

# Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815

DORA  
destekleriyle...www.kokhucrebulteni.com  
info@kokhucrebulteni.comSayı: 56  
Ekim-Kasım-Aralık 2025

## Editör'den

### Egzersiz Kök Hücre Fonksiyonları Üzerindeki Yenileyici Etkileri

**KHB'nin** 56. sayısıyla çok sıcak geçen bir yazın ardından hepinize merhaba... Bu sıcaklarda egzersiz yapmak belki de yarardan çok zarar veriyor olabilir. Aşırı güneş ışığı altında egzersiz yapmanın kendine özgü sorunları var. Ancak bir süredir yayınlanan çalışmalara göre, egzersiz, kök hücrelerin yenilenme ve farklılaşma kapasiteleri üzerinde doğrudan etkili olan güçlü bir biyolojik uyaran. Düzenli fiziksel aktivitenin, kas, kemik, kalp ve beyin gibi dokulardaki kök hücrelerin aktivitesini artırarak doku onarımı ve rejenerasyon süreçlerini desteklediği gösterilmiş durumda. Özellikle iskelet kasında egzersiz, uydu hücreleri adı verilen kas kök hücrelerini aktive ederek kas büyümesi ve iyileşmesine katkı sağlıyor. Ayrıca egzersiz, kemik iliğindeki mezenkimal ve hematopoietik kök hücrelerin dolaşıma geçişini kolaylaştırarak bağışıklık fonksiyonlarını ve vasküler yenilenmeyi güçlendiriyor. Egzersizle ilişkili bu olumlu etkilerin, hücrel stres yanıtlarını düzenleyen ve inflamasyonu azaltan mekanizmalarla birlikte, kök hücrelerin fonksiyonel kapasitesini koruyarak yaşlanma sürecini de yavaşlatabileceği düşünülmektedir. Biz de **KHB** olarak bu sayımızda bu konuya vurgu

Alp Can



yapmak istedik. Uzm. **Dr. Hande Yozgat**'in kaleminden egzersiz kök hücreler üzerinde orta vadede nasıl etkili olduğunu gösteren iki çalışmanın özeti ve yorumuna yer verdik. Çalışmalar egzersiz hematopoez ve sistemik inflamasyon üzerindeki faydalı etkilerinin, fiziksel aktivite kesildikten sonra bile birkaç hafta sürebileceğini göstermekte. Ardından **Dr. Hakan Coşkun**, kendisinin de kullanmakta olduğu yeni bir araştırma tekniğini **KHB** okurları için özetledi. Dünyanın en sevilen yiyeceklerinden birisi olan çikolataya ilişkin bir iyi haber de kök hücre çalışmalarından geldi. **Dr. Elif Öztürk** kakao flavanollerinin endotel progenitör hücrelerinin sayısını artırabileceğini gösteren bir dizi çalışmayı özetledi. Bu sayıda İlham Veren Bilim İnsanları köşemizin konduğu kök hücre alanından Dr. Sara A. Wickström idi. **Dr. Ezel Erkan** kendisiyle yapılan kısa röportajı bizlere aktardı. Ardından Rus-Amerikan bilim insanı **Dr. Mikhail Blagosklonny** tarafından ortaya atılan hücrelerde "programlanmış hiperfonksiyon" kavramını sizlere kısaca aktarmak istedik. Son olarak **Dr. Süleyman Erol** tarafından titizlikle kaleme alınan ve kendi gözlem ve yorumlarını içeren biyotetik/tıp tarihi alanına ilişkin yazısı yer aldı.

Her zamanki gibi son olarak **Ayin Fotoğrafı**'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB'nin** 57. sayısından buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

## Hücrel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

### Egzersiz Bir Tür "Epigenetik Hafıza" Bırakıyor!

**Dünya Sağlık Örgütü**'ne göre dünya nüfusu hızla yaşlanmakta. DSÖ verilerine göre, 2023'de 60 yaş ve üzeri nüfus 1,1 milyar civarındayken, 2030'da 1,4 milyara ulaşması öngörülmüyor. Pekâlâ, **"yaşlanmak vücudumuzda ne yapar?"** Bu sorunun en kısa yanıtı **"yaşlanma, kök hücre işlev bozukluğuna yol açarak doku homeostazında ve rejenerasyonunda**

Hande Yozgat

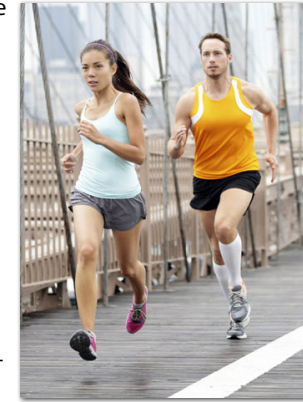


**bozulmaya neden olur.**" Sağlıksız beslenme, düşük fiziksel aktivite ve obezite gibi yaşam tarzı değişiklikleri de ateroskleroz ve komplikasyonlarının artışına katkıda bulunmaktadır.

Pekâlâ, nüfusun sağlıklı yaşlanması için veya dünya çapında önde gelen ölüm nedeni miyokard enfarktüsünü engellemek için neler yapılabilir? Bu iki sorunun yanıtı için, **Liu ve ark'nın** [Cell Stem Cell 30, 689-705, 2023] ve **Frodermann ve ark'nın** [Nat Med 25: 1761-1771, 2019] çalışmalarına bakalım.

### Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan kök hücrelerin işlev bozukluğunda, egzersizin rolü ve egzersiz kök hücreler ile mikroçevresinin (niş) inflamatuvar yanıtları üzerine etkisi nedir?

Yaşlanma ile tüm kök hücrelerin bulunduğu özel mikroçevrelerde (kas, beyin subventriküler bölge, kemik iliği) inflamasyonun belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Nöral kök hücrelerde ve kas kök hücrelerinde sayıca azalma ve işlev kaybı gözlenmiştir. Hematopoetik kök hücreler ise sayıca artmış fakat işlevleri bozulmuştur. Egzersiz ise, yaşlı farelerde birçok inflamatuvar yolaktaki artış azaltıp kök hücre ile nişteki hücrelerde "gençleşme" etkisi yaratmıştır. Kasta, egzersiz ile osteopontin ifadesi artarak kas rejenerasyonu iyileşmiştir. Tüm kök hücre kompartmanlarında egzersiz, inflamasyonu düşürmüş, hücreler arası iletişim ve yenilenme kapasitesini arttırmıştır. Egzersizin, yaşlanma ile bozulan kök hücre işlevlerini ve mikroçevrenin inflamasyonunu, hücrel ve moleküler düzeyde kısmen geri çevirebildiği gösterilmiştir. Egzersiz, bağışıklık hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokinlerin ifadesini azaltmış ve anti-inflamatuvar sinyalasyonu arttırmıştır. Kas dokusunun egzersizin anti-inflamatuvar etkilerine özellikle duyarlı olabileceği, muhtemelen kas kök hücreleri, niş hücreleri ve yerleşik bağışıklık hücreleri arasındaki dinamik etkileşimler nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. En önemlisi, egzersizin, yaşla birlikte bozulan ve özellikle sitokin ve Notch sinyal yollarını içeren hücreler arası iletişim ağlarını geri kazandırdığı bulunmuştur. Egzersizin, inflamasyonu azaltarak ve hücreler arası iletişimi geri kazandırarak, yaşlanmış kök hücre kompartmanlarını kısmen gençleştirebileceğine ilişkin moleküler kanıtlar bulunmaktadır. Bu bulgular, yaşlanma sırasında dokunun rejenerasyonunu ve işlevini iyileştirmeye yönelik müdahaleler için önem taşımaktadır.



### Fiziksel aktivitenin kardiyovasküler sistemdeki inflamasyona etkisi nasıldır?

Kardiyovasküler tedaviler gelişmiş olsa da dünya genelinde ateroskleroz ve komplikasyonlarına sahip hasta sayısı artmaktadır. Arter duvarı inflamasyonunu hücrel baş aktörleri arasında özellikle makro-

fajlar, monositler ve nötrofiller yer alır. Monosit ve nötrofil sayıları, kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesi ve ölüm ile ilişkilidir. İnflamatuvar lökositlerin aşırı üretimine yol açan sinyalleri anlamak, inflamatuvar kardiyovasküler olayları azaltmak için tedaviler geliştirilmesini sağlayabilir. Egzersiz yapan farelerde hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin daha az çoğalma gösterdiği; myeloid ve lenfoid hücre kolonilerinin azaldığı gösterilmiştir. Egzersizin, kemik iliğinde kök hücrelerin sessiz kalmasını artırdığı, kemik iliğinden kana kök/progenitör hücre mobilizasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Periferik kan ve kemik iliğinde toplam lökosit sayısı egzersizle belirgin şekilde azalmıştır.

Kemik iliği nişinde leptin sinyalasyonunun hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin çoğalmasını ve sistemik lökosit üretimini doğrudan düzenlediği ve bu yolun manipülasyonunun kardiyovasküler inflamasyonu azaltabileceği gösterilmiştir. Leptin reseptörü, kök hücre nişinde lökosit üretimini ve kardiyovasküler inflamasyonu düzenler. Koşan farelerde plazma ve kemik iliği leptin konsantrasyonlarının anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Ateroskleroz gelişimine yatkın farelerde,

kemik iliği nişinde leptin reseptörünü kodlayan genin silinmesinin lökosit üretimini azalttığı ve aort kökündeki inflamasyonunu düşürdüğü ve plaklarda makrofaj içeriğini azalttığı gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivite, inflamatuvar lökosit üretimini ve kardiyovasküler inflamasyonu azaltmaktadır. Bunu hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin çoğalmasını baskılayarak ve kök hücre nişi üzerinden leptin sinyalının modülasyonu ile yapar. Sonuç olarak, egzersiz, yağ dokusunda leptin üretimini azaltır ve leptin reseptörü de kemik iliğinin stromasındaki hücrelerde durağanlığı destekleyen hematopoetik niş faktörlerini artırır.

Çalışmalar egzersizin hematopoez ve sistemik inflamasyon üzerindeki faydalı etkilerinin, fiziksel aktivite kesildikten sonra bile birkaç hafta sürebileceğini göstermektedir. Bu sonuç ile de egzersizin bir tür **"epigenetik hafıza"** bıraktığı düşünülmektedir. Bu etki hem kök hücrelerde hem de mikroçevresinde moleküler değişikliklerle gerçekleşir.

## Pluripotent Kök Hücreler

### Kalbin Gelişimini Anlamada Tek Hücre Düzeyinde "Omik" Teknolojilerin Katkısı

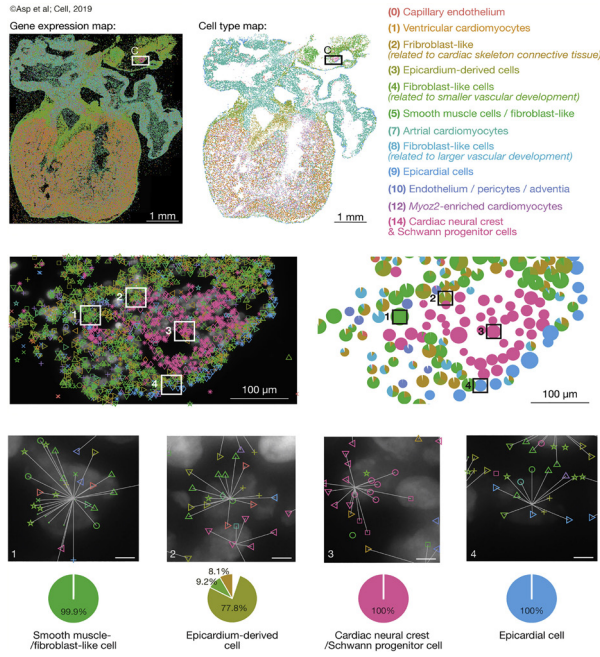
Kalp, embriyonun gelişimi sırasında en erken farklılaşan ve işlev kazanan organlardan birisidir. Kardiyovasküler sistemin doğru gelişmesi hem embriyon sürecin devamlılığı hem de postnatal yaşam için kritik önemdedir. Ancak kalbin gelişimi, farklı kökenlerden gelen hücre gruplarının karmaşık etkileşimleri ve zaman/mekân açısından çok hassas genetik programların düzenlenmesiyle şekillenen son derece dinamik bir süreçtir. Bu karmaşıklığın çözümlenmesinde klasik embriyolojik ve genetik yöntemler önemli bilgiler sağlamış olsa da hücrelerin heterojen olması bu olayların moleküler düzeyde anlaşılması için yetersiz kalmıştır. Son yıllarda hızla gelişen tek hücre "omik teknolojileri", kalbin gelişiminin çok boyutlu olarak incelenmesine olanak vererek bu alanda devrim niteliğinde katkılar sunmaktadır [DeLaughter ve ark. Dev Cell 39, 2016; Cui ve ark. Cell Rep 26, 2019; Litvinukova ve ark. Nature 588, 2020].

### Tek Hücre Transkriptomik Analizler

Tek hücre RNA dizileme (scRNA-seq), kalpteki progenitör hücrelerin, endokardiyum ve miyokardiyumdaki hücre gruplarının ve hatta sinyal iletim sistemindeki hücrelerin transkripsiyon profillerini yüksek çözünürlükte ortaya koymuştur [[DeLaughter ve ark. Dev Cell 39, 2016; Cui ve ark. Cell Rep 26, 2019]. Bu yaklaşımlar sayesinde, kalbin gelişimi boyunca hücre soylarının hangi sırayla farklılaştığı, hangi tür hücrelerin geçici olduğunu ve genetik programların başlama/sonlanma zamanlaması gelişmekte olan dokular üzerinde açıkça haritalanabilmektedir. Özellikle zebra balığı, fare ve insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerden üretilmiş kalp modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, embriyonik dönemdeki hüresel çeşitliliği tanımlamanın yanında, doğumsal kalp hastalıklarına yol açan bozuk gelişim yollarını da açığa çıkarmaktadır [Mantri ve ark. Nat Commun 14, 2023; Xu ve ark. Nature 595, 2021].

### Epigenetik ve Kromatin Düzenlemesindeki Haritalamalar

Tek hücre ATAC-seq ve kromatin konformasyon analizleri, gen düzenleyici elementlerin farklı hücre gruplarında nasıl kullanıldığını gösterir [Alexanian ve ark. Nature 599, 2021; Gilsbach ve ark. Nat Commun 5, 2014]. Bu veriler, gelişimsel olarak önemli transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı bölgeleri ve enhanser-promoter etkileşimlerini çözümleyerek, kalp gelişiminde genetik programların epigenetik düzeyde nasıl koordine edildiğini anlamayı mümkün kılmaktadır. Böylece sadece genlerin ne zaman ifade edildiği değil, aynı zamanda hangi düzenleyici



ağlar aracılığıyla bu ifadenin kontrol edildiği de ortaya konmaktadır [Guo ve ark. Circ Res 126, 2020].

### Mekânsal Omik Yaklaşımlar

Kalbin gelişimi sadece zamansal değil, mekânsal açıdan da düzenlenmiş bir süreçtir. Hücrelerin buldukları anatomik konum, maruz kaldıkları sinyaller ve komşuluk ilişkileri, hücrelerin kaderini belirlemede kritik rol oynar. Son yıllarda geliştirilen mekânsal transkriptomik ve proteomik yöntemler, tek hücre verilerini doku bağlamında inceleme olanağı sunmaktadır [Asp ve ark. Cell 179, 2019];

Hakan Coşkun



Stahl ve ark. Science 353, 2016]. Bu sayede, örneğin yutak kavislerindeki arterlerden çıkan progenitör hücrelerin nasıl organize olduğu veya atriyoventriküler sınırların nasıl şekillendiği yüksek çözünürlükle görüntülenebilmektedir [Mantri ve ark. Nat Commun 14, 2023].

### Kliniğe Uyum Çalışmaları

Tek hücre omik teknolojilerinden elde edilen veriler, sadece normal gelişim değil, aynı zamanda doğumsal kalp hastalıklarının patogenezi anlamada da önemlidir. Hüresel heterojenitenin ve gelişimsel programların bozulması, ventriküler-septal defektler, kono-trunkal anomaliler ve kapak malformasyonları gibi birçok konjenital hastalığa zemin hazırlamaktadır. Bu bozulmaların tek hücre

düzeyinde tanımlanması, gelecekte hastalıkların erken tanısı, risk sınıflaması ve hatta hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir [Litvinukova ve ark. Nature 588, 2020; Guo ve ark. Circ Res 126, 2020].

Özetle, tek hücre omik teknolojileri kalp gelişiminin incelenmesinde yeni bir çağ başlatmıştır. Transkriptomik, epigenetik ve mekânsal yaklaşımların entegrasyonu sayesinde, hücrelerin kader kararları, soy ilişkileri ve mikroçevre ile olan etkileşimleri benzeri görülmemiş bir çözünürlükte ortaya konmaktadır. Önümüzdeki yıllarda bu teknolojilerin daha da gelişmesiyle, kalp gelişimi ve hastalıklarına dair bilgi birikimimiz katlanarak artacak; temel bilimden kliniğe uzanan köprüler daha da güçlenecektir.

## Haber-Yorum

### Çikolata Kök Hücreleri Yeniliyor!

Kakao, özellikle yüksek flavanol içeren bitter kakao, kök hücreleri aktive eder, kan damarlarını onarır, oksidatif strese karşı korur ve vücuttaki yenilenmeyi çarpıcı biçimde artırır. İşte nasıl kullanılacağı ve bilimsel kanıtlar! Kakao sadece tatlı bir atıştırılmalık değil; şifa ve gençleşme için güçlü bir araçtır. Doğru kakao türünü seçtiğinizde, özellikle yüksek flavanol içeren bitter çikolata veya ham kakao, inanılmaz bir şey yapar: kök hücrelerinizi aktive eder. Bu hücreler, hasarlı dokuları onaran, kan damarlarını yeniden inşa eden ve beyninizi ile vücudunuzu genç tutan aynı hücrelerdir. Kakao kan dolaşımını iyileştirir, nitrik oksiti artırır ve hücrelerinizi oksidatif strese karşı korur—tüm bunlar vücudun doğal yenilenme ve onarım gücünü harekete geçirir.

En iyi sonuçları almak için seçtiğiniz kakao türü önemlidir. Ham kakao tozunu veya en az %85 kakao içeren bitter çikolatayı tercih etmek; şekerli, sütlü çeşitlerden uzak durmak gerekiyor. Ne kadar koyu ve saf olursa, o kadar iyidir. "Dutching" (alkalileştirme) gibi işlemler faydalı bileşenlerin çoğunu yok ettiği için "alkalize edilmiş" kakaodan kaçınmak önemli. **Bilimsel çalışmalara göre günde sadece 1-2 yemek kaşığı kakao tozu ya da yaklaşık 20-40 gram bitter çikolata gerçek bir fark yaratmak için yeterlidir.**



Elif Öztürk



Vücudunuz kakao bileşenlerini, fındık, avokado veya bir kaşık orta zincirli trigliserid (MCT) içeren yağlar gibi sağlıklı yağlarla birlikte tükettiğinizde çok daha iyi emer. Etkilerini artırmak için zerdeçaldan elde edilen kurkumin, yeşil çayın EGCG'si (epigallocateşin gallat) veya üzüm ve meyvelerden gelen resveratrol gibi güçlü bitkisel bileşenlerle birlikte de alabilirsiniz. Ancak unutmamak gerekir ki: şeker ve süt faydaların büyük kısmını ortadan kaldırılabılır.

Bu bilgilerin arkasında bilimsel gerçekler var [Aprotosaire ve ark. Diseases 2016; Sansone ve ark. Brit J Nut, 2015]. Çalışmalar, kakao flavanollerinin endotel progenitör hücrelerinin (EPC) sayısını artırdığını göstermiştir—bunlar kan damarlarını onaran ve daha uzun yaşam ile daha iyi kalp sağlığıyla ilişkili kök hücre benzeri hücrelerdir. Kakao aynı zamanda BDNF'nin (beyinde yeni hücrelerin büyümesini sağlayan, hafıza ve ruh halini iyileştiren bir kimyasal) salınmasına yardımcı olur. Adeta vücudunuzun iç onarım ekibi için yakıt gibidir.

Dolayısıyla bir dahaki sefere tatlı bir şeye uzandığınızda, kakaoyu sadece bir atıştırılmalık olarak değil—yenilenme için günlük bir ritüel olarak düşünün. Kalbinizi destekler, beyninizi keskinleştirir ve vücudunuzu içten dışa genç tutar. Hücrelerinizin gelişmesine ve vücudunuzun güçlü kalmasına yardımcı olan, bilime dayalı, lezzetli bir alışkanlık.

## İlham Veren Bilim İnsanları

**KHB**'nin 53. sayısından itibaren yayınlamaya başladığımız **İlham Veren Bilim İnsanları** serisinde günümüzde aktif olarak bilimle uğraşan ve yaşı henüz 50'lilere ulaşmamış olan "genç" bilim insanlarının kısa öykülerine ve **Cell Press**'in onlarla yapmış olduğu röportajları **KHB** okurlarına sunuyoruz. Bu kişiler Cell Press'in çeşitli konulardaki dergi editörleri tarafından aday gösterildiler. Editörler bu seçimi yaparken araştırmaları ve kariyerlerinde yenilikleri teşvik eden, sınırları aşan ve geleceğin liderlerine ilham verebilecek bilim insanlarını aday gösterdi.

Bu serinin dördüncü ismi olarak kök hücre alanından **Dr. Sara A. Wickström**'ü seçtik.

Max Planck Moleküler Biyomedikal Enstitüsü'nden Dr. Wickström, kök hücre ve rejeneratif tedavilerin geliştirilmesine yaptığı katkılardan dolayı Cell Press 50 İlham Veren Bilim İnsanı arasında seçildi.

Dr. Wickström, 2001 yılında Helsinki Üniversitesi'nden tıp doktoru ve 2004 yılında aynı üniversiteden doktora derecesini aldı. Max Planck Biyokimya Enstitüsü'nde doktora sonrası çalışmalarını tamamladıktan sonra Max Planck Yaşlanma Biyolojisi Enstitüsü'nde grup lideri oldu. Daha sonra laboratuvarını Helsinki Üniversitesi'ne taşıyarak burada hücre ve gelişim biyolojisi profesörü olarak ders vermeye başladı. 2022 yılında ise Almanya, Münster'deki Max Planck Moleküler Biyomedikal Enstitüsü'ne direktör olarak atandı. Dr. Wickström ve ekibi, memeli epitel dokularının nasıl oluştuğunu ve korunduğunu;

Ezel Erkan



özellikle de bu dokularda mekanik kuvvetlerin ve hücresel etkileşimlerin nasıl işlediğini anlamayı amaçlıyor.

Bu röportajda Dr. Wickström, bilimde iş birliğinin değerine dikkat çekiyor ve bilim karşıtı toplumsal şüphecilikle nasıl mücadele edilebileceğine dair öneriler paylaşıyor.

**Cell Press:** *Bilim insanı olmaya sizi motive eden şey neydi?*

**Dr. Wickström:** Bilim yapmayı; bunun bir meslek olarak ne anlama geldiğini tam anlamadan önce bile istiyordum. Çocukken hipotezler ve teoriler kurmayı ve bunları test etmeyi çok severdim. Daha sonra ise özellikle yaratıcılığı ve entelektüel zorlukları bir araya getiren bilimsel yaklaşımlar beni derinden etkiledi.

DeneySEL bilimi benzersiz kılan şey, test edilebilir bir hipotez geliştirmek için yürütülen beyin fırtınası sürecidir. Bu süreç; bilgiye dayalı akıl yürütme ile yaratıcı deney tasarımının birleşimidir. Ardından laboratuvara girip fikrin doğru olup olmadığını doğrudan test edebilirsiniz. Bazı hipotezlerin doğrulanması elbette tatmin edici; fakat deneyler beklenmedik sonuçlar ortaya koyduğunda, ilk varsayımların ve sınırlı hayal gücümüzün ötesine geçtiğinde bu çok daha heyecan verici oluyor. Bu süreç bana hâlâ ilham veriyor; hatta birçok açıdan

çocukluk hayalimdeki bilimin çok ötesine geçtiğini söyleyebilirim.

**Cell Press:** *Bilimde yenilik sizin için ne anlama geliyor?*

**Dr. Wickström:** Benim için yenilik, açık fikirli olmak demek. Bilimde bu, daha çok fon alılabilecek "stratejik" sorular yerine, gerçekten önemli ve ilgi çekici bulduğum araştırma sorularını seçmekle başlıyor. Ardından bu soruları, problemi özünden kavramaya yönelik en uygun yöntemlerle –gerekirse yenilerini geliştirerek– takip etmeyi içeriyor. Ayrıca iş birliğine açık olmak, sürekli öğrenmek ve zor olanı denemekten çekinmemek de çok önemli. Bunun yanında esnek olmak, başarısızlıkları ve eleştirel geri bildirimleri kucaklamak ve gerektiğinde yön değiştirebilmek de yeniliğin ayrılmaz bir parçası.

**Cell Press:** *Bize kariyerinizdeki unutulmaz bir keşif anınızdan bahsedermisiniz?*

**Dr. Wickström:** En iyi keşiflerimin hâlâ beni beklediğini umuyorum. Ancak şimdiye kadarki en unutulmaz an, ekibimizin hücrelerdeki mekanik deformasyonun hücre davranışını köklü biçimde etkilediğini keşfetmesiydi. Bu davranışsal değişimin, deforme olmuş hücrelerin transkripsiyon ve kromatin durumlarını değiştirmesi sonucu ortaya çıktığını; bunun da hücrelerin biyokimyasal sinyalleri yorumlama biçimlerini dönüştürdüğünü bulduk.

**Cell Press:** *Şu anda kendi alanınızda sizi en çok heyecanlandıran konu nedir?*

**Dr. Wickström:** Yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknolojisinin sunduğu imkanlar beni çok heyecanlandırıyor. Bu yeni teknoloji; genomikten hücre kaderinin düzenlenmesine, doku organizasyonundan mekanobiyolojiye kadar biyolojinin farklı alanlarını bir araya getiriyor. Hücresel süreçleri moleküler ölçekte nicel olarak gözlemleyebilmek, hücre biyolojisinin temel prensipleri hakkında yeni keşiflerin önünü açacak.

**Cell Press:** *Sizce önümüzdeki 50 yıl bilim için nasıl görünüyor? Siz hangi değişiklikleri görmek istersiniz?*

**Dr. Wickström:** Şu anda toplumda bilim karşıtı eğilimler oldukça güçlü. Bu durum, özellikle fon kesintileri gibi sonuçlar nedeniyle, araştırma yapma kapasitemizi doğrudan etkiliyor. Öte yandan iklim değişikliği ve beraberinde getirdiği zorluklar düşünülürken, bilimsel keşifler hiç olmadığı kadar kritik bir öneme sahip.

En büyük ve en önemli sorularla başa çıkabilmek için rekabet yerine iş birliğini, kestirme yollar yerine titizliği, abartı ve olduğundan fazla göstermek yerine hem bilim dünyası içerisinde hem de toplumla açık ve net iletişimi benimsememiz gerekiyor.Önümüzde zorlu bir yol var; ancak biz bilim insanlarının bu zorluklarla yüzleşeceğine ve değişime öncülük edeceğine dair umudum var.

Dr. Sara A. Wickström



Kök Hücre Bülteni'nin  
Size Düzenli Olarak  
Ulaşması İçin  
Abonelik Formunu  
Doldurup Göndermeyi  
Unutmayınız...

[www.kokhucrebulteni.com](http://www.kokhucrebulteni.com)

2026-27 yılında ülkemizde  
düzenlenecek olan  
kök hücre konulu tüm  
etkinlikleri duyurmak için  
lütfen bize ulaşınız.

[info@kokhucrebulteni.com](mailto:info@kokhucrebulteni.com)

## Hücrel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Alp Can



### Programlanmış Hiperfonksiyon – Yaşla İlerleyen Etkinlik Artışı!

Hücrelerde programlanmış hiperfonksiyon, belirli genetik veya epigenetik düzenlemeler sonucunda hücrel işlevlerin "kontrollü biçimde" artması durumu ifade eder. Bu durum, hücrelerin bazal düzeydeki görevlerinin ötesine geçerek daha yoğun veya kapsamlı şekilde işlev görmelerini gerektiren çeşitli biyolojik süreçlerde gözlemlenir. Söz konusu hiperfonksiyon; gelişimsel sinyallere, çevresel uyarılara ya da fizyolojik adaptasyon süreçlerine yanıt olarak ortaya çıkabilir. Programlanmış Hücre Ölümü olan apoptoz ile karşılaştırıldığında apoptoz hücrelerin kontrollü şekilde kendini yok etmesi olarak ifade edilirken Programlanmış Hiperfonksiyon hücrelerin yaşamaya devam etmesinin yanı sıra aşırı aktif hale gelmesi ve çevre dokulara zarar vermesi anlamına gelir.

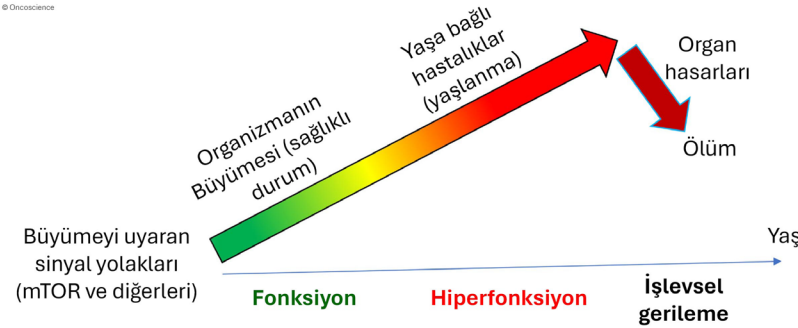
Örneğin, organizmanın büyüme dönemlerinde ya da doku rejenerasyonu esnasında, hücreler protein sentezi, hücre proliferasyonu veya metabolik aktivite gibi süreçleri hızlandırmak amacıyla programlanmış bir hiperfonksiyon yanıtı sergileyebilir. Bu programlama, hücrelerin artan fizyolojik taleplerine etkin bir biçimde yanıt vermesini ve organizmanın değişen içsel ya da dışsal koşullarına adaptasyonunu kolaylaştırır.

Programlanmış hiperfonksiyon kavramı, esas olarak gerontoloji ve yaşlanma araştırmalarından doğmuştur. Bu kavram, Rus-Amerikan bilim insanı **Dr. Mikhail Blagosklonny** ve bir grup benzeri fikre sahip araştırmacı tarafından ortaya atılmıştır [*Blagosklonny Cell Cycle 9, 2008*]. Dar bir çevre tarafından kabul görse de Blagosklonny'nin "Hiperfonksiyonel Yaşlanma Teorisi", klasik yaşlanma teorilerinin aksine, yaşlanmanın temel nedeninin hasar birikimi değil, gelişim sürecinde faydalı olan hücrel programların ilerleyen yaşam evrelerinde

aşırı veya kesintisiz biçimde etkinliğini sürdürmesi olduğunu ileri sürer. Bu programlara büyüme, metabolizma ve protein sentezi gibi süreçler dahildir.

Klasik görüşe göre yaşlanma esas olarak rastlantısal hasar birikiminden kaynaklanırken, hiperfonksiyon teorisi yaşlanma, yarı-programlanmış hiperfonksiyon (*quasi-programmed hyperfunction*) sonucunda ortaya çıkar; yani biyolojik programların fizyolojik yarar sağladığı dönemin ötesine taşmasıyla hücrel hipertrofi, hiperplazi, aşırı salgı aktivitesi ve diğer maladaptif (uyumsuz) etkiler gelişir.

Bu teorelin merkezinde rol oynayan temel hücrel yolaklardan biri **mTOR**'dur (mechanistic Target of Rapamycin). mTOR gelişim döneminde büyüme ve protein sentezini destekler. Ancak mTOR yolağı



yaşamın ileri dönemlerinde baskılanmadığında, hücrel ve doku düzeyinde hiperfonksiyona neden olur ve ateroskleroz, kanser, organ hipertrofisi gibi yaşa bağlı hastalıkların gelişimine katkı sağlar.

Yani programlanmış hiperfonksiyon kavramı, yaşlanmanın ve birçok yaşa bağlı patolojinin esasen başarısızlık veya hücrel hasar sonucu değil, durdurulması gerekir durdurulamayan biyolojik programların sürekliliğinden kaynaklandığını öne sürer. Bu yaklaşım, yaşlanmayı "bir bozulma süreci" olarak değil, "aşırı işlevselliğin bir yan etkisi" olarak yorumlayan paradigmatik bir kaymayı temsil eder.

Hücrelerde programlanmış hiperfonksiyon, bazı hücrel aktivitelerin (örneğin büyüme, biosentez, proliferasyon) yaşamın erken dönemlerinde faydalı olmasına rağmen, ilerleyen yaşlarda aşırı veya uygunsuz şekilde sürmesinin yaşlanmayı ve pato-

lojik süreçleri tetiklediği fikrine dayanır. Bir başka deyişle; (i) Programlanmış hiperfonksiyon büyüme veya işlevsel faaliyetlere yönelik programların faydalı oldukları dönemin ötesinde aktif biçimde devam etmesi; (ii) Bu programların, evrimsel süreçte gelişim ve üreme amacıyla seçilmiş olması, ancak ilerleyen yaşam evresinde düzgün şekilde kapatılmamış olması; (iii) Aşırı aktif sinyal iletim yolları (mTOR gibi), aşırı hücrel aktivite, salgı veya hipertrofiye neden olması ve bunun da aşağıdaki durumlara yol açması anlamına gelir.

a) Hücrel yaşlanma (hücreler bölünmeyi durdurur, ancak metabolik olarak aktif kalıp iltihaplayıcı faktörler salgılar).

b) Organ fonksiyon bozuklukları (örneğin organ büyümesi, fibrozis).

## Genç Gözlemler

Süleyman Erol



### Bilgi, Taş Duvarlar ve Sessizlik: Gevher Nesibe'nin Gölgesinde Biyoetik-1

THED'in 2. Geleneksel Bahar Toplantısı "Kök Hücre-den Organoid" etkinliğinde bir genç hekim olarak oturumları dinlerken, kök hücre bilimlerinde günümüzü ve geleceği düşündüm. Hocalarımdan aktardıkları deneyimler bana, tıbbın en temel sorunlarından biri olan "tıbbın ticarileşmesi"nin hem bilimi hem de hekimliği nasıl dönüştürdüğünü hatırlattı. Bu düşüncelerle kendimi Gevher Nesibe Hatun Şifahanesi'nin taş duvarları arasında buldum. Belki toplantının Kayseri'de yapılması ve program dahilinde gerçekleştirilen gezi, tıp tarihimizin değerlerini bugünkü tartışmalara bağlama arzusu uyandırdı. Belki de sadece merak ediyordum. Aslında bu yazı bir cevap aramıyor, normatif bir amacı da yok. Daha çok sorgulama ve yeniden düşünme egzersizim: Bilgiyi neden üretiyoruz, nasıl kullanıyoruz? Gevher Nesibe Hatun Şifahanesi 1206 yılında Kayseri'de, Gevher Nesibe Hatun'un vasiyeti üzerine yaptırılmış. Bu bilgi şifahanesinin dikdörtgen şeklinde beyaz mermer yazılmış olan kitabesinde de belirtilmekte. Kitabeye metni şöyledir, "Bu hastane Kılıç Arslan oğlu büyük Sultan Gıyaseddin Keyhüsrev'in, Allah ondan razı olsun, zamanında Kılıç Arslan kızı Gevher Nesibe'nin vasiyeti üzerine Allah rızası için 602 (hicri) senesinde inşa edildi".

c) Yaşa bağlı hastalıklar (örneğin ateroskleroz, kanser, diyabet).

Örnek vermek gerekirse; mTOR ve insülin/IGF-1 sinyalleme yollarının aşırı aktivasyonu ile aşırı protein sentezi ve hücre büyümesi, yaşlanan hücrelerin inflamatuvar sitokinler üretmesi, endokrin bezlerde aşırı salgılaması (örneğin yüksek insülin düzeyleri insülin direncine katkıda bulunabilir) sayılabilir.

Basit bir ifadeyle ifade edecek olursak; programlanmış hiperfonksiyon, rölantiye geçmesi gereken bir makinenin yüksek hızda çalışmaya devam etmesi gibidir; sonunda hem kendisini yıpratır hem de çevresine zarar verir.

Şifahanesinin kurucusu Melike İsmetüddin Gevher Nesibe Hatun Anadolu Selçuklu Devleti Sultanı 2. Kılıçarslan'ın on iki çocuğundan tek kızıdır. Gevher Nesibe, Selçuklu Süvari Birliği Komutanı'na aşıktır. Ancak ağabeyi Sultan 1. Gıyaseddin Keyhüsrev bu beraberliğe rıza göstermez ve kardeşini saray pervanesi (Saray Başdanışmanı) ile evlendirmek ister. Gevher Nesibe Hatun ağabeyinin isteğini reddeder. Bunun üzerine Gıyaseddin Keyhüsrev kardeşinin sevdiği genci savaşa gönderir. Bir süre sonra sevdiği gencin şehit olduğu haberini alan Gevher Nesibe Hatun hastalanır. Ölüm döşğinde ağabeyine vasiyetini şöyle bildirir; "Ben devasa olmayan bir derde düştüm, kurtulmama imkân yok. Hiçbir hekim derdime çare bulamadı, ben artık ahiret yolcusuyum. Eğer dilersem benim servetimle benim adıma bir darüşşifa yaptır. Bu darüşşifada bir taraftan dertlilere şifa verilirken, diğer yandan da devasa olmayan dertlere şifa aransın. Burada ünlü hekimler ve cerrahlar yetişsin. Kimse bir kuruş ödemesin, bu benim adıma bir vakif olsun".

Gevher Nesibe Hatun Şifahanesi halk arasında farklı isimlerle de bilinir. Bu isimlerden bir tanesi Darüşşifa Medresesi'dir. Yapı batı kısmında şifhane, doğu kısmında ise medrese olmak üzere temelde iki blok halinde inşa edilmiştir<sup>3</sup>. Tarihte birçok hastane ve tıp okuluna rastlanır, ancak bunlar hastane olarak inşa edilmiş ve hekimlik mesleği usta çıkarak eğitimi şeklinde aktarılmıştır. Gevher Nesibe Hatun Şifahanesinde ise sistematik eğitimin verileceği medrese ve tedavilerin sürdürüleceği hastane kısmı ayrı olarak inşa edilmiştir. Ayrıca hastane kısmında

bimarhane adıyla anılan ve akıl hastalıklarının su sesi ve müzikle tedavi edilmeye çalışıldığı bir bölüm de bulunmaktadır. Bu özellikleri ile şifahane dünyada ilk olarak tanımlanmaktadır<sup>4</sup>. Ancak, bu parlak anlatının içinde dikkat çekici boşluklar vardır. İşte bu noktada karşımıza tarih yazımında sessizlik çıkar.

## Tarih Yazımında Sessizlik

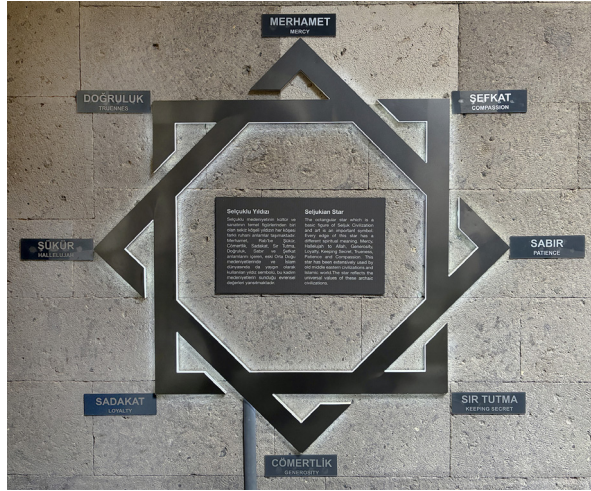
Gevher Nesibe Hatun ve kurduğunu şifahane hakkındaki metinler incelendiğinde benzer bilgilerin farklı metinlerde tekrarlandığı görülür. Anadolu Selçuklu Devletinde Kayseri'nin önemi, ticaret yolları, romantik bir aşk hikayesi, şifahanenin tıp tarihindeki önemi, mimari açıdan değeri, vakfiyesi ile kurumsal değeri ve şifahanede görev almış hekimler sıklıkla değinilen konulardır<sup>1-4</sup>. Ancak bu hastanede görev yapmış olan ebeler, bakıcılar, bağışçılar, hizmet alanlar, doğum yapanlar, ilaç karanlar ve temizleyenler tarih yazımının sessiz kısmını oluşturur. Ancak en önemli sessizlik Gevher Nesibe Hatun'un sessizliğidir. Şöyle ki; şifahanenin tarihinde Gevher Nesibe Hatun aşk hikayesi ile romantikleştirilerek anılan bir karaktere indirgenmiştir. Oysa Gevher Nesibe Hatun, kamu hizmeti amacı taşıyan, tıp medresesi ve hastaneden oluşan bir kompleks kendi iradesi ve servetiyeli kurduran tarihteki ilk kadınlardan<sup>5</sup>. Bu; kadının yalnızca toplumsal hizmetlerde değil, aynı zamanda bilgi üretiminde de etkin bir özne olduğunu gösterir. Kadınların tıp tarihindeki görünmez varlıklarını sorguladığımızda tıp tarihindeki yerleri belirleme başlar.

## Tıp Tarihinde Kadının Yeri

Yunan uygarlığının (MÖ 7 YY.) mitolojik dönem anlatıları içinde şifacı kadınların başında Demeter, Persephone, Genetyllia, Hekate, Athena, Medea, Kirke, Leto ve Eiliethya bulunmaktadır. Hipokrat'ın yemin metninde de kadın hekimlerin adları sayılır. Şöyle ki; "Hekim Apollon 'u, Asklepios 'u, Hygieia, Panakeia ve bütün tanrı ve tanrıçalar adına yemin ederim. Onları tanık ve şahit tutarım ki, bu andımı ve verdiğim sözü gücüm kuvvetim yettiği kadar yerine getireceğim"<sup>6</sup>. Yaşlı Plinius (MS 23-79) Doğa Tarihi (Naturalis Historia) adlı eserinde doğum sonrası hastalıklar ile ilgili tedaviler öneren Sotira'ya ve Lemnos adasından gelen kadın hekim Salpe'ye atıfta bulunur. Ayrıca MS 2. Yüzyılda Roma'da yaşayan Lais ve Elephantis isimli iki kadın hekime de eserinde

yer verir. Sonraları yaşayan Thebaili Olympias'a da eserinde rastlarız. Metrodora (MS 1 YY)'nın yazdığı "Kadın Hastalıkları ve Tedavileri (Peri ton gynaikeion pathon tes metras) isimli kitap Ortaçağ Avrupası'nda sıklıkla kullanılan ve atıfta bulunulan bir eser olmuştur<sup>7</sup>. Ancak kadınlar, şifacı olarak çoğunlukla kadın hastalıkları ile ilgilenmiştir.

Ortaçağ Anadolu ve İslam coğrafyasında da kadınlar hasta olmanın yanında yönetici, hekim, ebe, hemşire ve hasta bakıcıydılar<sup>8,9</sup>. Banu avd kabilesinin göz hekimi Zeyneb hakkında sınırlı bilgiyi İbn Ebu Usaybia'nın (ö. 1270) hekimlerin



Sekiz köşeli Selçuklu Yıldızı batıdan doğuya kuzeyden güneye evrensel sekiz değer Selçuklu kızı Gevher Nesibe Hatun'nun Şifhanesinde de geçerli olduğunu gösteriyor.

sınıfları hakkında yazdığı eserinden (Uyun al-anba' fi tabaqat al-atibba) ediniriz. Mezopotamyalı yazar el-Tanukhi (ö. 994) edebi eserinde bacadındaki sivilceleri kadın hekime tedavi ettiren bir adamı anlatır. Kadın hekimin mersin ve yağdan yapılmış bir merhem uygulayarak pansuman yaptığını ve sivilcelerin kaybolduğunu yazmıştır<sup>10</sup>.

Hasta olarak kadının özel yeri ise Razi'nin öğrencilerinden birisine yazdığı mektupta kendisini gösterir. Razi saray hekimi olarak kariyerine devam eden bir öğrencisine şöyle der; "Bil ki oğlum, hekim insanlara karşı nazik olmalı, sırlarını korumalı ve sırlarını, özellikle de hizmetinde olduğu kişilere karşı korumalıdır. Birisi, babası, annesi veya oğlu gibi en yakın arkadaşlarından ve ailesinden bile gizlediği bir hastalığa yakalanmış olabilir. Bunu bu yakın çevrelerinden gizlerken, zorunlu olarak doktorla paylaşılır.

Hekim kadın, cariye veya köle oğlanlardan birini tedavi ediyorsa, bakışlarını kontrol etmeli ve hastalığın bulunduğu yerden uzaklaşmamalıdır. Galen, öğrencilerine verdiği vasiyette kişinin Tanrı'ya teslim olması, güzellik ve yakışıklılıkla donatılmış kadınlardan gözlerini kaçırması ve vücutlarının herhangi bir yerine dokunmaktan kaçınması gerektiğini öğütledi. Hekim, onları tedavi etmek istiyorsa, önerilen tedavinin yerine odaklanmalı ve gözlerini vücudunun geri kalanına kaydırmamalıdır"<sup>11</sup>. Bu tavsiyelerde de açıkça görüldüğü üzere hekimlik pratiğinde kadın hastaların özel bir yere konulması salık verilmiştir.

Kadın hekimlerin tarihsel varlığı, aslında bilgiye sürekli bir katkısı olduğunu gösterir. Ne var ki, felsefi ve epistemolojik gelenekler bu katkılarını çoğu zaman görmezden gelmiştir.

## Kaynaklar

1. Kılıç, A. Kayseri Gevher Nesibe Şifhanesi ve Tıp Medresesi. (Medicalpark Hastanesi Kültür Hizmetleri, 2008).
2. Sarı, N. & Kandur, J. L. Tarihi Sağlık Kurumlarımız: Darüşşifalar. (Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş., 2010).
3. Köker, A. H. Kayseri Gevher Nesibe Tıbbiyesinin Mimarisi. in Gevher Nesibe Sultan Tıp Fakültesi Kongresi (Erciyes Üniversitesi, 1991).
4. Dündar, M., Emekli, R. & Şener, E. Anadolu'daki Tıbbın Doğuşu, Dünyadaki İlk Tıp Okulu Olarak: Gevher Nesibe Tıp Medresesi ve Darüşşifası. Bilimname 2019, 79-103 (2019).
5. Köker, A. H. Gevher Nesibe Dârüşşifâsı Ve Tıp Medresesi. Tdv İslam Ansiklopedisi (1996).
6. Stigall, W. The Hippocratic Oath. Linacre Q. 89, 275 (2022).

7. Parker, H. Women Doctors in Greece, Rome, and the Byzantine Empire. in Women Healers and Physicians. Climbing a Long Hill (ed. Furst, L. R.) 138 (Lexington: University Press of Kentucky, 1997).
8. Cabré, M. Women or healers? Household practices and the categories of health care in late medieval Iberia. Bull. Hist. Med. 82, 18-51 (2008).
9. Pormann, P. E. Female patients and practitioners in medieval Islam. Lancet 373, 1598-1599 (2009).
10. Aspetar Sports Medicine Journal - Female patients, patrons and practitioners. https://journal.aspetar.com/en/archive/volume-3-issue-3/female-patients-patrons-and-practitioners-202.

Bu yazının devamını 57. sayıda bulabilirsiniz.

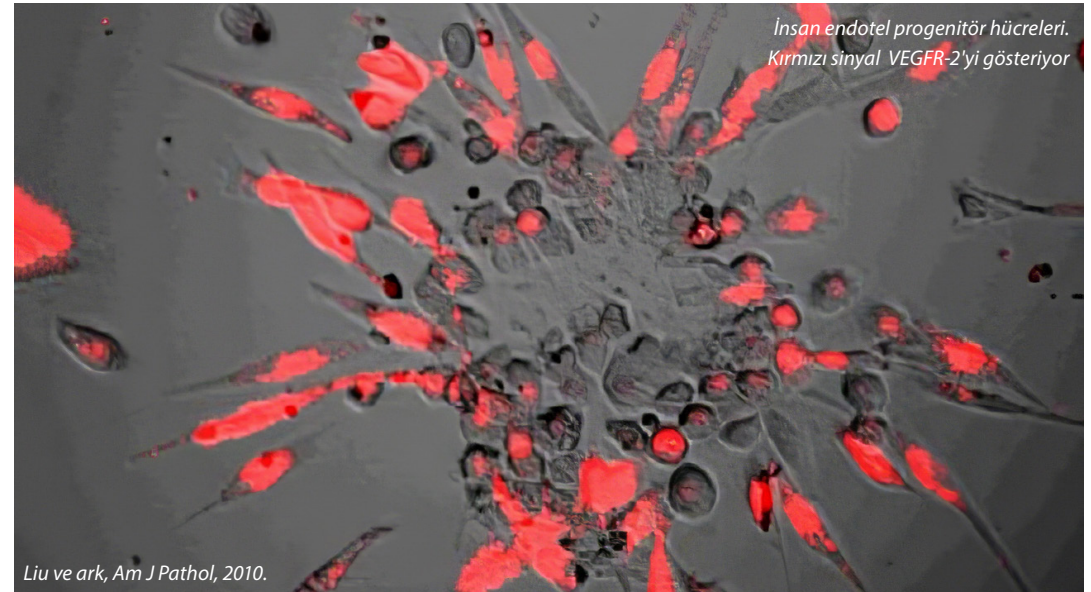
## Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 56 (Ekim-Kasım-Aralık 2025)

Üç ayda bir yayınlanır. [www.kokhucrebulteni.com](http://www.kokhucrebulteni.com)  
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.  
Editör: Prof. Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

Bu sayıya katkıda bulunanlar; (yazıların geliş sırasına göre)

Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Çocuk Hastanesi Boston, ABD)  
Uzm. Dr. Hande Yozgat (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Uzm. Dr. Süleyman Erol (Sağlık Bakanlığı, S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ÜYTE Merkezi, Tıbbi Embriyoloji Laboratuvarı, Ankara)  
Uzm. Bio Ezel Erkan (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Dr. Elif Öztürk (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

## AYIN FOTOĞRAFI



İnsan endotel progenitör hücreleri.  
Kırmızı sinyal VEGFR-2'yi gösteriyor

Liu ve ark, Am J Pathol, 2010.