Bu nedenle endüstriyel kaynaklı trans yağ asidi alımı yüksek düzeylerde gerçekleşmektedir. Söz konusu bu gıdalardan endüstriyel kaynaklı trans yağ asidi alımının tamamen engellenmesi ve/veya belirli düzeyler altında tutulması önem arz etmektedir. Bu amacın sağlanabilmesi ancak öncelikle tüketilen gıdalardaki trans yağ asidi düzeylerinin belirlenmesi ile mümkün olabilmektedir (Zock ve Katan, 1997).

Sağlıksız beslenme alışkanlıkları yüksek miktarda rafine edilmiş karbonhidrat, sodyum, doymuş yağ ve kalorisi yüksek gıdaların tüketimini ifade etmektedir. Gıda tüketimi kompleks bir davranıştır ve kişiler sağlıklı beslenmenin önünde yer alan çeşitli engellerle karşılaşabilmektedirler. Günümüzde koşturmacalı yaşam tarzının hâkim olması kişilerin daha az uyumalarına, psikososyal stresi daha yoğun yaşamalarına dolayısıyla gün içerisinde beslenmek için ayırdıkları süreyi kısaltmak gibi birtakım sorunları da beraberinde getirmiştir. Değişen yaşam koşullarının da etkisiyle, kişiler gün içerisinde daha kısa sürede hazırlanabilen düşük maliyetli paket gıdalara ya da hızlı hazır besinlere doğru kaymışlardır. Bu tür işlenmiş gıdaların besleyici değeri düşük olup yüksek düzeyde rafine edilmiş karbonhidrat, sodyum, şeker, doymuş yağ ve yüksek miktarda kalori içermektedir. Bu yaşanan durum aslında beslenme geçişi sürecini derinden yaşadığımızı göstermektedir (Chee ve ark., 2019; Poelman ve ark., 2018)

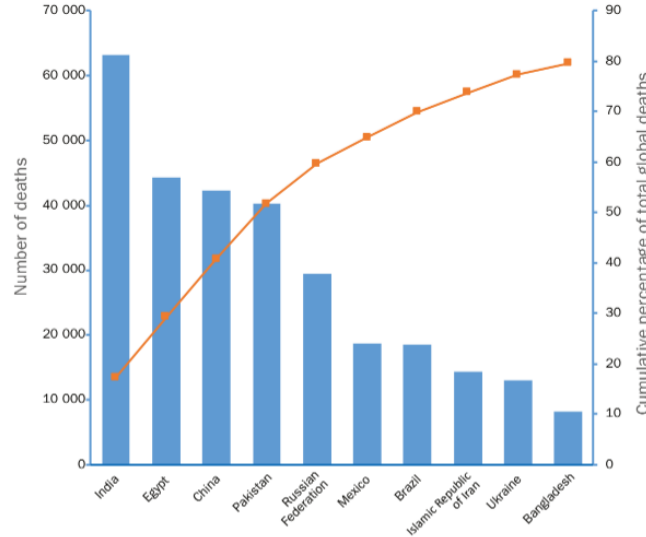
Orta gelirli ülkelerde ölümlere neden olan beslenmeyle ilişkili önde gelen risk faktörlerini yüksek kan basıncı, aşırı şişmanlık ve obezite, yüksek kan glukozu, yüksek kolesterol ile düşük meyve ve sebze tüketimi olarak belirtmemiz mümkündür (WHO, 2009).

Şanlıer ve ark., yaşamın her döneminde görülebilecek sağlıksız riskli davranışların ve alışkanlıkların değiştirilmesinde sağlıklı beslenmeyle ilgili eğitimlerin ve becerilerin kazandırılması için pratik uygulamaların etkili ve sürekli olarak verilmesi gerektiğini belirtmektedir (Şanlıer ve ark., 2009).

1.1.3. Trans Yağ Tüketiminin Sağlığa Etkileri

Giderek büyüyen bir epidemiyolojik ve biyokimyasal düşük tüketim seviyelerinde bile, TYA'ların insan sağlığı üzerinde zararlı etkileri vardır. TYA'ların tüketimine bağlı olarak küresel çapta, her yıl yaklaşık beş yüz bin insan koroner kalp rahatsızlığından ölmektedir ve bu da halk sağlığı uzmanları için ciddi bir endişe konusu oluşturmaktadır (Clarke ve Lewington, 2006). TYA'ların insan sağlığına bilinen bir faydası olmamakla birlikte birçok hastalığa neden olduğu bilinmektedir. TYA tüketim miktarının aşılması sonucu insan sağlığına olumsuz etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum, özellikle kardiyovasküler hastalıklar, yüksek tansiyon, kanser, obezite, diyabet ve kısırlık için ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır (Willett ve Ascherio, 1994).

TYA tüketiminin halk sağlığına olumsuz tesir ettiğine dair bulgular, kardiyovasküler hastalıkların özellikle temel ölüm sebebi olarak yer alması ve ortaya çıkan tedavi edici gelişmelere rağmen oranın yükselen grafiklerde seyretmesi sebebiyle kamuoyunda güçlü bir ilgi uyandırmıştır (Mozaffarian ve ark., 2009). TYA'nın ortadan kaldırılması dünya çapında giderek daha fazla öncelik haline gelmektedir. Sivil toplum kuruluşları birçok ülkede hükümetlerin zorunlu TYA limitlerinin belirlenmesini hem savunup hem desteklemektedir. TYA'nın sağlığa zararlarının kapsamlı ve tartışılmaz kanıtları ve bu önemli konuya küresel olarak artan ilgiyle birlikte, gıda tedarikinde TYA, önemli bir konu haline gelmektedir. Gıda endüstrisi ayrıca ürünlerinde endüstriyel olarak üretilen TYA'nın daha sağlıklı sıvı ve katı yağlarla değiştirilmesine giderek daha açık hale gelmektedir. Dünya çapındaki en büyük 12 uluslararası gıda ve alkolsüz içecek şirketini temsil eden bir dernek olan Uluslararası Yiyecek ve İçecek Birliği (IFBA), ürünlerinde endüstriyel olarak üretilen TYA miktarının dünya çapında 100 gram ürün başına 1 gramın altına düştüğünü bildirmiştir (IFBA, 2018).



Şekil 2. 25 yaş ve üzeri yetişkinlerde, düşük ve orta gelirli ülkelerde TYA alımına (enerjinin $>0,5$ 'i) bağlı milyon nüfus başına koroner kalp hastalığından tahmini yıllık ölüm sayısı (Wang ve ark., 2016)

1.2. Trans Yağ İle İlgili Dünyadaki Güncel Yasal Düzenlemeler

1.2.1. Trans Yağ Miktarının Düşürülmesi ve Kazanımlar

Gıdaların trans yağ içerikleri, trans yağ kaynakları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Dünya genelinde gıdaların trans yağ içeriklerinin ve analiz metotlarının standartlaştırılması, trans yağ içeriğinin düşürülmesi ya da yasaklanması konularında hükümetler arasında sistematik bir işbirliği çabası son zamanlarda artmaktadır. Gıdalardan endüstriyel olarak üretilen trans yağın ortadan kaldırılmasının sağlık açısından önemli yararları vardır. 2004 yılında tüm gıda ürünlerinde endüstriyel olarak üretilen trans yağ kısıtlayan ilk ülke olan Danimarka'da, kardiyovasküler hastalık ölüm oranları, kısıtlama uygulamayan benzer ülkelere göre % 10,4 oranında azalmıştır (Restrepo ve Rieger, 2016).

Arjantin'de, gıdalardan endüstriyel olarak üretilen trans yağın neredeyse elimine edilmesinin, koroner kalp hastalığı olaylarında yıllık % 1,3-6,3'lük bir azalma ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (Rubinstein ve ark., 2015). Amerika'nın New York Eyaleti'nde endüstriyel olarak üretilen trans yağ kısıtlamaları olan bölgelerde yaşayan insanlar, 2007 ile 2013 yılları arasında kalp krizi nedeniyle hastaneye başvuru sayısında, kısıtlama olmayan bölgelerdeki insanlara göre % 7-8 azalma olduğu raporlanmıştır (Brandt ve ark., 2017).

1.2.2. Dünya Sağlık Örgütü Trans Yağ Sıfırlama Politikası

Trans yağların her yıl küresel olarak koroner kalp hastalığından 540.000'den fazla kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir (Wang ve ark., 2016). Literatür verileri incelendiğinde, yemeklik yağ tüketimine bağlı olarak trans yağ tüketim seviyesinin 1993'ten

(toplam yağın % 8-14,5'i) 2013'e (toplam yağın \leq % 3,3'ü) önemli ölçüde düştüğü rapor edilmiştir (Wu ve ark., 2017). Dünya Sağlık Örgütü 2023 yılına kadar küresel gıda tedarikinde endüstriyel olarak üretilen trans yağların hızlı, eksiksiz ve sürekli olarak ortadan kaldırılması hedefini belirlemiştir (WHO, 2019b). Bu hedef kapsamında trans yağ içeriğinin sıfırlanması için 2023'e kadar trans yağsız gıda (REPLACE-Trans Fat-Free by 2023) sloganını benimsemiştir.

Her kuralın baş harfinden oluşan REPLACE (Review, Promote, Legislate, Assess, Create, Enforce) genel olarak 6 kuraldan oluşmaktadır. Bu kurallar şöyle ifade edilebilir:

- Endüstriyel olarak üretilen TFA'nın beslenme kaynakları ve gerekli politika değişikliği için ortam,
- Endüstriyel olarak üretilen TFA'nın daha sağlıklı sıvı ve katı yağlar ile değiştirilmesi,
- Endüstriyel olarak üretilen TFA'yı ortadan kaldırmak için düzenleyici eylemleri yürürlüğe koymak,
- Gıda tedarikindeki TFA içeriğini ve popülasyondaki TFA tüketimindeki değişiklikleri izlemek,
- Politika yapıcılar, üreticiler, tedarikçiler ve halk arasında TFA'nın sağlık üzerindeki olumsuz etkisi konusunda farkındalık,
- Politika ve düzenlemelere uyum.

Özetle, hükümetlerin trans yağ kaynakları ile ilgili politikalar geliştirerek yasal düzenlemeler yapılması, trans yağlar yerine daha sağlıklı katı-sıvı yağların kullanımının teşvik edilmesi, nüfusun trans yağ tüketim oranlarının detaylı incelenmesi, üretici-tüketiciler arasında trans yağın olumsuz etkileri konusunda farkındalık oluşturulması, yasal düzenlemelere uyumun sağlanması ve denetim konularını içermektedir (Ghebreyesus ve Frieden, 2018).

BM REPLACE raporuna göre DSÖ'ye üye 53 devletin kabul ettiği veya yürürlükte olan zorunlu TYA limitleri vardır. Bu cesaret verici olmakla birlikte, bölge ve ülke gelir düzeyine göre politika kapsamındaki önemli eşitsizlikleri de vurgulamaktadır. Bugüne kadarki politika eylemlerinin çoğu yüksek gelirli ülkelerde ve DSÖ'nün Amerika ve Avrupa Bölgelerinde gerçekleştirilmiştir. Bu amaca hizmet eden hiçbir düşük gelirli ülke bulunmamaktadır. Yalnızca üç düşük-orta gelirli ülke (Hindistan, Kırgızistan ve Özbekistan; bu ülkelerin toplam

nüfusunun %45'i) zorunlu TYA limitlerini benimsemiştir. Zorunlu TYA limitleri 12 üst-orta gelirli ülke (Ermenistan, Belarus, Bulgaristan, Kolombiya, Ekvador, İran (İslam Cumhuriyeti), Kazakistan, Peru, Romanya, Rusya Federasyonu, Güney Afrika ve Tayland; Nüfusa göre %19) ve 37 yüksek gelirli ülke (Arjantin, Avusturya, Bahreyn, Belçika, Kanada, Şili, Hırvatistan, Kıbrıs, Çekya, Danimarka, Estonya, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, Macaristan, İzlanda, İrlanda, İtalya, Letonya, Litvanya, Lüksemburg, Malta, Hollanda, Norveç, Polonya, Portekiz, Suudi Arabistan Arabistan, Singapur, Slovakya, Slovenya, İspanya, İsveç, İsviçre, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve Uruguay; Nüfusa göre %81) zorunlu TYA limitlerini benimsemiştir.

DSÖ ayrıca ülkeler tarafından TYA'nın kullanımına ilişkin aşağıdaki önlemlerin alınmasını tavsiye etmektedir:

- TYA'nın ortadan kaldırılmasına yönelik küresel bir hareket benimsenmesi.
- Zorunlu TYA limitlerinin geliştirilmesi ve uygulanması.
- TYA eliminasyonuna ilişkin deneyimleri ve en iyi uygulamaların paylaşılması ve dikkate alınması.
- Eylemleri geliştirmek için bölgesel veya ülkeler arası ağlar kurulması.
- Endüstriyel olarak ortadan kaldırmaya yönelik desteğin yenilenmesi ve kararlılığın güçlendirilmesi.

Endüstriyel olarak üretilen TYA'nın ortadan kaldırılması, gıda ve yenilebilir sıvı ve katı yağ üreticilerinin katılımını gerektirir. 2018 yılında DSÖ ve Chatham House, bu diyalogu ilerletmek ve endüstri taahhütlerine ilişkin beklentileri belirlemek amacıyla çok sayıda büyük çok uluslu gıda şirketi ve yenilebilir sıvı ve katı yağ üreticileriyle bir toplantı düzenledi. Toplantıda DSÖ, büyük çokuluslu gıda üreticilerinin TYA'nın ortadan kaldırılmasına yönelik taahhütlerine ilişkin beklentilerini özetledi. DSÖ'nün beklentileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. TYA'nın ortadan kaldırılmasına ilişkin endüstri taahhütlerine ilişkin DSÖ'nün beklentileri (WHO, 2018).

1	Endüstriyel olarak üretilen TYA'yı ortadan kaldırmak için gıdaların yeniden formüle edilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • 2018 yılı sonuna kadar (IFBA tarafından) ulaşılmaması planlanan TYA eliminasyon hedefinin, tüm gıda kategorileri için (toplam sıvı veya katı yağın 100 gramı başına <2 g) WHO tavsiyesi ile uyumlu olmasını sağlanmalı; buna artmama hedefi de dahildir. • 2023 yılına kadar küresel ürün gruplarında TYA'nın
---	--	---

		ortadan kaldırılması uygulanmalıdır. Araştırmalar, farklı ülkelerdeki aynı ürünün büyük ölçüde farklı TYA düzeylerine sahip olabileceğini göstermiştir. Şirket politikası, dünyanın hiçbir yerinde gıda ürünlerinde TYA (PHO dahil) kullanılmaması olmalıdır.
2	Küçük destekli ve orta ölçekli işletmeler	<ul style="list-style-type: none"> • Yöntemler ve teknolojik yeniliklerden oluşan bir havuz oluşturarak küçük ve orta ölçekli işletmeler/şirketlerle bilgi paylaşımında bulunulmalı ve gerektiğinde teknik destek sağlanmalıdır. • Daha az kaynağa sahip şirketlerin, doymamış yağ içeriği daha yüksek olan alternatifleri başarılı bir şekilde bulan sektör ortaklarıyla aynı etkiyi elde etmelerine yardımcı olunmalıdır.
3	TYA içeriğini etiketleme	<ul style="list-style-type: none"> • 2020 yılına kadar önceden paketlenmiş gıdalara TYA etiketlemesinin uygulanması (özel kararlaştırılacak zaman çizelgesi)
4	DYA (Doymuş Yağ Asitleri) içeriği düşük tedarik değiştirme alternatifleri	<ul style="list-style-type: none"> • Endüstriyel olarak üretilen TYA'nın ortadan kaldırılmasının uygulanmasını desteklemek için sıvı ve katı yağ üreticileri tarafından DYA içeriği düşük ikame alternatiflerinin tedarikini kolaylaştırmak
5	Taahhütlerin değerlendirilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • Verilen taahhütler kapsamındaki ilerlemeyi ve başarıları izlemek için periyodik bağımsız değerlendirmenin uygulanmasını desteklemek

1.2.3. Türkiye'de Trans Yağ Tüketim Durumu ve Azaltılmasına Yönelik Tedbirler

Tekli doymamış trans yağ asitlerinin serum toplam kolesterol üzerindeki etkileri 1960'lı yılların başından beri araştırılmaktadır ve insanlarda yapılan birçok çalışmada hidrojenize bitkisel yağın KVH riskini yükselttiği bulunmuştur. Trans yağ asitleri birçok mekanizma sonrasında KVH riskini yükseltebilmektedir. Birinci olarak, trans yağ asitleri LDL-K düzeylerini yükseltmekte ve HDL-K düzeylerini düşürmektedir. Böylece toplam kolesterol / HDL-K oranı yükseltmektedir. İkinci olarak, trans yağ asitleri Lp(a) düzeyini ve TG düzeylerini yükseltmektedir. Koroner kalp hastalığı oluşum riskini artıran diğer bir mekanizma ise trans yağ asitlerinin elzem yağ asidi metabolizmasını ve prostoglandin dengesini ters yönde etkilemesi ve trombogenezisi kolaylaştırabilmesidir. Son olarak insanlarda yapılan araştırmalar yüksek trans yağ asidi alımının insülin direncini ilerletebileceğini bildirmektedir (Hu ve ark., 2001).

Türkiye 83 milyonluk nüfusuyla Avrupa'nın en kalabalık ikinci ülkesidir. Kronik kalp rahatsızlıkları, diğer hastalık gruplarından meydana gelen erken ölüm nedenlerinin üçte

birinden fazlasına neden olmuştur (WHO, 2018). Türkiye ayrıca 45-74 yaş grubunda Avrupa Ülkeleri arasında, en yüksek KVH mortalitesine sahiptir. Türkiye nüfusu diğer gelişmekte olan topluluklardaki gibi nispeten genç bir nüfusa sahipken kalp damar hastalıklarından ölüm oranı daha yaşlı nüfusa sahip gelişmiş topluluklardaki kadar yüksektir. Bu da hem bugün hem de gelecek için kaygı verici bir işarettir (Onat vd., 2017). Türkiye'de trans yağın etken olduğu ölüm vakaları ile ilgili veriler sınırlıdır. 2010 yılında, yaklaşık 4000 ölümün yüksek trans yağ alımına atfedilebileceği tahmin edilmiştir ve ortalama trans yağ alımı toplam enerji alımının % 1'i kadardır (Wang ve ark., 2016).

TYA'ların satın alınması ve tüketilmesiyle bağlantılı birkaç seçenek bulunmaktadır. Sanayi ve tedarikte teknolojik beceri yetersizliği ve birbirinden farklı özellikteki ekonomik farklılıklar hem üretimi hem de tüketimi etkileyen seçenekler arasındadır. Tüketici açısından görünüm, halkın bilinç ve bilgi eksikliği, kültürel ve ekonomik faktörler ve kolay erişim TYA bulunduran besinler TYA tüketimini etkileyen başlıca faktörlerdir. Düşük sosyoekonomik durum dolayısıyla daha ekonomik özellikteki kısmen hidrojene bitkisel yağlar içeren bazı gıdaların, fiyat bilincine sahip tüketiciler tarafından tercih edildiği saptanmıştır (Downs ve ark., 2013). TYA'ların alımının düşürülmesi ya da tamamen bırakılması, bireylerin sağlık durumlarını pozitif yönde etkileyecektir. TYA alımının risk faktörlerini artırdığına dair net kanıtlar vardır. Kardiyovasküler hastalıkların, diyabet ve metabolik sendromun bileşenlerinin insidansı ve mortalitesini yükselttiğine dair çalışmalar mevcuttur (Monge-Rojas ve ark., 2017).

Zeytin ve kabuklu yemişlerin tekli doymamış yağları sağlık için faydalıdır. Ancak, ayçiçeği yağı gibi bitkisel yağların kızartmalarda kullanılmasıyla oluşan transyağlar, kısmi hidrojenize bitkisel yağlar olup, son derecede zararlıdır ve kalp damar hastalıkları riskini arttırmırlar. Zeytinyağının çok uzun sürmemek şartıyla kızartmalarda kullanılması trans-yağları oluşturmadığından kızartmalarda, ayçiçeği yağ yerine zeytinyağı tercih edilmelidir. En doğrusu ise kızartmalardan kaçınılmasıdır. Ayrıca, nitrik oksit konsantrasyonlarını arttırarak arterlerin dilate olmasına yardımcı olarak kan basıncını azaltabilen polifenoller zeytinyağında bolca vardır. Ayçiçek yağında ise polifenoller bulunmamaktadır (Psaltopoulou ve ark., 2004).

Ülkemizde 2007 yılından bu yana birçok üretici firma gönüllü olarak trans yağ konusunda etiket bilgilerinde düzenlemeye gitmekle birlikte ürünün toplam yağındaki trans yağ asidi oranını %1'in altına indirdiklerini de "trans yoktur" ibaresiyle etiketlerinde beyan etmektedirler. Ülkemizdeki büyük margarin üreticilerinin dünyada en gelişmiş modifikasyon tekniklerini uygulamaları bu olumlu tabloyu ortaya çıkardığı belirtilmektedir. Diğer taraftan,

WHO bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolü aksiyon planı (2013-2020) kapsamında üye ülkelere endüstriyel üretim ile oluşan trans yağ asitleri yerine doymamış yağ asidi oranı yüksek yağların kullanılması için gerekli tedbirlerin hayata geçirilmesi çağrısında bulunmaktadır. Uluslararası Gıda ve İçecek İttifakı (IFBA) üyeleri, tüketicilerin dengeli beslenmesine ve sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemelerine yardımcı olmak amacıyla, ürünlerinde bulunan trans yağ asitleri miktarını aşamalı olarak azaltma taahhüdünde bulunmaktadır (Anonim, 2016).

TYA'lara düzenleyici sınırlar koymak, halk sağlığı için hükümet düzeyindeki mevcut müdahalelerden biridir (Downs ve ark., 2013). TYA'lar birçok insanda doğal olarak düşük seviyelerde bulunmasına rağmen et ve/veya süt ürünleri de dahil gıda maddelerinde, suni TYA'ların seviyesi zorunlu limitler TYA'ların tüketimi için önerilen limit toplam diyet enerjisi %1-2'den az olacak şekilde düşürülebilir (Hendry ve ark., 2015).

Alınması gereken önlemler, sırayla gıdalardaki TYA'lara zorunlu maksimum üst limitlerin uygulanmasına dayanmaktadır. Bu tür düzenlemeler yani, bitmiş üründe maksimum üst limitler ve/veya suni TYA kullanımının yasaklanması TYA'larla ilişkili sağlık riskini verimli bir şekilde azaltmak için uygulanması gereken koşullardır. Bu seçenek nüfus düzeyinde halk sağlığını temel almaktadır (Ari ve ark., 2021).

2. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, Türkiye'de gıda sektörünün durumu incelendiğinde yüksek trans yağ seviyeleri beklenmektedir ve gıdalarda bulunan trans yağ için kapsamlı bir izleme sistemi bulunmamaktadır. Türkiye'de trans yağ etiketlemesiyle ilgili olarak her ikisi de 31 Aralık 2019'da yürürlüğe girmiş olan iki güncel yasal düzenleme bulunmaktadır. Bunlardan biri, tüm katı yağlar, margarinler, doymuş yağlar, bitkisel yağlar ve gıdalar için bir ürünün etiketinde, içeriğindeki trans yağ miktarının yağ oranının 100 gram yağda 2 gramı aşması halinde beyan edilmesini zorunludur. Trans yağ içermez ifadesinin kullanılabilmesi için de gıdadaki trans yağ içeriğinin % 1'in altında olması gerekir. Türkiye'de yemeklik sıvı ve katı yağ pazarının % 90'ını kapsayan Margarin Sanayicileri Derneği ürünlerinde trans yağı azaltmak için gönüllü bir taahhütte bulunmuştur (WHO, 2019a).

Dünya sağlık örgütünün Türkiye'deki trans yağ eliminasyonunu başarmak için fırsatlar ve önceliklerini sunduğu raporunda trans ile ilgili yasal düzenlemelerin takibi, geliştirilmesi, toplumda sağlıklı gıda beklentisi oluşturulması, trans yağ içeren yağlar yerine çoklu doymamış (tercih edilen) veya tekli doymamış yağ asitleri içeren daha sağlıklı katı ve sıvı

yağların üretimi, halkın trans yağ içeren gıdalar ile temas ettiği sokak satıcılarının sattığı ya da marketlerdeki ürünlerin takibi, üreticiler ile diyalog alanının güçlendirilmesi vurgulanmaktadır. Dünyadaki birçok ülkenin yasal düzenlemeler ile azaltmaya çalıştığı trans yağ miktarının ülkemizde de Dünya Sağlık Örgütünün belirlemiş olduğu REPLACE yol haritasına uyumlu olarak azaltılması, takip edilmesi ve üretici/tüketicide farkındalık oluşturulması gerekmektedir.

Trans yağlar, sağlık üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahip olan ve tüketildiğinde kalp hastalıkları, obezite, diyabet ve diğer kronik hastalıkların riskini artıran bir tür yağdır. Bu nedenle, trans yağlarla ilgili yapılan araştırmaların önemi oldukça büyüktür. Trans yağların sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin anlaşılması, beslenme politikalarının geliştirilmesi ve düzenlemelerin yapılması için önemlidir. Bu tür araştırmalar, trans yağların kullanımını sınırlamak veya yasaklamak gibi önlemlerin alınmasına katkıda bulunabilir. Trans yağların sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin halka daha iyi anlatılması ve farkındalığın artırılması, tüketicilerin trans yağ içeren gıdalardan kaçınmalarını teşvik edebilir. Bu da daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca trans yağların sağlık risklerinin anlaşılması, gıda endüstrisinin trans yağ kullanımını azaltması veya alternatifler aramasını teşvik edebilir. Bu da gıda ürünlerinin daha sağlıklı hale getirilmesine ve toplumun genel sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

Trans yağ asitleri ile ilgili araştırmaların kısıtlı olduğu görülmektedir. Trans yağ asitlerinin uzun vadeli etkilerini daha iyi anlamak için uzun vadeli izleme çalışmaları yapılabilir. Ayrıca farklı coğrafi bölgelerde veya etnik gruplarda trans yağ asitleri tüketimi ile sağlık sonuçları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için çeşitli popülasyonlarda çalışmalar yapılabilir. Aynı zamanda daha hassas ve güvenilir yöntemlerin kullanılmasıyla trans yağ asitlerinin etkileri daha ayrıntılı bir şekilde incelenebilir.

KAYNAKLAR






- Anonim, (2010). Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu. Kanun No. 5996. (Erişim tarihi Mayıs 2023).
- Anonim, (2016). Avrupa Birliği'nde trans yağlar için limit belirlenmesi çağrısı. www.gidahatti.com (Erişim tarihi Şubat 2023).
- Ari, H.O., İşlek, E., Özatkan, Y., Bilir, M.K., Demirkesen Mert, İ., Özcan Çetin, E.H., Yildirim, H.H (2021). Reducing the consumption of trans-fats and their negative impacts on health in Turkey: EVIPNet Europe: evidence brief for policy, Number 7. *World Health Organization. Regional Office for Europe*.
- Brandt, E.J., Myerson, R., Perrailon, M.C., Polonsky, T.S (2017). Hospital admissions for myocardial infarction and stroke before and after the trans-fatty acid restrictions in New York, *JAMA cardiology*, 2(6), 627-634.
- Chee VA, Teran E, Hernandez I, Wright L, Izurieta R, Reina-Ortiz M, Folres M, Bejarano S, Dao LU, Baldwin J, Martinez-Tyson D (2019). 'Desculturización,' urbanization, and nutrition transition among urban Kichwas Indigenous communities residing in the Andes highlands of Ecuador. *Public Health*, 176:21-8.
- Clarke, R & Lewington, S (2006). Trans fatty acids and coronary heart disease, *BMJ*, 333 (7561), 214.
- Craig-Schmidt, M.C (2006). World-wide consumption of trans fatty acids, *Atheroscler Suppl*, 7(2), 1-4.
- Downs, S.M., Thow, A.M., Leeder, S.R (2013). The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence, *Bulletin of the World Health Organization*, 91, 262-269h.
- Enig, MG., Pallansch, L.A., Sampugna, J., Keeney, M (1995). Fatty acid composition of the fat in selected food items with emphasis on trans components. *Journal American Oil Chemists' Society*, 60, 1781-1795.
- Ghebreyesus, T.A & Frieden, T.R (2018). REPLACE: a roadmap to make the world trans fat free by 2023, *The Lancet*, 391(10134), 1978-1980.
- Hendry, V.L., Almiron-Roig, E., Monsivais, P., Jebb, S.A., Benjamin Neelon, S.E., Griffin, S.J., Ogilvie, D.B (2015). Impact of regulatory interventions to reduce intake of artificial trans-fatty acids: a systematic review, *American journal of public health*, 105(3), e32-e42.
- Hu, F. B., Manson, J. E. ve Willett, W. C (2001). Types of dietary fat and risk of coronary heart diseases: A critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(1), 5-19.
- IFBA (2018). (International Food and Beverage Alliance). Statement by the International Food and Beverage Alliance (IFBA), in support of The World Health Organization's call for the elimination of industrially produced trans-fatty acids from the global food supply by 2023. Geneva: IFBA. (https://ifballiance.org/uploads/press/pdf/iTYA_IFBA_Statement_11.05.18.pdf; accessed 30 March 2019).
- Kuhnt, K., Baehr, M., Rohrer, C., Jahreis, G (2011). Trans fatty acid isomers and the trans-9/trans-11 index in fat containing foods, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 113(10), 1281-1292.
- Mensink, R.P., Katan, M.B (1990). Effect of Dietary Trans Fatty Acids on High Density and Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Healthy Subjects. *New England Journal of Medicine*, 323(7), 439-445. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008163230703>.
- Mensink, R.P., Zock, P.L., Kester, A.D., Katan, M.B (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials, *Am J Clin Nutr*, 77(5), 1146-55.

- Mol, S (2008). Consumption of fish oil and its effects on human health. *Journal of Fisheries Sciences. Com*, 2(4): 601-607.
- Monge-Rojas, R., Colón-Ramos, U., Jacoby, E., Alfaro, T., do Carmo, M.d.G.T., Villalpando, S., Bernal, C (2017). Progress towards elimination of trans-fatty acids in foods commonly consumed in four Latin American cities, *Public Health Nutrition*, 20(13), 2440-2449.
- Mozaffarian, D., Aro, A., Willett, W.C (2009). Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence, *Eur J Clin Nutr*, 63(2), S5-21.
- Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoglu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A., (2017). Tekharf 2017 – Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük [Leading the Approach of the Medical World to Chronic Diseases], *Logos Yayıncılık*, İstanbul.
- Poelman MP, Dijkstra SC, Sponselee H, Kamphuis CBM, Battjes-Fries MCE, Gillebaart M, Seidell JC (2018). Towards the measurement of food literacy with respect to healthy eating: the development and validation of the self perceived food literacy scale among an adult sample in the Netherlands. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 15(1):54.
- Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulos A (2004). Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*; 80,1012-1018.
- Restrepo, B.J., Rieger, M (2016). Denmark's policy on artificial trans fat and cardiovascular disease, *American Journal of Preventive Medicine*, 50(1), 69-76.
- Rubinstein, A., Elorriaga, N., Garay, O.U., Poggio, R., Caporale, J., Matta, M.G., Augustovski, F., Pichon-Riviere, A., Mozaffarian, D (2015). Eliminating artificial trans fatty acids in Argentina: estimated effects on the burden of coronary heart disease and costs, *Bulletin of the World Health Organization*, 93, 614-622.
- Stender, S., Astrup, A., Dyerberg, J (2008). Ruminant and industrially produced trans fatty acids: health aspects, *Food Nutr Res*, 52.
- Şanlıer N, Konaklıoğlu E, Güçer E., (2009). Gençlerin beslenme bilgi, alışkanlık ve davranışları ile beden kütle indeksleri arasındaki ilişki. Gazi Üniversitesi, *Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 29(2):333-52.
- Taşan, M & Dağlıoğlu, O (2005). Trans Yağ Asitlerinin Yapısı, Oluşumu ve Gıdalarla Alınması. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2(1), 79-88.
- Tayar M (1998). Gıda endüstrisinde kalite güvenliği, HACCP ve ISO, TSK'leri 1. Gıda Kontrol Sempozyumu, 26-27 Mayıs 1998, Gemlik, Bursa.
- TKB (2004). Gıda Güvenliği Komisyon Çalışması. Tarım Şurası, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Ankara.
- Topal, Ş (2001). Gıda Endüstrisinde Risk Yönetimi Sistemi: HACCP. Taç Ofset, İstanbul.
- Türker, S (2016). Helal ve Sağlıklı Gıda. 2023-2071 Vizyonu ile Tarım Kongresi. Bildiri Kitabı II. Cilt s. 326- 345. Semih Ofset Kızılcıhamam, Ankara.
- Wang, Q., Afshin, A., Yakoob, M.Y., Singh, G.M., Rehm, C.D., Khatibzadeh, S., Micha, R., Shi, P., Mozaffarian, D., Nutrition, G.B.o.D., Group, C.D.E (2016). Impact of nonoptimal intakes of saturated, polyunsaturated, and trans fat on global burdens of coronary heart disease, *Journal of the American Heart Association*, 5(1), e002891.
- WHO (2018). Better food and nutrition in Europe: a progress report monitoring policy implementation in the WHO European Region. *World Health Organization. Regional Office for Europe*.
- WHO (2009). Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks, 1. Baskı: 9-18.
- WHO (2019a). Healthy diet. *World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean*.

- WHO (2019b). REPLACE trans fat: an action package to eliminate industrially produced trans-fatty acids: module 2: promote: how-to guide for determining the best replacement oils and interventions to promote their use. *World Health Organization*. 9240013091.
- Willett, W.C & Ascherio, A (1994). Trans fatty acids: are the effects only marginal?, *Am J Public Health*, 84(5), 722-4.
- Wu, F., Wang, J., Zhao, Q., Jiang, N., Lin, X., Xie, Z., Li, J., Zhang, Q (2017). Detection of trans-fatty acids by high performance liquid chromatography coupled with in-tube solid-phase microextraction using hydrophobic polymeric monolith, *Journal of Chromatography B*, 1040, 214-221.
- Zock, P.L. & Katan, M.B., (1997). Butter, margarine and serum lipoproteins. *Atherosclerosis*, 131,7-16.

Research Article / Araştırma Makalesi

Are serum calcium and vitamin D levels effective in osteoporosis? Serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri osteoporozda etkili midir?

Mustafa Cihan Baysal¹, Murat Alan^{1*}, Yasemin Alan², Mücahit Furkan Balcı¹, Emrah Töz¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Tepecik Education and Research Hospital, Izmir, Turkey

² Izmir Metropolitan Municipality Eşrefpaşa Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Izmir, Turkey.

* Corresponding author: muratalan@hotmail.com

Article Information / Makale Bilgisi

Citation / Atıf: Baysal, MC., Alan, M., Alan, Y., Balcı, MF., Töz, E 2024. Serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri osteoporozda etkili midir?. *Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7, 18-30. / Baysal, MC., Alan, M., Alan, Y., Balcı, MF., Töz, E 2024. Are serum calcium and vitamin D levels effective in osteoporosis?. *Sırnak University Journal Of Science*, 7, 18-30.

Date of Submission (<i>Geliş Tarihi</i>)	13. 03. 2024
Date of Acceptance (<i>Kabul Tarihi</i>)	03. 10. 2024
Date of Publication (<i>Yayın Tarihi</i>)	23. 12. 2024
Article Type (<i>Makale Türü</i>)	Research Article (<i>Araştırma Makalesi</i>)
Peer-Review (<i>Değerlendirme</i>)	Double anonymized – At Least Two External (<i>Çift Taraflı Körleme / En az İki Dış Hakem</i>).
Ethical Statement (<i>Etik Beyan</i>)	It is declared that scientific, ethical principles have been followed while carrying out and writing this study, and that all the sources used have been properly cited. (<i>Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.</i>)
Plagiarism Checks (<i>Benzerlik Taraması</i>)	Yes (Evet) – Ithenticate/Turnitin.
Conflicts of Interest (<i>Çıkar Çatışması</i>)	The author(s) has no conflict of interest to declare (<i>Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.</i>)
Complaints (<i>Etik Beyan Adresi</i>)	sufbd@gmail.com
Grant Support (<i>Finansman</i>)	The author(s) acknowledge that they received no external funding in support of this research. (<i>Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır.</i>)
Copyright & License (Telif Hakkı ve Lisans)	Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the CC BY-NC 4.0. (<i>Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.</i>)

ABSTRACT

The reason by we work to compare serum calcium and vitamin D levels of osteoporotic and non-osteoporotic patients. The study included a total of 181 non-osteoporotic individuals and 94 osteoporotic patients over 50 years of age, post-menopausal, who referred to the gynecological clinic at our hospital and diagnosed with osteoporosis following a Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) after their serum calcium and vitamin D levels were checked by laboratory analyses. Both groups were comprised of patients who did not receive any medication due to a chronic disease or osteoporosis. Descriptive statistics and graphs, as well as statistical analysis (Chi-Square Test, Independent Samples T-Test, One-Way ANOVA Test and Pearson's Correlation) were used in the study. These analyses were calculated at a 95% confidence level. SPSS 19.0 (Statistical Package for the Social Science) was used for analysis and calculation of descriptive statistics. Both groups were compared individually in terms of age, body mass index (BMI), gravida, parity, abortion, curettage, age of menarche, age of menopause, duration of menopause, smoking and alcohol consumption, total lumbar T score, femoral neck T score, serum calcium and vitamin D. Demographic data and clinical features were statistically similar in both groups; however, total lumbar T score and femoral neck T score were significantly lower in the osteoporotic group. There was no significant association between age and osteoporosis. ($\chi^2=3.381$, $p=0.184$). There was no significant difference in vitamin D levels between age groups ($F=0.552$, $p=0.576$). The peer groups presented no significant difference in terms of calcium levels ($F=0.716$, $p=0.490$). There was no significant difference in vitamin D levels between osteoporotic and non-osteoporotic groups as well ($t=-0.83$, $p=0.934$). The groups showed no significant difference in terms of calcium levels ($t=0.587$, $p=0.564$). No association was detected between the measured vitamin D and calcium levels (Pearson's Correlation: 0.049, $p=0.416$). To conclude, we can use serum calcium and vitamin D levels together with other methods that provide information about whether patients have osteoporosis. In light of this information, we can begin prophylaxis or early treatment of osteoporosis, which is currently a common disease that leads to morbidity and mortality.

Keywords: Osteoporosis, menopause, calcium, vitamin D.

ÖZET

Bu çalışmadaki amacımız Osteoporoz tanısı alan ve almayan hastaların serum kalsiyum ve D vitamini düzeylerini karşılaştırmaktır. Hastanemiz jinekoloji polikliniklerine başvuran postmenopozal, 50 yaş üzeri, serum kalsiyum ve D vitamini düzeylerine bakılmış, Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) uygulanması sonucunda 94 adet osteoporoz tanısı almış, 181 adet osteoporoz tanısı almamış ve osteoporoz nedeniyle herhangi bir ilaç tedavisi almayan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmada tanımlayıcı istatistikler ve grafikler, istatistiksel analizler (Chi-Square Test, Independent Samples T-Test, One-Way Anova Test ve Pearson Correlation) kullanılmıştır. Bu analizler %95 güven seviyesinde hesaplanmıştır. Analiz ve tanımlayıcı istatistiklerin hesaplanmasında SPSS 19.0 (Statistical Package for the Social Science) kullanılmıştır. Eldeki verilerle yaş, kemik durumu, serum kalsiyum ve D vitamini kendi aralarında tek tek karşılaştırıldı. Demografik veriler ve klinik özellikler her iki grupta istatistiksel olarak benzerdi. Yaş ile Osteoporoz durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($\chi^2=3.381$, $p=0.184$). Yaş grupları arasında D vitamini açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gösterilemedi ($F=0.552$, $p=0.576$). Yaş grupları arasında kalsiyum açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($F=0.716$, $p=0.490$). Osteoporoz olan ve olmayan gruplar arasında D vitamini değeri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi. ($t=-0.83$, $p=0.934$) Heriki grup arasında kalsiyum değeri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu. ($t=0.587$, $p=0.564$). Ölçülen D vitamini değeri ile Kalsiyum değeri arasında ilişki tespit edilemedi (Pearson Correlation: 0.049 , $p=0.416$). Sonuç olarak Serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri, hastaların osteoporoz olup olmadığı hakkında bilgi veren diğer yöntemlerle beraber kullanılabiliriz. Bu yolla edinilen bilgiler ışığında günümüzde sık karşılaşılan, morbidite ve mortaliteye yol açan osteoporoz hakkında profilaksi veya erken tedaviye başlayabiliriz.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, meonopoz, kalsiyum, vitamin D.

1. INTRODUCTION

Osteoporosis (OP) is a structural failure of bone, characterized by low bone mass and degradation of the micro-architecture of bone tissue. Increased bone fragility in the OP also leads to an increase in morbidity and mortality (Rodríguez and García, 2002). The World Health Organization (WHO) has defined OP based on Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) measurements. With DEXA, which was introduced in 1987, Bone Mineral Density (BMD) measurement has been recognized as the gold standard for the identification and evaluation of osteoporosis and is the most widely employed technique in clinical practice. Therefore, it also plays an important role in the prevention of bone fractures, which is the most important result of OP. In order to diagnose OP and determine the risk of fracture, OP risk factors need to be investigated and bone mineral density should be evaluated with DEXA in their presence (Sosa and Gómez, 2009). Osteoporosis risk factors include white race, female sex, low body mass index, occupation, menopause, history of previous fragility fracture, consumption habits such as tea, coffee, smoking, sedentary lifestyle, chronic diseases, medical conditions such as steroid use, cognitive functions and personal characteristics such as mood disorders that cause a tendency to fall (Lips P, 2001). Vitamin D has a central role in stimulating calcium absorption. Bone loss in women is accelerated by the loss of estrogen in menopause. Although the effects of vitamin D on bone mineral loss during menopause are still controversial, it has been shown that vitamin D intake during menopause reduces this loss. For this reason, vitamin D and calcium levels may inform us about whether patients develop osteoporosis (Reginster, 2005).

It is important to identify OP risk factors in terms of preventive treatment and to prevent OP-related morbidity and mortality with early diagnosis by identifying particularly at-risk patients (Chen et al., 2007). Although most studies have investigated the relationship of risk factors with OP and associated fracture incidence rate, there are a limited number of studies that investigate whether calcium and vitamin D are associated in osteoporotic patients diagnosed by DEXA measurements and non-osteoporotic individuals. Therefore, in this study, we aimed to evaluate whether Calcium and Vitamin D levels were associated between osteoporotic patients diagnosed by DEXA level and non-osteoporotic individuals.

2. MATERIAL AND METHOD

The study included a total of 275 post-menopausal women who referred to our gynecological outpatient clinic from January 2016 to December 2018 and diagnosed with OP

for the first time according to the WHO criteria. None of these patients had received any treatment for osteoporosis, including herbal calcium supplements, calcium preparations, vitamin D and alendronate, which was the main criteria for inclusion in the study. Patients whose total lumbar or femoral neck T score was below -2.5, as assessed by DEXA, comprised the study group. Other post-menopausal patients with no osteoporosis were included in the control group. The study was approved by the Local Ethics Committee. Universal principles of the Helsinki Declaration were applied to the study. Patients with significant gynecological or medical complications and those with unreliable information were not included in the study. Patients with a known organic brain injury such as dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, those with a history of ischaemic or haemorrhagic cerebrovascular disease, medicated or non-medicated patients with a diagnosed psychiatric disorder, those patients whose DEXA measurements were performed at any medical center out of our hospital, those who received anticoagulants such as heparin and HRT treatment were excluded from the study. Patients with metabolic, endocrine, connective tissue diseases, history of fragile fractures, chronic disorders such as chronic liver disease, malabsorption syndrome, and those who received medication that may cause secondary OP such as corticosteroids, anticonvulsants, thyroid hormone, diuretic and methotrexate were also excluded from the study. All of the patients' BMD and biochemical markers were evaluated in detail by the same person. Every patient was included only once, following referrals were not included in the study. Interviews with patients as well as computer-based patient records reviewed in a comprehensive manner were recorded for the following information: patients' age, height, weight, gravida, parity, abortion and/or curettage, the first menarche age, age at menopause, and duration, educational background, income level, smoking and alcohol consumption, total lumbar and femoral BMD and levels.

2.1. BMD Assessment

BMD measurements were performed at the radiology department of Tepecik Training and Research Hospital, University of Health Sciences. As part of the study, the lumbar spine (L1-L4 and L2-L4) and proximal femur (femur total, femur trochanter and Ward's triangle) BMDs of the patients were measured anteroposterior using DEXA method and Hologic device (Hologic, ASY-05119, 2014-Source, Inc: Bedford, USA). The scan voltage was 80 kv, 1500 mA current, at a dose of 21.0 μ Gy. The scan time was about 3 minutes. The results were evaluated by taking BMD (g/cm²), T and Z scores of both regions. T score = Measured BMD-young adult average BMD/ young adult normal SD (SD: standard deviation) Z score =

Measured BMD-same age group average BMD / same age group SD. Although the Z score is not as clinically valuable as the T score, deviations from the normal in the Z score necessarily require a detailed investigation of the patient for metabolic bone diseases and secondary osteoporosis causes. Various epidemiological studies have shown that when the bone mineral density at any anatomic region is one standard deviation (SD) less than the average bone mineral density of the young adults in the society, this at least doubles the risk of future hip fracture (Simonelli et al., 2008). Since the WHO's publication in 1994, most clinicians and researchers have identified osteoporosis as a bone mineral density of 2.5 SD or lower than the young reference society average bone mineral density, based solely on bone mass measurement. This acknowledged threshold is useful for prevalence studies and for identifying cases with a high risk of fracture. In our study, we also evaluated DEXA measurements according to the T score (Boonen et al., 2005). We took a T score >-1 as normal and low fracture risk, T score between $-1 >$ and >-2.5 as above-average fracture risk and osteopenia, <-2.5 as osteoporosis and high fracture risk, and T score <-2.5 and presence of fracture as very high risk of fracture. Body mass index (BMI) = weight (kg)/height (m²) was calculated by measuring women's height and weight.

2.1.1 Laboratory analysis

Blood samples were taken at our hospital lab from the volunteers to gel and clot activator tubes (BD Vacutainer SST II Advance, 5 mL, 13x100 mm, catalog number 367955, Becton Dickinson, NJ, USA) after at least 8 hours of fasting. After waiting for 30 min, the blood samples were then centrifuged at room temperature for 10 minutes to obtain serum. Hemolytic, icteric, or lipemic samples were excluded from the study. The samples were measured for calcium (Ca²⁺) by the spectrophotometric method in the Beckman Coulter AU-5800 autoanalyzer in the Central Biochemistry Laboratory of Tepecik Training and Research Hospital. The 25 (OH) D measurements were performed using the chemiluminescence immunoassay method in the Advia Centaur XP analyzer (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

2.1.2 Statistical analysis

The data were analyzed using the Statistical Package Social Sciences (SPSS), version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were shown as mean \pm standard deviation for continuous variables and as observation number and (%) for nominal variables. Descriptive statistics and graphs, as well as statistical analysis (Chi-Square Test, Independent Samples T-Test, One-Way ANOVA Test and Pearson's Correlation) were used in this study.

These analyses were calculated at a 95% confidence level. $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

3. RESULTS

The study was conducted including a total of 275 women with and without osteoporosis. The analyses were performed for 2 groups with and without osteoporosis. Osteoporotic women accounted for 34.2% ($n=94$) of the population, while non-osteoporotic women comprised 65.8% ($N=181$). Patients' demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. The two groups presented no significant difference in terms of age, BMI, gravida, parity, abortion and/or curettage, the first menarche age, age at menopause and duration, smoking and alcohol consumption (p : 0.02, 0.03 and 0.04, respectively). Total lumbar T score and femoral neck T score were significantly lower in the osteoporotic group. Subjects' educational background, income levels and smoking habits are compared in Table 2. There was no statistically significant difference between study and control groups in terms of educational background, income levels or smoking habits (p : 0.23, 0.32 and 0.24, respectively). The average age (51-88) of the women who participated in the study and whose osteoporosis levels were calculated was 65.07 ± 8.68 . Table 3 shows the age distribution of women. Of the women with osteoporosis, 28.7% ($n=27$) were 60 years of age and under, 41.5% ($n=39$) were 61-70 years of age, and 29.8% ($n=28$) were older than 70. Of non-osteoporotic women, 39.8% ($n=71$) were 60 years of age and under, 36.5% ($n=66$) were 61-70 years of age, and 23.8% ($n=43$) were older than 70.

There was no significant relationship between age and osteoporosis ($\chi^2=3.381$, $p=0.184$). Also, there was no significant difference in vitamin D levels between peer groups ($F=0.552$, $p=0.576$). The peer groups indicated no significant difference in terms of Calcium levels ($F=0.716$, $p=0.490$). There was no significant difference in vitamin D levels between study and control groups as well ($t=-0.83$, $p=0.934$). The groups presented no significant difference in terms of Calcium levels ($t=0.587$, $p=0.564$). No association was detected between the measured vitamin D and calcium levels (Pearson's Correlation: 0.049, $p=0.416$).

4. DISCUSSION

Osteoporosis is a common, chronic, progressive and systemic disease characterized by decreased bone density and increased bone fragility due to deterioration in the microstructure of bone tissue, affecting millions of postmenopausal women as well as men at various ages (Fordham, 2004). In Europe and North America, osteoporosis has been detected in 6% of men

aged 50-84 and 21% of women. Factors such as low peak bone mass size reached by women relative to men and low mineral content, as well as increased bone loss associated with the deficiency of estrogen lead to OP differences between the two sexes. Also, being female is reported as a major risk factor (Schmitt et al., 2009). Therefore, we evaluated only post-menopausal women of similar age to ensure homogeneity in our study.

According to the WHO-recommended and widely used definition, menopause is the permanent termination of menstruation as a result of the "loss of ovary activity." In this period, following the risks associated with the cardiovascular system, the highest risk for women is the loss of bone tissue and associated osteoporosis. In women, the cessation of ovarian function during menopause and the cessation of estrogen production accelerates bone loss in connection with age and increases the severity of osteoporosis. The goal of preventing osteoporosis is to maximize bone mass. Bone mass reaches its maximum density at 30-35 years of age (Schmitt et al., 2009). After this age, the bone cycle results in loss of bone mass. The higher the bone mass, the lower the risk of developing osteoporosis in advanced age. In this respect, it is necessary to take measures to increase bone mass from childhood. Age, sex, genetic factors, nutrition, hormonal changes, alcohol consumption, exercise, the first menstrual age and age at menopause are factors that affect osteoporosis (Gallagher, 2007). Female and male sex hormones prevent bone loss by inhibiting the activity of osteoclasts and stimulating new bone construction of osteoblasts. Given that age, sex and genetic factors are not modifiable, nutrition and exercise appear to be important factors in preventing osteoporosis. While calcium and vitamin D intake and regular exercise reduce osteoporosis, smoking, alcohol, tea and coffee consumption has an increasing effect on osteoporosis (Lombardi et al., 2004).

Osteoporosis is asymptomatic in many individuals until fracture development; early diagnosis is important in this respect. Bone mineral density is measured in the diagnosis and follow-up of osteoporosis (Boonen et al., 2005). For this purpose, the anteroposterior DEXA method as is used as the gold standard. Osteoporotic fractures cause significant medical and financial losses and severely impair the quality of life. In this respect, it is important to recognize osteoporosis in order to raise women's awareness of osteoporosis and to carry out studies for preventive measures. A patient who is suspected of having osteoporosis should definitely be evaluated in terms of these risk factors, ten-year fracture risk should be determined, and DEXA measurements and treatment should be planned according to these findings (Boonen et al., 2005). Although osteoporosis is defined by WHO according to

DEXA measurements, it is reported in the literature that individual characteristics that increase the likelihood of OP development in patients and help identify those prone to OP, i.e. existing OP risk factors, should also be evaluated (Lips et al., 1987). Early detection of risk factors will help patients to receive early diagnosis and allow for the planning of treatment. However, studies that investigated the relationship of these risk factors with OP reported conflicting results. There are currently a limited number of studies evaluating the relationship between risk factors and DEXA levels. However, since these risk factors include a very broad range of characteristics, we considered only the effects of calcium and vitamin D by equalizing these risk factors to the maximum extent, rather than investigating all known risk factors.

Vitamin D in a normal level is essential not only for optimal bone development but also for the prevention of many chronic diseases. Vitamin D deficiency is a defined risk factor for osteoporosis, falls and fractures. Along with deteriorated bone formation, vitamin D deficiency causes proximal myasthenia and impaired neuromuscular coordination, increasing the risk of fractures and susceptibility to falls. The negative effects of fracture-associated pain and functional restriction on quality of life are well known (Holick et al., 2011).

It has been shown in many studies that malnutrition, decreased vitamin D synthesis in the skin and decreased utilization of sunlight are the most important causes of vitamin D deficiency in the elderly and this is an important risk factor for hip fracture which is the major cause of morbidity and mortality in old age (Lips and van Schoor, 2005). Less than half the patients' mobility can be restored one year after the fracture and approximately 20% are lost (Sernbo and Johnell, 1993). As long as the serum vitamin D level is adequate, the body can adapt even to very low calcium intake. Calcium absorption decreases with menopause and advancing age. This may be related to increased intestinal vitamin D receptor resistance to 1,25 (OH)₂ vitamin D and decreased synthesis of 1,25 (OH)₂ vitamin D (Ledger et al., 1994). Studies with vitamin D supplements found a positive correlation between serum calcidiol levels and lumbar vertebral BMDs in post-menopausal women and femoral neck, thoracenter and Ward's triangle BMDs in women over 60 years of age (Martinez et al., 1994). Studies in older women on vitamin D and calcium supplementation have shown that vitamin D supplementation causes increased BMD in the femoral head with relatively high cortical bone and reduces the rate of non-hip and non-vertebral fractures (Holick et al., 2011). Given the literature on osteoporosis, it seems logical, as an idea, that serum calcium and vitamin D decrease with advancing age may be associated with osteoporosis, which is an important

public health problem. It is emphasized that regular calcium intake may be beneficial in preventing osteoporosis. In a study conducted with 177 osteoporotic women over the age of 65, it was reported that calcium supplement therapy alone is not sufficient to improve the quality of life, response to treatment is very limited after the development of osteoporosis, bone loss must be stopped by determining at-risk patients at an early stage and that adequate consumption of calcium by diet is required (Gulseren et al., 2014). Some studies have demonstrated that there is a positive relationship between dietary calcium and bone mineral density, while some researchers have reported that there is no such relationship (Chen et al., 2007). Pinar et al. detected an inverse relationship between daily protein intake and osteoporosis but found no statistically significant difference (Pinar et al., 2009). Lukert et al. have shown that vitamin D intake during menopause reduces bone mineral loss (Lukert et al., 1992). In our study, we did not find a significant relationship between vitamin D and calcium intake and osteoporosis.

Low vitamin D levels, decreased calcium absorption, increased bone resorption with increased levels of PTH and bone loss are involved in the development of osteoporosis. In our study, there was no significant difference between patients lacking vitamin 25(OH) D and calcium levels and osteoporosis. In clinical practice, Holick et al. recommended that only vitamin D levels be looked at in risk group patients. These indications include rickets, osteomalacia, osteoporosis, chronic kidney failure, liver failure, Crohn's disease, hyperparathyroidism, medication (glucocorticoid, antiepileptic, antifungal, etc.), pregnant and breastfeeding women, elderly patients with a history of falls and non-traumatic fractures, obese children, individuals with body mass index $>30\text{kg/m}^2$, sarcoidosis and some patients with lymphoma (Chapuy et al., 1992). Since the measured calcium and vitamin D values reflect acute values, they are not considered sufficient to make a precise evaluation in retro projection. Additional studies are needed to prove that osteoporosis can be used as additional guidance to the diagnostic criteria. Although the factors that may be associated with osteoporosis have been minimized in our study, further studies are needed to explain the similar occurrence of calcium and Vitamin D levels in the study and control group, with the same standards or more detailed and significant reduction of risk factors.

In our study, patients with similar Body Mass Index (BMI) were included for the homogenization of the groups. Therefore, no significant difference was found between the groups in terms of BMI. Low BMI is a risk factor for hip and all osteoporotic fractures, but it is a protective factor for lower leg fractures. High BMI, on the other hand, is a risk factor for

upper arm (humerus and elbow) fractures (Wardlaw, 1996). It is important to have a BMI within the recommended limits to protect against osteoporosis.

The present study offers a couple of further contributions to the literature. First, it is possible to say that we performed the comparison in a homogeneous picture despite a retrospective design: While selecting the cases, it was designed in such a way to not affect the study's findings based on a prior meticulous examination procedure regarding patients' age and BMIs. All subjects were analyzed by the same DEXA device and with the same biochemical instruments during the study period and for the whole study group. Moreover, another factor that increased the quality of our study was our attempt to equalize many gynecological and medical conditions with the potential to influence the parameters studied. All this caused our study population to be numerically inadequate. A larger population could yield statistically significant results as it would increase the consistency of the data. It is possible to have statistically significant results if many other parameters such as collecting information about the bone metabolism in the family, the use of drugs affecting metabolism, the use of drugs with the potential to change the bone density, the condition of exercise and the type of exercise, if the patient performs any exercise. Moreover, it is less likely for this factor to affect the study findings because patients with unreliable files and information were excluded from the study. The present study also has certain limitations that should be noted: It was conducted at a single institution. Another inference from this study is that calcium and vitamin D levels vary in lifestyle and from region to region. The area where the study was conducted is in a sunny location. Since this situation was observed to affect both the study and control group endocrinologically during the study period, similar studies should be carried out in the regions that have a broad range of climates. The performance of further multi-centered studies on this issue may consolidate our findings.



REFERENCES

- Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D (2005). Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int*;16,93-100.
- Chapuy, M.C., Arlot, M.E., Duboeuf. F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, P.D., and Meunier, P J (1992). Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *New England Journal of Medicine*, 32(T). 1637-42.
- Chen YT, Miller PD, Barrett-Connor E, Weiss TW, Sajjan SG, Siris ES (2007). An approach for identifying postmenopausal women age 50-64 years at increased short-term risk for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*, 18, 1287-96.
- Fordham JN (2004) Use of bone densitometry and other techniques in the diagnosis and management of osteoporosis. In: Osteoporosis. Your Questions Answered, Churchill Livingstone, China, 79-98.
- Gallagher JC. (2007). Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*,14, 567-71.
- Gulseren P , Ruhusen K, Selma C. (2014). Evaluation of Quality of Life in Postmenopausal Women with and without Osteoporosis using the QUALEFFO-41 Scale. *Turk J Phys Med Rehab*, 60, 139-46.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 1911-30
- Ledger, G.A., Burritt, M.F., Kao, P.C., O'Fallon, W .M., Riggs, B.L., and Khosla, S. (1994). Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 211-6.
- Lips P. (2001). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 22, 477-501
- Lips, P., van Ginkel, F.C., Jongen, M.J., Rubertus, F., van der Vijgh, W.J., and Netelenbos, J.C. (1987). Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects *American Journal of Clinical Nutrition*, 46, 1005- 10.
- Lips P, van Schoor NM. (2005). Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 16, 447-55.
- Lombardi IJr, Oliveria LM, Monteiro CR, Confessor YQ, Barros TL, Natour J. (2004). Evaluation of physical capacity and quality of life in osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 15, 80-5.
- Lukert B, Higgins J, Stoskopf M. (1992). Menopausal bone loss is partially regulated by dietary intake of vitamin D. *Calcif Tissue Int*; 51:173-9.
- Martinez, M.E., del Campo, M.T., Sanchez-Cabezudo, M.J., Garcia, J.A., Sanchez Calvin, M.T., Torrijos, A., Coya, J., and Munuera, L. (1994). Relations between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density *Calcified Tissue International*, 55, 253-6.

- Pınar G, Pınar T, Nevin D, Azize K, Lale A, Aysel A, Esra K. (2009). Osteoporosis risk factors in the women over 45-years old. *Dicle Med J*, 36, 258-66.
- Reginster JY (2005). The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin*, 21, 579-86.
- Rodríguez-Martínez MA, García-Cohen EC (2002). Role of Ca(2+) and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacol Ther*, 93, 37-49
- Schmitt NM, Schmitt J, Dören M (2009). The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women-An update. *Maturitas*, 63, 34-8.
- Sernbo, I. and Johnell, O. (1993). Consequences of a hip fracture; a prospective study over 1 year. *Osteoporosis International*, 3, 148-53
- Simonelli C, Adler RA, Blake GM, Caudill JP, Khan A, Leib E, Maricic M, Prior JC, Eis SR, Rosen C, Kendler DL (2008). Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Technical issues: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*, 11, 109-22.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ (2009), Evidenced based medicine and drugs approved for the treatment of osteoporosis. Role of calcium and vitamin D. *Rev Clin Esp*, 209, 25-36.
- Wardlaw GM (1996). Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr*. 63(3),433-436. doi: 10.1093/ajcn/63.3.433. PMID: 8615336.

Derleme/Review

Organoidler ve Organoidlerin Kanser Araştırmalarındaki Önemi *Organoids and Their Importance in Cancer Research*

Yağmur UZUNDURKAN¹, Handan YAŞAR², Murat IHLAMUR^{3*}

¹ Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye; uzundurkany@gmail.com

² Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye; hndn.yshr@gmail.com

³ Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye; ihlamurmurat@gmail.com

* Sorumlu Yazar; ihlamurmurat@gmail.com

Article Information / Makale Bilgisi

Citation / Atıf: Uzundurkan, Y., Yaşar, H., Ihlamur, M 2024. Organoidler ve Organoidlerin Kanser Araştırmalarındaki Önemi. *Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7, 31-41. / Uzundurkan, Y., Yaşar, H., Ihlamur, M 2024. Organoids and Their Importance in Cancer Research. *Sırnak University Journal Of Science*, 7, 31-41.

Date of Submission (<i>Geliş Tarihi</i>)	08. 08. 2024
Date of Acceptance (<i>Kabul Tarihi</i>)	10. 10. 2024
Date of Publication (<i>Yayın Tarihi</i>)	23.12. 2024
Article Type (<i>Makale Türü</i>)	Derleme (<i>Review</i>)
Peer-Review (<i>Değerlendirme</i>)	Double anonymized – At Least Two External (<i>Çift Taraflı Körleme / En az İki Dış Hakem</i>).
Ethical Statement (<i>Etik Beyan</i>)	It is declared that scientific, ethical principles have been followed while carrying out and writing this study, and that all the sources used have been properly cited. (<i>Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.</i>)
Plagiarism Checks (<i>Benzerlik Taraması</i>)	Yes (Evet) – Ithenticate/Turnitin.
Conflicts of Interest (<i>Çıkar Çatışması</i>)	The author(s) has no conflict of interest to declare (<i>Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.</i>)
Complaints (<i>Etik Beyan Adresi</i>)	sufbd@gmail.com
Grant Support (<i>Finansman</i>)	The author(s) acknowledge that they received no external funding in support of this research. (<i>Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır.</i>)
Copyright & License (Telif Hakkı ve Lisans)	Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the CC BY-NC 4.0. (<i>Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.</i>)

ÖZET

Tümörler, hem neoplastik hücreleri hem de tümör mikroçevresi (TME) olarak adlandırılan, kanserin ilerlemesini teşvik eden çeşitli bileşenleri içeren, anormal büyüme gösteren ve kansere sebep olabilen hücre topluluğudur. Malign tümörlerde ilaç geliştirme sürecindeki ana zorluk, bilimsel bulguların klinik uygulamaya kolay dönüşmemesidir. Bu engeli aşmak için klinik öncesi modeller geliştirmek gerekmektedir. PDTX'ler (hasta türevli tümör ksenograftları), birincil hasta tümör materyalinin bağışıklığı baskılanmış farelere nakledilmesi ile üretilmektedir. Böylelikle PDTX modelleri, fare kökenli bir tümör stromasının kendiliğinden gelişmesine ve metastaz oluşumunun araştırılmasına olanak tanımaktadır. PDTX tabanlı yaklaşımlar, tümörün ve onun mikro ortamının bazı kritik yönlerini modellemektedir. Ancak PDTX'ler, insana özgü bağışıklık bileşenlerinden yoksun, hayvanların kullanılmasını gerektiren, pahalı ve zaman alıcı yöntemlerdir ve insan kanserlerinin karmaşıklığını tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar, hastaların özelliklerini daha doğru yansıtan 3D organoidleri geliştirmiştir. Organoidler (PDO), kısa sürede üretilmelerini ve üretildikleri tümörün moleküler özelliklerini korumaları nedeniyle avantaj sunmaktadır. Ancak stromal hücrelerin kaybı ve organ spesifik ekstraselüler matriks eksikliği gibi sınırlamaları vardır. Tümör organoidleri, bireysel tedavi yanıtlarını anlamaya yardımcı olabilmekte ve yeni immünoterapi yaklaşımlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Neoplastik ve enflamatuar hücreler arasındaki tümör mikroçevresi kanserle ilişkili enflamasyonu ve tümör oluşumunu düzenleyen bileşenleri içermektedir. Bu sebeple, organoid modellerin, kanserle ilişkili enflamasyon için tedavi fırsatı sağlayabileceği düşünülmektedir. Tümör immün hücre etkileşimini yakalamak için üç ana strateji geliştirilmiştir; matrigel kültürü, mikroakışkan 3D kültür ve hava-sıvı arayüz. Matrigel kültür, TME'yi yeniden oluştururken; mikroakışkan veya hava-sıvı arayüz kültürleri, orjinal tümörün doğal TME'sini içermektedir. Tümör organoidleri, bireysel düzeyde tedavi yanıtını anlamaya yardımcı olabilmekte ve yeni immünoterapi yaklaşımlarını değerlendirmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Organoid, Kanser, Mikroçevre, Ekstraselüler Matriks

ABSTRACT

Tumors are abnormally growing and cancer-causing populations of cells that contain both neoplastic cells and various components that promote cancer progression, called the tumor microenvironment (TME). The main challenge in drug development in malignant tumours is that scientific findings do not easily translate into clinical practice. To overcome this obstacle, it is necessary to develop preclinical models. PDTXs (patient-derived tumour xenografts) are produced by transplanting primary patient tumour material into immunocompromised mice. Thus, PDTX models allow spontaneous growth of a mouse-derived tumour stroma and investigation of metastasis formation. PDTX-based approaches model some critical aspects of the tumour and its microenvironment. However, PDTXs are expensive and time-consuming methods that lack human-specific immune components, require the use of animals, and cannot fully reflect the complexity of human cancers. Therefore, researchers have developed 3D organoids that more accurately reflect the characteristics of patients. Organoids (PDO) have the advantage that they can be produced in a short time and preserve the molecular characteristics of the tumour from which they are derived. However, they have limitations such as loss of stromal cells and lack of organ-specific extracellular matrix. Tumour organoids can help to understand individual treatment responses and can be used to evaluate novel immunotherapy approaches. The intermingling of the tumour microenvironment between neoplastic and inflammatory cells involves dynamic components that cooperatively regulate cancer-related inflammation and tumour formation. Therefore, organoid models may provide therapeutic opportunities for cancer-associated inflammation. Three main strategies have been developed to capture tumour immune cell interaction; matrigel culture, microfluidic 3D culture and air-liquid interface. Matrigel culture reconstitutes the TME, while microfluidic or air-liquid interface cultures contain the native TME of the original tumour. Tumour organoids can help to understand treatment response at the individual level and can be used to evaluate novel immunotherapy approaches.

Keywords: Organoid, Cancer, Microenvironment, Extracellular Matrix

1. GİRİŞ

Tümör, anormal büyüme gösteren ve kansere sebep olabilen hücre topluluğudur (Pan ve ark., 2022). Tümörler, hem neoplastik hücreleri hem de tümör mikroçevresi (TME) olarak adlandırılan, karsinogenez, tümör ilerlemesi ve malign hücrelerin metastazlarını teşvik eden çeşitli neoplastik olmayan konakçı bileşenleri içermektedir (Zengin ve ark., 2022). Karmaşık TME; mezenkimal kökenli hücreleri, endotel yapıyı, hücrel bağışıklık ağını içermektedir (Palucka ve Coussens, 2016). Malign tümörlerin üzerinde ilaç geliştirilmesinin önündeki temel engel ise bilimsel sonuçların klinik tercümesidir ve bu engeli aşmak için yüksek kalitede klinik öncesi araştırma modelleri seçilmelidir (Elbadawy ve ark., 2021). Geleneksel klinik öncesi modellerden biri olan hastadan türetilmiş ksenogreftler (PDTX'ler); tümör başlatan hücrelerin eksikliği, insana özgü tümör mikroçevresi (TME) ve ekstrasellüler matriksin (ECM) bulunmaması nedeniyle insan kanserlerinin karmaşıklığını doğru bir şekilde özetleyememektedir. Bu nedenlere bağlı olarak araştırmacılar, hastaların özelliklerini gerçekten yansıtabilecek klinik öncesi 3D bir model olan organoidleri geliştirmişlerdir (Byrne ve ark., 2017).

Organoidler (PDO), insan kök hücrelerinden, organa özgü progenitör hücrelerden ve hatta ilişkisiz tümör dokularından kaynaklanan ve nispeten yüksek başarı oranlarıyla uygun ekstrasellüler matriks (ECM) bazlı ortamda kültürlenmiş in vitro dokulardır (Xu ve ark., 2022). Tümöröidler, türetildikleri tümörün moleküler özelliklerini koruyarak, uzun kültür periyotları boyunca genetik stabilite sergiledikleri için kanser araştırmalarında yararlı olmakla birlikte bugüne kadar tümöröid yaklaşımlar öncelikle epitelyal hücrelerden türetilen kanserlere (karsinomlara) uygulanmıştır. 'Son çalışmalar epitelyal olmayan kanserden tümör modellerinin türetilmesinin mümkün olduğunu ancak bunun saf mezenkimal kanserler için henüz başarısız olduğunu göstermiştir (Meister ve ark., 2022). Tümör organoidlerinin gelişimiyle birlikte şu anda birçok akademik ve ticari grup kendi PDO (hastadan türetilmiş tümör organoid) biyobankalarını kurmaya başlamıştır (Xie ve ark., 2023). PDO'ların PDTX'e göre en büyük avantajlarından biri, PDO üretimi için gereken sürenin daha kısa olmasıdır. Bu, sınırlı yaşam süresine sahip ilerlemiş kanserli hastalarda tedavi yanıtlarını tahmin etmede kritik olabilmektedir. Farklı histolojik alt tiplerle PDO oluşturulmasındaki değişken başarı oranları, PDO'ların PDTX'e göre önemli bir dezavantajı olmaktadır (Lo ve ark., 2020).

2D kültürlerdeki hücreler, tek katman şeklinde büyümektedir. 2D kültürde meme epitel hücreleri, fonksiyonel olarak farklılaşamaz, bazal membran sinyali ve hücre polaritesi bozulduğu için süt proteini ekspresyonunu kaybetmektedir. Yapılan bir çalışmada meme bezi

farklılaşmasını ve meme kanseri ilerlemesini araştırmak için 3 boyutlu bir organoid kültür modeli geliştirilmiştir. 3D kültürdeki meme epitel hücreler, ekstraselüler matrikse gömülmüştür. 2D kültürün aksine normal meme epitel hücrelerinin süt proteini ekspresyonu ile polarize asin benzeri küresel yapılar oluşturduğu ve kötü huylu hücrelerin düzensiz yıldız benzeri yapılar oluşturduğu gözlemlenmiştir (Li ve ark., 2018). Stromal hücreler birincil PDO'larda mevcuttur ancak bu hücreler uzun süreli kültür sırasında yavaş yavaş kaybolmaktadır. Büyüme faktörleri ve çeşitli takviyelerin eklenmesi, stromal hücre fonksiyonunu kısmen özetleyebilmektedir. Fakat TME'deki çok hücreli bileşen eksikliği, mevcut PDO modelleri için en önemli sınırlama olarak kabul edilmektedir (El Harane ve ark., 2023). Yapılan çalışmalara göre ekstraselüler matriks bileşiminin organa özgü olduğunu ve kanserin ilerlemesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Organa özgü ekstraselüler matriks birikimi, kanser gelişiminin ve ilerlemesinin spesifik matris bağlamı gerektirdiğini göstermektedir. Geliştirilen çok sayıda 3D kültür modeli yaygın olarak kullanılsa da çoğu modelin belirli organlardan gelen doğal ekstraselüler matriks bileşiminden yoksun olması, biyofiziksel ve biyolojik taklit etmekte yetersiz kalmaktadır. Bu durum PDO'lar için bir başka sınırlamayı ifade etmektedir (Xu ve ark., 2021). Organoid kullanımının önündeki engellerden bir diğeri ise, çok sayıda kanser alt tipi için organoid türetmenin ve in vitro genişlemenin düşük ve öngörülemezlikten kaynaklanmaktadır. Ek olarak, yerleşik organoid kültürler genellikle yalnızca neoplastik kanser hücrelerini içermektedir ve tümör mikroçevresindeki diğer hücre tipleriyle uzun vadeli ortak kültürü kolaylaştırılmaması da sınırlamalar arasındadır (Guo ve ark., 2024). Bu derleme, organoidleri ve organoidlerin tümör immünoterapisindeki önemini vurgulamak, çalışmalarını bir araya toplamak ve ilgili araştırmacıların bilgisine anlaşılır bir halde sunmak amacıyla hazırlanmıştır.

2. KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNDE TÜMÖR ORGANOİDLERİ

Kanser, dünya çapında morbidite ve mortalite riskleri açısından önemli bir tehdit olmayı sürdürmektedir (Ihlamur ve ark., 2024b; Ihlamur ve ark., 2022). Kanser türleri olan akciğer veya kolorektal kanserin görülme sıklığı kısmen azalırken geçtiğimiz yıllarda kanser araştırmalarında önleme, tespit ve tedavide kaydedilen olağanüstü ilerlemelere rağmen karaciğer veya ağız kanserleri gibi diğer kanser türlerinin görülme oranları her geçen gün artmaktadır (Ihlamur ve ark., 2024a; Ward ve ark., 2019). Kanser, anatomik yerleşimine, histolojik görünümüne ve genetik yapısına göre tanımlanabilecek çok çeşitli tip ve alt tiplere sahip multifaktöriyel bir hastalıktır. İyileştirilmiş hedefe yönelik tedaviye giden yolu yönlendirmek amacıyla, tümörler arası ve tümör içi heterojeniteyi daha iyi yakalamak için

klirik öncesi model sistemler mevcuttur (Cheon ve Orsulic, 2011). Kanser hücre dizileri ve hastadan türetilmiş ksenogreftler (PDTX'ler) gibi insan kanser modelleri kullanılarak bu sınırlamalardan bazılarının üstesinden gelinmiştir.

Neoplastik ve enflamatuar hücreler arasındaki tümör mikroçevresi kanserle ilişkili enflamasyonu ve tümör oluşumunu düzenleyen bileşenleri içermektedir. Bu sebeple, organoid modellerin, kanserle ilişkili enflamasyon için tedavi fırsatı sağlayabileceği düşünülmektedir (Yuki ve ark., 2020). Tümör immün hücre etkileşimini yakalamak için üç ana strateji geliştirilmiştir; matrigel kültürü, mikroakışkan 3D kültür ve hava-sıvı arayüz. Matrigel kültür, TME'yi yeniden oluştururken; mikroakışkan kültürleri, orjinal tümörün doğal TME'sini içermektedir. Tümör organoidleri, bireysel düzeyde tedavi yanıtını anlamaya yardımcı olabilmekte ve yeni immünoterapi yaklaşımlarını değerlendirmek için kullanılabilir (Veninga ve Voest, 2021).

Kanser hücre dizileri, tümör stromasının yanı sıra bağışıklık sızıntısı da dahil olmak üzere tümörün in vivo hücrel mikro ortamından yoksundur. Çoğu durumda, kanser hücre dizileri aynı zamanda referans kontrol olarak normal dokudan oluşturulan uyumlu hücre dizilerinden de yoksun olmaktadır (Junttila ve de Sauvage, 2013). PDTX'ler, birincil hasta tümör materyalinin bağışıklığı baskılanmış farelere nakledilmesi ile üretilmektedir. Böylelikle PDTX modelleri, fare kökenli bir tümör stromasının kendiliğinden gelişmesine ve metastaz oluşumunun araştırılmasına olanak tanımaktadır (Hoffman, 2015). Bu nedenle PDTX tabanlı yaklaşımlar, tümörün ve onun mikro ortamının bazı kritik yönlerini modellemektedir. Ancak PDTX'ler hala insana özgü bağışıklık bileşenlerinden yoksun, hayvan kullanılmasının zorunlu olduğu, hem pahalı hem de zaman alıcı modellerdir (Bleijns ve ark., 2019). Geleneksel kanser modellerine umut verici bir alternatif olarak, yetişkin kök hücrelerin (ASC'ler) kültür ortamında çoğaldığı ve burada üç boyutlu (3D) organotipik hücrel yapılara (organoidler) dönüşerek kendiliğinden organize olduğu keşfedilmiştir. Organoid teknolojisinin temel unsuru, kültüre sağlanan dokuya özgü büyüme faktörü karışımıdır. İlk organoid model sisteminde (Lgr5+ bağırsak epitelyal kök hücrelerinden üretilen fare ince bağırsak organoidleri) büyüme ortamı, Wnt yolu agonisti, LGR5 R-spondin-1 ligandı, epidermal büyüme faktörü ve kemik morfogenetik proteinini içermekteydi (Kretschmar, 2021). Her kök hücre tipine, dokusuna ve türüne özel bir büyüme faktörü karışımı tasarlanarak protokol, diğer fare ve insan epitel dokularından organoid kültürlerinin üretilmesine olanak verecek şekilde uyarlanmıştır.

Hastadan elde edilen kanser organoidleri, hem birincil hem de metastatik kanser dokularından türetilebilirken, normal organoidler ise normal dokudan oluşturulabilmektedir. Gen düzenleme teknikleri kullanılarak, normal organoidler kansere dönüştürülebilmekte ve hatta in vitro ortamda malign dönüşüm gözlemlenebilmektedir. Bu yöntemler, genotoksik bakterilerle etkileşime giren organoidlerde kanserle ilişkili genetik özelliklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Pleguezuelos-Manzano ve ark., 2020). Öte yandan, doğrudan tümör biyopsilerinden elde edilen organoidler, genetik olarak kanser özelliklerini korurken, tıbbi verilerden modellenmiş görüntüler biyobankacılık ve ilaç taraması için daha az uygun olabilmektedir. Ancak, gelecekteki gelişmiş yöntemler, PSC'den (pluripotent kök hücre) türetilmiş organoidlerin daha geniş bir kullanım alanına sahip olmasına olanak tanıyabileceği öngörülmektedir (Kretschmar ve Clevers, 2016).

Kanser, kanser sürücüsü genler olarak adlandırılan somatik mutasyonların edinilmesiyle normal dokudan çok adımlı bir süreçte gelişmektedir (Kelleci ve ark., 2023; Stratton ve ark., 2009). Vücudumuzdaki hücreler, DNA'larına zarar verebilecek farklı endojen veya ekzojen genotoksik faktörler tarafından sürekli olarak zorlanmaktadır (Roos ve ark., 2016). İndüklenen DNA hasarının çoğu, DNA onarım yollarından biri tarafından sürekli olarak onarılırken, DNA onarım sürecindeki hatalar, düşük frekansta mutasyonların kazanılmasına neden olabilmektedir (Brégeon ve Doetsch, 2011).

Genotoksik maddelere uzun süre maruz kalmak kanser riskini artırabilmektedir. Hayvan modelleri, bu tür maddelerin kanser riskini araştırmada yaygın olarak kullanılsa da, etkilerini belirlemek için zor olabilmektedir. Bu nedenle, genotoksik potansiyeli değerlendirmek için uzun vadede stabil kalan epitelyal organoid kültürler etkili bir model sistem olarak öne çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, etil metansülfonat (EMS), akrilamid (AA) ve 7,12-dimetilbutilamin (DMBA) gibi genotoksik kimyasalların fareden türetilmiş epitelyal organoidler üzerindeki etkileri test edilmiştir. DMBA ile tedavi edilen Trp53 eksikliği olan fare meme bezi organoidleri, transplantasyon sonrası tümör oluşturuldu. Ancak normal Trp53'e sahip organoidler böyle bir gelişim göstermedi. Murin akciğer organoidleri, EMS ve AA'ya maruz kalınca tümörler geliştirdi. Bu bulgular, organoidlerin kimyasal karsinogenesis çalışmalarında kullanılabileceğini göstermektedir. Daha ileri iyileştirmeler, insan dokusundan türetilmiş organoidlerde genotoksik maddelerin etkilerinin tamamen in vitro olarak değerlendirilmesi amaçlamaktadır (Naruse ve ark., 2020).

Tümör hücreleri, bağışıklık sisteminden kaçmak için çeşitli mekanizmalar kullanmaktadır. Tümör öldürücü aktivite gösterebilmeleri için yapılan bir çalışmada tümör

organoidleri ve periferik kan lenfositlerinden oluşan ortak bir kültür sistemi geliştirilmiştir. Bu protokol, üç farklı bağlamda araştırma aracı olarak kullanılmayı hedeflemiştir. İlk olarak, immüno-onkoloji alanında yeni ilaçların etkinliğini değerlendirmek için bir yöntem olarak işlev görebilmektir. İkinci olarak, klinik denemelerde istisnai yanıtlar gösteren hastalar üzerine translasyonel çalışmalar yapmak amacıyla kullanabilmektir. Üçüncü olarak ise, fizyolojik olarak önemli ortamlarda direnç mekanizmalarını belirlemek veya doğrulamak için uygulayabilmektir. Çalışmanın sonucu, çalışmanın periferik kandan tümör reaktif T hücreleri üretmek için etkili bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır (Cattaneo ve ark., 2020). Bir başka yapılan çalışmada ise bağışıklığa en dirençli kanser türlerinden biri olan pankreas duktal adenokarsinomu (PDA) ile mücadele için tümör mikroçevresindeki immün infiltrasyonu tamamen özetleyen yeni T hücre içeren pankreas tümör organoid modeli geliştirilmiştir. Bu çalışmada tümör organoidleri, PDA tümörünün T hücreleri infiltrasyonunu taklit ederek orijinal tümörün hem hücresel hem histolojik yapısını korumaktadır. Bu taklit yeteneği tedavi için kullanılacak epigenetik ilaçların keşfini hızlandırabileceği düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2023).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organoid araştırmaları, kanser biyolojisi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Organoidlerin, hastalık özelliklerini ve tümör heterojenliğini in vitro olarak başarılı bir şekilde modelleyebilme yetenekleri, onları hem temel araştırmalar hem de klinik uygulamalar için değerli kılmaktadır. Tümör organoidleri, kanserin farklı moleküler alt tiplerini temsil edebilme ve kanser içindeki klonal dinamikleri inceleyebilme kapasitesi sayesinde, kanser tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Organoid modellerinin geliştirilmesi, özellikle immünoterapi ve genetik araştırmalar için yeni kapılar açmıştır. Örneğin, farklı organlardan türetilmiş organoidler, genotoksik faktörlerin kanser gelişimi üzerindeki etkilerini inceleme ve kanser sürücüsü genlerin mutasyonlarını modelleme konularında önemli bulgular sağlamıştır. Ayrıca, hİPSC'den (insan indüklenmiş pluripotent kök hücreler) türetilmiş organoidlerin kullanımı, otizm ve mikrosefali gibi nörolojik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasına da katkıda bulunmuştur. Gelecekteki çalışmalar, bu modellerin daha da iyileştirilmesi ve yaygın kullanımıyla, kanser biyolojisi ve tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Elde edilen bulgular, organoidlerin (PDO) geleneksel PDTX modellerine göre birçok avantaja sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle PDO'ların türetildikleri tümörlerin moleküler özelliklerini koruyarak, bireysel düzeyde tedavi yanıtlarını

değerlendirme imkanı sunmaları, kişiselleştirilmiş tıp alanında önemli bir gelişmedir. Ancak, organoidlerin stromal hücreleri uzun süreli kültürde kaybetmeleri ve organ spesifik ECM eksikliği gibi sınırlamaları, bu modellerin kullanımı üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Organoid modelleri hala tam anlamıyla tümör mikro çevresini (TME) yeniden oluşturamamaktadır. Bu, kanserle ilişkili immünolojik yanıtların incelenmesini zorlaştırabilmektedir. Ayrıca, bazı kanser alt tipleri için organoid türetme oranlarının düşük olması, bu modellerin geniş çaplı kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu sınırlamalara rağmen, organoid teknolojisinin gelişimi, kanser biyolojisi ve tedavi yöntemlerinin ilerlemesinde devrim niteliğinde bir potansiyele sahiptir. Gelecekteki araştırmalar, organoid modellerinin daha da iyileştirilmesi ve TME'nin daha iyi taklit edilmesi üzerine odaklanmalıdır. Özellikle, immünoterapi ve gen düzenleme teknolojileri ile kombinasyon halinde organoidlerin kullanımı, daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, genotoksik faktörlerin kanser gelişimi üzerindeki etkilerini anlamak için daha geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Bleijis, M., van de Wetering, M., Clevers, H., Drost, J. (2019). Xenograft and organoid model systems in cancer research. *Embo j*, 38(15), e101654.
- Brégeon, D., & Doetsch, P. W. (2011). Transcriptional mutagenesis: causes and involvement in tumour development. *Nat Rev Cancer*, 11(3), 218-227.
- Byrne, A. T., Alférez, D. G., Amant, F., Annibaldi, D., Arribas, J., Biankin, A. V., Trusolino, L. (2017). Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer*, 17(4), 254-268.
- Cattaneo, C. M., Dijkstra, K. K., Fanchi, L. F., Kelderman, S., Kaing, S., van Rooij, N., Voest, E. E. (2020). Tumor organoid-T-cell coculture systems. *Nat Protocols*, 15(1), 15-39.
- Cheon, D. J., & Orsulic, S. (2011). Mouse models of cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 95-119.
- Elbadawy, M., Hayashi, K., Ayame, H., Ishihara, Y., Abugomaa, A., Shibutani, M., Sasaki, K. (2021). Anti-cancer activity of amorphous curcumin preparation in patient-derived colorectal cancer organoids. *Biomed Pharmacother*, 142, 112043.
- El Harane, S., Zidi, B., El Harane, N., Krause, K. H., Matthes, T., Preynat-Seauve, O. (2023). Cancer spheroids and organoids as novel tools for research and therapy: state of the art and challenges to guide precision medicine. *Cells*, 12(7), 1001.
- Guo, L., Li, C., Gong, W. (2024). Toward reproducible tumor organoid culture: focusing on primary liver cancer. *Front Immunol*, 15, 1290504.
- Hoffman, R. M. (2015). Patient-derived orthotopic xenografts: better mimic of metastasis than subcutaneous xenografts. *Nat Rev Cancer*, 15(8), 451-452.
- Ihlamur, M., Başıarı, H., Zengin, Y., Abamor, E.Ş. (2022). Evaluation Of Immunostimulant/Cytotoxic Activity Of Human Breast Cancer Prepared By Different Antigen Preparation Methods With Adjuvants Combination. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 17(1), 96–110. doi: 10.29233/sdufeffd.940806.
- Ihlamur, M., Akgul, B., Zengin, Y., Korkut Ş, V., Kelleci, K., Abamor, E. (2024a). The mTOR Signaling Pathway and mTOR Inhibitors in Cancer: Next-generation Inhibitors and Approaches. *Curr Mol Med*, 24(4), 478-494.
- Ihlamur, M., Kelleci, K., Zengin, Y., Allahverdiyev, M. A., Abamor, E. (2024b). Applications of Exosome Vesicles in Different Cancer Types as Biomarkers. *Curr Mol Med*, 24(3), 281-297.
- Junttila, M. R., & De Sauvage, F. J. (2013). Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*, 501(7467), 346-354.
- Kelleci, K., Allahverdiyev, A., Başırova, M., Ihlamur, M., Abamor, E. (2023). Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review. *J Vector Borne Dis*, 60(2), 125-141.
- Kretzschmar, K. (2021). Cancer research using organoid technology. *J Mol Med (Berl)*, 99(4), 501-515. doi:10.1007/s00109-020-01990-z
- Kretzschmar, K., & Clevers, H. (2016). Organoids: Modeling Development and the Stem Cell Niche in a Dish. *Dev Cell*, 38(6), 590-600.
- Li, S., Zhou, J., Wu, H., Lu, Q., Tai, Y., Liu, Q., Wang, C. (2018). Oncogenic transformation of normal breast epithelial cells co-cultured with cancer cells. *Cell Cycle*, 17(16), 2027-2040. doi:10.1080/15384101.2018.1511510
- Lo, Y. H., Karlsson, K., & Kuo, C. J. (2020). Applications of Organoids for Cancer Biology and Precision Medicine. *Nat Cancer*, 1(8), 761-773.

- Meister, M. T., Groot Koerkamp, M. J. A., de Souza, T., Breunis, W. B., Frazer-Mendelewska, E., Brok, M., Holstege, F. C. P. (2022). Mesenchymal tumor organoid models recapitulate rhabdomyosarcoma subtypes. *EMBO Mol Med*, *14*(10), e16001.
- Naruse, M., Masui, R., Ochiai, M., Maru, Y., Hippo, Y., Imai, T. (2020). An organoid-based carcinogenesis model induced by in vitro chemical treatment. *Carcinogenesis*, *41*(10), 1444-1453.
- Palucka, A. K., & Coussens, L. M. (2016). The Basis of Oncoimmunology. *Cell*, *164*(6), 1233-1247.
- Pan, W., Song, K., Zhang, Y., Yang, C., Zhang, Y., Ji, F., Wang, K. (2022). The molecular subtypes of triple negative breast cancer were defined and a ligand-receptor pair score model was constructed by comprehensive analysis of ligand-receptor pairs. *Front Immunol*, *13*, 982486.
- Pleguezuelos-Manzano, C., Puschhof, J., Rosendahl Huber, A., van Hoeck, A., Wood, H. M., Nomburg, J., Clevers, H. (2020). Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) E. coli. *Nature*, *580*(7802), 269-273.
- Roos, W. P., Thomas, A. D., Kaina, B. (2016). DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer*, *16*(1), 20-33.
- Stratton, M. R., Campbell, P. J., Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. *Nature*, *458*(7239), 719-724.
- Veninga, V., & Voest, E. E. (2021). Tumor organoids: Opportunities and challenges to guide precision medicine. *Cancer Cell*, *39*(9), 1190-1201.
- Ward, E. M., Sherman, R. L., Henley, S. J., Jemal, A., Siegel, D. A., Feuer, E. J., Cronin, K. A. (2019). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. *J Natl Cancer Inst*, *111*(12), 1279-1297.
- Xie, X., Li, X., Song, W. (2023). Tumor organoid biobank-new platform for medical research. *Scientific Reports*, *13*.
- Xu, H., Jiao, D., Liu, A., Wu, K. (2022). Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *J Hematol Oncol*, *15*(1), 58.
- Xu, R., Zhou, X., Wang, S., Trinkle, C. (2021). Tumor organoid models in precision medicine and investigating cancer-stromal interactions. *Pharmacol Ther*, *218*, 107668.
- Yuki, K., Cheng, N., Nakano, M., Kuo, C. J. (2020). Organoid Models of Tumor Immunology. *Trends Immunol*, *41*(8), 652-664.
- Zengin, Y., Ihlamur, M., & Başıarı, H. (2022). Immunostimulant/Cytotoxic Effect of Cardamom Extract with Adjuvant Combination on Breast Cancer Cell Line. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, *5*(2), 229-234.
- Zhou, Z., Van der Jeught, K., Li, Y., Sharma, S., Yu, T., Moulana, I., Lu, X. (2023). A T Cell-Engaging Tumor Organoid Platform for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)*, *10*(23), e2300548.