



# SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL BAŞLIKLAR - IV

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Adnan AYAN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER



İKSAD  
Publishing House

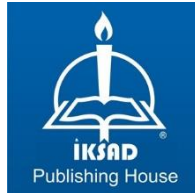
# SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL BAŞLIKLAR - IV

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Adnan AYAN  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER

## YAZARLAR

Prof. Dr. Fatmagül YUR  
Prof. Dr. Yaşar GÖZ  
Doç. Dr. Adnan AYAN  
Doç. Dr. Ali Bilgin YILMAZ  
Doç. Dr. Özlem ORUNÇ KILINÇ  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL  
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe USTA  
Öğr. Gör. Cercis Atahan ATLI  
Öğr. Gör. Esin Akarsu ORUNÇ  
Veli Burak ÖZ



Copyright © 2023 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or  
transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical  
methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other  
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic  
Development and Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)  
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: iksadyayinevi@gmail.com  
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©  
**ISBN: 978-625-367-520-2**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
December / 2023  
Ankara / Türkiye  
Size= 16x24cm

## **İÇİNDEKİLER**

**ÖNSÖZ**.....1

### **BÖLÜM I**

#### **ATLARDA SİNDİRİM SİSTEMİ PARAZİTERİ**

Doç. Dr. Ali Bilgin YILMAZ

Prof. Dr. Yaşar GÖZ .....3

### **BÖLÜM II**

#### **YABAN HAYVANLARINDA İVERMEKTİN TEDAVİSİ**

Dr. Öğr. Ü. Ahmet Cihat ÖNER

Doç. Dr. Adnan AYAN

Doç. Dr. Özlem ORUNÇ KILINÇ.....17

### **BÖLÜM III**

#### **NORDUZ KEÇİLERİNİN BAZI MORFOLOJİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL

Öğr. Gör. Cercis Atahan ATLI.....33

### **BÖLÜM IV**

#### **NF-κB'nin ÖNEMİ ve DİYABETLE İLİŞKİSİ**

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe USTA.....47

### **BÖLÜM V**

#### **ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER: SAĞLIĞIMIZDAKİ ÖNEMLİ OYUNCULAR**

Öğr. Gör. Esin Akarsu ORUNÇ

Veli Burak ÖZ.....71

### **BÖLÜM VI**

#### **FİTOÖSTROJENLER**

Prof. Dr. Fatmagül YUR.....89



## ÖNSÖZ

İçinde bulunduğumuz bilgi çağında, sağlık bilimleri alanında araştırmalar oldukça büyük bir hızla ilerlemektedir. Bu kitap, yeni başlıkları ile bilim havuzu içerisinde araştırma yapan akademisyenlere bir bakış sağlaması ve güncel bilgilerle ilgilenen sağlık bilimleri araŐtırmacıları için bir kaynak olması ümidi ile hazırlanmıştır.

Bu kitap daha önce sizlere sunulmuş olan “SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL BAŐLİKLER” serisinin dördüncü kitabı olarak, farklı sağlık ve disiplin alan uzmanları tarafından çeşitli konular ile güncel bilgiler ve çalışmalarını kapsamaktadır. Kitabın yazılma sürecinde emeği geçen İKSAD Publishing House çalışanlarına ve kitap bölüm yazarlarımıza teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Adnan AYAN  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER

Van – 2023



## BÖLÜM I

### ATLARDA SİNDİRİM SİSTEMİ PARAZİTERİ

Doç. Dr. Ali Bilgin YILMAZ<sup>1</sup>  
Prof. Dr. Yaşar GÖZ<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10413237>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme Bölümü Van, TÜRKİYE. [alibilginyilmaz@yyu.edu.tr](mailto:alibilginyilmaz@yyu.edu.tr), Orcid ID: 0000-0003-0749-2418

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Van, Türkiye. [yasargoz@yyu.edu.tr](mailto:yasargoz@yyu.edu.tr), Orcid ID: 0000-0002-1040-9964





## **Protozoa**

### ***Cryptosporidium spp.***

*Cryptosporidium*, insanların, evcil ve vahşi hayvanların ve en yaygın parazitleri arasındadır. *Cryptosporidium*'a olan ilgi, yalnızca zoonotik bulaşma potansiyeli nedeniyle değil, aynı zamanda üretim hayvanlarındaki ekonomik kayıpları kontrol etmede zorluklar nedeniyle veterinerlik alanında artmıştır (Ramirez ve ark., 2004). Evcil ve tutsak hayvanlarda *Cryptosporidium* ve cryptosporidiosis üzerine geniş bir çalışma yayınlanmıştır (Kvác ve ark., 2014). Kriptosporidiyoz başlangıçta atlarda nadiren görülmesine ve immün yetmezlik ile ilişkili olmasına rağmen (Snyder ve ark., 1978), daha yeni çalışmalar atların sıklıkla *Cryptosporidium* ile enfekte olduğunu göstermiştir (Olson ve ark., 1997; Xiao ve Herd, 1994). Kriptosporidiyoz başlangıçta atlarda nadiren görülmesine ve immün yetmezlik ile ilişkili olmasına rağmen (Snyder ve ark., 1978), daha yeni çalışmalar atların sıklıkla *Cryptosporidium* ile enfekte olduğunu göstermiştir (Olson ve ark., 1997; Xiao veHerd,1994). Amerika dahil olmak üzere dünya çapında birçok ülkede doğal at kriptosporidiyozu bildirilmiştir (Cole ve ark., 1998; de Souza ve ark., 2009; Xiao ve Herd 1994), Kanada (Gajadhar ve ark., 1985; Olson ve ark., 1997), Yeni Zelanda (Grinberg ve ark., 2003), Afrika (Laatamna ve ark., 2013), ve bir dizi Avrupa ülkesi (Majewska ve ark., 2004; Ryan ve ark., 2003; Sturdee ve ark., 2003; Veronesi ve ark., 2010). Türkiye’de koyun (Aslan Çelik ve ark., 2023a), kuzu (Çelik ve ark., 2023a), buzağı (Çelik ve ark., 2023b), köpek (Çelik ve ark., 2023c), ve kedi (Aslan Çelik ve ark., 2023b; Aslan Çelik ve ark., 2023c), gibi hayvanlarda cryptosporidiosis ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte atlarda gerçekleştirilmiş çalışmaya rastlanmamıştır.

Atlar en az üç *Cryptosporidium* spp. *Cryptosporidium* at genotipi, *Cryptosporidium parvum* ve *Cryptosporidium erinacei*'ye duyarlı görünmektedir (Grinberg ve ark., 2003; Laatamna ve ark., 2013; Ryan ve ark., 2003). Bugüne kadar atlarda tespit edilen tüm *Cryptosporidium* spp. insanlar için de bulaşıcıdır (Kvác ve ark., 2014; Robinson ve ark., 2008; Xiao ve ark., 2009).

## **Nematoda**

### ***Draschia megastoma, Habronema spp.***

Habronema muscae, Habronema microstoma ve Draschia megastoma'yı içeren atların mide solucanları dünya çapında yaygın olarak bulunmaktadır (Rehbein ve ark., 2013; Morsy ve ark., 2016; Verhaar ve ark., 2018; Saeed ve ark., 2019; Barlaam ve ark., 2020). Bu parazitler, tek tırnaklıların kesin konakçı, sineklerin ise ara konakçı olduğu, dolaylı bir yaşam döngüsünü vardır. Enfeksiyon genellikle mide lümeninde serbestçe bulunan veya mide duvarına gömülü yetişkin solucanların varlığında subklinikdir. Yetişkin solucanların yumurtladığı embriyonlu yumurtalar, dışkıyla dışarı atılır ve Musca ve Stomoxys cinsinin dipterid larvaları tarafından yutulur (Barlaam ve ark., 2020; Traversa ve ark., 2008; Amado ve ark., 2014). Sineğin yaşam döngüsü boyunca, solucanların sineğin metamorfik aşamalarında eşzamanlı gelişimi meydana gelir, böylece enfekte yetişkin sinekler atın ağızı yakınındaki nemli akıntıyla beslendiğinde, üçüncü aşama nematod larvaları (L3) sinekler tarafından serbest bırakılır. Larvalar yutulur ve yaşam döngüsünü atın midesinde tamamlar. Bununla birlikte, enfekte dipteralar atların gözlerinde, cinsel organlarında veya enfekte yaralarında L3 formadaki larvaları bıraktığında, bu larvalar anormal bir şekilde deri altı dokuya veya submukozaya nüfuz eder ve gelişimleri durur, bu da aşırı duyarlı inflamatuvar kutanöz, dudak veya oküler habronemozise ve bazen şiddetli, proliferatif granümatöz lezyonlara neden olur (Yarmut ve ark., 2008).

### ***Trichostrongylus axei***

Trichostrongylus axei dünya çapında dağılmış ve çok geniş bir konakçı aralığına sahip hematofaj bir parazittir (Naqvi ve ark., 2020). Otçul hayvanlarda parazitlik yapan 30'dan fazla Trichostrongylus türü vardır ve 10'dan fazla türün de insanları ve hayvanları birlikte enfekte ettiği bildirilmiştir (Ghasemikhah ve ark., 2012; Phosuk ve ark., 2013). Trichostrongylus türleri arasında *Trichostrongylus colubriformis*, *Trichostrongylus vitrinus* ve *Trichostrongylus axei*, hayvanlarda ve insanlarda enfeksiyona neden olduğu bildirilen en yaygın ve önemli Trichostrongylid parazitlerdir ve hayvanlarda isilik, karın ağrısı gibi şikayetlerle gastroenterit, ishal ve kilo kaybı ile üretkenliğin azalmasına neden olurlar. İnsanlarda ise

ishal, hafif anemi, sistemik zehirlenme, lökositoz ve eozinofiliye neden olmaktadır (Ghatee ve ark., 2020; Gholami ve ark., 2015). Trichostrongylidae familyasındaki yumurta morfolojilerinin tür içi benzerlikleri nedeniyle sadece yumurtaların morfolojik özelliklerini gözlemleyerek Trichostrongylus türlerini ayırt etmek oldukça zordur. Ayrıca Trichostrongylus türünün yumurtaları ile kancalı kurtların yumurtalarını ayırt etmek de zorlayıcı olabilir. Trichostrongylidae ailesindeki yumurta morfolojisinin türler içi benzerlikleri nedeniyle sadece yumurtaların morfolojik özelliklerini gözlemleyerek Trichostrongylus türlerini ayırt etmek çok zordur (Bisset ve ark., 2014; Singh ve ark., 2022).

### ***Strongyloides westeri***

Strongyloides westerni, esas olarak 4 aya kadar olan tayların ince bağırsaklarında bulunan bir parazittir (Lyons, 1994). Emzirilen taylar için ana enfeksiyon yolunun, doğum sonrası 4 ila 47. günler arasında anne sütünde üçüncü aşama larvaların (L3) bulunmasıyla belirlendiği üzere laktojenik olduğu görülmektedir. Bu larvaların sütle alınmasından 8-12 gün sonra taylarda patent enfeksiyonlarının geliştiği gösterilmiştir (Lyons ve ark., 1973). Ancak Strongyloides parazitlerinin benzersiz bir özelliği olarak, serbest yaşayan L3'ler diğer iki olası enfeksiyon yolu aracılığıyla çevreden edinilebilir. Bu parazitin bir diğer dikkat çekici özelliği ise herhangi bir konakçıya girmeden çevrede üreyebilmesidir (Lyons, 1994). Taylarda enfeksiyonun oral ve transkütanöz yollarının önemi ve epidemiyolojisi şu anda tam olarak anlaşılabilen değildir ve bu parazitin enfeksiyon modelleri, ilk laktojenik bulaşma aşamasından daha yaşlı atlarda tanımlanmamıştır.

S. westerni nadir görülen bir hastalık nedeni olarak kabul edilirken, birkaç çalışma taylarda enterit ve ishal vakalarında rol oynadığını öne sürülmektedir. Bir çalışma, ishal ile gram başına 2000 yumurtanın (EPG) üzerindeki Strongyloides yumurta sayıları arasında bir ilişki bulmuştur (Netherwood ve ark., 1996) ve tayların ağızdan birkaç milyon serbest yaşayan L3 ile deneysel olarak aşılmasının ishale neden olduğu gösterilmiştir (Lyons ve ark., 1973).

### *Parascaris equorum*

*Parascaris equorum*, dünya çapında genç atların ince bağırsaklarında görülen yaygın bir nematod parazitidir. Yetişkin dişi askaritler ince bağırsağa yumurta bırakır ve bu yumurtalar, konağın dışkı yoluyla çevreye yayılır. Enfektif aşama, larva 3 formundaki yumurtadır, 25°C ile 35°C arasındaki sıcaklıklarda yaklaşık 10 gün gerektirir. Larva gelişmiş yumurtalar çevrede beş ila 10 yıla kadar hayatta kalır ve enfeksiyon, yumurtaların yanlışlıkla yutulması yoluyla edinilir. Larvalar atın sindirim kanalındaki yumurtalardan çıkar, karaciğer ve akciğerlerden geçerek yaklaşık bir ay sonra dördüncü aşama larva (L4) olarak ince bağırsağa geri dönerler. Askaritler ince bağırsakta aşamalı olarak olgunlaşır ve enfeksiyondan yaklaşık 75 ila 80 gün sonra açıklığa ulaşır. *P. equorum* mutlak kazanılmış bağışıklığa neden olan nadir nematodlardan biridir. Atların çoğu yaşamın ilk yılında bağışıklık kazanır, bu nedenle iki yaşın üzerindeki atlarda patent ascarid enfeksiyonları nadiren teşhis edilir (Clayton, 1986).

### *Oxyuris equi*

At kıl kurdu *Oxyuris Equi*, *Oxyuroidea* süper ailesinde sınıflandırılır. Küresel bir dağılıma sahiptir ve atların yetiştirildiği her kıtada bulunur. Kıl kurdu enfeksiyonlarının, olgun veya geriatric atlarla karşılaştırıldığında sütten kesilmiş bir yaşındaki yavrularda ve genç yetişkinlerde çok daha yaygın olduğu bildirilmektedir (Lyons ve ark., 2010). *O. equi*, eğlence ve spor atlarına kıyasla çalışma atlarında daha yaygın görünmektedir (Tavassoli ve ark., 2010). *O. equi*, duyarlı bir tek tırnaklının çevredeki enfektif, larvalı yumurtaları yemesiyle başlar. Sindirilen yumurtalar ince bağırsakta çatlar, (L3) çekumda gelişir ve ventral kolon Lieberkühn kriptalarını istila eder. Yaklaşık 3-11 gün içinde L4, ventral kolonun mukozasına bağlanır (Anazi ve Alyousif., 2011), 4 aşamadan L5'e gömlek değişimi ve yaklaşık 100 gün sonra tam olgunlaşma meydana gelir Dişiler tarafından yumurtlama, anüsten dışarı çıkıp yumurtalarını perianal bölgenin cilt yüzeylerine yapışkan bir sıvı kütlesi halinde bıraktıklarında meydana gelir. Dişi kıl kurtları yumurtalarını 8000-60.000 yumurta içeren tek bir kütle halinde bırakırlar (Wetzel,1930). Yumurtaları beyaz, krem, sarı, açık turuncu veya açık yeşil olabilen, dişi solucanların üreme yollarından kaynaklanan önemli miktarda proteinli sıvı

üretir. Yumurta kitlelerinin cilt yüzeyindeki protein materyallerinin kuruması ve büzülmesi yoluyla tahrişe mi yol açtığı, yoksa bunun diğer tahriş edici maddeleri içeren daha karmaşık bir olay mı olduğu, hatta belki de konakçının immünolojik bir reaksiyonu mu olduğu bilinmemektedir (Enigk 1949).

## **Arthropoda**

### **Gasterophilus spp.**

Dokuz *Gasterophilus* (Diptera, Oestridae) sineği türünün larvasının atlılarda gastrointestinal miyazise neden olduğu tanımlanmıştır. *Gasterophilus intestinalis* ve *Gasterophilus nazalis* dünya çapında yaygın olarak bulunurken, geri kalan yedi tür genellikle Doğu Avrupa ve Afrika'nın sınırlı bölgelerinde rapor edilmektedir. Yetişkin *Gasterophilus* sinekleri, sinek türüne bağlı olarak yumurtalarını atların kıllarının farklı yerlerine bırakırlar. Atlar kıllarını yaladıklarında ilk larva aşaması (L1) yumurtadan çıkar ve ağız boşluğunda ikinci larva aşamasına (L2) göç etmeye ve tüy dökmeye başlar (Cogley, 1999). *Gasterophilus*'un L1 ve L2 larvaları gastrointestinal kanalın bir veya daha fazla bölgesinde bulunur ve gastrointestinal yerleşimi türlere göre değişir. Tüm *Gasterophilus* türlerinde üçüncü larva evresi (L3) yaklaşık 8-9 ay boyunca mide mukozasına bağlı kalır. *Gasterophilus* spp.'nin klinik belirtileri genellikle spesifik değildir ve yutma güçlüğü, mide-bağırsak ülserleri, mide-bağırsak tıkanıklıkları veya volvulus, anemi, ishal ve birçok çeşitli sindirim bozuklukları ile karakterizedir (Cogley, 1989).

## **Cestoda**

### **Anoplocephala perfoliata**

*Anoplocephala perfoliata*, ileoçekal bileşke bölgesindeki bağırsak mukozasına bağlanan 4-8 cm uzunluğunda bir at tenyasıdır. Bu parazitin dolaylı bir yaşam döngüsü vardır. Enfekte atların dışkılarından geçen yumurtalar, ara konakçı olan oribatid akarlarda gelişir. Akarların mera ve saman üzerinde yutulması sestodun yaşam döngüsünün tamamlanmasını kolaylaştırır. Atların *A. perfoliata* tarafından enfeksiyonunun başlangıçta çok az önemi olduğu veya hiç önemi olmadığı düşünülüyordu. Bununla birlikte, parazitin varlığının, mukozal ülserasyon ve değişen derecelerde enterit gibi histopatolojik ve brüt lezyonlara neden olabileceği ve lezyonların ciddiyetinin

açıkça enfeksiyonun yoğunluğuna bağlı olduğu artık bilinmektedir (Pearson ve ark., 1993, Nilsson ve ark, 1993). Atlarda *A. perfoliata* enfeksiyonlarıyla çeşitli klinik durumlar ilişkilendirilmiştir; Vaka raporları enfeksiyonun kolik, invajinasyon ve çekal rüptürün olası nedeni olduğunu belirtmektedir (Barclay ve ark., 1982, Proudman ve Trees, 1999, Proudman ve Holdstock, 2000, Ryu ve ark., 2001).

## **Trematoda**

### ***Gastrodiscus aegyptiacus***

*Gastrodiscus aegyptiacus* (*G. aegyptiacus*), atların, eşeklerin, zebraların, domuzların ve yaban domuzlarının bağırsaklarını parazitleyebilen bir amfistom türüdür (Opara ve ark., 2006; Ohaeri ve Okoro 2012; Van Laaren, 2014). Bu parazitin Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki birçok ülkede rapor edildiği bildirilmiştir (Malik ve ark. 2006). Yaşam döngüsü tam olarak tanımlanmamıştır ancak yumurta mirasidyum, redi, serker, metaserker ve yetişkin formları da dahil olmak üzere bir dizi aşamayı içerdiği bilinmektedir. Tek tırnaklılar, çoğunlukla çim yaprakları üzerinde bulunan metaserkaryaların yutulması yoluyla hastalık etkenini alırlar. *Bulinus* cinsinin planorbid salyangozları öncelikle ara konakçı olarak görev yapar, ancak bu konağın endemik olmadığı bölgelerde salgınlar meydana gelmiştir (Malek 1971).

## KAYNAKÇA

- Amado S, Silveira A.K, Vieira F.D, Traversa D, (2014). *Habronema muscae* (Nematoda: habronematidae) larvae: developmental stages, migration route and morphological changes in *Musca domestica* (Diptera: muscidae), *Exp. Parasitol.* 136, 35–40.
- Aslan Çelik, B., Çelik, Ö. Y., Ayan, A., Oruç Kılınç, Ö., Akyıldız, G., İrak, K., Selçuk, M.A., Erca, K., Baldaz, V., Oktay Ayan, Ö. (2023a). Occurrence and genotype distribution of *Cryptosporidium* spp., and *Giardia duodenalis* in sheep in Siirt, Turkey. *Polish journal of veterinary sciences*, 26(3), 359–366.
- Aslan Çelik, B., Çelik, Ö. Y., Ayan, A., Akyıldız, G., Kılınç, Ö. O., Ayan, Ö. O., Ercan, K. (2023b). Preliminary investigation of the prevalence and genotype distribution of, and *Giardia duodenalis* in cats in Siirt, Turkey. *Acta Veterinaria*, 73(3), 317-324.
- Aslan Çelik, B., Çelik, Ö. Y., Ayan, A., Kılınç, Ö. O., Görmez, G., Ayan, Ö. O., Ercan, K., Akyıldız, G. (2023c). *Cryptosporidium* infection of stray cats in Mardin Province, Southeastern Anatolia region, Turkey. *Animal Research International*, 20(1), 4876-4883.
- Barlaam A, Taversa D, Papini R, Giangaspero A, (2020). Habronematidosis in equids: current status, advances, future challenges, *Front. Vet. Sci.*, <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00358>.
- Bisset S.A, Knight J.S, Bouchet C.L. (2014). A multiplex PCR-based method to identify strongylid parasite larvae recovered from ovine faecal cultures and/or pasture samples. *Vet Parasitol.* 200(1-2): 117–27.
- Clayton HM (1986). Ascarids: recent advances. In *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* (2). Edited by Herd RP: 313-328.
- Cogley, T.P., (1989). Effects of migrating *Gasterophilus intestinalis* larvae (Diptera: Gasterophilidae) on the mouth of the horse. *Vet. Parasitol.* 31, 317–331.
- Çelik, Ö.Y., Aslan Çelik, B., Ayan, A., Oruç Kılınç, Ö., Ercan, K., Selçuk, M.A., Baldaz, V., Oktay Ayan, Ö. (2023a). Microscopic and Molecular Prevalence of *Cryptosporidium* spp. in Lambs in Siirt, Turkey. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 54(5), 855-861.



- Çelik, Ö. Y., Şahin, T., Çelik, B. A., Kılınç, Ö. O., Ayan, A., Akyıldız, G., Oktay Ayan, Ö., Göz, Y., İrak, K., Görmez, G. (2023b). Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in calves in the Siirt Province, Türkiye. *Acta Veterinaria Brno*, 92(3), 243-250.
- Çelik, Ö. Y., Koçhan, A., Aslan Çelik, B., Ayan, A., Akyıldız, G., Kılınç, Ö. O., Ercan, K., Baldaz, V., Ayan, Ö. O. (2023c). *Cryptosporidium* spp. in Dogs-Prevalence and Genotype Distribution. *Acta Scientiae Veterinariae*, 51,1916.
- Ghasemikhah R, Sharbatkhori M, Mobedi I, et al. (2012). Sequence analysis of the second internal transcribed spacer (ITS2) region of rDNA for species identification of *Trichostrongylus* nematodes isolated from domestic livestock in Iran. *Iran J Parasitol*. 7(2):40–6.
- Ghatee MA, Malek Hosseini SAA, Marashifard M, et al. (2020). Phylogenetic analysis of *Trichostrongylus vitrinus* isolates from southwest Iran. *Parasit Vectors*. 13(1):553.
- Gholami S, Babamahmoodi F, Abedian R, (2015). *Trichostrongylus colubriformis*: possible most common cause of human infection in Mazandaran Province, north of Iran. *Iran J Parasitol*. 10(1):110–5.
- Kváč M, McEvoy J, Stenger B, Clark M (2014). Cryptosporidiosis in other vertebrates. In: Cacciò SM, Widmer G (eds) *Cryptosporidium: parasite and disease*. Springer, Wien, pp 237–326.
- Lyons E.T, Tollive S.C, Collins S.S. (2010). Prevalence of large endoparasites at necropsy in horses infected with Population B small strongyles in a herd established in Kentucky in 1966. *Parasitology Research*. 99:114-118.
- Malek, E.A. (1971) The life cycle of *Gastrodiscus aegyptiacus* (Cobbold, 1876) Looss, 1896 (Trematoda: Paramphistomatidae: Gastrodiscinae). *J. Parasitol*. 57, 975-979.
- Malik, W.A., Pervez, K., Avais, M. and Rabbani, I. (2006). Comparative efficacy of various drugs against *Gastrodiscus* in horses. *J. Anim. Pl. Sci*. 16, 28-29.
- Morsy K, Bashtar A.R, Al Quraishy S, Adel S, (2016). Description of two equine nematodes, *Parascaris equorum* Goeze 1782 and *Habronema microstoma* Schneider 1866 from the domestic horse *Equus ferus*

- caballus (Famisy: Equidae) in Egypt, Parasitol. Res. 115 (11), 4299–4306.
- Naqvi MA, Memon MA, Jamil T, et al. (2020). Galectin domain containing protein from *Haemonchus contortus* modulates the immune functions of goat PBMCs and regulates CD4+ T-helper cells in vitro. *Biomolecules*. 10(1):116.
- Nilsson,O., Ljungstrom,B.L., Hoglund,J., Lundquist,H., Uggla,A., (1995). *Anoplocephala perfoliata* in horses in Sweden: prevalence, infection levels and intestinal lesions. *Acta Vet. Scand*. 36, 319–328.
- Ohaeri, C.C. and Okoro, C.T. (2012) Gastrointestinal parasites of pigs in a commercial farm in Isiala-Ngwa North, Abia State, Nigeria. *Nigerian J. Parasitol*. 33, 63-66.
- Olson M.E, Thorlakson C.L, Deselliers L, Morck D.W, McAllister T.A (1997). *Giardia* and *Cryptosporidium* in Canadian farm animals. *Vet Parasitol* 68:375–381.
- Opara, M.N., Ibekwe, N., Azubuike, J.C. and Okoli, C.G. (2006). Occurrence of parasitic helminths among free-range pigs in five Local Government Areas of Owerri zone, Imo State, Nigeria. *Int. J. Natural and Applied Sci*. 2, 72-77.
- Pearson, G.R., Davies, L.W., White, A.L., O'Brien, J.K., (1993). Pathological lesions associated with *Anoplocephala perfoliata* at the ileo-caecal junction of horses. *Vet. Rec*. 132, 179–182.
- Phosuk I, Intapan PM, Sanpool O, et al. (2013). Molecular evidence of *Trichostrongylus colubriformis* and *Trichostrongylus axei* infections in humans from Thailand and Lao PDR. *Am J Trop Med Hyg*. 89(2):376–9.
- Proudman,C.J.,Trees,A.J., (1999). Tape worm sasa cause of intestinal disease in horses. *Parasitol.Today*15,156–159.
- Proudman,C.J.,Holdstock,N.B., (2000). Investigation of an outbreak of tapeworm-associated colic in a training yard. *Equine Vet. J. Suppl*.32,37–41.
- Ramirez N.E, Ward L.A, Sreevatsan S. (2004). A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes Infect*. 6:773–785.

- Rehbein S, Visser M, Winter R, (2013). Prevalence, intensity and seasonality of gastrointestinal parasites in abattoir horses in Germany, *Parasitol. Res.* 112 (1), 407–413.
- Ryu, S. H., Bak, U. B., Kim, J. G., Yoon, H. J., Seo, H. S., Kim, J. T., Park, J. Y., Lee, C. W., (2001). Cecal rupture by *Anoplocephala perfoliata* infection in a thorough bred horse in Seoul Race Park, South Korea. *J.Vet. Sci.* 2, 189–193.
- Saeed M.A, Beveridge I, Abbas G, Beasley A, Bauquier J, Wilkes A, Jacobson C, Hughes K.J, El-Hage C, O’Handley R, Hurley J, Cudmore L, Carrigan P, Walter L, Tennent-Brown B, Nielsen M.K, Jabbar A, (2019). Systematic review of gastrointestinal nematodes of horses from Australia, *Parasit. Vectors* 12 (1) 188.
- Singh RP, Roy BC, Begum N, (2022). Prevalence of hookworm infections among stray dogs and molecular identification of hookworm species for the first time in Bangladesh. *Vet Parasitol: Reg Stud Rep.* 30:100719.
- Snyder SP, England JJ, McChesney AE (1978) Cryptosporidiosis in immunodeficient Arabian foals. *Vet Pathol* 15:12–17
- Tavassoli, M, Dalir-Naghadeh B, Esmaeili-Sani S. (2010). Prevalence of gastrointestinal parasites in working horses. *Pol. J Vet. Sci.* 13:319-324.
- Anazi ADA, Alyousif MS. (2011). Prevalence of non-strongyle gastrointestinal parasites of horses in Riyadh region of Saudi Arabia. *Saudi J Biol. Sci.* 18:299-303.
- Traversa D, Otranto D, Iorio R, Carluccio A, Contri A, Paoletti B, Bartolini R, Giangaspero A, (2008). Identification of the intermediate hosts of *Habronema microstoma* and *Habronema muscae* under field conditions, *Med. Vet. Entomol.* 22, 283–287.
- Xiao L, Herd RP (1994) Epidemiology of equine *Cryptosporidium* and *Giardia* infections. *Equine Vet J* 26:14–17
- Wetzel R. (1930). On the biology of the fourth stage larva of *Oxyuris equi*. *J Parasitol.* 17:95-97.
- Van Laaren, K. (2014) Miscellaneous parasitic diseases. In: *Equine Infectious Diseases*, 2nd edn., Eds: D.C. Sellon and M. Long, Saunders Elsevier, Missouri. pp 505-514.

- Verhaar N, Hermans H, van Rooij E, van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.S, Ensink J, (2018). Case series: periocular habronemiasis in five horses in the Netherlands, Vet. Rec. 182 (26), 746.
- Yarmut Y, Brommer H, Weisler S, Shelah M, Komarovskiy O, Steinman A, (2008). Ophthalmic and cutaneous habronemiasis in a horse: case report and review of the literature, Israel J. Vet. Med. 63 (3), 87–90.



## BÖLÜM II

### YABAN HAYVANLARINDA İVERMEKTİN TEDAVİSİ

Dr. Öğr. Ü. Ahmet Cihat ÖNER<sup>1</sup>

Doç. Dr. Adnan AYAN<sup>2</sup>

Doç. Dr. Özlem ORUNÇ KILINÇ<sup>3</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10413058>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 65040, Van, Türkiye. [ahmetcihatoner@yyu.edu.tr](mailto:ahmetcihatoner@yyu.edu.tr)

ORCID : <https://orcid.org/0000-0001-6614-4347>

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, 65040, Van, Türkiye. [adnanayan@yyu.edu.tr](mailto:adnanayan@yyu.edu.tr)

ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-6564-3416>

<sup>3</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikerliği Bölümü, 65040, Van, Türkiye. [ozlemkilinc@yyu.edu.tr](mailto:ozlemkilinc@yyu.edu.tr)

ORCID : <https://orcid.org/0000-0001-6233-7109>



## GİRİŞ

Evcil hayvanlarda görülen infeksiyöz hastalıklar veteriner hekimlik ve hayvancılık sektörünü doğrudan, halk sağlığını ise zoonotik infeksiyonlar nedeniyle dolaylı olarak ilgilendirmektedir (Dagalp ve ark., 2020; Babaoglu ve ark., 2023). Parazit, bir canlının iç organlarına veya vücut yüzeyine yerleştikten sonra sürekli ya da geçici olarak ondan faydalanarak yaşayan organizmadır.

Hayvan vücudunda bulunan parazitler, kullanılan ilaçlar ile ya öldürülerek ya da vücut dışına çıkarılması sağlanarak vücuttan uzaklaştırılır. Maalesef birçok parazit konakçısına benzer hücre sahibi olduğu için parazitin konakladığı konakçı da etkilenebilmektedir. Konakçıda ki parazitler tümüyle uzaklaştırılsa dahi bağışıklığın gelişmesini engelleyen ve konakçıyı bir sonraki enfestasyona duyarlı kılan herhangi bir ilacın bu ölçüde etkili olması da istenmeyen bir özelliktir.

Günümüzden yüzyıllar öncesinde hayvanlardaki parazitlerinin tedavisinde çeşitli metal ve bitki ekstraktları kullanılmaktaydı. Bu metal ve bitki ekstraktları hayvanların bağırsaklarını mekanik olarak uyararak ishale neden oluyor sonuçta parazitler dışkı yolu ile atılıyordu. Başlarda kalay, kalay-kurşun karışımı ve demir daha sonra arsenik, nikotin sülfat, bakır sülfat ve karbon tetraklorür gibi bileşikler anthelmentik olarak kullanılmıştır (McKellar ve Jackson, 2004).

Evcil hayvanlar, kedi köpek gibi pet hayvanları ve egzotik hayvanlar arasında farklılıklar bulunması (anatomik, fizyolojik vb.), hekimliklerinde de farklılıklar doğuracaktır. Neticede bu hayvanların hastalıklarında kullanılan ilaçlar ve dozları da diğer hayvanlardan farklı olacaktır (Öner ve Şahin, 2009).

Nematodlara ve dış parazitlere etkili olan makrosiklik laktonlar (ML), “endosid” ve “ektosid” bileşimi anlamında “endektosid” olarak adlandırılmıştır (McKellar ve Benchaoui, 1996). ML’lar avermektinler ve milbemisiner olarak ikiye ayrılır. Etkili ve düşük toksisiteli antiparaziter bileşikler olan bu iki grup, parazitlerin tedavi ve kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Avermektinler arasında ivermektin, doramektin, abamektin, eprinomektin ve selamektin, milbemisiner arasında ise moksidektin ve milbemycin bulunur (Vercruyssen, 2002).



## 1. İVERMEKTİN

İvermektin; 1973 yılında *Streptomyces avermitilis*'ten Japonya'da izole edilen ivermektin makrosiklik lakton grubu antiparaziter ilaçtır. Kitasato Enstitüsü (Japonya) ve Merck, Sharpe ve Dohme (MSD) araştırma laboratuvarları (Amerika Birleşik Devletleri) arasındaki ortaklık, ivermektin adı verilen güçlü bir antiparazitik ilacın keşfedilmesini sağlamıştır. 1973-1974 yılları arasında, tarama sistemleri aracılığıyla parazitik aktivitenin kapsamlı bir şekilde tanımlanması gerçekleştirilmiştir. Fare modelinde ilk test MSD tesislerinde denenmiş ve 1974-1975 yıllarında antihelmintik aktivite keşfedilmiştir. İvermektin ilk olarak 1981 yılında veterinerlik uygulamalarında pazarlanmıştır (Coşkun ve Yazar, 2020).

Endoktosidler grubunda yer alan ivermektin nematod ve dış parazit türlerine karşı oldukça güçlü etkili fakat GABA'ya bağlı sinirsel iletim bulunmayan trematod ve sestodlara karşı etkisiz bir ilaçtır (Yücel ve ark., 2020). Glutamata bağlı klor kanalından yoksun parazit türlerinde önemli nematosidal ve insektisidal aktivitesinin olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. İvermektin aynı zamanda konakçı immün sistemine katkıda bulunarak mikrofillere karşı etkinlik göstermektedir (Coşkun ve Yazar,2020)

İvermektinler parazitlerin paralizine neden olur. Normal şartlarda nematodlarda GABA ( $\gamma$ -aminobütirik asit) nörotransmitter bir madde olarak işlev görür. GABA inhibitör uyarılan internöronlardan motor nöronlara ileme fonksiyonunu gerçekleştirir. İvermektinler GABA'nın inhibitör etkisini güçlendirir. Böylece santral sinir sisteminden gelen uyanlar motornöronlara ulaşamaz ve paraliz şekillenir. Memelilerde ise periferal nörotransmitter madde asetilkolindir. Bu nedenle ivermektin'den etkilenmezler (Plumb, 2011).

İvermektin, deri altı yolla verildikten sonra tüm vücuda yayılır. Karaciğer ve yağ dokuda yoğunluk kazanır. Vücuttan atılımı safra, süt ve kısmen de idrarla olur. Bu nedenle vücutta uzun süre kalır. Et için beslenen hayvanların ivermektin verilmesinden itibaren 21 gün geçmeden kasaplık olarak kesilmemesi, süt hayvanlarında ve doğumuna 28 gün kalan hayvanlarda ivermektin'in kullanılmaması önerilir.

Ticari olarak enjektabl, dökme ve oral formülasyonları olan ivermektin, veteriner hekimlikte ektoparaziter ve antinematodal amaçlı kullanılmaktadır. At, eşek, sığır, koyun ve domuzlar hedef tür olarak tanımlanır (Yazar 2019).

Hayvan sağlığı için vazgeçilmez bir prerapat olan ivermektin aynı zamanda geçtiğimiz yıllarda yaşanan SARS-CoV-2 salgını da olmak üzere viral hastalıklar üzerine deneysel çalışmalar yapılmış ve etken maddelerden bir tanesi olarak aday gösterilmiştir (Yıldız ve Babaoğlu, 2020).

Farklı hayvan türlerinde oral, kas içi, deri altı veya topikal kullanımı bulunmaktadır. İvermektin formülasyonlarındaki küçük farklılıklar, ürünün antiparaziter aktivitesinde önemli değişikliklere neden olabilmektedir. Formüle edildiği taşıt maddeler, emilim kinetiği ve hedef dokuda konsantrasyonunu etkilemektedir (Canga ve ark. 2007).

## 2. YABAN HAYVANLARINDA İVERMEKTİN

Birçok hayvanda kullanılan ivermektinin hayvanat bahçesi hekimlerinde ve egzotik hayvan hekimliğinde de önemli bir yeri bulunmaktadır. Hayvanat bahçesi hayvanlarında, kuşlarda, sürüngenlerde, amfibilerde vb hayvanlarda yapılan çalışmalar ve bu hayvanlarda ekto ve endoparazit tedavilerinde kullanımları ile ilgili bilgiler mevcuttur.

### 2.1. Memeli Hayvanlar:

Arslan ve ark. (2008) tarafından dört adet tavşanda *Soroptes cuniculi* ile doğal enfeste dört tavşanda ivermektin'in tedavi ve hasta hayvanlarla temas etmiş 10 tavşanda koruyucu etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmış bir çalışmada, enfeste ve şüpheli tavşanlara 400 µg/kg dozda, subkutan yolla tek doz ivermektin uygulanmıştır. Hasta tavşanların üçünde ilaç uygulamasını takip eden 7. günde klinik iyileşme ve etken eliminasyonu gerçekleşirken, menenjit benzeri semptomlar gösteren bir tavşan ölmüştür. Koruyucu ilaç kullanılan 10 hayvanda yeni klinik vaka görülmemiştir.

Coşkunserçe ve ark. (2012) yılında yaptıkları bir çalışmada dört aylık erkek Yeni Zellanda tavşanında şiddetli sarkoptik uyuz ve cheyletiellosis vakası bildirmiş, burun bölgesinde yerleşmiş gergedan boynuzuna benzer kitle, kulak kepçesi ve ayaklarda kabuklanma, tırnak anomalileri, karın bölgesinde kıl dökülmesi ile karakterize olan enfestasyonda, deri kazıntılarında *Sarcoptes scabiei* ve *Cheyletiella parasitivorax* tespit etmişlerdir. Derialtı yolla 1,2 mg/kg dozda ivermektin (İverkol® Etkin) enjekte edilmiştir. Tavşan 5 ay süreyle tel bir kafeste bakılmış ve 10 günlük aralarla muayene edilmiştir. İlacın hiçbir yan

etkisi gözlenmemiştir. Burun bölgesindeki kıl dökülmesi hariç tavşan klinik olarak iyileşmiştir.

Bulgaristan'daki Sofya Hayvanat Bahçesi'nde kirpilere (*Erinaceus europaeus*) ivermektin 200 µg/kg b.w. s.c. enjeksiyon yoluyla verilmiştir. Tedavi, *Crenosoma lophocara* ile akciğer kurdu enfeksiyonuna karşı %100 etkili olmuştur ancak *Capillaria exigua*, iki ay sonra verilen 400 µg/kg ivermektin ile yapılan ikinci bir tedaviyle bile kontrol altına alınamamıştır (Matevsky ve Mutafova, 1987).

Makve arkadaşları (1988) çalışmalarında ivermektinin 0,2-1 mg/kg b.w. tek dozunun *Presbytis cristata* maymunlarında subperiodik lenfatik filariid nematod *Brugia malayi*'nin mikrofilariyal sayısını tedaviden dört hafta sonra ilk sayımların %59,9-89,6'sı oranında azalttığını kaydetmiştir. Erişkin filarisidal aktivite zayıf olmuştur ve otopside tüm hayvanlardan canlı erişkin solucanlar elde edilmiştir. Bu dozlarda ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Kreeger ve arkadaşları (1990), tutsak Gri kurtların (*Canis lupus*) antelmintik tedavisi ile ilgili denemelerinde yirmi dört hayvandan on üçü kalp kurdu *Dirofilaria immitis* ile enfekte olmuştur. Kurtlar, yetişkin kalp kurtlarını ortadan kaldırmak için iki gün boyunca 2,2 mg/kg sodyum tiyasetarsamid ile i.v. olarak tedavi edilmiş, miyointimal proliferasyonu ve tromboemboliyi azaltmak için iki hafta boyunca 5 mg/kg asetilsalisilik asit oral olarak verilmiş ve mikrofilariileri ortadan kaldırmak için tedaviye başladıktan dört hafta sonra 0,2 mg/kg ivermektin s.c. olarak verilmiştir. Tüm hayvanlar tedaviden sağ çıkmıştır. Enfekte olsun ya da olmasın tüm hayvanlar 0,2 mg/kg ivermektin ile tedavi edilmiştir. Tedaviden önce ve 35 gün sonra hematolojik analizler için yetişkin kurtlardan kan örnekleri alınmıştır. Tedaviden 35 gün sonra yapılan dışkı incelemesinde herhangi bir ova tespit edilmemiştir. Kalp kurdu ya da kancalı kurt tedavisinden sonra 24 kurttan 12'sine sonraki 18 ay boyunca ayda bir kez 0,05 mg/kg ivermektin verilmiştir. Diğer on iki kurt ise kontrol hayvanı olarak kullanılmak üzere aynı süre boyunca tedavi edilmemiştir. Bu sürenin sonunda, tedavi edilen hiçbir kurtta kalp kurdu görülmemiştir. Tedavi edilen kurtların hiçbirinde ova bulunmazken, on iki kontrol hayvanından yedisinde *A. caninum* ve on iki hayvandan birinde *T. canis* pozitif çıkmıştır. Son olarak yazarlar, ivermektinin bu kurtlarda *D. immitis mikrofilaria*, *A. caninum* ve *T. canis*'in ortadan kaldırılmasında etkili olduğunu, herhangi bir olumsuz doku

reaksiyonu görülmediğini ve aylık 0,05 mg/kg dozunda uygulandığında kalp kurdu ve kancalı kurt profilaksisinde etkili olduğunu özetlemiştir.

Isaza ve arkadaşları (1990), anket çalışmalarında, tutsak yabani ruminantlarda, halihazırda kullanılan parazit kontrol yöntemlerini belgelemiştir. Ankete katılanların çoğunluğu evcil ruminantlar için kullanılanlara benzer parazit gözetim ve tanımlama teknikleri kullandıklarını belirtmiştir. Dört ana antelmintik ilaç sınıfından en yaygın olarak benzimidazoller ve ivermektin kullanılmaktadır. Parazit kontrol programlarının birçoğu, evcil hayvanlarda antelmintik dirence neden olduğu bildirilen dozlama sıklıklarına benzer yüksek tedavi sıklıklarına sahip olmuştur.

Bauer ve Gey (1995), rakunlarda *Baylisascaris procyonis*'in doğal enfeksiyonlarına karşı altı antelmintik'in etkinliği (ilaç başına n = 7) araştırmış, pirantel embonat (20 mg baz/kg b.t.), ivermektin (1 mg/kg b.w.) ve moksidedin (1 mg/kg b.w.) bir kez; albendazol (50 mg/kg b.w./gün), fenbendazol (50 mg/kg b.w./gün) ve flubendazol (22 mg/kg b.w./gün) üç ardışık gün boyunca günde bir kez uygulanmıştır. Tedavinin bitiminden yedi gün sonra ölüm sonrası muayeneler yapılmış ve hiçbir Rakun'da yuvarlak kurt tespit edilmemiştir. Elde ettikleri sonuçlara dayanarak yazarlar, altı antelmintikten herhangi birinin, tutsak Rakunlar için bir deworming programında test edilen doz oranlarında kullanılabileceğini önermektedir.

Mebendazol ve ivermektin, üç tutsak ceylan türünde gastrointestinal helmintiyazisin kontrolü için çalışılmıştır. İvermektin tek bir 0,2 mg/kg canlı ağırlık dozunda s.c. olarak verilmiştir ve mebendazol türlere göre üç dozda verilmiştir: (*G. dorcas*, 14 mg/kg; *G. cuvieri*, 6 mg/kg; ve *G. dama*, 3 mg/kg ardışık üç gün boyunca günde iki kez oral). Her ilaç, her türden 13 bireyde test edilmiştir; 13 birey daha tedavi edilmemiş kontrol olarak görev yapmıştır. Dışkı muayenesi ve kültürü ile tespit edilen helmintler *Trichuris*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus* ve *Strongyloides* türleridir. Toplam ceylan popülasyonundaki yaygınlık *Trichuris* %55; *Nematodirus* %26; ve diğer nematodlar %84 olmuştur. Mebendazol ile tedaviden sonra, nematod yumurta sayıları ve yumurta döken hayvan sayısı orta derecede azalmıştır. İvermektin uygulamalarından sonra, dökülen yumurta miktarında ve bu nematodların yumurtalarını döken hayvan sayısında belirgin düşüşler olmuştur (Abaigar ve ark., 1995).

Bir grup tutsak zebrada (*Equus burchelli*), kg başına 10 mg ivermektin içeren ilaçlı gıda peletlerinin etkinliği, bağırsak strongillerinin kontrolü için değerlendirilmiştir. İvermektin, bir istisna dışında, tedavi sonrası 78 güne kadar %100 etkinlik göstermiştir (Lia ve ark., 2010).

Cyathostome ve kıl kurdu enfeksiyonu olan 20 aylık dokuz midilli, 400 g/kg dozunda ivermektin ile ağızdan tedavi edilmiştir ve ivermektin, cyathostome enfeksiyonu üzerinde oldukça etkili olmuştur (Schánková ve ark., 2013).

Çin'in Sichuan eyaletindeki Chengdu Dev Panda Yetiştiriciliği Araştırma Üssü'nde bulunan kızıl pandalarda antiparaziter ilaç olarak selamektin kullanılırken alınan başarısız tedavi sonrasında ivermektin kullanılmış, 6 µg/kg doz 200 µg/kg olarak değiştirilerek *Baylisascaris ailuri* enfestasyonu ile mücadele edilmiş, uygulanan dozda herhangi bir yan etki görülmez ilen yıl boyunca dirofilariosis ile ilgili herhangi bir şikayet alınmamış yeni doğanlarda gözlenen enfestasyonlara karşı ise 50 µg/kg doz ile tedavide başarı sağlandığı bildirilmiştir (Lan ve ark. 2012).

Bu çalışmalar dışında birçok farklı literatürde “Leopar, Lama, Fil, Kanguru, Rakun” gibi yaban memeli hayvanları ve hayvanat bahçesi memelileri üzerinde ivermektin ile ilgili bilgiler mevcuttur. Ortalama dozları 100 – 2000 µg/kg arasında, hayvan ve parazit türüne göre değişmektedir.

Literatür verilerine göre, memelilerdeki bazı parazitlerin ivermektin ile tedavi edilmesi zordur. Bunlar beyin ve doku kurtları (örneğin *Parelaphostrongylus* sp., *Elaphostrongylus* sp.), bazı trichuridler (*Trichuris* sp., *Capillaria* sp.) ve oxyuridlerdir (*O. equi*). Memeliler arasında ivermektin kullanımından sonra ölüm de dahil olmak üzere ciddi yan etkilerin görüldüğü tek tür yarasalardır.

## 2.2. Kanatlı hayvanlarda kullanım

Kuşlar için ortalama doz 0,15 ml'dir ve yine 0,2 – 0,4 mg/kg doz rejimi aralıktadır. Bununla birlikte, güneş konisi kuşunda bu doz toksisiteye yol açmıştır (Daud ve ark. 2017).

Kock ve ark. (1987) İngiltere'deki Whipsnade Hayvanat Bahçesi'nde *Branta ruficollis* ve *Cygnus melanocoryphus*'ta ölümlere neden olan bir *Echinuria uncinata* enfeksiyonu salgını rapor etmişlerdir. Antibiyotiklerle

birlikte s.c. ivermektin 200 µg/kg b.w. enjeksiyonlarının hayvanların durumunu önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir.

Samour ve Naldo (2001) da serratospiculiasis'in şahinlerde tehlikeli bir hastalık olduğuna işaret etmişlerdir. Bu derleme makalede, hastalığın ivermektin ile tedavisinin rutin olarak 1 mg/kg s.c. dozunda bir veya iki hafta sonra herhangi bir zararlı etki gözlemlenmeden tekrarlandığını belirtmişlerdir.

Tarello (2008), Orta Doğu'da bağırsak parazitleri açısından mikroskopik olarak incelenen 3988 (%1,3) yırtıcı kuştan 52'sinin kıl kurdu (capillariid parazitler) ile enfekte olduğu kanıtlamıştır. Bunların yirmi altısında (%50) eş zamanlı parazitler görülmüştür. Bu kuşlar 2 mg/kg dozunda ivermektin ile kas içi olarak tedavi edilmiştir. 10-15 gün sonra incelenen dışkı örneklerinde, tam klinik iyileşme ile birlikte capillariid parazitlerin yumurtaları kaybolmuştur.

*Thelazia anolabiata*, kuşların göz çukurlarında yaşayan ve göz yaşarması, keratit, konjonktivit ve kornea ülserlerine neden olabilen spirurid bir nematodur. Bu tür, Lima, Peru'daki bir hayvanat bahçesinden bir And Kaya Horozu, *Rupicola peruviana* (Passeriformes: Cotingidae)'dan rapor edilmiştir. Keratokonjonktivitin klinik belirtileri ivermektin (0,2 mg/kg i.m.), siprofloksasin ve epitel yenileyici uygulanarak giderilmiş ve konakçı tedaviden sonra sağlıklı olmuştur (Elias ve ark., 2008).

Kuşlarda en sık kullanılan ivermektin dozu 200 g/kg olmuştur. Bazı vakalarda tedavi başarılı olmuş, bazılarında ise başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Sonuçlar dozajlara, parazit türlerine ve enfeksiyonların türüne bağlı olmuştur. Şahinlerde ilacın daha yüksek dozları (1000-2000 µg/kg) zararlı etkiler olmaksızın uygulanmış ve *Serratospiculoides* sp. ve *capillariids* ile parazitlenme durumlarında bile tedaviler başarılı olmuştur.

### 2.3. Sürüngelelerde kullanım

İvermektin, toksisitesi ve ölüme yol açması nedeniyle chelonian ve kertenkelelerde kontrendikedir. İvermektinin etkinliği ektoparazitler için, egzotik evcil hayvanlardaki akarların temizlenmesi, endoparazitler için dışkıda negatif ova varlığı ve parazit enfeksiyonunun yokluğu ile değerlendirilmiştir (Daud ve ark. 2017).

Bağırsak nematodu parazitlenmesi nedeniyle ivermektin (0,4 mg/kg) enjeksiyonuyla tedavi edilen beş kırmızı ayaklı kaplumbağa (*Geochelone carbonaria*) aşırı parezi veya sarkık felç durumunda bulunmuştur. Bir kaplumbağa sonraki yedi ila on gün içinde normal motor fonksiyonunu geri kazanmıştır. Geri kalan kaplumbağalar ivermektini aldıktan sonraki üç gün içinde ölmüştür (Teare & Bush, 1983).

Bielli (2007), yabancı olarak yakalanan bir bukalemun vakası tanımlamıştır, *Furcifer pardalis*, deride renk değişikliği ve hafif ataksi belirtileri ile *F. furcata* ile enfekte olmuştur. Düşük dozda ivermektin (10 µg/kg) ile aylık tedaviye başlanmış ve tedavi edilen hasta dört ay boyunca izlenmiştir. Bu vakada ivermektin tedavisinden 60 dakika önce prednizolon verilmiş ve dört gün önce kalsiyum heparin tedavisine başlanmış ve ivermektin uygulamasından sonra on iki gün boyunca devam edilmiştir. Sonuçta hasta iyileşmiştir.

Yipel F (2014) çalışmasında 1 yaşındaki yeşil iguana da (*Iguana iguana*) anamnez bilgilerinde halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı ve deride renk değişikliği belirtilmiş, iguananın fiziksel ve parazitolojik muayenesi yaptıktan sonra yüzeysel deri kazıntısının mikroskopik incelemesinde *Hirstiella* spp. akarı görmüştür. Zoonoz ve bulaşıcı karakterde olan enfestasyon iki hafta süreyle hazırlanan ivermektin-su solüsyonu ile topikal olarak tedavi edilmiştir ve ikinci hafta sonunda yapılan kontrollerde hastanın sağlığına kavuştuğunu bildirilmiştir.

Veteriner hekimlerin sürüngenlerle ilgili deneyimleri, kaplumbağaların ve bukalemunların ivermektin tedavisine duyarlı olduğunu göstermiştir. Tedavi sadece belirli hayvan türlerinde çok düşük dozlarda uygulanabilir, ancak bu da ilacın erişkin öldürücü etkisini garanti etmez. Dumerils monitör ve bazı yılanlar gibi diğer sürüngenlerin ivermektin ile tedavisi 400-1000 µg/kg dozlarda bile etkili ve güvenli olmuştur (Pencheva MSP, 2015).

#### 2.4. Amfibilerde kullanım

Amfibilerde ivermektin uygulamasına ait dozlar arasında; 0,2-0,4 mg/kg p.o., s.c., i.m., topikal; 2 mg/kg topikal; ve 60 dakikalık banyo olarak 10 mg/l yer almaktadır. Bununla birlikte, parazit yönetim programının bir parçası olarak mikropipet yoluyla oral ivermektin uygulanan dendrobatid kurbağalarda aşırı

doz meydana gelmiştir. Uygulamadan sonraki 48 saat içinde, ataksi, flask paralizi, pulmoner solunum depresyonu ve uyarılara karşı tamamen tepkisizlik dahil olmak üzere ivermektin toksisitesi ile uyumlu klinik belirtiler gelişmiştir.

## 2.5. Balıklarda kullanım

Zebra balığı (*Danio rerio*) ve Catla balığında (*Catla catla*) ivermektin kaynaklı toksisite ve patolojik değişikliklere karşı karşılaştırmalı toleransı değerlendirmek için balık akut toksisite testleri gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar çeşitli konsantrasyonlarda ivermektine (1, 3, 5, 7 ve 9 µg/l) maruz bırakılmış ve çeşitli zaman aralıklarında (24, 48, 72 ve 96 saat) yüzme paterni, dengeyi koruma, pigmentasyon ve mortalite gibi davranışsal değişiklikler açısından gözlemlenmiştir. Deney balıklarından histopatolojik analiz için her 24 saatte bir beyin ve karaciğer örnekleri toplanmıştır. Balıklardaki davranış değişiklikleri ve ölüm oranı, ivermektin konsantrasyonundaki ve maruz kalma süresindeki artışla birlikte artmıştır.

Zebra balığı 96 saat boyunca 7 µg/l ivermektine maruz bırakıldığında beyinde ve karaciğerinde sırasıyla nörotoksik (gliozis ve nöron dejenerasyonu) ve hepatotoksik değişiklikler (nekroz ve akut hepatit) gözlenmiştir. Catla balığında, aynı ivermektin konsantrasyonu 24 saat maruziyette beyinde nöronal dejenerasyon ve nekroza, karaciğerde ise hepatotoksik belirtilere (hepatik hücre bozulması, vakuolasyonlar) neden olmuştur. Zebra balığının, Catla balığına kıyasla daha yüksek konsantrasyonlara ve uzun süreli ivermektin maruziyetine daha toleranslı olduğu sonucuna varmıştır (Thiripurasundari ve ark., 2014).

Samrae (2015) kapillaridlerle enfekte Zebra balıklarında ivermektinin etkinliğini test etmiş ve ivermektinin sadece iki uygulamadan sonra (günde iki kez) enfeksiyonu ortadan kaldırdığını tespit etmiştir. Yazar, ivermektinin ivermektin ile tedavinin başarılı olduğunu göstermiştir.



## SONUÇ

Antiparaziter- antihelminetik etkinliği ile öne çıkan ve evcil – egzotik birçok hayvan türünde dozları belirlenmiş, hayvan sağlığı için vazgeçilmez bir prerapat olan ivermektin aynı zamanda geçtiğimiz yıllarda yaşanan COVID 19 döneminde üzerinde çalışmalar yapılmış başlıca etken maddelerden bir tanesi olmuştur.

Beşerî hekimlikte antiviral, antikanser, antiinflmatuvar ve endotoksemi çalışmalarında incelemeleri devam ettiği görülen ivermektin için ileride farklı etkilerine dair bilimsel kanıtlara ulaşmak bizleri şaşırtmayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Abaigar, T., Ortiz, J., Cano, M., Martinez-Carrasco, C., Albaladejo, A., Alonso, F.D. (1995). Effect of mebendazole and ivermectin on the shedding of nematode eggs by three species of Gazelles (*Gazella dama mhorr*, *G. cuvieri*, and *G. dorcas*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 26, 392–395.
- Acvı, B., & Yıldız, K. (2023). Köpek ve Kedide Parazit Hastalıklarının Tedavisinde Makrosiklik Laktonlar. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 14 (2), 88-97.
- Arslan, H.H., Açıcı, M., Umur, Ş., Hökelek, M. (2008). Dört Tavşanda *Psoroptes cuniculi* Enfestasyonu ve İvermektin ile Tedavisi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 32 (3): 244 - 246,
- Babaoglu, A.R., Ertaş Oğuz, F., Oruç Kılınç, Ö., Çetin, N., Aslan, L. (2023). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection in Domestic Ruminants in Van Province, a Non-endemic Region in Turkey. *Indian Journal of Animal Research* 57 (10), 1358-1363.
- Bauer, C., & Gey, A. (1995). Efficacy of six anthelmintics against luminal stages of *Baylisascaris procyonis* in naturally infected Raccoons (*Procyon lotor*). *Veterinary Parasitology*, 60, 155–159.
- Bielli, M. (2007). Preliminary notes on ivermectin to control *Foleyella microfilaremia* in Panther Chameleon, *Furcifer pardalis*. *Journal of Herpetological Medicine and Surgery*, 17, 104–106.
- Canga, A.G., Prieto, A.M.S., Liebana, M.J.D., Martinez, N.F., Vega, M.S., Vieitez, J.J.G. (2007) The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species''. *The Veterinary Journal*, 179:25–37.
- Coşkun, D., & Yazar, E. (2020). İvermektin Zehirliliği, Congress on Scientific Researches and Recent Trends-6, EUROASIA SUMMIT, Book of Full Texts / 1., 39-45.
- Coşkunserçe, G., Akdeşir, E., Kaya, G., Coşkun, Ş.Z. (2012). Severe Sarcoptic Mange and Cheyletiellosis in a New Zealand Rabbit and its Treatment With High Dosage of Ivermectin. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.* 31,2: 63-66.
- Dagalp, S.B., Sahinkesen, I., Babaoglu, A.R., Dogan, F., Arslan, E.A. (2020). Animal coronaviruses, interspecies transmission and zoonotic potential. *Eurasian Journal of veterinary Science*, 99-105.
- Daud, A.M., Singh, G.K.S., Subramaniam, V. (2017). Review of Ivermectin Treatment on Exotic Animals. *TJPS Vol.41 (5th IPNaCS Conference Issue)*, 149-152.
- Elias, R., Mamani, J., Hermoza, C., Kinsella, J. (2008). First report of Thelaziosis (*Thelazia anolabiata*) in an Andean Cock of the Rock (*Rupicola peruviana*) from Peru. *Veterinary Parasitology*, 158, 382–383.

- Isaza, R., Courtney, C. H., Kollias, G. V. (1990). Survey of parasite control programs used in captive wild ruminants. *Zoo Biology*, 9, 385–392.
- Kock, R.A., Henderson, G.M., Appleby, E.C., Hawkey, C. M., & Cinderey, R. N. (1987). Acuariasis in Water Fowl at Whipnade Zoo. *Erkrankungen der Zootiere. Verhandlungsbericht des 29. In Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zootiere von 20* (pp. 65–73).
- Kreeger, T. J., Seal, U.S., Callahan, M., Beckel, M. (1990). Treatment and prevention with ivermectin of dirofilariasis and ancylostomiasis in Captive Gray Wolves (*Canis lupus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 21, 310–317.
- Lan, J., Fu, Y., Yang, Z., Zhang, Z., Wang, C., Luo, L., et al. (2012). Treatment and prevention of natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infections in Red Pandas (*Ailurus fulgens*) with selamectin and ivermectin. *Parasitology International*, 372–374.
- Mak, J.W., Lam, P.L.W., Noor Rain, A., Suresh, K. (1988). Effect of ivermectin against subperiodic *Brugia malayi* infection in the leaf monkey, *Presbytis cristata*. *Parasitology Research*, 74, 383–385.
- Matevsky, S., & Mutafova, T. (1987). Effects of Ivomec on Some Helminths and Ectoparasites of Hedgehogs, Snakes and Tortoises. *Erkrankungen der Zootiere. Verhandlungsbericht des 29. In Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zootiere von 20* (pp. 367–368).
- McKellar, Q.A., Jackson, F. (2004). Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends in Parasitology*, 20(10),456-461.
- McKellar, Q.A. & Benchaoui, H.A. (1996). Avermectins and milbemycins. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 19, 331-351.
- Pencheva, M.S.P. (2016). Experience in the Ivermectin Treatment of Internal Parasites in Zoo and Captive Wild Animals: A Review, *Zool. Garten N.F.* 85, 280–308.
- Plumb, D.C. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Seventh Ed. Wiley Blackwell.
- Samaee, S. (2015). Experimental assessment of the efficacy of five veterinary broad-spectrum anthelmintics to control the intestinal capillariasis in zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish*, 12, 255–267.
- Samour, J., & Naldo, J. (2001). Serratospiculiasis in captive falcons in the Middle East: A review. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 15, 2–9.
- Soll, M.D. (1989): Use of Ivermectin in Laboratory and Exotic Mammals and in Birds, Fish, and Reptiles. 261-286. In:Campell AC (EDT). *Ivermectin and Abamectin* Springer-Verlag New York Inc.
- Tarello, W. (2008). Efficacy of ivermectin (Ivomec®) against intestinal capillariasis in falcons. *Parasite*, 15, 171–174.
- Thiripurasundari, M., Sathya, K., Uma, A., Srinivasan, M. R., Rajasekar, P. (2014). A comparative study on the toxicity of ivermectin in Zebra Fish

- and Catla Fish Models. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences, 4, 09.
- Yücel, U.M., Öner, A.C., Türel, İ., Yılmaz, O. (2020). Drug interaction between ivermectin and etomidate: investigation on the effect of ivermectin on etomidate anaesthesia. *Farmacina*, 68, 5.
- Vercruyse, J. (2002). *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Belgium: CABI Publishing.
- Yazar, E., (2019). Antelmantikler, in: *Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye, pp: 172-192.
- Yıldız H., & Babaoğlu, A.R. (2020). SARS-CoV-2 Infection and Current Therapeutic Approaches. *Van Sag Bil Derg*,13:76-84.
- Yipel, F.A. (2014). Bir Yeşil İguana'da Ektoparazitler Enfestasyonunun (*Hirstiella spp.*) İvermektin Solüsyonu ile Tedavisi: Olgu Sunumu. *Kocatepe Vet J*,7,(1): 85-87.



## BÖLÜM III

### NORDUZ KEÇİLERİNİN BAZI MORFOLOJİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL<sup>1</sup>

Öğr. Gör. Cercis Atahan ATLI<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10413062>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Van, Türkiye.  
afatihdemirel@yyu.edu.tr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7905-5850>

<sup>2</sup> Bitlis Eren Üniversitesi, Hizan Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Bitlis, Türkiye.  
caatli@beu.edu.tr

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5058-3953>



## GİRİŞ

Yaklaşık 11.000 yıl önce evcilleştirilmelerinden bu yana, keçiler tüm dünyaya yayılmış ve çeşitli çevresel koşullar altında et, süt ve kıl üretiminde dikkate değer genetik çeşitlilik sergilemişlerdir. Koyun ve keçiler güneybatı Asya'da evcilleştirilmiştir. Keçinin ana atası yabani Bezoar keçisi olduğu tahmin edilmektedir (Zeder, 2008).

Keçi SNP dizileri kullanılarak evcilleştirilmiş popülasyonlardaki genetik çeşitliliğin değerlendirilmesi sonucunda, her tür içindeki ırklar arasında yüksek düzeyde genetik çeşitlilik olduğu doğrulanmıştır (Brito ve ark., 2017). Bu durum evcilleştirmenin geniş bir genetik tabandan gerçekleştiğini öne sürmektedir. Evcilleştirmenin tek bir olay değildi; birden çok kez ve çeşitli yerlerde meydana gelmiştir. Bu nedenle, antik keçilerin genomik verilerinin incelenmesi ile çok sayıda farklı antik yaban keçisi kaynağı ortaya çıkarılmıştır (Daly ve ark., 2018).

Doğal ve yapay seleksiyonunun yanı sıra popülasyonların birbirine karışması, akrabalı yetiştirme, genetik sürüklenme ve de-novo mutajenez gibi olaylar yaklaşık 1.155 koyun ve 576 keçi ırkının gelişmesine yol açmıştır (Gootwine, 2020).

Keçi, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin hayvancılığına ve ekonomik yapılarına çok iyi adapte olmuş bir türdür. Özellikle, diğer çiftlik hayvanlarına kıyasla yetersiz bakım ve besleme şartlarına dayanıklı ve doğal kaynakları iyi değerlendirebilen bir hayvandır. Keçiler, en kötü şartlarda bile yiyeceği besini kendi kendine doğadan karşılayabilmektedir. Açlık ve susuzluğa da diğer hayvanlara göre daha uzun süre dayanır (Koyuncu ve ark., 2005).

Keçi küçük cüsseli olduğu için, satın alınması, bakımı, beslenmesi, barındırılması kolaydır. Bu nedenle süt ineği olmayan yoksul köylüler ve şehir kenarlarında yaşayan ve mera imkanları olmayan aileler için önemli bir süt hayvanıdır. Keçi çeşitli verimleri için yetiştirilir. Akdeniz ülkelerinde ve gelişmiş ülkelerde özellikle süt verimi için, Rusya, ABD, Güney Afrika'da kıl ve et verimi için, Türkiye'de ise tiftik, kıl, et ve süt verimi için yetiştirilmektedir (Akçapınar, 2000).

Türkiye'nin coğrafi yapısı ve sosyo-ekonomik koşulları, tarımsal tecrübenin tarihsel birikimi ve Türk halkının gelenek ve göreneklere nedeniyle



Türkiye'de keçi yetiştiriciliği yaygındır (Bolacalı ve ark., 2017; Çak ve ark., 2021). Türkiye yerli keçi ırkları bakımında birçok farklı genotipe sahiptir. Sayıca en çok olan keçi ırkı Kıl Keçisidir. Türkiye'de genellikle giderek azalan bir yoğunlukta Ankara (Tiftik), Honamlı, Kilis, Norduz, Abaza, Gürcü ve Malta (Maltız) keçi ırklarının yetiştiriciliği de yapılmaktadır (Çınar Kul, 2010; Günlü ve Alaşahan, 2010).

Bu çalışmanın amacı, Türkiye yerli hayvan gen kaynaklarından biri olan Norduz keçisinin bazı morfolojik ve fizyolojik özelliklerini araştıran çalışmalara ulaşılarak bu özelliklerini değerlendirmektir.

## **TÜRKİYE KEÇİ YETİŞTİRİCİLİĞİ**

Keçi, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yetiştiriciliği yaygın olan bir türdür. Keçi diğer ruminantlar tarafından değerlendirilmeyen düşük kaliteli mera alanlarını, çalılık ve fundalık alanları değerlendirerek et, süt ve tiftik gibi ürünlere dönüştürür (Günlü ve Alaşahan, 2010). Dünya keçi varlığının büyük çoğunluğunun ise özellikle gelişmişlik düzeyi geri kalmış ülkelerin bulunduğu Asya (%57.8) ve Afrika (%31.5) kıtalarında olduğu bildirilmektedir (Yıldız ve Aygün, 2021).

Küçükbaş hayvan sayısı 2023 yılı haziran ayı sonunda 2022 yılı aralık ayına göre %4.7 oranında azalarak 53 274 118 baş olmuştur. Küçükbaş hayvanlar içinde keçi sayısı, 2023 yılı haziran ayı sonu itibarıyla bir önceki yılın aralık ayına göre %7.5 azalarak 10 708 674 baş olarak gerçekleşmiştir (TÜİK, 2023). Türkiye'de yıllara göre keçi, küçükbaş hayvan sayısı ve keçinin payı Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Türkiye’de 1991-2023 yılları arasındaki keçi, küçükbaş hayvan sayısı ve keçinin payı (TÜİK, 2023).

Yıl	Kıl Keçisi (Baş)	Tiftik Keçisi (Baş)	Keçi Sayısı (Baş)	Küçükbaş Hayvan Sayısı (Baş)	Keçinin Payı
1991	9 579 256	1 184 942	10 764 198	51 196 538	%21.03
1992	9 439 600	1 014 340	10 453 940	49 869 878	%20.96
1993	9 192 000	941 000	10 133 000	47 674 000	%21.25
1994	8 767 000	797 000	9 564 000	45 210 000	%21.15
1995	8 397 000	714 000	9 111 000	42 902 000	%21.24
1996	8 242 000	709 000	8 951 000	42 023 000	%21.30
1997	7 761 000	615 000	8 376 000	38 614 000	%21.69
1998	7 523 000	534 000	8 057 000	37 492 000	%21.49
1999	7 284 000	490 000	7 774 000	38 030 000	%20.44
2000	6 828 000	373 000	7 201 000	35 693 000	%20.17
2001	6 676 000	346 000	7 022 000	33 994 000	%20.66
2002	6 519 332	260 762	6 780 094	31 953 800	%21.22
2003	6 516 088	255 587	6 771 675	32 203 214	%21.03
2004	6 379 900	230 037	6 609 937	31 811 092	%20.78
2005	6 284 498	232 966	6 517 464	31 821 789	%20.48
2006	6 433 744	209 550	6 643 294	32 260 206	%20.59
2007	6 095 292	191 066	6 286 358	31 748 651	%19.80
2008	5 435 393	158 168	5 593 561	29 568 152	%18.92
2009	4 981 299	146 986	5 128 285	26 877 793	%19.08
2010	6 140 627	152 606	6 293 233	29 382 924	%21.42
2011	7 126 862	151 091	7 277 953	32 309 518	%22.53
2012	8 199 184	158 102	8 357 286	35 782 519	%23.36
2013	9 059 259	166 289	9 225 548	38 509 795	%23.96
2014	10 167 125	177 811	10 344 936	41 485 180	%24.94
2015	10 210 338	205 828	10 416 166	41 924 100	%24.85
2016	10 137 534	207 765	10 345 299	41 329 232	%25.03
2017	10 419 027	215 645	10 634 672	44 312 308	%24.00
2018	10 698 553	223 874	10 922 427	46 117 399	%23.68
2019	10 964 374	241 055	11 205 429	48 481 479	%23.11
2020	11 698 825	287 020	11 985 845	54 112 626	%22.15
2021	12 051 957	289 557	12 341 514	57 519 204	%21.46
2022	11 320 208	257 654	11 577 862	56 265 750	%20.58
2023	10 496 158	212 516	10 708 674	53 274 118	%20.10

Tablo 1 incelendiğinde, 1991 ile 2008 yılları arasında hem kıl keçisinde hem de tiftik keçisi sayısında kademeli olarak azalma olduğu görülmektedir.

2009 yılından 2022 yılına kadar ise keçi sayısında yıllara göre artış olduğu görülmektedir. Ancak 2023 yılında bir önceki yıla göre önemli düzeyde bir azalma meydana geldiği görülmektedir.

Keçinin küçükbaş hayvan sayısı içerisindeki payının en yüksek olduğu yıl %25.03 ile 2016 yılı olurken, en düşük payının olduğu yıl %18.92 ile 2008 yılı olduğu Tablo 1’de görülmektedir.

Keçi sütü özellikle son yıllarda ülkemizde önem kazanmaya başlamıştır. Bunda hem keçi sütünün kendine özgü tadı ve sahip olduğu özellikler hem de ürünlere işleme ve tüketim oranının artması etkili olmuştur (Engindeniz ve Uçar, 2014). Türkiye’de 2022 yılında 21 563 492 ton süt üretilmiş olup mevcut üretimin %92,34’ü inek sütü, %4,95’i koyun sütü, %2,51’i keçi sütü ve %0,20’si de manda sütüdür. Ülkemizde 2021 yılında üretilen toplam keçi sütü miktarı 622 785 tondur. 2022 yılında üretilen keçi sütü miktarı bir önceki yıla göre %13.22 oranında azalarak 540 426 ton olmuştur.

Keçi eti, yağsız ve besleyici ete yönelik artan talep nedeniyle dünya çapında popülerlik kazanmaktadır. Son dönemlerde, düşük yağ, düşük kalori ve sağlıklı et arayışları, tüketicileri keçi etine yöneltmiştir (Koluman ve ark., 2016). Ülkemizde 2021 yılında üretilen toplam keçi eti miktarı 94 555 tondur. 2022 yılında üretilen keçi eti miktarı bir önceki yıla göre %22.6 oranında azalarak 115 938 ton olmuştur.

## **NORDUZ KEÇİSİ**

Norduz Keçisi, Van ili Gürpınar ilçesi Norduz bölgesinde yetiştirilen yerli hayvan gen kaynaklarından biridir. Kombine verimli (et, süt ve kıl) bir keçi ırkıdır. Norduz keçisinin bilinen tarihi M.Ö. 2 bin yıllar olan, Urartu dönemine kadar gittiği düşünülmektedir. İran ve Irak ülkelerinde yetiştirilen kaşmir keçisi olan Morghose keçisi ile Van civarındaki yerli keçiler ile melezlenerek ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Çınar Kul, 2010).

Norduz bölgesindeki yetiştiriciler özellikle dış yapısı, vücut büyüklüğü ve süt veriminden dolayı daha çok tercih etmektedirler. Ayrıca bir diğer tercih sebebi de koyun sürülerinin mera ve yaylada hareket kabiliyetini artırmalarına yardımcı olmaları ve özellikle de sürüye liderlik etmeleridir. Norduz keçilerinden elde edilen kıl birçok ürün (kazak, keçe, heybe, kıl çadır, kışlık çorap ve atkı) yapımında kullanılmaktadır. Erkek oğlaklardan elde edilen et ve

dişilerden elde edilen sütte büyük oranda ailenin kendi ihtiyacını karşılama da kullanılmaktadır (Bingöl ve ark., 2011).

Norduz keçisi, bölgenin iklimsel koşullarına adaptasyonunu sağlamış olup yaz ve kış aylarında herhangi bir ek besleme yapılmadan bölgede yer alan meralarda beslenir.

## MORFOLOJİK ÖZELLİKLER

Norduz keçilerinin vücutları orta irilikte olmaktadır. Baş orta büyüklükte ve düzgün, kulakları ise sarkık vaziyettedir. Esas vücut rengi siyah olmasına rağmen, beyaz, krem, siyah beyaz, gri, kül, kahverengi ve sütlü kahve renklerine de rastlanır Erkekler boynuzlu olup, boynuzları uzun, sağlam ve yukarı doğrudur. Ayrıca boynuzlar her iki yanda arkaya doğru hafif eğimlidir. Dişiler genel olarak boynuzsuz olup, boynuzlu dişilerin boynuz yapısı erkeklere göre daha küçük ve incedir. Bazen spiral şekilde aşağı doğru eğimli olabilir (Tagem, 2009). Erkek ve dişi Norduz keçisinin görünüşü Şekil 1’de verilmiştir.



**Şekil 1.** Erkek ve dişi Norduz keçisinin görünüşü (Tagem, 2009).

Alizadehasl ve Ünal (2011) tarafından yapılan çalışmada Norduz keçilerinin vücut rengi bakımından %4.4’ü siyah-alaca, %13.3’ü kahverengi, %4.4’ü Kahverengi-Alaca, %8.9’u Sütlü-Kahverengi, %26.7’si gri, %42.2’si siyah olarak bildirilmiştir. Literatür bildirişinden de anlaşılacağı üzere en yüksek karşılaşılan vücut rengi siyah renk olmuştur.

## VÜCUT ÖLÇÜLERİ ve CANLI AĞIRLIK

Norduz keçilerinin cidago yüksekliği (cm), vücut uzunluğu (cm), sağrı yüksekliği (cm), göğüs derinliği (cm), göğüs çevresi (cm), ön incik çevresi (cm) gibi vücut ölçüleri çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda belirlenen Norduz keçilerine ait vücut ölçüsü bulguları Tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Norduz keçilerinin çeşitli çalışmalarda belirlenen vücut ölçüleri.

	Tagem (2009)	Alizadehasl ve Ünal (2011)	Bingöl ve ark. (2011)
Cidago Yük. (cm)	65	65.3	65.87
Vücut Uzunluğu (cm)	68	64.7	67.15
Sağrı Yük. (cm)		65.0	
Göğüs Derinliği (cm)		29.7	30.78
Göğüs Çevresi (cm)		87.4	88.87
Ön İncik Çevresi (cm)		9.8	
Kürekler Arkası			21.09
Göğüs Genişliği (cm)			60.40
But Çevresi (cm)			

Tablo 2 incelendiğinde, cidago yüksekliğinin 65 cm civarında, vücut uzunluğunun 64.7 ile 68 cm arasında değiştiği, sağrı yüksekliğinin 65 cm, göğüs derinliğinin 29.7 ile 30.67 cm arasında değiştiği, göğüs çevresinin 87.4 ile 88.87 cm arasında değiştiği, ön incik çevresi 9.8 cm, kürekler arası göğüs genişliği 21.09 cm, but çevresi 59.53 cm olduğu farklı çalışmalarda tespit edilmiştir.

Farklı çalışmalarda bildirilen vücut özellikleri sonuçlarının birbirine yakın değerler olduğu görülmektedir. Ayrıca, cidago yüksekliği, vücut uzunluğu ve sağrı yüksekliği birlikte değerlendirildiğinde üç özelliğinde birbirine yakın değerler olduğu da gözlenmiştir.

Alizadehasl ve Ünal (2011) Norduz keçilerinde canlı ağırlığa cinsiyet ve yaşın etkisinin önemli ( $P<0.001$ ), ayrıca cinsiyetin cidago yüksekliği ve göğüs çevresine etkisinin de önemli ( $P<0.01$ ) olduğunu bildirirken, diğer ölçülerin etkisinin ise önemsiz olduğunu tespit etmişlerdir.

Canlı ağırlık, hayvanların yaşamları boyunca üzerinde önemle durulan bir özelliktir. Irk veya tip özelliklerinin belirlenmesinde canlı ağırlık önemli bir kriterdir. Ayrıca büyümenin incelenmesi ve besi çalışmalarında canlı ağırlık önemli ölçütlerden biridir (Alizadehasl, 2011). Norduz keçilerinin çeşitli çalışmalarda belirlenen doğum ağırlığı, canlı ağırlık ve günlük canlı ağırlık artışı bulguları Tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** Norduz keçilerinin çeşitli çalışmalarda belirlenen doğum ağırlığı, canlı ağırlık ve günlük canlı ağırlık artışı.

	Kırk ve ark. (2004)	Tagem (2009)	Alizadehasl ve Ünal (2011)	Bingöl ve ark. (2011)	Bingöl ve ark. (2014)
Doğum ağırlığı (kg) (Erkek)	3.5	3.0			3.22
Doğum ağırlığı (kg) (Dişi)	2.7	2.7			2.74
Doğum ağırlığı (kg)	3.1				2.98
Ergin Canlı ağırlık (kg)	45.8	48 (dişi)	38.8	41.32	
Günlük canlı ağırlık artışı (kg) (0-180 gün)		0.133			0.145

Tablo 3 incelendiğinde, çeşitli çalışmalarda erkek oğlakların doğum ağırlığı 3.0-3.5 kg arasında, dişi oğlakların doğum ağırlığı 2.7-2.74 kg arasında, genel oğlakların doğum ağırlığı 2.98-3.1 kg arasında, ergin canlı ağırlık 38.8-48 kg arasında, günlük canlı ağırlık artışı ise 0.133-0.145 kg arasında değişen bulgular tespit edilmiştir.

Farklı çalışmalarda bildirilen özellikle ergin canlı ağırlık bulguları birbirinden farklılık göstermektedir. Ancak doğum ağırlığı ve günlük canlı ağırlık artışı için bildirilen değerler birbirine benzerdir.

Bingöl ve ark. (2011) Norduz keçilerinin ergin canlı ağırlık ve cidago yükseklikleri dikkate alındığında büyük cüsseli keçi ırkları sınıfında yer alabileceğini bildirmişlerdir.

## DÖL VERİMİ ÖZELLİKLERİ

Döl verimi; sürünün devamlılığı ve elde edilecek gelir bakımından çok önemli bir parametredir. Döl verimi açısından sürünün gebelik oranı, oğlaklama oranı, ikizlik oranı ve doğuran keçi başına düşen oğlak sayısı oldukça önem taşımaktadır. Norduz keçilerinin çeşitli çalışmalarda belirlenen döl verimi özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Norduz keçilerinin çeşitli çalışmalarda belirlenen döl verimi özellikleri.

	Kırk ve ark. (2004)	Tagem (2009)	Bingöl ve ark. (2011)
Gebelik süresi (gün)	149.0		
Gebelik oranı (%)			98
Oğlaklama oranı (%)	85.7		98
İkizlik oranı (%)	37.5		30
Tekealtı keçi başına oğlak sayısı			1.27
Doğuran keçi başına oğlak sayısı		1.1	1.30
Yaşama gücü oranı (%)			98
Sütten kesimde doğuran keçi başına oğlak sayısı			1.28

Tablo 4 incelendiğinde, çeşitli çalışmalarda gebelik süresi 149.0 gün, gebelik oranı %98, oğlaklama oranı %85.7-98 arasında, ikizlik oranı %30.0-37.5 arasında, tekealtı keçi başına oğlak sayısı 1.27, doğuran keçi başına oğlak sayısı 1.1-1.30 arasında, yaşama gücü oran %98, sütten kesimde doğuran keçi başına oğlak sayısı 1.28 olarak bildirilmiştir.

Norduz oğlaklarının yaşama gücü oranları diğer yerli ırklarla karşılaştırıldığında genellikle yüksektir. Bu durum Norduz keçilerinin hızlı bir şekilde fizyolojik olgunluğa erişmelerine ve oğlakları için yeterli sütü sağlama kabiliyetine sahip olduklarının göstergesidir (Bingöl ve ark., 2011).

## SÜT VERİM ÖZELLİKLERİ

Norduz keçisi sütü özellikle yetiştiriciler tarafından koyun sütü ile karıştırılarak otlu peynir yapımında kullanılmaktadır (Bingöl ve ark., 2011). Norduz keçilerinin çeşitli çalışmalarda belirlenen süt verimi özellikleri Tablo 5'te sunulmuştur.

**Tablo 5.** Norduz keçilerinin çeşitli çalışmalarda belirlenen süt verimi özellikleri.

Kaynaklar	Laktasyon Süresi (gün)	Laktasyon Süt Verimi (l)
Aygün ve Mert (2007)	185.1	138.5
Tagem (2009)		95 kg
Bingöl ve ark. (2012)	226.4	347.2

Tablo 5 incelendiğinde, çeşitli çalışmalarda laktasyon süresi 138.5-185.1 gün, laktasyon süt verimi ise 98 kg ile 347.2 litre arasında değişen bulgular tespit edilmiştir. Literatür bildirişleri değerlendirildiğinde özellikle süt verimi açısından bulguların birbirinden çok farklı olduğu görülmektedir. Bu durum laktasyon süt verimi açısından yüksek bir varyasyonun olduğunu ve Norduz keçisi sürülerinin bu parametre bakımından ıslah edilmeye son derece açıktır.

Bingöl ve ark. (2012) yapmış oldukları çalışmada yaş grupları arasında laktasyon süresi açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Ancak, Norduz keçilerinin laktasyon süt verimlerinin 1 ve 2 yaşındaki keçilerde diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir ( $p < 0.05$ ).

## ET VERİM ÖZELLİKLERİ

Daşkiran ve ark. (2006) tarafından merada şartlarında yetiştirilen 2,5 aylık erkek Norduz oğlaklarının ortalama kesim canlı ağırlığı, sıcak karkas ağırlığı ve soğuk karkas ağırlığını sırasıyla 22.11 kg, 10.28 kg ve 9.92 kg olarak bildirmişlerdir. Ayrıca, yoğun yemlemeli olarak yetiştirilen oğlaklarda ortalama kesim canlı ağırlığı, sıcak karkas ağırlığı ve soğuk karkas ağırlığını ise sırasıyla 25.43 kg, 10.96 kg ve 10.60 kg olarak bildirmişlerdir. Hem mera şartlarında hem de yoğun yemlemeli şartlarda yetiştirilen oğlakların kesim ve karkas özelliklerinin birbirine benzer olduğu sonucunu bildirmişlerdir.



## SONUÇ

Norduz keçileri, Van ili Gürpınar ilçesi Norduz bölgesinde yetiştiriciliği yapılan yerli hayvan gen kaynaklarından biridir. Bölge de sayısı gün geçtikçe azalma eğiliminde ve bu nedenle yetiştiriciliğinin yaygınlaştırılması son derece önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, Norduz keçilerinin bazı morfolojik ve fizyolojik özellikleri yapılan çalışmalar derlenerek ortaya koyulmaya çalışılmıştır. Yapılan literatür taramaları sonucunda, Norduz keçileri üzerindeki bilimsel çalışmaların oldukça sınırlı olduğu gözlenmiştir. Bu durumun nedeninin Norduz keçilerine ulaşma imkanının zorluğundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Norduz keçileri, morfolojik yapısı, vücut ölçüleri, canlı ağırlık özellikleri, döl verimi, süt verimi ve et verimi gibi özellikler bakımından farklı literatürler bulguları bir araya getirilmiştir.

Sonuç olarak, Norduz keçilerinin morfolojik yapısı bakımından ağırlıklı olarak siyah vücut rengine sahip, ancak düşük oranlarda gri, kahverengi, sütlü-kahverengi ve siyah beyaz renklerine de rastlanmaktadır. Vücut ölçüleri bakımından yapılan çalışma sonuçlarında birbirine yakın değerler bulunduğu görülmüştür. Cidago yüksekliği, vücut uzunluğu ve sağrı yüksekliğinin 65 cm civarında olduğu görülmüştür. Ergin canlı ağırlık bulguları bakımından çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Ergin canlı ağırlıkları 38.8-48 kg arasında değiştiği bildirilmiştir. Norduz keçilerinin döl verimi ve yaşama gücü bulgularının da yeterli düzeyde olduğu söylenebilir. Norduz keçilerinin et verimi ve süt verimi özellikleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gözlenmiştir. Yapılan literatür taraması sonucunda, daha geniş Norduz keçi sürüleri üzerinde farklı verim yönleri ile genetik yapılarının araştırılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Akçapınar, H. (2000). Koyun Yetiştiriciliği. İsmet matbaacılık, 2. Baskı, Ankara.
- Alizadehasl, M. (2011). Kilis, Norduz ve Honamlı Keçilerinde Bazı Morfolojik Özellikler. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye.
- Alizadehasl, M. ve Ünal, N. (2011). Kilis, Norduz ve Honamlı Keçilerinde Bazı Morfolojik Özellikler. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi, 51(2), 81-92.
- Aygün, T., & Mert, N. (2007). Norduz keçilerinde kan proteinleri polimorfizmi ile kimi süt verim özellikleri arasındaki ilişkiler. Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences, 17(1), 45-53.
- Bingol, M., Daskiran, I., & Yilmaz, A. (2014). A description of growth performances of Norduz kids and milk yield of Norduz goat. Bulgarian J. Agric. Sci, 20(3), 690-698.
- Bingöl, M., Gökdal, Ö., Aygün, T., Yılmaz, A., & Daşkiran, İ. (2012). Some productive characteristics and body measurements of Norduz goats of Turkey. Tropical Animal Health and Production, 44, 545-550.
- Bingöl, M., Gökdal, Ö., Aygün, T., Yılmaz, A., & Daşkiran, İ. (2011). Norduz keçilerinde bazı tanımlayıcı verim özellikleri ve vücut ölçüleri. 7. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 14-16.
- Bolacali, M., Öztürk, Y., Yılmaz, O., Küçük, M., & Karsli, M. A. (2017). Effect of genotype and non-genetic factors on growth traits and survival rates in Turkish indigenous Hair goats and their first cross with Boer bucks. Indian Journal of Animal Research, 51(6), 975-981.
- Brito LF, Kijas JW, Ventura RV, et al. (2017). Genetic diversity and signatures of selection in various goat breeds revealed by genome-wide SNP markers. BMC Genomics.18:229.
- Çak, B., Yılmaz, O., Ocak E., & Demirel, A. F. (2021). A Study on milk compositions of hair goat and Saanen x hair goat crossbreed (f1) under semi-intensive conditions. Journal of Agricultural Sciences, 27(1), 83-87.
- Çınar Kul, B. (2010). Türkiye yerli keçi ırklarının mitokondrial DNA çeşitliliği ve filocoğrafyası. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi, Ankara.

- Daly KG, Delsler PM, Mullin VE, et al. (2018). Ancient goat genomes reveal mosaic domestication in the Fertile Crescent. *Science*, 361:85e88.
- Engindeniz S., Uçar K (2014). Kırsal kesimde alternatif yatırım alanı: süt keçisi yetiştiriciliği. 11. Ulusal Tarım Ekonomisi Kongresi; 3-5.
- Gootwine, E. (2020). Genetics and breeding of sheep and goats. In *Animal Agriculture*; Eds Bazer W. F., Lamb G. C., Wu G., Elsevier, USA, pp. 183–198.
- Günlü, A., & Alaşahan, S. (2010). Türkiye’de keçi yetiştiriciliği ve geleceği üzerine bazı değerlendirmeler. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 81(2), 15-20.
- Kırk, K., Aşkın, Y., & Cengiz, F. (2004). Norduz Keçilerinin Yapay Tohumlama ile Döl Verim Karakteristiklerinin Belirlenmesi. 4. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 1-3 Eylül 2004, 272-279.
- Koyuncu, M., Uzun, Ş. K., & Tuncel, E. (2005). Güney Marmara Bölgesi keçicilik işletmelerinin genel durumu ve verim özelliklerinin belirlenmesi üzerine araştırmalar I. Keçicilik işletmelerinin genel durumu. *Journal of Agricultural Sciences*, 11(04), 373-378.
- Tagem, 2009. Türkiye çiftlik hayvanları genetik kaynakları kataloğu. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü. Ankara.
- TÜİK 2023. İstatistik Veri Portalı-Hayvancılık İstatistikleri [Internet]. [Erişim Tarihi 07 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayvansal-Uretim-Istatistikleri-Haziran-2023-49680>
- Yıldız, A., & Aygün, T. (2021). Van İli Merkez İlçede Küçükbaş Hayvancılık Faaliyetleri ve Genel Sorunlar: I. İşletmelerin Yapısal Özellikleri. *Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi*, 4(1), 23-36.
- Zeder, M. A. (2008). Domestication and early agriculture in the Mediterranean Basin: Origins, diffusion, and impact. *Proceedings of the national Academy of Sciences*, 105(33), 11597-11604.

## BÖLÜM IV

### NF-κB'nin ÖNEMİ ve DİYABETLE İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe USTA<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10413066>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye. [ayseusta@yyu.edu.tr](mailto:ayseusta@yyu.edu.tr)  
ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-5522-3469>

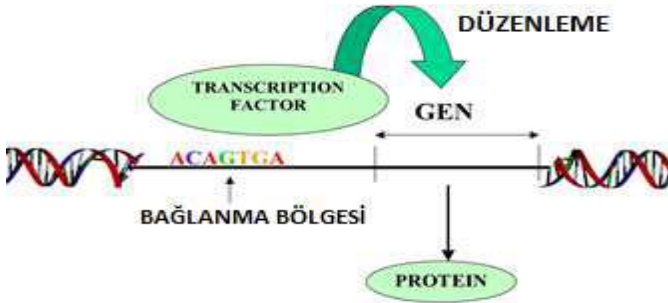


## GİRİŞ

İnflamatuvar yanıtları koordine etmedeki birçok organ sisteminde önemli bir protein olan nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) klinik açıdan önemli hastalıkların patofizyolojisinde kritik bir rol oynar. NF- $\kappa$ B transkripsiyon faktörü, çok çeşitli genlerdeki benzersiz düzenleme mekanizması, biyolojik süreçlerde belirgin biçimde korunan yapısı, protein üyeleri arasında korunan işlevi ve çok sayıda insan hastalığıyla korelasyonu nedeniyle büyük ilgi topladı. Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışma, transkripsiyon faktörü NF- $\kappa$ B'nin çeşitli hastalıkların gelişiminde rol oynadığını ortaya koymuştur; bu durum, inflamasyonun bu hastalıkların etiolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir ve bunların tedavisi için yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için umut vericidir.

### 1. Nükleer Faktör Kappa B (NF- $\kappa$ B)'nin yapısı

Kısa ömürlü düzenleyici proteinlere transkripsiyon faktörleri denir. Ubikitin sisteminin aracılık ettiği proteoliz, bunların faaliyetlerini düzenler. NF- $\kappa$ B de bunların arasında yer almaktadır (Güney ve Bilgihan, 2002). DNA'dan genetik verileri okuyan ve yorumlayan bir protein sınıfına transkripsiyon faktörleri adı verilir. Belirli DNA bölgelerine bağlandıkları için transkripsiyon faktörleri gen ekspresyon düzeylerini etkiler ve gen etkileşimi için çok önemlidir. DNA'ya bağlanırlar ve belirli genlerin transkripsiyonunda değişikliklere neden olabilirler. Bu bağlamda çok sayıda hücrel süreçte çok önemli bir rol oynarlar. (Usta, 2014) (Şekil 1).



Şekil 1. Protein sentezi transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir (Stower, 2013)

NF- $\kappa$ B protein ailesi tanımlanmış beş farklı proteinden oluşur. (Tablo 1).

**Tablo 1.** NF $\kappa$ B proteinin sınıflandırılması (Usta, 2014)

Sınıf	Protein	Diğer isimleri	Gen
I	NF- $\kappa$ B1	P105- p50	NFKB1
	NF- $\kappa$ B2	P100-p52	NFKB2
II	RelA	P65	RELA
	RelB	-	RELB
	C-Rel	-	REL

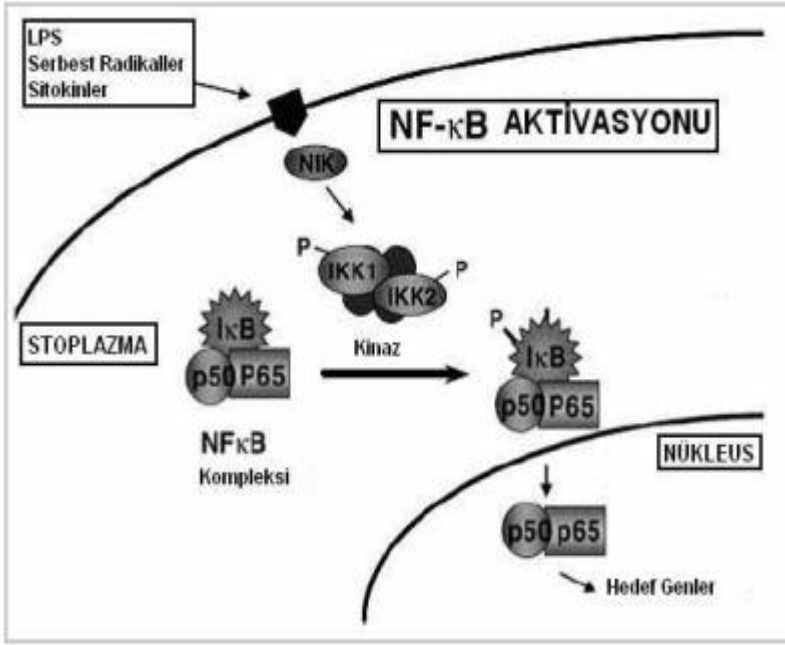
Bu protein ailesinin sentez yöntemi, yapısı ve fonksiyonları bakımından iki grupta incelenir. Proteolitik bir işlemle yapılan p50 (NF $\kappa$ B1) ve p52 (NF $\kappa$ B2) rel homodimerleri birinci gruba dahildir. Rel A (p65), Rel B ve c-Rel burada tanımlanan proteinlerdir (Schoonbroodt ve Piette, 2000). Beş NF- $\kappa$ B polipeptidinin homo- ve hetero-dimerizasyonu on beş transkripsiyon faktörü oluşturulabilir. (Hoffmann ve Baltimore, 2006).

NF- $\kappa$ B ailesinin tanımlanan beş üyesi vardır. Bunlar; RelA (p65), RelB, c-Rel, NF- $\kappa$ B1 (p50/p105), NF- $\kappa$ B2 (p52/p100/)'dür. p50 veya p52 proteinleri ve en az bir Rel proteininden (RelA, RelB veya RelC) oluşan bir kompleksten oluşan fonksiyonel NF-kappaB bir transkripsiyon faktörüdür (Hayden ve ark, 2006).

Bu kompleksler sitoplazmadaki çeşitli inhibitörlere I $\kappa$ B'ler (I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$  ve Bcl-3) bağlanarak çekirdeğe translokasyonu önler.

## 2. NF $\kappa$ B'nin aktivasyonu

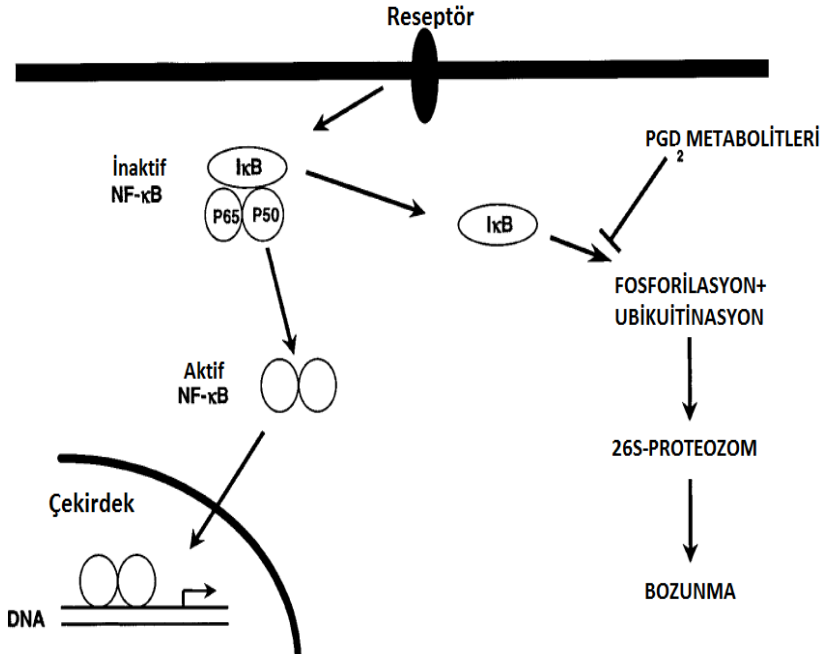
Transkripsiyon faktörü çok sayıda genin ekspresyonunu kontrol ettiği için NF- $\kappa$ B, akut inflamasyonun gelişiminde çok önemli bir bileşendir. NF- $\kappa$ B, inaktif bir durumdayken bulunduğu uyarılmamış hücrelerin sitoplazmasında I-kappa-B proteinleri (I $\kappa$ B $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) olarak bilinen inhibitör proteinlere bağlanır (Tak ve Firestein, 2001) (Şekil 2).



Şekil 2. NFκB yolağı aktive olduğunda izlediği yol (Tsoulfas ve Geller, 2001)

Aktif olmayan formdaki IκB-α ile birlikte, p50/p65 dimer (NFκB aktivasyonu ile ilişkili olarak en çok araştırılan dimer) sitoplazmada bulunur (Tak ve Firestein, 2001). IKK kinaz (IKK) enzimlerinin düzenleyici alt birimleri, hücre dışı sinyaller tarafından uyarılır ve daha sonra bunları yorumlayıp katalitik alt birimlere iletirler. İnhibitör proteinlerin fosforilasyonunu takiben proteolitik yolla yıkılan IκB'ler ubiquitinyona uğrar (Gilmore, 2003). Sonuç olarak, alfa-spesifik kinaz, inflamatuvar uyarıya (TNF-α, IL-1β ve reaktif oksijen bileşikleri) yanıt olarak I kappa B'yi fosforile eder ve bu daha sonra proteozomlar tarafından parçalanır. IKK, IκBa proteinini fosforile eder, bu daha sonra her yerde bulunur ve IκBa'nın NF-κB'den ayrılmasına ve sonuçta bozulmasına neden olur (Şekil 3).



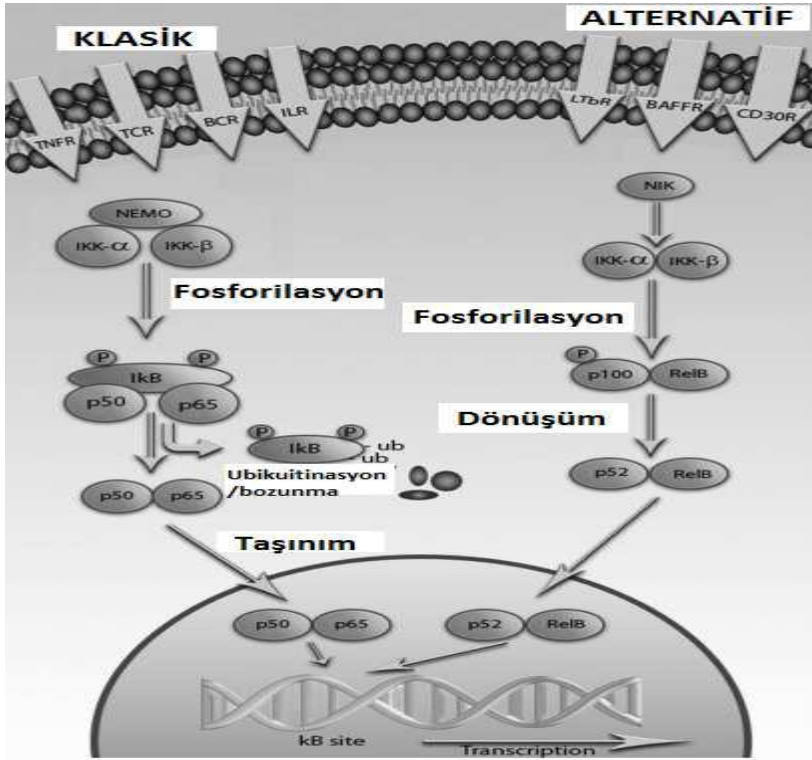


Şekil 3. IκB'nin bozunması (Ward ve ark., 2004)

I kappa B alfanın bölünmesi NF-κB'nin salınmasına neden olur. Hücre sitoplazmasında IκB proteininin parçalanmasıyla IκB-α'dan ayrılan NFκB aktive olur ve aktive olan NF-κB nükleer membranı geçerek DNA zincirindeki spesifik genlerin promotör bölgelerine bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatır. Bu şekilde çekirdeğe taşınmış olur (Gilmore, 2003). Böylece beta hücre kaybına neden olabilecek Fas ve iNOS gibi moleküllerin gen ekspresyonunu uyarır (Güney ve Bilgihan, 2002; Melloul, 2008).

### 3. NFκB sinyal yolağı

NF-κB sinyallemesi için iki mekanizma mevcuttur. NF-κB1 (p50/RelA(p65)) ilk yol olan kanonik (klasik) yolu başlatır. NF-κB2 (p52/RelB), kanonik olmayan (alternatif) yolu başlatır (Bonizzi ve Karin, 2004) (Şekil 4).



Şekil 4. NF- $\kappa$ B için iki farklı aktivasyon yolu (Patel ve Santani, 2009)

### 3.1. Klasik Yol

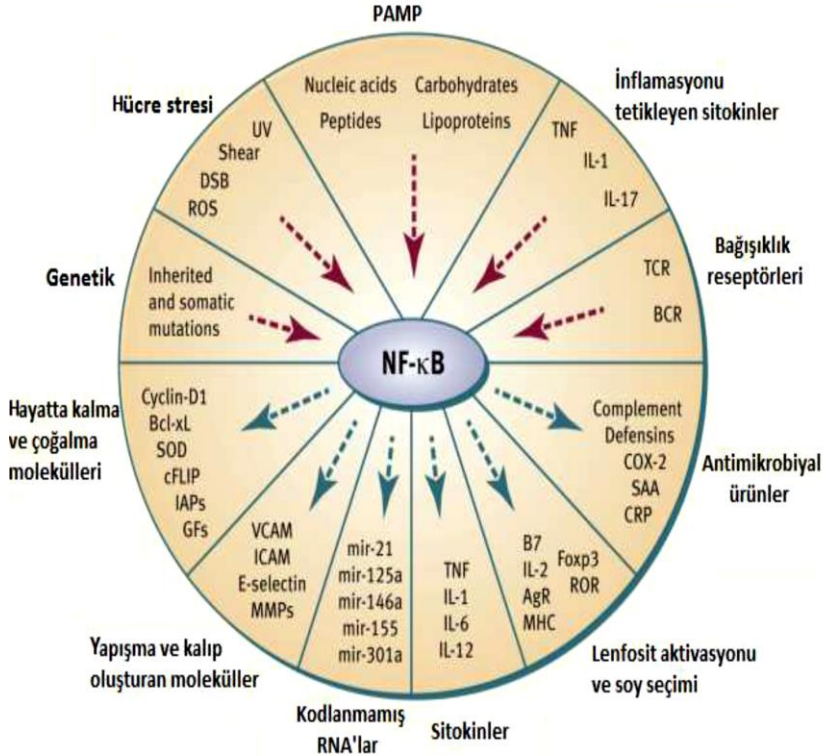
I $\kappa$ B kinazlardan IKK- $\alpha$  ile IKK- $\beta$  için NEMO bağımlılığı mevcuttur. I $\kappa$ B bozulması, NF- $\kappa$ B'yi aktive eden süreçtir. Geleneksel yolda, IKK kompleksinin  $\beta$  alt birimi proinflatuar sitokin tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) tarafından uyarılır ve aktive edilir (Brooks ve ark., 2000).

### 3.2. Alternatif Yol

Alternatif yol, NF- $\kappa$ B'yi indükleyen kinaz (NIK) ve IKK  $\alpha$ 'ya bağlıdır. Öncü protein aktivitesi P100 tarafından düzenlenir (Dejardin ve ark., 2002).

#### 4. NFκB aktivasyonunun hücre biyolojisine etkileri

Aşağıda NF-κB aktive edici sinyallerin ve NF-κB protein ailesi tarafından düzenlenen hedef genlerin kısa bir şematizasyonu yer almaktadır. (Şekil 5).



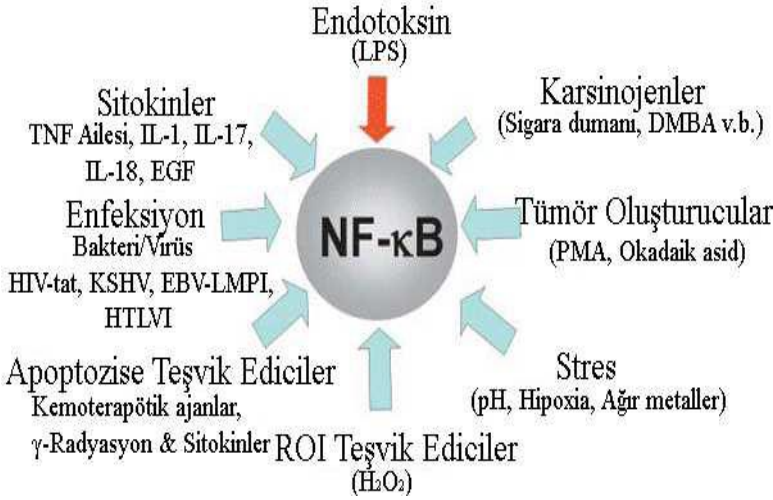
Şekil 5. Transkripsiyonel yanıtların odağı NFκB'dir (Ghosh ve Hayden, 2012)

Ultraviyole ışık (UV), reaktif oksijen türleri (ROS) ve NF-κB aktivasyonuna yol açan antijen reseptörlerine bağlanan DNA çift zincir kırılmaları (DSB), stresten proinflamatuvar sitokinlere kadar değişen sinyalleme örnekleridir. Çok sayıda genin transkripsiyonel programı NF-κB tarafından uyarılır (Ghosh ve Hayden, 2012).

#### 5. NF-κB'yi aktive edici sinyaller

Bütün hücre tiplerinde bulunan NF-κB, Strese, inflamatuvar ajanlara (sitokinler), serbest radikallere, UV radyasyonuna, kanserojenlere,

tümörijenlere, kemoterapötik, bakteriyel ve viral ajanlara karşı hücrel reaksiyonların tetiklenmesinde rol oynar. Büyüme faktörlerini, kemokinleri, yapışma moleküllerini, proinflamatuvar sitokinleri, nitrik oksit sentaz ve siklooksijenazı (COX-2) ve diğer indükleyici enzimleri kodlayan genlerin kontrolü yoluyla NF- $\kappa$ B, immun ve inflamatuvar yanıtların üretilmesinde önemli bir rol oynar (Özeren, 2008) (Şekil 6).



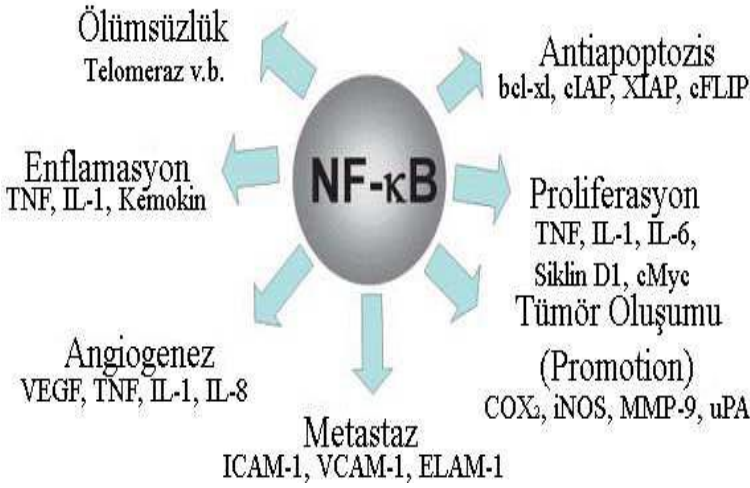
Şekil 6. NF $\kappa$ B sinyallerinin etkinleştirilmesi (Şenol, 2008)

## 6. NF- $\kappa$ B tarafından düzenlenen genler

İnflamasyon, farklı sitokinler, lenfosit aktivasyonu, hücre yüzeyi reseptörleri ve hücre büyümesi ve farklılaşması dahil olmak üzere 150'den fazla genin ekspresyonunun kontrol edilmesi yoluyla NF $\kappa$ B transkripsiyon faktörünün hem hücre apoptozunu hem de hayatta kalmasını etkilediği bilinmektedir (Richmond, 2002) (Şekil 7).

NF- $\kappa$ B aktive olduğunda anjiyogenez, inflamasyon, istila, hücrelerin hayatta kalması ve metastaz oluşumuyla bağlantılı genleri kontrol eder.

Aktifleştirilmiş NF- $\kappa$ B, hedef genlerde KB elemanları adı verilen belirli DNA dizilerine bağlanarak karsinogenez, bağışıklık düzenlemesi, büyüme kontrolü, apoptoz, inflamasyonda rol oynayan 500'den fazla genin transkripsiyonunu kontrol eder (Dereci, 2012).



Şekil 7. NF-κB'nin kontrol ettiği genler (Şenol, 2008)

## 7. NFκB'nin fonksiyonu

İnflamatuvar artrit, ateroskleroz, septik şok, akciğer fibrozu, diyabet, astım, felç, kanser, AIDS dahil olmak üzere inflamasyonla bağlantılı birçok insan hastalığı ve patolojik durum, NF-κB'nin uygunsuz aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Chen ve ark., 1999; Baldwin, 2001). Ayrıca gecikmiş hücre büyümesi, apoptoz ve bağışıklık hücrelerinin gelişimi, NF-κB'nin tamamen ve devam eden inaktivasyonundan kaynaklanır. (Baldwin, 1996; Chen ve ark., 1999).

Çeşitli biyolojik süreçlerde önemli bir oyuncu olan Nükleer faktör-kappaB (NF-kappaB), immün yanıt, hücre adezyonu, farklılaşma, proliferasyon, anjiyogenez ve apoptoz için birçok geni düzenleyerek ekspresyondan sorumludur. Nükleer faktör NF-kappaB (NF-κB), büyüme faktörleri ve sitokinler dahil olmak üzere çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. (Sun ve Zhang, 2007, Usta ve ark., 2021). Transkripsiyon faktörlerinin nükleer faktör kappa B (NFκB) ailesi, bağışıklık gelişiminin, bağışıklık tepkilerinin, inflamasyonun ve bazı hastalıkların ve hüresel farklılaşma, çoğalma ve hayatta kalma gibi olayların bir düzenleyicisidir (Hayden ve Ghosh, 2012). IκB düzenleyicileri, IKK kompleksleri ve NFκB dimerleri arasındaki etkileşimler, NFκB sinyal sistemini tanımlar. NFκB sinyal yolu çeşitli uyarılara yanıt verir ve alınan belirli sinyale

bağlı olarak ligand-reseptör etkileşimi yoluyla farklı hücrel yanıt ortaya çıkar (Mitchell ve ark., 2016).

Nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ailesini oluşturan DNA bağlayıcı protein faktörleri, adezyon molekülleri, enzimler, sitokinler, kemokinler gibi proinflamatuvar moleküllerin çoğunluğunun transkripsiyonu için gereklidir (Patel ve Santani, 2009).

NF- $\kappa$ B ayrıca hücre proliferasyonunu, apoptozu, fibrozisi ve inflamatuvar yanıtı düzenleyen anjiyotensin 11 tarafından da düzenlenir. İn vivo ve in vitro çalışmalar Ang 11'in böbrekte hem AT1 hem de AT2 reseptörleri yoluyla NF- $\kappa$ B'yi aktive ettiğini göstermiştir. İnflamasyon sürecini tamamen durdurmak için hem AT1 hem de AT2 reseptörlerinin bloke edilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir (Lee ve ark, 2004).

Gelişmiş glikasyon son ürünleri (RAGE) için reseptöre ligand bağlanması, NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonuna ve ardından NF- $\kappa$ B tarafından düzenlenen sitokinlerin ekspresyonuna yol açtığı rapor edilmiştir. NF- $\kappa$ B ve NF- $\kappa$ B'ye bağımlı gen ekspresyonunun aktivasyonu, periferik bölgede yukarı doğru düzenlenmiştir.

Proinflamatuvar sitokinler, interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), PKC aktivatörleri, oksidanlar, virüsler, lipopolisakkarit ve UV ışığı da dahil olmak üzere geniş bir hücre aralığında çok sayıda farklı uyarana da NF- $\kappa$ B'yi indükleyebilir (Mezzano ve ark 2004).

## 8. NF $\kappa$ B ve diyabet

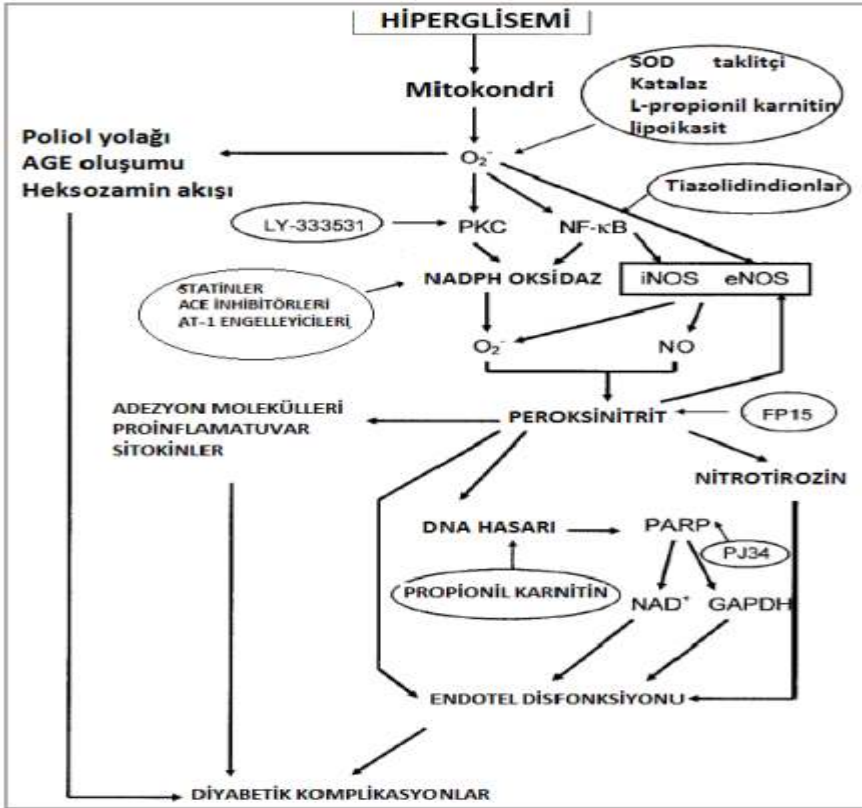
Birçoğu hücre büyümesi ve hayatta kalmayla ilgili olan birçok hedef gen, NF $\kappa$ B tarafından düzenlenir. Pankreasın insüline duyarlılığı NF $\kappa$ B'nin hayatta kalma rolünden etkilenir. Ancak inflamasyona neden olan NF $\kappa$ B'nin iletiminin engellenmesiyle pankreas adacıklarını diyabete neden olan ajanlardan korur. NF- $\kappa$ B,  $\beta$  hücrelerini TNF- $\alpha$  kaynaklı apoptozdan korur (Chang ve ark., 2003). Baker ve arkadaşlarına göre (2011), inflamasyona neden olan NF $\kappa$ B'nin bloke edilmesiyle Tip 2 diyabetin iyileştirildiğini, hiperglisemi ve insülin direncinin azaldığını belirtmektedir. Ho ve Bray'e (1999) göre, tip 1 diyabetin gelişimindeki birincil sinyal muhtemelen pankreas  $\beta$  hücresi ölümüyle sonuçlanan otoimmün süreci başlatan ve yayan ROS aracılı NF- $\kappa$ B aktivasyonudur (Ho ve Bray, 1999).



Hiperglisemik ve serbest yağ asitlerine sahip hücreler, mitokondriyal seviyede süperoksit ve nitrik oksit üretiminin uyarılmasıyla NOS, PKC (protein kinaz c) ve NF-κB aktivasyona uğrar (Ceriello ve Motz, 2004) (Şekil 9).

Kronik hiperglisemi kaynaklı reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilmesiyle ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna neden olur ve NF-κB aktivasyonu böylece gerçekleştirilmiş olur (Mohamed ve ark., 1999).

Yüzlerce genin ifadesi sitokinler tarafından değiştirilir, bu da β hücresi fonksiyon bozukluğu ve apoptozla sonuçlanır. NF-κB aktivasyonu, sitokinle uyarılan bu farklı genleri düzenler (Cardozo ve ark., 2001). NF-κB1(p50)'in az eksprese olduğu farelerde diyabet için STZ uygulamasına direnç geliştirmiştir (Mabley ve ark., 2002).



Şekil 9. Diyabetik komplikasyonların nedenleri süperoksit ve peroksinitrittir (Ceriello, 2003)



NF-κB yolak inhibisyonu yoluyla pankreas β hücreleri, apoptozu indükleyen ve diyabetle sonuçlanan çok sayıda düşük dozlu STZ sitokinlerinden korunur. NF-κB engellenmesi, β hücrelerini korumanın çok etkili bir yolu olma potansiyeline sahiptir (Eldor ve ark., 2006).

Diyabetin patofizyolojisinde ve erken tespitinde önemli bir adım NF-κB aktivasyonudur. NF-κB'nin diyabetten ve komplikasyonlarından sorumlu patojende rol oynadığı tespit edilmiştir (Patel ve Santani, 2009).

NF-κB nükleer faktör kappa B, inflamasyon, bağışıklık tepkileri, hücre büyümesi ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin kontrolünde rol oynayan bir protein kompleksidir. Diyabetle ilgili olarak tip 1 ve tip 2 diyabetin başlangıcında ve seyrinde NF-κB'nin işlevi araştırılmıştır. Diğer klinik semptomlara ek olarak oksidatif stres (Wei ve ark., 2009), mitokondriyal fonksiyon bozukluğu (Forbes ve Thorburn, 2018), inflamasyon (Tang ve Kern, 2011), endoplazmik retikulum stresi (Chan ve ark., 2017) DM'nin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Diyabetle bağlantılı vasküler komplikasyonların ana hipotez nedenlerinden biri uzun süreli hiperglisemidir. Uzun süreli hiperglisemi aynı zamanda gelişmiş kalıcı olarak glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) NF-κB'yi doğrudan aktive eder. Hem bazal durumda hem de TNF-α'ya yanıt olarak artan NF-κB aktivasyonu, yüksek glukoz konsantrasyonlarında gözlemlenmesi diyabet komplikasyonlarıyla potansiyel ilişkiyi işaret etmektedir. NF-κB diyabetin erken döneminde aktive olur ve uzun süre aktif kalır. NF-κB'ye bağlı düzenleyici yolların aktivasyonu genellikle inflamatuvar süreçlerin temelini oluşturur ve insan DM'sinde NF-κB'nin nükleer translokasyonunda bir artış olduğu gösterilmiştir (Sakai ve ark., 2005). NF-κB'nin transkripsiyonunu aktive edebilir. NF-κB'nin aktif alt birimi olan p65, diyabetik hayvanlarda artan MCP-1 gen ekspresyonu ve filtrasyonda makrofaj ile bağlantılı olarak yükselmiştir (Cha ve ark 2005).

### **8.1. Tip 1 diyabet patogenezinde NF-κB'nin rolü**

NFκB'nin yanlış düzenlenmesi, kanserlerden inflamatuvar, bağışıklık bozukluklarına, diyabete kadar çok çeşitli hastalıklarda rol oynamaktadır (Mitchel ve ark., 2016).

Tip 1 diyabet, insülinin tek kaynağı olan pankreas  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımının bir sonucu olarak ortaya çıkan bir glikoz homeostazisi bozukluğudur. Pek çok çalışma ise insülin direnci ve tip 2 diyabetin patogeneğinde NF- $\kappa$ B'nin rolünü vurgulamıştır. İnsülin direnci, diyabet ve komplikasyonlarının nükleer faktör-KB (NF- $\kappa$ B) transkripsiyon aktivasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Bierhaus ve ark., 2001; De Luca ve Olefsky, 2008). Diyabetik hastalarda NF-kappaB seviyeleri de yükselir (Coto ve ark., 2018)

İnflamatuvar bir reaksiyon ve insülin salgılayan pankreatik beta hücrelerinin kademeli olarak kaybı, bir otoimmün durum olan tip 1 diyabetin sonuçlarıdır. T lenfositleri ve aktive edilmiş makrofajların yanı sıra NF $\kappa$ B sinyal yolunun aktivasyonunu takiben bu hücreler tarafından salgılanan araçlarla doğrudan temasın beta hücrelerinin tahrip olmasına yol açması muhtemeldir. (Gil ve ark., 2001).

Beta hücrelerinin NF- $\kappa$ B'yi tetikleyen sitokin IL-1 $\beta$ 'ya maruz bırakılması, yüksek pro-insülin seviyelerinde fonksiyonel değişikliklere neden olur. NF- $\kappa$ B'nin aynı zamanda pankreas duodenum homeobox-1 gibi beta hücre farklılaşması, çoğalması ve işleviyle ilgili bazı önemli transkripsiyon faktörlerinin ifadesini de aşağı regüle ettiği bulunmuştur (Serasanambati ve Chilakapati, 2016).

PPAR- $\gamma$  agonistinin makrofaj aktivasyonunu ve nükleer faktör-KB (NF- $\kappa$ B) gibi inflamatuvar sekresyonu inhibe edebildiğini göstermiştir. NF- $\kappa$ B yağ dokusunda insülin direnci ve diyabet gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (Chawla, 2010).

Diyabette interlökinler IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 dahil sitokinlerin seviyeleri artar. Diyabette oluşan hiperglisemi proinflamatuvar bir ajan olan NF- $\kappa$ B gen ve protein ekspresyonunu arttırdı (Usta ve Dede, 2017). NF- $\kappa$ B (p65) geni ve proteininin ekspresyonunu azaltımı İnsülinin kan şekeri seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olduğu gözlenmiştir (Khorosravi ve ark., 2018).

$\beta$ -hücreleri dinlenme halindeyken NF- $\kappa$ B'nin herhangi bir aktivasyonu yoktur. Ancak IL-1'e maruz kaldıklarında NF- $\kappa$ B aktive olur ve çekirdeğe göç eder. Bu sitokinler yüzlerce genin ifadesini değiştirerek  $\beta$  hücre fonksiyon bozukluğuna ve apoptoz ölümüne neden olur (Cardozo ve ark., 2001). Sitokin kaynaklı NF- $\kappa$ B aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla insan ve rat adacık

hücrelerinde ve saflaştırılmış sıçan  $\beta$  hücrelerinde sitokin kaynaklı hücre ölümünü önler (Giannoukakis ve ark., 2000; Heimberg ve ark., 2001).

NF- $\kappa$ B yolunun inhibisyonu, pankreatik  $\beta$  hücrelerini, düşük doz streptozotosin (STZ) kaynaklı diyabetten sitokin kaynaklı apoptozdan korur. Bu sürecin engellenmesi potansiyel olarak  $\beta$  hücrelerini korumak için etkili bir strateji olabilir (Eldor ve ark., 2006).

Tip 1 diyabetli hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde ve Pankreas  $\beta$  hücrelerinde hiperglisemi NF- $\kappa$ B aktivasyonunu tetikler ve apoptoza neden olur (Patel ve Santani,2009).

NF- $\kappa$ B'nin uzun süreli blokajının hem insülin salgılama yolundaki anahtar genlerin ekspresyonunu azalttığını hem de pankreastaki toplam endokrin hücre sayısını azalttığını ortaya koydu. NF- $\kappa$ B aktivasyonuna direnç sağlamak diyabetin gelişim süresini kısalttı.  $\beta$  hücrelerinde anti-apoptotik bir rol oynayabileceğini ve potansiyel olarak diyabet gelişimini önleyebileceğini düşündürmektedir. Gen ifadesinin NF- $\kappa$ B tarafından kritik kontrolünün olduğu açıktır. Fizyolojik açıdan önemlidir. Tip 1 diyabetin önlenmesine yönelik bir strateji olarak NF- $\kappa$ B'nin inhibisyonunu düşünmeden önce,  $\beta$  hücrelerinde NF- $\kappa$ B kontrollü gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmaları anlamamız gerekir (Kim ve ark., 2007).

Tip 1 Diyabet: Tip 1 diyabette bağışıklık sistemi yanlılıkla insülin üreten pankreatik beta hücrelerini hedef alır ve öldürür. NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu, bu hücreleri yok eden bağışıklık tepkisine katkıda bulunur. Bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yardımcı olarak otoimmün tepkiye katkıda bulunur. Pankreas  $\beta$  hücreleri tarafından insülinin yetersiz salınımı veya hücrelerin insüline yanıt verememesi Diabetes Mellitus (DM)'ta hipergliseminin bir sonucudur (Vaidya ve ark., 2021).

## 8.2. Tip 2 diyabetin patogeneğinde NF- $\kappa$ B'nin rolü

Antiinflamatuvar kullanımının NF- $\kappa$ B inhibitörü IKB'nin bozulmasını önleyerek NF- $\kappa$ B'yi inhibe eder. NF- $\kappa$ B, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde birincil şüpheli olarak düşünülür. NF- $\kappa$ B aktivasyonunun zayıflatılması, yalnızca NF- $\kappa$ B'ye bağımlı genlerin ekspresyonunu azaltmakla kalmaz, aynı zamanda tip 2 diyabetin fenotiplerini de tersine çevirir.

Spesifik bir IL-1 ve IL-6'nın sistemik nötralizasyonu, inflamasyonun neden olduğu hiperglisemiye iyileştirdi. NF- $\kappa$ B'nin ve onun TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi hedef genlerinin insülin direncinin gelişiminde kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Nöronal disfonksiyonun, NF- $\kappa$ B aktivasyonunun IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Patel ve Santani, 2009).

Birçok çalışma, hipergliseminin NF- $\kappa$ B'yi nasıl aktive ettiğini göstermiştir. NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu, lipid ve glukoz homeostazisini düzenleyen prototip bir nükleer reseptör olan PPAR $\gamma$ 'nin (Suzava ve ark., 2003) fonksiyonunu antagonize eder. Güçlü bir NF- $\kappa$ B aktivatörü olan tümör nekroz faktörü-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ağırlıklı olarak insülin reseptörü substrat-1'in (IRS 1) serin fosforilasyonu yoluyla insülin direncini indükler. TNF- $\alpha$ 'nın nötralizasyonunun deney hayvanlarında insülin duyarlılığını arttırmıştır (Suzawa ve ark., 2003). Tip 1 diyabetli hastaların mononükleer hücrelerinde NF- $\kappa$ B'nin sürekli aktivasyonu gözlemlenirken (Hoffman ve ark., 1998) tip 2 diyabetli hastalarda böyle bir gözlem yapılmamıştır. NF- $\kappa$ B'nin, insülin duyarlılığının kaybı sırasında  $\beta$  hücrelerinde gelişen telafi edici bir mekanizmaya dahil olması mümkündür. NF- $\kappa$ B'nin,  $\beta$ -hücreleri tarafından glukozla uyarılmış insülin salgılanmasına katkıda bulunan GLUT2'nin ekspresyonu için önemli olduğu gösterilmiştir (Norlin ve ark., 2005).

Tip 2 diyabette görülen insülin direnci de NF- $\kappa$ B'den etkilenir. Bir kişi insülin direncine sahip olduğunda kan şekeri seviyeleri yükselir çünkü hücreleri hormona daha az duyarlı hale gelir. Yağ dokusu, karaciğer ve kas, NF- $\kappa$ B aktivasyonunun kalıcı düşük dereceli inflamasyonla sonuçlanabileceği dokular arasındadır. İnsülin direnci, bu inflamasyonun insülin sinyal yollarına müdahale etmesiyle daha da kötüleşir. Araştırmaya göre, NF- $\kappa$ B aktivitesinin engellenmesi inflamasyonu azaltabilir, insülin duyarlılığını artırabilir ve beta hücre fonksiyonunu koruyabilir; bunların hepsi diyabetin tedavisinde terapötik faydalara sahip olabilir. Bununla birlikte, NF- $\kappa$ B'nin diyabetteki kesin işlevi karmaşıktır ve devam eden araştırmaların konusu olmaya devam etmektedir. Diyabette NF- $\kappa$ B ile ilişkili karmaşık süreçlerin anlaşılması, hastalığın seyrini yavaşlatmak için işlevini ayarlamaya çalışan odaklanmış tedavilerin oluşturulmasıyla sonuçlanabilir. (Usta, 2014)

## SONUÇ

NF- $\kappa$ B'nin inhibisyonunun genel anlamda diyabet ve bununla ilişkili komplikasyonlarının tedavisinde mantıksal bir hedef olarak görülmesi makul bir amaç olarak kabul edilebilir. Birçok proinflamatuvar genin ekspresyonunun bir düzenleyicisi olarak NF-kappaB ve inhibitörleri, diyabet hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynayabilir.

## KAYNAKÇA

- Abraham, E. (2000). NF-kappaB activation. *Crit Care Med*, 28(4): 100-104.
- Aras, B. (2008). Streptozosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Piroldiyum dithiyokarbamat'ın Böbrek Dokusu Üzerine Koruyucu Etkisi, Sağlık Bakanlığı, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Baker, R.G., Hayden, MS, Ghosh S (2011). NF-κB, inflammation and metabolic disease. *Cell Metab*, 13(1): 11–22.
- Baldwin, A.S. Jr (1996). The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annual Rev Immunol*, 14(1): 643–683.
- Baldwin, A.S Jr (2001). Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease. *J Clin Invest*, 107(1): 3–6.
- Bierhaus, A., Schiekofer, S., Schwaninger, M., Andrassy, M., Humpert PM., Chen J, Hong M., Luther T., Henle T., et all. (2001). Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-κB. *Diabetes*, 50(1): 2792–2808.
- Bonizzi, G., Karin M. (2004). The two NF-κB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol*, 25(6): 280–288.
- Brooks, P., Fuertes G., Murray R.Z, Bose S., Knecht E., Rechsteiner M.C., Hendil K.B., Tanaka K, Dyson J, Rivett J (2000). Subcellular localization of proteasomes and their regulatory complexes in mammalian cells, *Biochem J*, 346(1): 155–161.
- Cardozo, A.K., Heimberg, H., Heremans, Y., Leeman R., Kutlu B, Kruhoffer M, Orntoft T, Eizirik DL (2001). A comprehensive analysis of cytokine-induced and nuclear factor-κB dependent genes in primary rat pancreatic beta-cells. *J Biol Chem*, 276(52): 48879–48886.
- Ceriello, A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 26(5): 1589–1596.
- Ceriello, A., Motz, E. (2004). Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(5): 816-823.

- Chan, S.M.H., Lau, Y.S., Miller, A.A., et al. (2017). Angiotensin II causes beta-cell dysfunction through an ER stress-induced Proinflammatory response. *Endocrinology*, 158(10): 3162–3173.
- Chang, I., Kim, S., Kim, J.Y., Cho N., Kim, Y.H., Kim H.S., Lee M.K., Kim KW, Lee MS (2003). Nuclear factor kappaB protects pancreatic beta-cells from tumor necrosis factoralpha-mediated apoptosis. *Diabetes*, 52(5): 1169–1175.
- Chawla, A. (2010). Control of macrophage activation and function by PPARs. *Circ Res*, 106:1559–1569.
- Chen, F, Castranova, V., Shi X., Demers, L.M .(1999). New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem*, 45(1): 7–17.
- De Luca, C., Olefsky J.M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*, 582(1): 97–105.
- Dejardin E., Droin, N.M., Delhase, M., Haas, E., Cao, Y., Makris C., Li Zw, Karin M, Ware CF, Green DR (2002). The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF-kappaB pathways. *Immunity*, 17(4): 525-535.
- Dereci, Ö. (2012). Ağızda Görülen Dev Hücreli Granülomaların Patogeneğinde Nükleer faktör kappa beta Sinyal Yolağının Aktivitesinin Araştırılması, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara.
- Coto, E., Díaz-Corte, C., Tranche, S., Gómez J., Alonso B (2018). Gene variants in the NF-κB pathway (NFκB1, NFκBIA, NFκBIZ) and their association with type 2 diabetes and impaired renal function. *Human immunology*, 79(6): 494-498.
- Eldor, R., Yeffet, A., Baum, K., Doviner, V., Amar D, Ben-Neriah Y, Christofori G, Peled A, Carel JC, Boitard C, Klein T, Serup P, Eizirik DL, Melloul D (2006). Conditional and specific NF-κB blockade protects pancreatic beta cells from diabetogenic agents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(13): 5072–5077.
- Eldor, R., Yeffet A., Baum K., Doviner V., Amar D., BenNeriah Y., Christofori G. et al (2006). Conditional and specific NF-κB blockade protects pancreatic beta cells from diabetogenic agents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 28(103): 5072-5077.

- Forbes, J.M., Thorburn, D.R. (2018). Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 14(5): 291-312.
- Ghosh, S., Hayden, M.S. (2012). Celebrating 25 years of NF- $\kappa$ B Research. *Immunol Rev*, 246(1): 5–13.
- Giannoukakis, N., Rudeti, WA, Trucco, M, Robbins PD (2000). Protection of human islets from the effects of interleukin-1  $\beta$  by adenoviral gene transfer of an I $\kappa$ B repressor. *J Biol Chem*, 275(1): 36509-36513.
- Gil J., Rullas, J., Garcia, MA, Alami J, Esteban M (2001). The catalytic activity of dsRNA-dependent protein kinase, PKR, is required for NF- $\kappa$ B activation. *Oncogene*, 20(3): 385-394.
- Gilmore, T.D. (2003). The Rel1/NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B signal transduction pathway and cancer. *Cancer Treat Res*, 115(1): 241–265.
- Güney, Y., Bilgihan, A. (2002). Ubikitin sistem. *T Klin J Med Sci*, 22(1): 616-619.
- Hayden, M.S., Ghosh, S. (2012). NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev*, 26(1): 203–234.
- Heimberg, H., Heremans, Y., Iobin, C., Leemans, R., Cardozo A.K., Darville M, Eizirik D.L. (2001). Inhibition of cytokine induced NF- $\kappa$ B activation by adenovirus-mediated expression of a NF- $\kappa$ B super-repressor prevents beta cell apoptosis. *Diabetes*, 50(1): 2219-2224.
- Ho, E., Bray, T.M. (1999). Antioxidants, NF $\kappa$ B activation, and diabetogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 222(3): 205-213.
- Ho, E., Chen G., Bray, T.M. (2000). Alfa-phenyl-tert-butyl nitron (pbn) inhibits NF $\kappa$ B activation offering protection against chemically induced diabetes. *Free Radical Biol Med*, 28(4): 604-614.
- Hofmann, M.A., Schiekofer, S., Kanitz, M., Klevesath, M.S, Ioswig, M., Lee V., Morcos M et al (1998). Insufficient glycemic control increases nuclear factor- $\kappa$ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes. *Diabetes Care*, 21(1): 1310-1316.
- Hoffmann, A., Baltimore, D. (2006). Circuitry of nuclear factor  $\kappa$ B signaling. *Immunol Rev*, 210(1): 171–186.
- Kang, K.S, Kim, H.Y, Yamabe, N., Nagai R., Yokozawa T (2006). Protective effect of sun sun ginseng against diabetic renal damage. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(8): 1678-1684.



- Khosravi, F., Kharazmi, F., Kamran M., Malekzadeh K., Talebi A, Soltani N (2018). The role of PPAR- $\gamma$  and NF- $\kappa$ B genes expression in muscle to improve hyperglycemia in STZ-induced diabetic rat following magnesium sulfate administration. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 10(3): 124–131.
- Kim, S., Millet, I., Kim, H.S., Kim, J.Y., Han, M.S., Lee MK, Kim KW et al (2007). NF- $\kappa$ B prevents  $\beta$ -cell death and autoimmune diabetes in NOD mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(1): 1913-1918.
- M.S. Hayden, A.P. West, S. Ghosh (2006). NF-kappaB and the immune response. *Oncogene*, 25(1): 6758-6780.
- Mabley, J.G, Hasko G., Liaudet L, Soriano FG, Southan GJ, Salzman AL, Szabo C (2002). NF $\kappa$ B1(p50)-deficient mice are not susceptible to multiple low-dose streptozotocin induced diabetes. *J Endocrinol*, 173(3): 457–464.
- Melloul, D (2008). Role of NF $\kappa$ B in  $\beta$ -cell death. *Biochem Soc Trans*, 36(3): 334-339.
- Mitchell, S., Vargas, J, Hoffmann, A (2016). Signaling via the NF $\kappa$ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 8(3): 227-241.
- Mohamed, A.K, Bierhaus A, Schiekofers S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP (1999). The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *Biofactors*, 10(2-3): 157-167.
- Montilla, P., Barcos M., Munoz MC, Bujalance I, Munoz-Castaneda JR, Tunes I (2005). Red wine prevents brain oxidative stress and nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Biol*, 38(5): 539-544.
- Noh, H., Ha, H., Yu, M.R, Kang, S.W, Choi K.H, Han D.S, Lee HY (2002). High glucose increases inducible NO production in cultured rat mesangial cells. Possible role in fibronectin production. *Nephron*, 90(1): 78-85.
- Norlin, S., Ahlgren U., Edlund H. (2005). Nuclear factor- $\kappa$ B activity in  $\beta$ -cells is required for glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 54(1): 125-132
- Öner, A.C., Yur F., Fethullah M.N. (2023). Antioxidant and Antihyperlipidemic Effect of Solanum Nigrum Extract in Experimental Diabetes Model. *Van Veterinary Journal*, 34, 3, 184 – 188.

- Özeren, Y. (2008). Endometriyum Hücrelerinde Hormonlara Bağlı  $\beta$ -Katenin ve Nükleer Faktör- $\kappa$ B Düzeylerindeki Değişiklikler, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Patel, S., Santani, D. (2009). Role of NF- $\kappa$ B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacological Reports*, 61(1): 595-603.
- Richmond, A. (2002). NF-kappa B, chemokine gene transcription and tumour growth. *Nat. Rev. Immunol*, 2(9): 664-674.
- Rösen, P, Du, X., Tschöpe, D (1998). Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by  $\alpha$ -tocopherol? *Mol Cell Biochem*, 188(1- 2): 103-111.
- Sakai, N., Wada T, Furuichi K, Iwata Y, Yoshimoto K, Kitagawa K, Kokubo S et al (2005). Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 45(1): 54-65.
- Schoonbroodt, S., Piette, J. (2000). Oksidatif stres interferansı ile the Nuclear faktör- $\kappa$ B aktivasyon yolları. *Biochem Pharmacol*, 60(1): 1075-1083.
- Selçuk, Y. (2010). Streptozotosin ile İndüklenmiş Diyabetik Ratlarda Krom Histidinatin NF- $\kappa$ B, Nrf2 ve Akt Proteinlerinin Ekspresyonu Üzerine Etkileri, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Elazığ.
- Serasanambati, M, Chilakapati, SR (2016). Function of nuclear factor kappa B (NF-KB) in human diseases-a review. *south indian journal of biological sciences*, 2(4): 368-387.
- Sergio, M., Claudio A., Alejandra D., M. Eugenia B., Leopoldo A., Claudio F., Herman S., et al. (2004). NF- $\kappa$ B activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(10): 2505-2512.
- Sun, X.F, Zhang, H. (2007). NF $\kappa$ B and NF $\kappa$ BI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases. *Histol Histopathol*, 22(12): 1387-1398.
- Suzawa, M., Takada, I., Yanagisawa, J., Ohtake, F., Ogawa S, Yamauchi T, Kadowaki T et al. (2003). Cytokines suppress adipogenesis and PP AR-gamma function through the TAK1/TAB 1/NIK cascade. *Nat Cell Biol*, 5(1): 224-230.

- Şenol, S. (2008). Aydın İli Popülasyonunda Nükleer faktör-kappaB1 (NF-κB1) ve NFκB1a Genlerinin Polimorfizminin PCR-RFLP Yöntemi ile Belirlenmesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimler Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın.
- Tak P.P, Firestein, G.S. (2001). NF-kappa B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*, 107(1): 7–11.
- Tang, J., Kern, T.S (2011). Inflammation in diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 30(5): 343-358.
- Tsoufas, G., Geller, D.A. (2001). NF-κB in transplantation: friend or foe? *Transplant Infectious Disease*, 3(4): 212–219.
- Usta, A. (2014). Deneysel diyabetli ratlarda timokinon uygulanmasının nükleer faktör kappa b (NF-κB) ve DNA hasarı üzerine etkisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Usta, A., Dede S. (2017). The Effect of Thymoquinone on Nuclear Factor Kappa B Levels and Oxidative DNA Damage on Experimental Diabetic Rats *Pharmacognosy Magazine*, 13(51): 458-461.
- Usta, A., Öner, A.C., Yüksek, V., Çetin, S., Dede, S (2021). Deneysel Florozis Oluşturulmuş Ratların Böbrek Dokusunda C ve E Vitaminlerinin İnflamasyon Gen Ekspresyonu Üzerine Etkisi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14 (2), 199-208.
- Vaidya, A.R, Wolska N., Vara D., Mailer RK, Schröder K, Pula G (2021). Diabetes and Thrombosis: A Central Role for Vascular Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*,10(5):706. doi: 10.3390/antiox10050706
- Ward, C., Walker A, Dransfield I, Haslett C, Rossi AG (2004). Regulation of granulocyte apoptosis by NF-κB. *Biochem Soc Trans*, 32(3): 465-467.
- Wei, W., Liu Q, Tan Y, Liu L, Li X, Cai L (2009). Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications. *Hemoglobin*, 33(5): 370-377.
- Yılmaz, O., Soyguder Z., Keles O. F., Yaman T., Yener Z., Uyar A., et al. (2020). An immunohistochemical study on the presence of nitric oxide synthase isoforms (nNOS, iNOS, eNOS) in the spinal cord and nodose ganglion of rats receiving ionising gamma radiation to their liver. *Journal Of Veterinary Research* , cilt.64, sa.3, ss.445-453.

## BÖLÜM V

### ANTIOKSIDAN VİTAMİNLER: SAĞLIĞIMIZDAKİ ÖNEMLİ OYUNCULAR

Öğr. Gör. Esin Akarsu ORUNÇ<sup>1</sup>  
Veli Burak ÖZ<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10413070>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 65040, Van, Türkiye. [esinakarsuorunc@yyu.edu.tr](mailto:esinakarsuorunc@yyu.edu.tr) ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-4034-7351>

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 65040, Van, Türkiye. [veliburko@gmail.com](mailto:veliburko@gmail.com) ORCID : <https://orcid.org/0009-0004-8544-7887>



## GİRİŞ

Bilindiği gibi gıdalar çeşitli miktarlarda protein, yağ, karbonhidrat, mineral ve vitaminlerle birlikte antioksidan maddelerden bir veya birçoğunu bulundurmaktadır (Yılmaz İ, 2010). Bunların içinde insan vücudunda serbest radikaller tarafından meydana gelebilecek oksidatif stresi ortadan kaldırmak için en önemli silah ise antioksidanlardır (Karabulut ve Gülay, 2016). Metabolizma çalışmasında doğal bir durum olan oksidasyon sonucu, organizmaya zarar veren ve kanser, kalp gibi yaşamsal bazı kronik hastalıkların temel nedeni olan serbest radikal oluşumu, bunlarla savaşılan antioksidan özellik gösteren bileşiklere olan alakayı artırmıştır. Bu konudaki çalışmalar, gıdaların ve farmasötik preparatların antioksidan etkinliğinin belirlenmesine daha çok yönelmiştir (Gökpinar ve ark 2006).

Antioksidanlar serbest radikaller için kolay bir elektron hedefi oluşturur ve uygun eletronun bağlanmasını sağlar. Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarının yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Bu denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir (Aydemir ve Sarı, 2009).

Serbest radikaller ile bunlara karşı mücadele eden antioksidanlar arasındaki dengenin olmaması oksidatif stres olarak adlandırılır (Özcan ve ark., 2015). Oksidatif hasar meydana geldikten sonra telafi edilmezse zamanla artar ve ateroskleroz, diyabet, alzheimer, koroner kalp hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalığın oluşmasına neden olur. Ayrıca, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıkların etiyolojisinde, şizofreni, duyu durumu bozuklukları, otizm, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi bazı ruhsal bozuklukların patogeneğinde de oksidatif stresin sorumlu mekanizmalardan birisi olduğu bildirilmiştir (Mazlum B, 2012).

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında oksidatif stresin önemli bir şekilde arttığı çalışmalar ve ölçümler neticesinde gözlenmiştir. Antioksidanca zengin gıdalarla beslenmenin enfeksiyon sonucu gelişen oksidatif strese karşı faydalı olabileceği, enfeksiyona bağlı komplikasyonların oluşmasını geciktirebileceği ve enfeksiyonla meydana gelen hastalığın tedavisine yardımcı olabileceği görülebilmektedir (Gündoğdu ve Ertekin, 2006, Öner ve ark., 2021).

İnsanlar tarafından yaygın olarak kullanılan antioksidanların kaynakları da önemlidir. Karasal kaynaklı gıdalardan sayabileceğimiz avokado, kavun, domates, greyfurt, çilek, kiraz, vişne, portakal, karnabahar, brokoli, şeftali, havuç, ayçiçek yağı, zeytin yağı çeşitli antioksidan vitaminler bakımından içeriği zengin ürünlerdir. Güçlü antioksidan aktiviteye sahip fotosentetik pigmentler bakımından yoğun olan makro ve mikroalgler ayrıca antioksidan vitamin içeriği olarak da zengindir (Gökpınar ve ark 2006).

Antioksidan özellik gösteren vitaminler; C, A ve E vitaminleridir. D vitamini ve B12 ile ilgili olarak ta antioksidan özellik gösterdiğine dair literatürler bulunmaktadır (Armas ve ark., 2012).

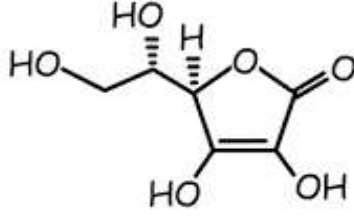
## ANTIOKSİDAN VİTAMİNLER

### 1. C VİTAMİNİ (ASKORBİK ASİT):

L-askorbik asit olarak da bilinen C vitamini, pek çok omurgalıların aksine; kobaylar, yarasalar ve insan benzeri primatlar tarafından (L-gulono-1,4-lakton oksidaz enzimine sahip olmadıkları) sentezlenemezler. Bu nedenle bahsi geçen türlere ait canlılar, C vitamini açısından tamamen diyete bağımlıdır. Molekül ve biyokimyasal özelliğine bakıldığında C vitamini; bir monosakkarit türevi olup, glukoza ve diğer altı karbonlu monosakkaritlere benzeyen bir yapıya sahiptir (Şekil 1). (İlday, 2023).

C vitamini; turuncgiller, yeşil biber, kırmızı biber, çilek, domates, brokoli, brüksel lahanası, şalgam ve başka yapraklı sebzelerde bulunmakla birlikte hayvansal kaynaklarda C vitamini içeriği düşük bulunmaktadır (Chambial ve ark.,2013).

C vitamini; kıkırdak ve kemik gelişiminde, immunité ve yaraların iyileşmesinde, floroziste, İyonize radyasyona maruz kalınmada, demir emiliminde ve stres durumunda bazı hormonların salınımında etkili olan, E vitamini ile birlikte antioksidan etki gösteren güçlü bir indirgeyici olarak tanımlanabilmektedir. Diyete ek olarak katılması durumunda koroner kalp hastalığı ve kanser gibi kronik hastalıkların riskini azalttığı belirtilmektedir. Ayrıca antioksidan etkisi göz önünde tutulduğunda, egzersizin sebep olduğu serbest radikal üretimini azaltarak oksidatif stresi ve dolayısıyla kas hasarını azalttığı görülmektedir (Atabek ve Özdemir, 2010, Öner ve ark., 2020; Dede ve ark., 2019; Dede ve ark., 2021; Usta ve ark., 2021).



**Şekil 1** : Vitamin C kimyasal yapısı (İlday, 2023)

Bir antioksidan olarak bilinen C vitamininin; demir emilimi, karnitin sentezi, çeşitli hormonların çalışması gibi proseslerde önemli rolü vardır. Yüksek doz C vitamininin bir antioksidandan çok bir pro-oksidan özellik gösterdiği bilinmektedir (İlday 2023). Uygulama yolu olarak değerlendirildiğinde ağızdan alınınca, plazma ve doku konsantrasyonları sağlıklı insanlarda emilim, doku birikimi, renal itrah ve yeniden emilim olacak şekilde en az 4 mekanizma ile kontrol edilmektedir. Oral yolla alındığında doza bağımlı olarak emilim azalmakta ve ulaşılacak maksimum plazma konsantrasyonu 250 mmol/L kadardır. Aksi takdirde, askorbik asit i.v. enjekte edildiğinde ya da i.v. infüzyon ile verildiğinde, farmakolojik konsantrasyonları 25-30 mmol/L seviyelerine (100 kat) çıkarılabilir (Levine M ve ark., 2011). Bazı araştırmacılar enfeksiyon ve enflamasyonun sebep olduğu artmış serbest oksijen türü üretimine bağlı hasarın engellenmesi için antioksidan olarak yüksek doz i.v. C vitamini kullanımını tavsiye etmektedirler (Cheng RZ, 2020; Boretti ve ark., 2020).

E ve C vitaminleri ile karotenoid gibi antioksidanlar, serbest radikalleri yakalamada, lipid ve diğer moleküllerin oksidasyonunu önlemede veya geciktirmede, pıhtılaşmaya karşı koruma sağlamada önemli görevler alır. Bu bağlamda bir epidemiyolojik incelemede günlük belirli miktarın üstünde C vitamini alındığında kalp damar hastalıklarından kaynaklanan ölümlerde önemli ölçüde azalma olduğu kaydedilmiştir (Okcu ve Keleş, 2009).

Oksidanlar, üç genel biyomolekül sınıfı ile reaksiyona girebilmektedir. Bunları hücrenin dış zarından hücrenin iç kısmına doğru sıraladığımızda: lipid, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) olarak bilinmektedir. Askorbik asit, 6 karbonlu molekülün ikinci ve üçüncü karbonları arasındaki çift bağdan iki



elektron verir ve C vitaminine antioksidan etkisini bu özelliklerle sağlamış olur. (Pınarlı Ç., 2023).

C vitamini, skorbütü önlemedeki göreviyle tanımlanmış bir karbonhidrat molekülü ve gen düzenleyici enzim ailesi için bir kofaktördür. Epitel bariyer fonksiyonu destekleme ve oksidatif strese karşı koruma gibi özelliklere de sahip olmakla birlikte immün sistem savunmasına katkıda bulunmaktadır (Carr ve Maggini, 2017).

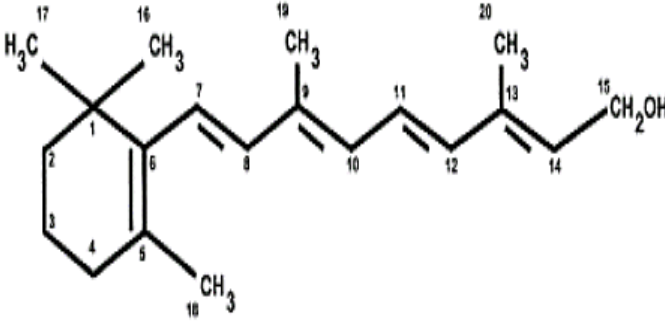
Çolakoğlu ve ark. (2005) yapmış olduğu çalışmada 24 adet Wistar cinsi ergin dişi sıçan kullanılarak sigaradan zehirlenmenin karaciğer dokusunda meydana getirdiği yapısal ve biyokimyasal değişiklikler üzerine C vitamini ve melatoninin koruyucu etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonrasında C vitamini gibi bir antioksidanın uygulamasının; karaciğer malondialdehit düzeyini anlamlı şekilde düşürdüğü, glutatyon düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı, katalaz aktivitelerini ise etkilemediği gözlemlenerek C vitamini uygulamasının sigara toksikasyonuna karşı karaciğerde antioksidan etki sağladığı belirlenmiştir.

Deniz ve ark. (2004) yapmış oldukları bir çalışmada geçici ön beyin iskemisinin antioksidan savunma sisteminde zamana bağlı olarak meydana getirdiği değişiklikler ve iskemi öncesi C ve E vitaminleri uygulamasının etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma, vücut ağırlıkları 300-400 g. arasında değişen 140 erkek Wistar Albino sıçanda gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonunda otuz dakikalık geçici serebral iskeminin antioksidan savunma sisteminde değişiklikler meydana getirdiği ve bu değişikliklerin iskemi öncesi E ve C gibi antioksidan vitaminlerin uygulanmasıyla önemli ölçüde azaltılabildiği görülmüştür.

Farklı çalışmalar sonucunda florozis ile meydana gelen toksisite ile oksidatif stres, nekrotik yolaklar inflamasyon genleri ve serum proteinleri ile vitamin düzeyleri üzerine olan etkinin, vitamin c uygulaması ile düzelebildiği, hatta vitamin E uygulaması ile kombine edildiğinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Öner ve ark., 2020, Dede ve ark., 2021; Öner ve ark., 2021; Usta ve ark., 2021).

## 2. VİTAMİN A VE KAROTENOİDLER

Vitamin A, ilk tanımlanan vitaminler arasındadır. A vitamini, diğer vitaminler, mineraller ve diğer bileşiklerle birlikte temel bir mikro besindir. Bu, vücudumuzun onu üretmediği ve bu nedenle diyetimize dahil edilmesi gerektiği anlamına gelir. Gıdalarla alınan A vitamini ihtiyaç olana kadar karaciğerde depolanır ve ihtiyaç duyulan yere taşınmadan önce proteine bağlanır (Gilbert C, 2013). Balık karaciğer yağından kristaller halinde ayrılmış ve kimyasal yapısı (Şekil 2) ortaya konmuş olan Vitamin A için aktivitesini taşıyan moleküller iki grupta toplanmaktadır. İlki, hayvansal dokularda A vitamini aktivitesi taşıyanlar; retina, hidretinol, retinal ve retinoik asit; ikinci ise, bitkisel yiyeceklerde bulunan karotenler, ince barsak mukozaları ve karaciğerde retinole dönüşerek A vitaminin etkinliği gösterirler (Mazlum B, 2012).

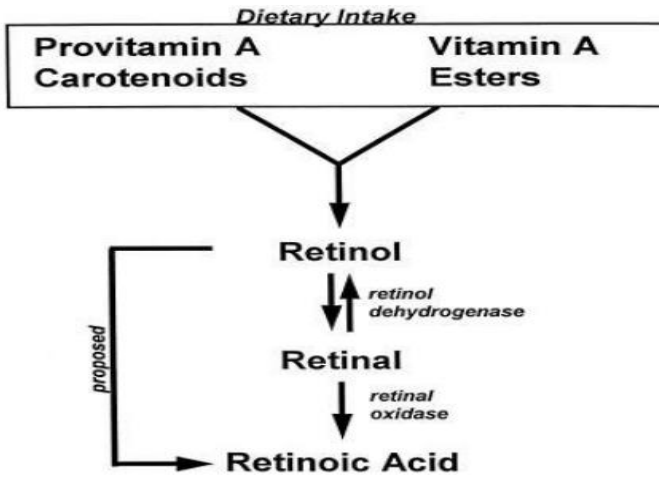


**Şekil 2:** Vitamin A'nın (retinol) yapısı (Palace ve ark., 1999)

A vitamini, tüm epitel dokularının bütünlüğünün ve işlevinin korunması sağlar. Birçok fizyolojik süreç için de gereklidir: A vitamini aynı zamanda zayıf ışık koşullarında görme, sağlıklı bir bağışıklık sisteminin korunması, büyüme ve gelişme ve üreme için de gereklidir. A vitamini cilt hücrelerinin günlük yenilenmesini destekler ve konjunktiva gibi dokuların mukoza üretebilmelerini ve enfeksiyona karşı bariyer oluşturmasını sağlar. A vitamininin hayvansal kaynaklar ve bitkisel kaynaklar olmak üzere iki ana kaynağı vardır. Hayvansal kaynak olarak karaciğer çok iyi bir A vitamini kaynağıdır. Diğer hayvansal

kaynaklar yumurta sarısı, süt, peynir ve tereyağı gibi ürünleridir. Hayvanın kaslarından elde edilen et iyi bir A vitamini kaynağı değildir. Bitkisel A vitamini kaynakları mango, papaya, kabak, havuç, tatlı patates ve mısır olarak sayılabilir. Diğer iyi A vitamini kaynakları kırmızı palmye yağı ve biruti palmye yağıdır. Bu yağlar renklerini gidermek için kaynatılırsa A vitamini kaybolur (Gilbert C, 2013).

Vitamin A lipitlerde çözünebilir bir antioksidandır. Membranlarda ve lipoproteinlerde 20 farklı tipi mevcut olup bunlardan en önemlisi  $\beta$ -karotendir. Retinol, retinaldehit, retinoik asit ve ilişkili tüm bileşiklere retinoidler denir. Her üç molekül de bitkisel kaynaklı  $\beta$ -karoten türevidir.  $\beta$ -karoten, aldehit uçlarından birbirine bağlanmış iki molekül retinalden oluşmuştur ve provitamin A adı da verilmektedir (Brzezinski, 1997).



Şekil 3: Karotenoid ve retinil esterlerinin vitamin A formlarına dönüşümü (Palace ve ark., 1999)

A vitamininin serbest alkol formu olan retinol, çeşitli dokularda enzimatik aktivite ile geri dönüşümlü olarak A vitamininin aktif formu olan retinal'e dönüştürülebilir (Şekil 3). Retinal daha sonra güçlü transkripsiyon faktörü olan retinoik aside dönüşebilir. Ancak bu reaksiyon geri dönüşümlü değildir. Retinol, retinal ve retinoik asit fizyolojik olarak aktif A vitaminin formlarıdır ancak hepsi yüksek konsantrasyonlarda toksiktir, bu nedenle fazla A vitamini depolanmalıdır (Rothman ve ark., 1995).

A vitamininin antioksidan aktivitesi farklı şekillerde ortaya çıkar. Peroksil radikalleri ile birleşerek, bu radikaller hücrenin lipid fazında peroksidasyonu yaymadan ve hidroperoksitler oluşturmadan önce zincir kırıcı antioksidan olarak hareket edebilir. Peroksil tutma kabiliyetinin konjuge çift bağ yapısının uzunluğuna bağlı olduğu ve bununla orantılı olduğu görülmektedir. Bu özelliğe sahip herhangi bir karotenoidin aktif bir peroksil tutucu olması muhtemeldir (Sies ve ark., 1995). İn vitro lipozomal sistemlerde peroksil süpürme stokiyometrisi çalışmaları da en az 11 konjuge çift bağa sahip karotenoidlerin ( $\beta$ -karoten, kriptoksantin, lutein, likopen ve zeaksantin) oksidatif direnç sağlamada retinoidlerden (retinil palmitat, retinoik asit ve retinol) yaklaşık 5 kat daha etkili olduğunu göstermiştir (Freisleben ve Packer, 1993).

Karotenoid antioksidan aktivitesinin özelliklerinden biri, düşük oksijen gerilimlerinde daha büyük bir etkinliğin ortaya çıkmasıdır (Burton ve Ingold, 1984). Karotenoidlerin ve tokoferolün zincir kırıcı antioksidan özelliklerindeki fark burada yatmaktadır; tokoferoksi radikali, karoten radikaline göre oksijenle çok daha az reaktiftir. Oksijen gerilimi ne kadar yüksek olursa, karotenoidlerin lipid peroksidasyonuna katılma olasılığı da o kadar artar (Liebler, 1993).

Retinol ve dehidroretinolün antioksidan etkinliğinin en az  $\beta$  ve  $\alpha$  karotenler kadar olduğu gösterilmiştir. Vitamin A'nın antioksidan aktivitesi farklı şekillerde görülebilir. Hücrenin lipid fazında peroksidasyonunu başlatan ve hidroperoksit oluşumuna neden olan peroksil radikalleriyle birleşerek zincir kırıcı antioksidan olarak hareket edebilir. Retinolün, homojen metil linoleat solüsyonunda ve fosfatidilkolinlipozom modelinde, peroksidasyonu inhibe ederek, etkili bir peroksil toplayıcısı olduğu gösterilmiştir. Tokoferol ile karşılaştırıldığında, retinolün kısa polien zinciri daha yüksek bir mobiliteye sahip olmasına ve membran fazındaki peroksil radikalleriyle daha iyi bir etkileşime olanak verir. (Palace ve ark., 1999). Peroksil radikallerini stabilize etmenin yanı sıra, A vitamininin radikal türler tarafından doğrudan oksitlendiği, 5,6-retinoid epoksit ürettiği ve böylece lipid radikalini stabilize ettiği bulunmuştur (Tesoriere ve ark. 1993).

Retinoidler, vitamin A'dan türemiş bileşiklerdir ve bunlar gelişmekte olan ve erişkin omurgalı canlılarda birçok göreve sahiptir. Vitamin A'nın biyolojik olarak aktif metaboliti retinoik asittir ve çekirdekteki bir grup reseptör ailesine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Retinol, hayvansal ve bitkisel

kaynaklı bazı gıdalarda doğal olarak bulunur ve doğrudan diyetle veya provitamin A (beta-karoten gibi vücutta A vitaminine dönüştürülebilen bileşikler) alımıyla elde edilebilir. Retinolün hücrel bölünme ve farklılaşmayı düzenlediği iyi bilinmektedir.  $\beta$ -karoten  $\beta$ -karoten, karotenoidlerin yağda çözünen bir üyesidir. Bunlar aktif A vitaminine dönüşebildikleri için provitamin olarak tanınırlar.  $\beta$ -karoten retinada retinole dönüşür ve karanlıkta görüş için gereklidir.  $\beta$ -karoten, güçlü bir antioksidandır (Mazlum B, 2012).

Vitamin A ve onun derivasyonları olan retinoidler yaşam boyunca birçok farklı biyolojik süreçte yer alır. Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının kontrolü, apoptozise bağlı hücre ölümünün indüksiyonu, embriyonun oluşumu ve şekillenmesi, organogenezis ve doku homeostazisi vitamin A'nın konsantrasyonuna bağlıdır. Vitamin A ve retinoidler nükleer reseptörlere bağlanarak veya hücrel yanıt oluşturmak için, spesifik hedeflerin fosforilasyonuna bağlı olan sinyal iletimini düzenleyerek fonksiyonlarını sürdürürler.

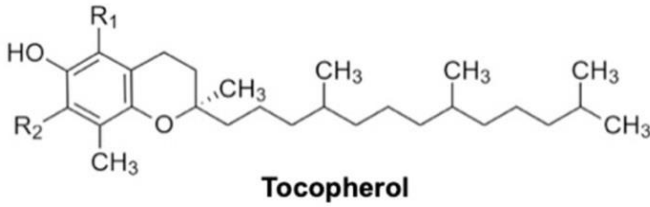
### 3. VİTAMİN E

E vitamini 1920'li yıllarda keşfedilmiştir. E Vitamini, plazmada, kırmızı hücrelerde ve dokularda bulunan, lipit yapılarının, özellikle de membranların bütünlüğünü korumasını sağlayan, yağda çözünen, zincir kıran tek antioksidandır. (Memişoğulları R, 2005; Burton ve Traber, 1990).

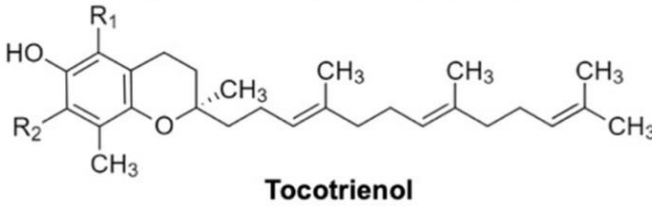
Vitamin E, doğal olarak oluşan sekiz tokoferolü ifade eden jenerik bir isimdir. Tokoferoller, tokol çekirdeğinden türemişlerdir; aralarındaki farklılık, tokol çekirdeğinin farklı yerlerine farklı sayıda metil grubu eklenmiş olmasından ileri gelmektedir. E vitamini, dört adet tokoferol ve dört adet tokotrienol olmak üzere sekiz adet izoformdan oluşur. Bunlar  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -tokoferol,  $\gamma$ -tokoferol,  $\delta$ -tokoferol ve  $\alpha$ -tokotrienol,  $\beta$ -tokotrienol,  $\gamma$ -tokotrienol  $\delta$ -tokotrienoldür (Carocho ve Ferreira, 2013).

Genel olarak E vitamini bir kromanol halkası ve bir izoprenoid veya fitil yan zincirinden oluşur. Tokoferoller uzun ve doymuş bir yan zincire sahipken, tokotrienoller yan zincirde doymamış çift bağların bulunmasıyla tokoferollerden farklılık gösterir (Şekil 4). Bu aynı zamanda tokotrienollerin, tokoferollere kıyasla lipid membrana daha yüksek afinitesini de açıklamaktadır (Zaffarin ve ark., 2020).

İnsan bünyesinde en fazla  $\alpha$ -tokoferol, ondan sonra  $\gamma$ -tokoferol vardır. Tokoferol türlerinin antioksidan aktiviteleri arasında farklar bulunmaktadır ve singlet oksijeni süpürme kapasitesi alfa>beta>gamma>delta tokoferole doğru gittikçe azalmaktadır (Gökpınar ve ark 2006). Tokoferoller sarımsı yağlardır. Yağda çözünürken suda çözünmezler; oksitlenmeye karşı duyarlıdırlar, oksijensiz ısıya 200 °C'ye kadar dayanırlar; UV ışıktta yıkılırlar. Tokoferollerin biyolojik etkinlikleri arasında farklar vardır. Bir vitamin olarak doğada en yaygın şekilde dağılmış bulunan ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan tokoferol,  $\alpha$ -tokoferoldür (Tuncer A., 2008).



Subgroups	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Alpha ( $\alpha$ )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Beta ( $\beta$ )	CH <sub>3</sub>	H
Gamma ( $\gamma$ )	H	CH <sub>3</sub>
Delta ( $\delta$ )	H	H



**Şekil 4:** Tokoferol ve tokotrienolün kimyasal yapıları (Zaffarin ve ark., 2020).

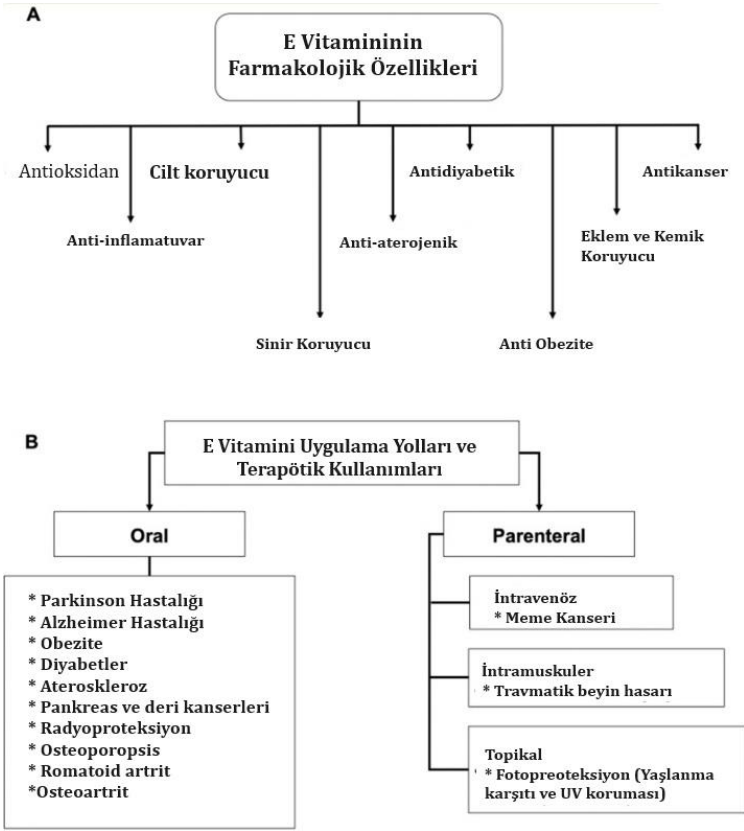
Günlük vitamin E gereksinimi vücut ağırlığının kg'ı başına yetişkinler için 0,1- 0,2 mg ve süt emen çocuklar için 0,5 mg kadardır. İnsanlarda vitamin E eksikliğinin belirtileri, kreatinüri, kas güçsüzlüğü ve dayanıksız eritrositlerdir. Zeytinyağı ve ayçiçeği yağındaki başlıca E vitamini analogu  $\alpha$ -tokoferol'dür. Mısır yağları başlıca  $\gamma$ -tokoferil ve soya fasulyesinden elde edilen yağlar nisbeten yüksek miktarlarda  $\delta$ -tokoferol içerirler. Tokotrienoller

hurma yağının başlıca E vitamini bileşenleridir, önemli miktarları yulaf ve pirinç kepeğinde de bulunur (Altner ve ark 2017).

E vitamininin tüm formları diyetle alındıktan sonra bağırsak hücreleri tarafından emilir ve şilomikronlar içinde dolaşıma salınırlar. Vitaminler şilomikron artıkları aracılığıyla karaciğere ulaşırlar. Karaciğerde spesifik bir protein olan  $\alpha$ -tokoferol transfer protein, seçici olarak  $\alpha$ -tokoferol'ü hedefler ve onu çok düşük dansiteli lipoproteinler içine taşır.  $\alpha$ -Tokoferol dışındaki tokoferoller ve tokotrienoller karaciğer tarafından alikonularak safra ve idrar yoluyla karboksietil-hidroksikromanlar halinde atılırlar<sup>3</sup>.  $\alpha$ -Tokotrienol yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu normal hücrel reaksiyonlara müdahale ettiği için, yüksek yapılı organizmalarda sadece  $\alpha$ -tokoferol kullanılır (Altner ve ark 2017).

$\alpha$ -Tokoferol, dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek E vitamini konsantrasyonları, mitokondriyon ve mikrozoimler gibi membrandan zengin hücre fraksiyonlarında bulunur. Sitozol ve peroksizomda ise daha az bulunur. E vitamininin önemli bir kimyasal özelliği antioksidan etkinliğinin olması, peroksidleri ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir. Bu etkinliği insan vücudunda da gösterir. Hücrelerde membran fosfolipitlerinin polidoymamış yağ asitleri (linoleik asit, araşidonik asit gibi), spontan olarak veya oksidan metabolitlerin etkisi (challenge) sonucu kolayca oksitlenebilirler ve peroksid türevlerine dönüşebilirler. Bu olaya lipid peroksidasyonu veya otooksidasyonu olayı adı verilir. Serbest oksijen radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu olay zincirini membranda önleyen ve oluştuğunda nötralize eden en güçlü antioksidan faktör E vitamindir. Vücudun diğer antioksidan sistemleri (C vitamini, glutatyon peroksidaz ve  $\beta$ -karoten gibi) E vitamini kadar etkili değildirler. E vitamini hücre ve subselüler yapıların membran lipitleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle membranları oksidatif zedelenmeye karşı korur. Böylece eritrosit membranının sabitliğini artırır; aynı etkiyi diğer hücrelerde de gösterir (Taşkale P., 2010).

Vitamin E, radikallerin yok edilmesi, zincirin kırılması, baskılama, bozulan yapıların onarılması ve endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi gibi mekanizmaları kullanarak antioksidan özellik gösterir ve birçok hastalığın tedavisinde kullanımı bulunmaktadır (Şekil 5). (Karabulut ve Gülay, 2016).



**Şekil 5:** (A) E vitamininin çeşitli farmakolojik özellikleri. (B) E vitamininin farklı uygulama yolları ve terapötik kullanımları (Zaffarin ve ark., 2020).

## SONUÇ

Türkiyede ve dünyada yapılan araştırmalarda görülüyor ki; canlıların metabolizma sisteminde sürekli oksidasyon olayları oluşmakta, reaktif oksijen maddeler de bu oksidasyon olaylarına hız kazandırmaktadır. Serbest radikallerin canlı vücudunda artması ile oluşabilecek hücre hasarları, sağlık açısından problem oluşturma riskine sahiptir. Çünkü serbest radikallerin artışı infertiliteden, kardiyovasküler hastalıklara ve hatta solunum ve boşaltım sistemine kadar sıkıntılara sebebiyet verebilir. Vücut savunma sistemi kuvvetli hale getirilerek diğer kronik hastalıklar engellenebilir. Bu durumda beslenmenin dengeli oluşu ve yeterince antioksidan alımıyla serbest radikallerin olumsuz etkileri önlenir. Bu amaçla oksidan kaynaklı



hastalıkların oluşma durumunu azaltmak ve kaliteli bir yaşama zemin hazırlamak adına antioksidanlar mühim bir savunma mekanizması olarak görev alabilir. Bunun için kaynak oluşturan tümü farklı miktarlar ihtiva etse de antioksidanlarca zengin sayılan sebze ve meyveler başta olmak üzere antioksidan bulunduran diğer gıdalarla beslenmek yararlı olacaktır. Ayrıca enzimatik olmayan antioksidan sistemlerin başında A, E ve C vitaminleri bulunmaktadır. Bu durumda kronik hastaların diyetlerinde, başta antioksidan vitaminlerle birlikte bütün vitaminlerden günlük miktarlarda bulunması, enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinin daha iyi çalışabileceği fikrini kuvvetlendirmektedir.

## KAYNAKÇA

- Altiner, A., Atalay, B., Tanay, B. (2017). Bir Antioksidan Olarak E Vitamini. Balıkesir Sağlık Bil Derg 6:3, 149-157.
- Armas, L.A.G., Hollis, B.W., Heaney, R.P. (2012). Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(11), 5387-5391.
- Atabek, H.Ç., Özdemir, F. (2010).C Vitamini İlavesinin Egzersiz Performansına ve Kas Hasarına Etkisi. BESBD, 5(2).
- Aydemir, B., Sarı, E.B. (2009). Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi Kocatepe Vet J, 2 (2): 56-60.
- Boretti A, Banik BK. (2020). Intravenous Vitamin C for reduction of cytokines storm in Acute Respiratory Distress Syndrome. Pharmanutrition,100190.
- Brzezinski, A. (1997). Melatonin in humans. N Engl J Med, 336: 186–195.
- Burton, G.W., & Ingold, K.U. (1984).  $\beta$ -carotene: an unusual type of lipid antioxidant. Science, 224:569-573.
- Burton, G.W., Traber, M.G. (1990). Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability, Annu. Rev. Nutr., 10 (1990), pp. 357-382.
- Carocho, M., Ferreira, I.C.F.R. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives, Food and Chemical Toxicology, 51, 15-25.
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. Nutrients, 9(11), 1211.
- Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John P J, Sharma P (2013). Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 28(4), 314-328.
- Cheng RZ. 2020. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Medicine in Drug Discovery, 5:100028.
- Çınarlı, Ç. (2023). E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri. Journal of Kocaeli Health and Technology University, 1(1), 39-47.

- Dede S., Yüksek V., Yılmaz O., Çetin S., Usta A., Güney M. (2019). İyonize Radyasyondan Kaynaklanan Nekroz ve Otofaji Üzerine Vitamin C'nin Etkisinin İn Vitro Olarak Değerlendirilmesi. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi* , cilt.2, sa.4, ss.169-172.
- Dede, S., Öner, A.C., Yüksek, V., Çetin, S., Ayşe, U. (2021). Investigation of the effect of vit C and vit E on serum protein fractions in rats with experimental fluorosis. *Kocatepe Veterinary Journal*, 14 (2), 262-267.
- Deniz, B.O., Şernet, A., Tümer, C., Koçyiğit, Y., Taşdemir N. ve ark. (2004). Geçici Serebral İskemide Antioksidan Savunma Sistemindeki Değişiklikler E ve C Vitaminlerinin Koruyucu Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi*, 31-3, (29-36).
- Freisleben, H.J., Packer, L. (1993). Free-radical scavenging activities; interactions and recycling of antioxidants. *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 325-330.
- Gilbert, C. (2013). What is vitamin A and why do we need it? *Community Eye Health Journal*. 26(84):65.
- Gökınar, Ş., Koray, T., Akççek, E., Göksan, T., Durmaz, Y. (2006). Algal Antioksidanlar. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi*, 23,1(1), 85-89.
- Gündoğdu, S., Ertekin, A. (2006). İnsanlarda Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Lipit Peroksidasyonu, Antioksidan Vitaminler ve Antioksidan Savunma Sistemleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *YYÜ Vet Fak Derg*, 17 (1-2):19-25.
- İlday, İ. (2023). Sigara Dumanına Maruz Bırakılan ve Deneysel Periodontitis Oluşturulan Sıçanlarda C Vitamini Takviyesinin Periodontitisin Seyrine Etkisinin Biyokimyasal ve Histolojik Olarak İncelenmesi. T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi.
- İriş, C., Çınar M (2019). Antioksidan Vitaminler ve Ağır Metal Toksikitesi Üzerine Etkileri. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 10 (3): 135-151.
- Karabulut, H., Gülay, M.Ş. (2016). Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg*, 1 (1).
- Koçyiğit, A. (2020). SARS-CoV-2 Tedavisinde Yüksek Doz İntravenöz C Vitamini Kullanımı Güvenli midir? *Bezmialem Science*; 8(Sup 3):126-30.
- Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. (2011). Vitamin C: a concentration function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Advances in nutrition* 2:78-88

- Liebler, D.C. (1993).Antioxidant reactions of carotenoids Ann. N.Y. Acad. Sci., 691,20-31.
- Mazlum B (2012). Antioksidan Vitaminler ve Psikiyatride Kullanımı. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar; 4(4):486-505.
- Memişoğulları,R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi; 3: 30-39.
- Okcu, Z., Keleş, F. (2009). Kalp-Damar Hastalıkları ve Antioksidanlar. Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg. 40 (1), 153-160.
- Öner, A.C., Dede, S., Yur, F., Öner, A. (2020).The effect of vitamin C and vitamin E on DNA damage, oxidative status, and some biochemical parameters in rats with experimental fluorosis. Fluoride 53 (1 Pt 2), 154-163.
- Öner, A.C., Sedat, Ç., Yörük, İ.H., Dede, S. (2021). Deneysel Florozis Oluşturulmuş Ratlarda Tedavi ve Koruma Amaçlı Vitamin C ve Vitamin E Uygulamasının Serum Vitamin Düzeyleri Üzerine Etkisi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi,16 (2), 211
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations; 6 (3): 331-336.
- Palace, V. P., Khaper, N., Qin, Q., Singal, P. K. (1999). Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. Free Radical Biologyand Medicine, 26(5), 746-761.
- Pınarlı, Ç. (2023). E, A ve C Vitaminlerinin Antioksidan Olarak İmmün Sisteme Etkileri. Journal of Kocaeli Health and Technology University, 1(1), 39-47.
- Rothman, K.J., Moore, L.L., Singer, M.R., Ngyen, S. , Mannino, S. , Milunsky, A. (1995). Teratogenicity of high vitamin A intake. N. Engl. J. Med., 23,1369-1373.
- Sies, H., Stahl, W. (1995).Vitamins E and C,  $\beta$ -carotene and other carotenoids as antioxidants. Am. J. Clin. Nutr., 62,1315-1321.
- Taşkale, P. (2010). Ratlarda Travmatik Fasiyal Paralizide E Vitamini ve E Vitamini ile Birlikte Kortikosteroid Verilerek Sinir İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi. T.C Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Doktora Tezi.
- Tesoriere, L., Ciaccio, M., Bongiorno, A., Riccio, A., Pintaudi, A.M., Livrea, M.A. (1993). Antioxidant activity of all-trans-retinol in homogeneous

- solution and in phosphatidylcholine liposomes. Arch. Biochem. Biophys., 307, 217-223.
- Tuncer, A. (2008). Normal Diyet ve Metiyoninden Zengin Diyetle Beslenen Sıçanlarda Serum Asimetrik Dimetil Arginin (Adma) Düzeyleri Üzerine Vitamin E, Vitamin C, Vitamin B6 ve Folik Asidin Etkileri. TC. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi.
- Usta, A., Öner, A.C., Yüksek, V., Çetin, S., Dede, S. (2021). Deneysel Florozis Oluşturulmuş Ratların Böbrek Dokusunda C ve E Vitaminlerinin İnflamasyon Gen Ekspresyonu Üzerine Etkisi. Van Sağlık Bilimleri Dergisi, 14 (2), 199-208.
- Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 17(2), 143-154.
- Zaffarin, M. A. S., Ng, S. F., Ng, M. H., Hassan, H., & Alias, E. (2020). Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. International journal of nanomedicine, 15, 9961-9974.

**BÖLÜM VI**  
**FİTOÖSTROJENLER**

Prof. Dr. Fatmagül YUR<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10413080>

---

<sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi. Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Muğla, Türkiye. fatmagulyur@mu.edu.tr  
OCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9169>



## GİRİŞ

Bitki bazlı beslenmede, fitoöstrojenlerin, bitki metabolizma-sından türetilen ve konformasyonel yapıya sahip steroidal olmayan polifenolik bileşiklerin zengin bir kaynağı olarak kabul edilir. Yaklaşık 100 farklı fitoöstrojen tanımlanmıştır; bunlar kimyasal yapılarına göre dört sınıfa ayrılır: izoflavonoidler (genistein, daidzein, formononetin); flavonoidler (naringenin, kaempferol); kumestanlar (kumestrol “COU”), sativol, COU diasetat, 4-metoksikumestrol ve lignanlar (enterolakton ve enterodiol) (Nilsson ve ark., 2001).

Soya fasulyesi en yüksek genistein ve daidzein içeriğine sahip bitkilerden biri olduğundan izoflavonların en bol kaynağıdır. Fitoöstrojenlerin, sindirim sisteminde bulunan enzimler tarafından katalize edilen aglikon'a (aktif form olan) hidrolize edilen glikozitler olarak bitkilerde doğal olarak mevcut olduğunu belirtmekte gerekiyor (Bonilla., 2004).

Çeşitli çalışmalarla fitoöstrojen alımının üremeye neden olduğu gösterilmiştir. Her iki cinsiyetten hayvanlarda görülen değişikliklerin yanı sıra geçici kısırılık sendromlarının da görüldüğü bildirilmektedir (Peña-Corona ve ark., 2019). Ancak fitoöstrojenlerin döllenme için gerekli olan spermatozoa konsantrasyonunu, hareketliliğini ve hacmini artırması nedeniyle üremeyi desteklediğine dair kanıtlar da vardır (Yousef ve ark., 2004).

Fitoöstrojenlerin odak noktası hem yararlı hem de olumsuz etkilerdir. Fitoöstrojenlerin hayvan doğurganlığı üzerindeki olumsuz etkisi ile ilgili olarak mevcut öneri, diyetteki östrojenik bileşenin ya tamamen çıkarılması ya da seyreltilmesi yönündedir. Tipik olarak, sığırlarda veya atlarda doğurganlık (düzensiz döngü) veya meme bezi hipertrofisi ile ilgili sorunlar, yonca veya yonca yemlerinin belirli kesimlerinin kullanılmasıyla ilgili olduğu bilinmektedir. Mevcut fitoöstrojen verileri, insanlar için herhangi bir tedavi önerisini doğrulamamaktadır.

Fitoöstrojenler, endojen östrojenlere benzer kimyasal yapıya sahip diyet bileşenleridir. Diyetteki birincil fitoöstrojenler soya fasulyesi izoflavonlarından (genistein ve daidzein dahil) elde edilir. Bu bileşiklerin östrojenin bazı genomik ve genomik olmayan etkilerine zayıf bir şekilde aracılık edebildiği ve ilgili östrojen reseptörünün dokusuna ve tipine bağlı olarak agonistler veya antagonistler olarak işlev görebileceği görülmektedir. Bugüne kadar bu



bileşiklerin ilave kaynaklarının kırık riskini azalttığı bulunamamıştır. Ek klinik araştırmalar, fitoöstrojenlerin kemik sağlığı ve kırık riski üzerindeki uzun vadeli etkisinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

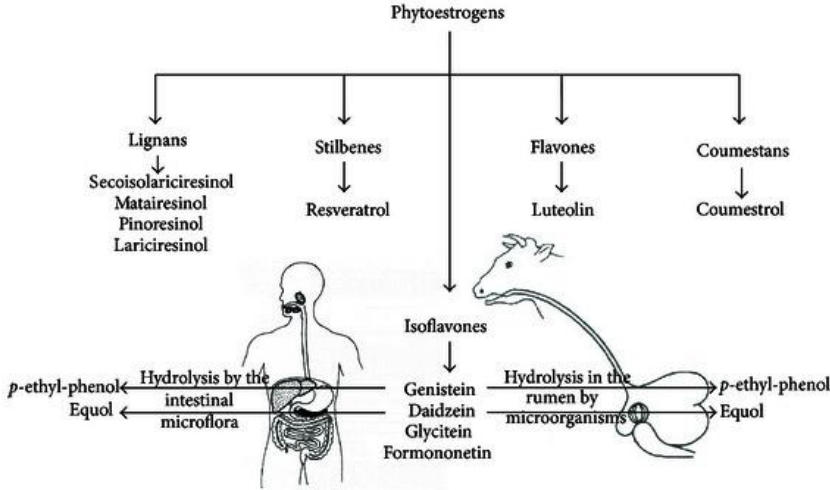
Bu derlemenin amacı çeşitli hastalıklarda yararlı olacağı düşünülerek kullanımı tavsiye edilen fitoöstrojenlerin insan sağlığı üzerinde etkileriyle ilgili literatür bilgisini paylaşmak, bu bitkiler hakkında bilgiler vermek ve bu konuya olan farkındalığı arttırmaktır.

## 1. FİTOÖSTROJENLER VE ETKİLERİ

Bitkilerden elde edilen polifenolik bileşikler olan fitoöstrojenler, insan ve hayvan diyetlerinin giderek daha yaygın bileşenleri haline geliyor. Çoğu durumda, bu kimyasallar endojen östrojenlerden çok daha az etkilidir ancak biyolojik etkilerini benzer etki mekanizmaları yoluyla gösterirler. İnsanların ve geviş getiren hayvanların fitoöstrojene maruz kalmasının en yaygın kaynağı, izoflavonlar genistein ve daidzein açısından zengin olan ve sindirim sisteminde daha güçlü metabolitlere (para-etil-fenol ve ekuol) metabolize edilen soya fasulyesi türevi gıdalardır. Fitoöstrojenler, insan ve hayvan üremesindeki olumsuz etkilerine ilişkin bilgilerin artması ve hayvansal proteinleri bitki kaynaklı proteinlerle değiştiren insan sayısının artması nedeniyle son zamanlarda büyük ilgi görmeye başlamıştır. Son olarak, 1995 yılında Avrupa'da hayvan yemi için kemik unu kullanımının mutlak olarak yasaklanması nedeniyle soya fasulyesi, hayvan yemindeki ana protein kaynağı haline geldi. İnceleme, soya fasulyesinden türetilen fitoöstrojenlere maruz kalmanın, yetişkin dişilerde üreme performansı üzerinde nasıl olumsuz etkilere sahip olabileceğini açıklıyor (Woclawek ve ark., 2013).

Fitoöstrojenler, östradiol-17 $\beta$  (E2)'ye benzer yapıları ile bitkisel maddelerin heterojen bir grubuna aittir. Bunlara östrojen benzeri moleküller veya yapısal olarak E2'ye benzeyen steroidal olmayan östrojenler denir. Fitoöstrojenler hem difenolik hem de nonsteroidal bileşiklerdir. Sistemik olarak fitoöstrojen grubu, kimyasal yapılarına göre bölünmüş 100'den fazla molekül içerir: izoflavonlar (genistein, daidzein, glisit ve formononetin), flavonlar (luteolin), kumestanlar (kumestrol), stilbenler (resveratrol) ve lignanlar (sekoizolarisiresinol), matairesinol, pinoresinol ve lariciresinol (Moutsatsou P., 2007) (Şekil 1). Soya fasulyesi ürünlerinde izoflavonlar yüksek

konsantrasyonlarda bulunurken, keten tohumunda lignanlar, yoncada kumestanlar, kakao ve üzüm içeren ürünlerde, özellikle de kırmızı şarapta stilbenler bulunur.



**Şekil 1.** Fitoöstrojenlerin sınıflandırılması ve metabolizması (Moutsatsou P. 2007).

Bitkisel kökenli östrojenler veya östrojene benzer etkiye sahip olan bileşikler “fitoöstrojenler” olarak adlandırılır. Fitoöstrojenler doğal veya yapay östrojenik bileşiklere benzer kimyasal yapıya sahip bitkiler tarafından üretilen, hayvansal dokularda steroid olduğu halde, bitkilerde steroid olmayan bileşiklerdir. Değişik derecelerde östrojenik etkinliğe sahip olan fitoöstrojenler, organizmada bulunan doğal östrojenlerle rekabet ederek, reseptörlere bağlanarak etkinlik gösterirler. Fitoöstrojenler; izoflavonoidler, stilbenler, lignanlar ve kumestanlar olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır.

Flavonoitler çok çeşitli fenolik yapılara sahip doğal maddelerdir. Flavonoitlerin 4000’den fazla çeşitleri bulunmuştur. Flavonoitler arasında izoflavonlar, genistein, daidzein, glisit, biochanin A, formononetin, kumestanlar, kumesterol, prenil flavonoitler, prenilnaringenin, ksanthumol, izoksanthumol sayılabilir.

Flavonoitlerden en önemli grup izoflavonlardır. Östrojenik aktiviteleri zayıf olan izoflavonlar renksiz ve kristal fenolik keton yapılarıdır. İzoflavonların iki

ana tipi olan Genistein ve Daidzein iki ana izoflavon grubudur, türketilen besinlerden soya, yonca, mercimek, fasulye ve nohutta bulunur.

**Tablo 1:** FSA ‘ya göre fitoöstrojenlerin sınıflandırılması (FSA 2003).

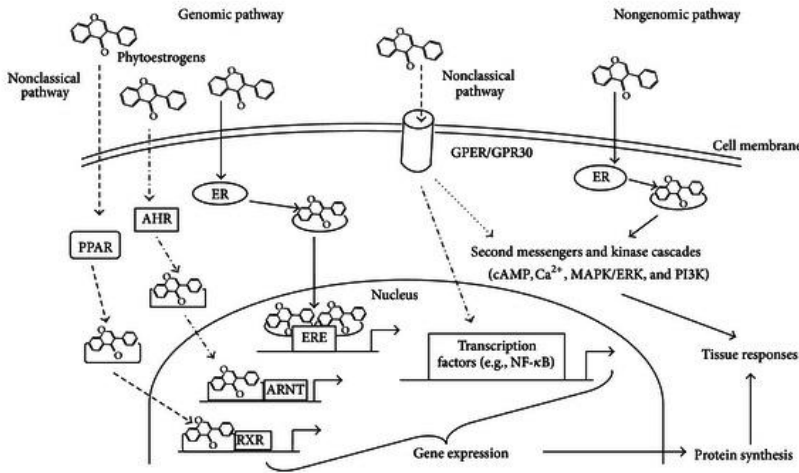
FİTOÖSTROJENLER			
FLAVONOİTLER			FLAVONOİT OLMAYANLAR
Isoflavonlaril	Kumestanlar	Prenlavonoitler	Lignanlar
Genistein	Kumestrol	8-Prenilnaringenin	Larisirezanol
Daidzein		6-Prenilnaringenin	İzolarisirezanol
Glisitin		Ksanthumol	Matairezanol
Biochanin A		İzoksanthohumol	Sekoizolarisirezanol
Formononetin			Pinorezanol

İzoflavonlar en çok soya ve soya ürünlerinde, kurubaklagillerde, lignanlar; daha çok keten tohumu, çavdar kepeği, kiraz, çilek gibi meyvelerde, stilbenler; yer fıstığı ve kırmızı şarapta, kumestanlar ise kurubaklagillerde bulunur. Fitoöstrojenler, östrojenik ve antiöstrojenik, antioksidant, antiproliferatif ve antianjiogenetik, antinflamatuar özellikler gösterebilmektedir. Östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri ile daha çok menopoz veya osteoporoz ile ilişkili iken, antioksidant özellikleri ile fitoöstrojenlerin daha çok kanserle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda fitoöstrojenlerin etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamaktadır.

### 1.1 İzoflavon Etki Mekanizması

Çevresel östrojenler etkilerini klasik, genomik veya genomik olmayan yollarla gösterirler (Şekil 2). Endojen hormonlara olan benzerlikleri nedeniyle bu bileşikler nükleer reseptörlere bağlanabilmektedir. ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'ya olan afiniteleri, endojen E2 ile karşılaştırıldığında nispeten zayıftır; dolayısıyla E2'nin varlığına bağlı olarak agonist veya antagonist aktiviteye sahip olabilirler (Shanle ve Xu, 2011). Bazı izoflavonların, ER $\beta$ 'ya ER $\alpha$ 'dan daha yüksek afiniteye sahip seçici östrojen reseptör modülatörleri olduğu kanıtlanmıştır (Lóránd T ve ark., 2010). Çevresel östrojenler, endojen ligandlara (E2) kıyasla nükleer reseptörler için çok daha düşük (100 kata kadar) afiniteye sahiptir. Bu

nedenle, çevresel östrojenlerin düşük konsantrasyonları bile biyolojik sistemlerin değişen tepkisini tetikleyebilir. Bu müdahale genellikle genomik olmayan yolların aktivasyonu ile sağlanır. Oksidatif stres yollarının aracılık ettiği genomik olmayan sinyalleme, tirozin kinazlar, nükleer faktör-kappaB ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar gibi izoflavonlardan etkilenen çok sayıda genomik olmayan yol vardır. Klasik ER'lere ek olarak izoflavonlar, peroksizom-proliferatörün aktive ettiği reseptörler, klasik olmayan östrojen reseptörü GPER1, östrojenle ilişkili reseptörler ve aril hidrokarbon reseptörü için ligand görevi görür (de Souza PL ve ark 2010, Dang ZC., 2009). Sinyal yollarını modüle etmeye yönelik bu doğrudan etkilerin yanı sıra izoflavonlar, DNA ve histon metiltransferazların, NAD'a bağımlı histon deasetilazların ve kromatin yapısının diğer değiştiricilerinin aktivitelerini değiştirerek epigenetik işaretleri değiştirebilir (Labinsky ve ark., 2006, Silva ve Price, 2000). Literatürde açıklanan, hücrelerde izoflavon etkisinin son yolu, aromataz tarafından endojen E2 üretiminin rekabetçi inhibisyonudur (Silva ve Price, 2000). İzoflavonların insan veya hayvan vücudundaki etkisi daha da karmaşıktır çünkü bu maddeler genellikle *in vivo* olarak çeşitli sinyal yollarını etkileyebilen veya aynı yolları zıt yönlerde etkileyebilen çeşitli diyet bileşenlerinin karışımları olarak mevcuttur.



**Şekil 2:** Fitoöstrojen etkisinin olası mekanizmalarını gösteren şematik model (Şekildeki kısaltmalar şu anlama gelir: AHR—aril hidrokarbon reseptörü; ARNT—AHR nükleer translokator; ER—östrojen reseptörü; ERE—östrojen tepki elemanı; cAMP—siklik adenosin monofosfat; Ca<sup>2+</sup>—kalsiyum iyonları;

GPER/GPR30—G proteinine bağlı östrojen reseptörü 1; MAPK/ERK—mitojenle aktifleşen protein kinazlar/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar; NF- $\kappa$ B—aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı; PI3 K—fosfatidilinositid 3-kinazlar; PPAR—peroksizom-proliferatörün aktive ettiği reseptör; RXR—retinoid X reseptörü) (Shanle ve Xu, 2011).

İnsanlarda izoflavon emilimi ve biyoyararlanımı aynı zamanda bağırsak bakterilerine (Cohen ve ark., 2007), bağırsaktan geçiş süresine, dışkı sindirim oranlarına ve diyetteki lif içeriğine de bağlıdır (Nielsen ve Williamson, 2007). Son zamanlarda insanlarda farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda, özellikle de bağışıklık sistemi mobilizasyonu ile bağlantılı olanlarda, kan plazmasına aktif izoflavonların salınmasına yol açan  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesinin akut aktivasyonunun olduğu rapor edilmiştir (Shimoi ve ark. 2001). Ayrıca bu tip fizyolojik bağışıklık sistemi mobilizasyonunun erken gebelik döneminde gerçekleştiği de rapor edilmiştir (Kelemen ve ark., 1998). Öte yandan, yeni embriyo gelişimi ile ilgili bağışıklık sinyallerinin sadece lokal olmadığı, çok hızlı bir şekilde tüm kadın organizmasına yayıldığı uzun zamandır bilinmektedir.

## 1.2 Fitoöstrojenlerin Üreme Üzerine Etkisi

Fitoöstrojenler son zamanlarda aşağıdaki gerçeklerden dolayı büyük ilgi görmeye başlamıştır: birincisi, bunların insan ve hayvan üremesindeki olumsuz etkilerine ilişkin bilgilerin artması, ikincisi ise hayvan proteinlerini bitkisel kökenli proteinlerle değiştiren insan sayısının artması. Son olarak, 1995 yılında Avrupa'da hayvan beslemede kemik unu kullanımının mutlak olarak yasaklanması nedeniyle, soya fasulyesi hayvan yemlerinde (özellikle süt inekleri, domuzlar ve kümes hayvanları türleri) ana protein kaynağı haline geldi.

Fitoöstrojen içeren soya diyetlerinin tüketiminin insan ve hayvan sağlığı üzerinde bazı olumlu etkileri olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Güçlü antioksidanlar olarak fitoöstrojenlerin (Wei ve ark., 1995) meme kanseri riskini azalttığı (Adlercreutz ve ark., 1995; Bosviel ve ark., 2012), kardiyovasküler hastalıkları önlediği (Lichtenstein AH., 1998), aterosklerozun ilerlemesini durdurduğu (Horiuchi ve ark., 2000) veya sıcak basması, vajinal semptomlar,

kognitif etkiler üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Öte yandan bu maddelerin özellikle fitoöstrojenler açısından zengin meralarla beslenen hayvanlarda bazı zararlı etkileri de vardır (Sharpe ve Skakkebaek, 1993; Humfrey, 1998). Doğal olarak oluşan fitoöstrojenlerin memelilerde üreme bozukluklarına neden olabileceğine dair en eski kanıt, 1946'da Bennetts ve arkadaşları tarafından rapor edildi (Bennetts ve ark., 1946) Bitki östrojenleri açısından zengin yonca merasının tüketilmesinin koyunlarda kısırlığa neden olduğunu belirtilmektedir. Yaklaşık 20 yıl sonra, kırmızı yonca ile beslenme dönemleri nedeniyle doğurganlık bozuklukları yaşayan ineklerde de benzer gözlemler kaydedilmiştir (Kallela ve ark., 1984; Reinhart ve ark., 1999). Benzer şekilde, kadınlarda soya ürünlerinin yüksek alımına bağlı olarak üreme sağlığında anormallikler rapor edilmiştir (Kuiper ve ark., 1997). Bu gözlemler diyetteki fitoöstrojenlerin yetişkin dişilerde üreme performansı üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir.

Östrojen kadın vücudunda salgılanan, steroid yapıda, dişilik karakterlerinin kazanılması ve gelimesinde etkili ve adet döngüsünü düzenleyen hormonlardan biridir. Endokrin sistemi bu hormonun üretilmesinden sorumludur (Koylan, 2023).

İnsanlar ve hayvanlar fitoöstrojen içeren bitki bazlı yiyecekleri yediğinde, vücut tarafından üretilen östrojene benzer bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle fitoöstrojenler, diyet östrojenleri olarak ifade edilir. Fitoöstrojen takviyeleri vardır, ancak bunları doğal gıda kaynaklarından almak, sağlık açısından daha iyi bir seçimdir. Fitoöstrojenler östrojeni taklit ederler, çünkü kimyasal yapıları vücuttaki östrojene çok benzer. Fitoöstrojenler östrojen reseptörlerine vücut tarafından üretilen östrojen kadar sıkı bağlanmadıkları için etkileri daha zayıftır. Fakat bu maddeler hormon dengesizliklerini doğal olarak yönetmeye yardımcı olabilir ve bu da onları menopoza yakın veya menapozdaki kadınlar için faydalı halde kullanılabilir. Kadınların menopoza girmesinden ve âdet kanamasının durmasından önceki dönem olan perimenopoz sırasında, vücudundaki hormon seviyeleri dalgalanacak ve bu da olumsuz anlamada çeşitli semptomlara neden olacaktır. Perimenopoz genellikle bir kadının 40'lı yaşlarında başlayıp, menopoza kadar süreyi içerir. Perimenopoz belirtileri olarak; sıcak basması, göğüslerde hassaslaşma, düşük cinsel dürtü, yorgunluk, adet düzensizliği, dalgalı ruh hali gözlenir. Maalesef ki bu belirtiler çoğu kadında yaşam kalitesini düşürür ve bu durumdaki kadınlar

medikal çareler aramaya yönelir. Bu nedenle fitoöstrojenler; pozitif östrojenik aktiviteleri nedeniyle menopozda östrojen replasman tedavisine alternatif olarak kullanılabilirler. Fitoöstrojenler menopoz döneminde birçok durumu daha uygun hale getirmede faydaya sahiptir:

Fitoöstrojenlerin, kadınları rahatsız eden sıcak basmalarını hafifletmeye yardımcı olduğu bilinmektedir. Mesela soya kullanan ülkelerde menopoz probleminin daha az olduğu bilinir. Yüksek seviyelerde fitoöstrojen alan Japon kadınlarda sıcak basmasının ve gece terlemelerinin daha az olduğu saptanmıştır. Avrupa'lı kadınlarda %70–80 postmenopozal dönemde sıcak basması çekerken; Çinli kadınların %18'i sıcak basması çeker. Soya tüketimi semptomları tamamıyla yok etmiyor sadece semptomları değiştirmektedir. Günlük olarak 25 g soya tüketen kadınlarda menopoz semptomlarının şiddeti azaltmaktadır. Bazı araştırmalar soya unu takviyeli diyetlerin kullanılması sonucunda (45 g/gün) ise sıcak basmaları %40 oranında azaldığını tespit etmişlerdir (Murphy ve ark., 1997; Kong ve ark., 2003).

Üç kadında endometriyal patolojiyle birlikte anormal uterin kanama, soya ürünlerinin yüksek tüketimiyle ilişkili olduğu düşünüldü ve yapılan inceleme sonucunda; İlkinde uterus polipleri, proliferatif endometriyum ve leiomyoma ile menopoz sonrası kanama vardı. İkincisinde şiddetli dismenore, anormal uterin kanama, endometriozis ve leiomyom vardı. Üçüncüsünde şiddetli dismenore, anormal uterin kanama, endometriozis, leiomyomata ve sekonder kısırlık vardı. Her üçü de soyanın diyetlerinden çıkarılmasından sonra iyileşme gösterdiği görüldü (Aronson, 2016).

2001 yılında, Strom ve ark. bebeklik döneminde Iowa Üniversitesi'nde kontrollü beslenme çalışmalarına katılan 20-34 yaşları arasındaki 811 yetişkinin katıldığı retrospektif çok merkezli bir kohort çalışması yayınladı. Bunlardan 248'i soya bazlı anne sütü ikameleriyle, 563'ü ise süt ürünleriyle beslendi. Ergenlik olgunlaşması veya üreme geçmişi açısından gruplar arasında herhangi bir fark yoktu, ancak bebekken soya ile beslenen kadınların yetişkin olduklarında âdet kanaması süresi biraz daha uzundu. Bu çalışma en azından soyanın anne sütü yerine kullanılmasının cinsel olgunlaşma üzerinde ciddi bir etkisinin olmadığını öne sürüyor, ancak çocukluk boyunca soya tüketiminin devam etmesinin genç kızlar üzerinde böyle bir etkisinin olup olmadığı sorusunu açık bırakıyordu (Aronson, 2016) 58 yaşında, sağlıklı bir erkekte jinekomasti ve meme kanseri geliştiği görüldü. Bu vakada androjen, östrojen

ve progesteron reseptörleri için pozitif. 6 yıl boyunca, günde 6000 IU estriole eşdeğer olduğu tahmin edilen, fitoöstrojen içeriği yüksek bitkisel karışımlar kullanmıştı. Ailede meme kanseri veya BRCA1/BRCA2 mutasyonu öyküsü yoktu. Meme ameliyatı geçirdi ancak klinik sonuç bildirilmedi (Aronson, 2016).

Fitoöstrojenlerin hormonal etkilerinin gösterildiği hayvan çalışmaları, özellikle tek bir izoflavonoidin (genistein gibi) olağanüstü yüksek dozlarda uygulanmasını içerdiğinden ve kemirgenler bu ajanları farklı şekilde metabolize ettiğinden, insan deneklerle doğrudan pek ilgisi yoktur. Bununla birlikte, östrojenik etkilerin mevcut olduğuna şüphe yoktur ve fitoöstrojenlerin etkisi düşük olsa da, gıda yoluyla uygulanan miktarlar, normal olarak sisteme salınan veya tıbbi olarak uygulanan östrojen miktarlarından çok daha fazladır. 3 onsluk bir tofu porsiyonunun yaklaşık 23 mg izoflavon içerdiği, oysa oral kontraseptifteki östrojen miktarının 30 mikrogram kadar düşük olabileceği belirtildi. Ayrıca Asya tıbbında uzun süredir vurgulanan, kadınlarda klimakterik dönemde yeterli dozda fitoöstrojenlerin istenmeyen semptomların giderilmesini sağlayabileceğine dair bazı kanıtlar da vardır. Burke ve ark., çalışmalarında Kuzey Carolina'da menopozdaki kadınlara soya içeceği formunda günde 32 mg fitoöstrojen verildiğinde, sıcak basması (ateşleme) şiddeti gözle görülür şekilde azaldığını gözlediler. Yaygın olarak tüketilen soya miktarının kadın sistemi üzerinde etkili olabileceğinin tek kanıtı bu çalışma değil. İngiliz araştırmacılar, yalnızca 2 hafta boyunca günde yaklaşık 60 g soya tozu (yaklaşık 45 mg izoflavon içeren) yemenin, menopoz öncesi kadınlarda epitelyal meme hücrelerinin çoğalmasını uyardığını gözlemlediler (Aronson, 2016).

Menopozdan sonra östrojen azalır, anabolik etisinden kaynaklı olarak eksikliği kemik sağlığını etkileyebilir ve osteoporozu neden olabilir. Bu durumda uygulanan Hormon replasman tedavisi (HRT) bunu düzeltmeye ve kemik gücünü artırmaya yardımcı olabilir, ancak ciddi yan etkileri olduğu için riskleri olabilir. Fitoöstrojenler bu durumda doğal olarak bu durumda kullanılabilirler. Ancak, saptanan kimi potansiyel yan etkileri olması nedeniyle şimdiye kadar osteoporoz için kullanılması onaylanan bir fitoöstrojen yoktur (Koşyan, 2023)

Menopozdaki kadınlarda osteoporozu sıkça rastlanır ve menopozdan sonra kemik kaybındaki artış artar. Bundan dolayı fitoöstrojenlerin kemik



mineral dansitesi üzerine etkileri ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Araştırmacılar çalışmaların sonucunda izoflavonca zengin diyetin kemik üzerinde koruyucu etkisini olduğunu göstermişlerdir. Güneydoğu Asya lkelerinde fitoöstrojenlerin diyetle alınımının yüksek olduğu için osteoporoz ve kalça kırıkları insidansının düşük olduğu görülmektedir. Aslında bu alanda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle fitoöstrojenlerin kemik yoğunluğu, kırık oranları, emniyet, etkinlik ve doz üzerine çalışmalarının yapılması gerekmektedir (Ososki ve Kennelly., 2003).

Fitostrojene Maruz Kalma, eşitli Düzenleyici Düzeylerde reme Performansını Etkiler; fitoöstrojenler farklı düzenleyici düzeylerde üreme süreçlerini bozabilir (Benassayag ve ark., 2002). Fitoöstrojenlerin merkezi sinir sistemi (MSS; hipofiz bezi ve hipotalamus) üzerindeki doğrudan etkisini tanımlamak için ruminant modeli üzerinde birçok çalışma yapılmıştır.

Mathieson ve Kitts (1980), fitoöstrojenlerin hipofiz bezi ve hipotalamustaki östradiol reseptörüne bağlanmasını araştırdılar. Bu araştırmacılar, fitoöstrojenlerin koyunlarda luteinizan hormonu (LH) serbest bırakmak için östradiol geri besleme mekanizmasına müdahale edebileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, diyetle fitoöstrojenlere maruz kalmanın LH salgılanması üzerindeki etkisi, fitostrojenin türüne, üreme durumuna ve mevsimselliğe bağlı gibi görünmektedir. Yumurtalıkları alınmış koyunlarda, diyetteki kumestrol konsantrasyonunun artması, üreme sırasında LH darbelerinin amplitüdünü önemli ölçüde azalttığı, ancak anstrus mevsiminde bu azalma olmadığı bildirilmiştir (Montgomery ve ark., 1985). Ayrıca Romanowicz ve ark., (2004) genisteinin mevsimsel anstrus sırasında ovariektomi uygulanmış koyunlarda LH ve prolaktin (PRL) sekresyonunda etkili değişiklikler yaratıp yaratmadığını araştırdı. nc ventriküle birçok saatlik genistein infüzyonundan sonra plazma LH konsantrasyonları ve LH atımlarının sıklığının azaldığı, ayrıca genistein infüzyonu sırasında ve sonrasında plazma PRL konsantrasyonları da kontrole göre anlamlı derecede yükseldiği bildirilmiştir. Bu veriler genisteinin ovariektomize koyunlarda CNS içinde hareket ederek LH ve PRL sekresyonunu etkili bir şekilde modüle edebildiğini göstermiştir.

Woclawek ve ark. (2013), inek modelinin insanın üreme performansıyla ilişkisi ile ilgili çalışmalarında, izoflavonların insanlar üzerindeki etkilerini inceleyen mkemmell tasarlanmış insan denekleri kullanılarak çalışmalar

yapılması gerektiğini ifade etmektedirler. Ancak bu durumun gerçekleşmesi oldukça zordur. Bu tür çalışmalarda aşılması gereken pek çok engel olduğunu dikkate almamız gerekiyor. Verkasalo ve ark. (2001)'na göre, insanların maruziyetlerinde genellikle geniş farklılıklar vardır, bu maruziyetlerin doğru bir şekilde ölçülmesi zordur ve etkili bir şekilde kontrol edilmesi doğası gereği zordur. Standart gıda ürünleri veya ticari botanik ekstraktların diyet takviyesi olarak birçok diyet kaynağının izoflavon içeriğinde zaman içinde geniş bir değişkenlik olmasına bakılmaksızın satıldığı görülmektedir (Thompson ve ark., 2006). Dahası, izoflavonların metabolizması tüm insanlarda aynı değildir çünkü metabolize eden enzimlerin farklı aktiviteleri vardır ve ayrıca bağırsak mikroflorasının fitoöstrojen biyoyararlanımı üzerindeki etkisi de değişir (de Cremoux ve ark., 2010). Özetle, insan çalışmalarının tasarımında ve yorumlanmasında pek çok karmaşıklığın bulunması, insanlarda deneylere ilişkin etik sorunlarla birleştiğinde, hayvan modellerinin kullanıldığı çalışmalara olan ilgi sürekli artmaktadır. Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmaların insan sağlığıyla ilgisi literatürde birçok kez sorgulanmıştır, çünkü hayvan çalışmalarının çoğunda fitoöstrojenlere maruz kalma ağız dışı bir yolla gerçekleşirken, insan fitoöstrojen maruziyetinin çoğu diyet alımından kaynaklanmaktadır (Verkasalo ve ark. 2001). Bu tür maruz kalmalar genellikle fitoöstrojen maruziyetinin kemirgen modelleri seçilerek çalışmalar yapılır. Yukarıdaki argümanlar dikkate alındığında, ineğin insan üreme çalışmaları için uygun bir hayvan modeli olabileceği iyi bir şekilde belgelenmiştir, çünkü yumurtalık fizyolojisi ve embriyo gelişiminin birçok yönü, hamilelik ve yardımcı üreme teknikleri bu iki tek yumurtlayan tür arasında benzerdir (Adams ve Pierson, 1995; Bettgowda ve ark. 2008). Bu modelin geniş bir uygulanabilirliği olduğu ve araştırmaları farklı fizyolojik/patolojik durumlara ve insanlar dahil diğer türlerde de kullanmak üzere genişletmek için kullanılabilir. Üstelik sığır modeli, her iki türdeki benzer temel fitoöstrojen metabolizmaları (genistein ve daidzein) nedeniyle fitoöstrojenler de dahil olmak üzere ksenoöstrojen faktörlerinin üreme performansı üzerindeki etkilerini incelemek için hassas bir in vivo biyoanaliz olarak kullanılma potansiyeline sahiptir (Şekil 1).

Bu nedenle, inek modelinin çok daha iyi olduğuna inanıyoruz çünkü bu hayvandaki ana doğal maruziyet aynı zamanda insan maruziyetinden farklı olmayan ağız yoluyla da gerçekleşmektedir. Sığır modeli, insandaki

çalışmalara kıyasla biyolojik materyalin daha fazla kullanılabilirliğini sağlar. Daha da önemlisi, in vivo çalışmalar yürütme olanağı, farklı insan çalışmalarından elde edilen çelişkili verileri açıklığa kavuşturabilecek güçlü bir aracı temsil etmektedir. Bütünüyle bu argümanlar, insanların fitoöstrojenlere maruziyetinin modellenmesinde ineklerde yapılan çalışmaların kullanımını desteklemektedir.

### **1.2.1 İzoflavonların İnsanlarda Üreme Performansı Üzerindeki Olumsuz Etkileri**

En yaygın bitki kaynaklı proteinler soya fasulyesi bazlı ürünlere aittir. İzoflavonlar insan vücuduna genellikle besin zinciri yoluyla girer. Doğu diyeti birçok soya bazlı ürün içerdiğinden, Doğu ülkelerinde yaşayan insanların kan plazmasında izoflavon seviyeleri yüksektir. Ancak izoflavonlar Batı ülkelerinde de giderek daha yaygın hale geliyor. Bu durum, sporcular için ergonomik ürünleri temsil eden soya türevi besin takviyelerinin piyasada artan varlığından kaynaklanmaktadır (Borrione ve ark. 2012). Sonuç olarak, üreme çağındaki giderek artan sayıda insan bu fitoöstrojenleri maruz kalıyor. Her ne kadar bu ürünler tüketiciler tarafından “doğal” olduğu için “güvenli” olarak algılansa da aslında güvenlikleri üzerinde sınırlı bir kontrol bulunmaktadır.

İzoflavonlar oldukça hızlı bir şekilde metabolize edilip vücuttan atılsalar da insan sağlığı üzerindeki etkileri dikkate değer olabilir. Literatürde izoflavonun insan sağlığına etkisi konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Bu açıdan bu doğal östrojenlerin hem yararlı hem de olumsuz etkileri bildirilmektedir. Genistein ve daidzein gibi izoflavonlar, kanser riskini ve kardiyovasküler hastalıkları önleyici faktörler ve antiobezite, nöroprotektif ve osteoprotektif ajanlar olarak ele alınmıştır (Adlercreutz ve ark., 1986; Rosell ve ark., 2004; Siow ve Mann, 2010; Khan ve ark., 2011). Ancak östrojene duyarlı tümörlerin fitoöstrojen etkisine ilişkin veriler çelişkilidir (Khan ve ark., 2011; Travis ve ark., 2008). Bir yandan epidemiyolojik çalışmalar soya bazlı diyet tüketen popülasyonlarda kanser insidansında bir azalmayla karşılaşılıyor, diğer yandan bazı in vitro çalışmalar bazı çelişkili verileri ortaya koyuyor (Althuis ve ark., 2005; Romagnolo ve Selmin, 2012; Magee ve Rowland, 2012). Genistein, daidzein ve equol gibi fitoöstrojenlerin meme kanseri hücre dizilerinin çoğalmasına aracılık edebildiği gösterilmiştir (Carreau ve ark. 2009;

De la Parra ve ark., 2012). Özellikle izoflavonların kanser hücre dizileri üzerinde uyguladığı modülasyon doza bağımlı görünmektedir; bazı dozlar hücre proliferasyonunu teşvik ederken diğer dozlar azaltmaktadır (Mousavi ve Adlercreutz,1993; Sampey ve ark., 2011).

Bu zıt verilerin başka bir açıklaması, insan yaşamının en hassas dönemlerinden biri olan gelişimsel pencere (yani doğum öncesi ve doğum sonrası erken maruz kalma) olan fitoöstrojenlere maruz kalmanın gerçekleştiği zaman çerçevesinde yatmaktadır. Aslında, uygulandıkları hassas yaşam süresi nedeniyle soya bazlı bebek mamalarının kullanımından büyük bir endişe kaynaklanmaktadır (Setchell ve ark., 1997). Doğum öncesi ve doğum sonrası erken dönemde fitoöstrojenlere maruz kalma endişe verici bir durumdur. Annelerin yaşam tarzına (örneğin vejetaryen beslenme, diyet takviyeleri alımı ve soya sütü alımı) bağlı olarak doğum öncesi maruziyet meydana gelebilir (Adlercreutz ve ark., 1986; Setchell ve ark., 1997). Doğum sonrası maruziyet sıklıkla soya bazlı bebek mamaları ve soya sütü alımı nedeniyle meydana gelir.

İzoflavonlar plasenta bariyerini geçerek fetal dolaşıma ulaşır (Balakrishnan ve ark., 2010; Todaka ve ark., 2005). Bitki kökenli bileşikler taklit eden hormonlara intrauterin ve perinatal maruziyetin incelenmesi için birçok hayvan modeli uygulanmıştır (Dinsdale ve ark., 2011; Ball ve ark., 2010). Bu çalışmalar, intrauterin izoflavonlara maruz kalmanın yetişkinlikte üreme sistemi üzerinde nasıl sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir (Degen ve ark., 2002; Jefferson ve ark., 2012; Klein ve ark., 2002). Erişkin yaşamındaki maruz kalma olasılığı düşük olan doğum öncesi veya perinatal yaşamdaki maruz kalma, üreme sisteminde geri dönüşü olmayan değişikliklere yol açıyor gibi görünmektedir. Böyle bir etki, yaşamın geri kalanında devam eden epigenetik modifikasyonlardan kaynaklanıyor olabilir (Klein ve ark., 2002; Hilakivi-Clarke ve de Assis, 2006). Rahim içinde izoflavonlara maruz kalan erkek çocuklarda hipospadias görülmüştür (North ve Golding, 2000). Bu perspektifte izoflavonlara, diğer hormon taklit eden bileşiklerle birlikte, son yıllarda kaydedilen erkek üremesindeki verimin azalmasına katkıda bulunanlar arasında rastlanabilir (Giwerzman ve Skakkebaek, 1992). Önemli farklılıklar kaydedilmese de, soya bazlı bebek mamalarıyla beslenen bebekler üzerinde yapılan bir çalışmadan bahsetmeye değer görünmektedir (Gilchrist ve ark., 2010). Bu çalışmada soya bazlı, sütlü bebek maması veya anne sütü ile beslenen bebeklerde hormona duyarlı organlardaki farklılıklar değerlendirildi. İlginç bir

şekilde soya bazlı veya sütlü mamalarla beslenen bebeklerde testis gelişiminin azalması yönünde bir eğilim bulundu. Genistein maruziyeti erkek üreme özelliklerini sadece insanlarda değil (Borrione ve ark., 2012; Wang ve ark., 2010; Mitchell ve ark., 2001) aynı zamanda hayvan modellerinde de (Jefferson ve ark., 2012; Eustache ve ark., 2009) değiştiği gözlenmiştir ama bu araştırmada bu yönde bir inceleme yapılmamıştır.

İzoflavonlara uterusun maruz kalması aynı zamanda dişilerin üreme sistemini de bozabilir. Bu tür müdahalelerin kanıtlayan çalışmalar hayvan çalışmalarıdır. Rahimdeki izoflavonlara maruz kalma, meme bezinin östrojene duyarlılığının azalmasına neden olmuştur (Molzberger ve ark., 2012). Eğer böyle bir bulgu izoflavonların olası bir kanser önleyici aktivitesini ortaya çıkarırsa, diğer olası sağlık sonuçlarıyla ilgili endişeleri de artırıyor. Özellikle fetal yaşam sırasında izoflavonlara maruz kalma, östrojen reseptör oranlarını değiştirerek östrojenlerin fizyolojik etkisini bozar. Şaşırtıcı bir şekilde, fetal yaşam sırasında genistein uygulanması uterus kanseri riskinin artmasına ve leiomyomun gelişmesine neden olmuştur (Greathouse ve ark., 2012). İzoflavonlara perinatal maruz kalma, dişi yavruların rahim ve yumurtalıklarında değişikliklere neden olmuştur (Kaludjerovic ve ark., 2012; Cimafranca ve ark., 2010). Öte yandan, kadınların üreme çağındaki izoflavon tüketimi dismenore, endometriozis ve sekonder kısırlık ile ilişkilendirilmiştir (Cohain, 2010).

Amsterdam ve ark. (2005)'ları tarafından bildirilen bir vaka çalışmasında yüksek miktarda fitoöstrojen alımı dismenore ve kalıcı cinsel uyarılma sendromuyla sonuçlanmıştır. Yapılan çalışmada Chandraredy ve ark. (2008)'leri, soyayı diyetten çıkardıklarında semptomların azalmasına veya tamamen ortadan kalkmasına neden olduğunu görmüştür. Dikkat çekici bir şekilde hasta da izoflavonun diyetinden çekilmesinin ardından hamile kalabildiğini bildirmiştir. Bu olumsuz etkilerin yalnızca sınırlı sayıda vakada görüldüğü akılda tutulursa, fitoöstrojen alımının dikkatli bir şekilde ele alınması hala tavsiye edilebilir görünmektedir. İn vitro çalışmalar, izoflavonların endometriyal fizyolojiyi doğrudan modüle edebildiği gözlemini güçlendirmektedir (Sampey ve ark., 2011; Di X ve ark., 2008). İlginç bir şekilde, genistein, adenokarsinomdan türetilmiş bir epitelyal hücre dizisi olan Ishikawa hücrelerinin proliferasyonunu doza bağımlı bir şekilde modüle edebilmiştir; düşük dozlar proliferasyon için bir inhibitör faktördür, bunun

yerine yüksek dozlar teşvik edilmiştir (Sampey ve ark., 2011). Benzer dozlarda genistein leiomyoma hücrelerinin çoğalmasını teşvik etmiştir (Di X ve ark., 2008). Bu bulgular izoflavonların yararlı etkilerine ilişkin endişeleri artırmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde, genisteinin bir klinik deneyde endometriyal hiperplaziyi iyileştirdiği ortaya çıkmıştır (Bitto ve ark., 2010).

İzoflavonlar etkilerini yalnızca rahim seviyesinde göstermez. Yumurtalıklar gibi östrojene duyarlı diğer organlar da bu doğal östrojenlerden etkilenebilir. Normal bir yumurtalık fonksiyonunu garanti etmek için dolaşımdaki östrojen seviyelerinin döngü sırasında salınması gerekir. Düşük östrojen seviyeleri hipotalamus/hipofiz bezinden FSH salınımını uyarır, böylece folikül büyümesine yol açar. İzoflavonların varlığı, gerekli düşük endojen östrojen seviyelerini ortadan kaldırabilir. Bu, düzensiz döngüye ve hatta üreme bozukluğuna yol açabilir (Jakes ve ark. 2001). Soya alımını takiben, değişen steroid hormon seviyeleri vakaları ve artan döngü uzunluğuna yönelik eğilimler rapor edilmiştir (Jakes ve ark. 2001; Duncan ve ark., 1999). Ayrıca üreme çağındaki kadınlara soya takviyesi, perioovuluar fazda LH ve FSH düzeylerinin azalmasına neden olmuştur. Bu tür değişikliklerin yumurtalık döngüsünü bozmaya yetip yetmeyeceği hala tartışma konusudur. Ayrıca izoflavonların hipotalamus-hipofiz-gonadlar eksenini üzerindeki etkilerine ilişkin çelişkili sonuçlar vardır (Nagata ve ark., 1997; Duncan ve ark., 1999). Dolayısıyla izoflavonların insan üremesi üzerindeki etkilerinin lokal mi yoksa sistemik bir etkiden mi kaynaklandığını değerlendirmek mümkün değildir. İlginç bir şekilde, hayvan çalışmaları genisteinin farelerde yumurtalık farklılaşmasını bozabildiğini göstermiştir (Jefferson ve ark., 2007; 2009). Bu ışık altında, üreme çağındaki kadınlar arasında toplanan sonuçlar, izoflavonlara maruz kalmanın etkileri konusunda büyük endişe uyandırmaktadır. Neyse ki, izoflavonların yetişkin yaşamında uyguladığı etkiler, diyetle alım kesildiğinde tersine çevrilebilir görünmektedir (Jakes ve ark., 2001). Menopozdaki kadınlar, yüksek konsantrasyonlarda izoflavona maruz kalan bir diğer önemli insan kategorisini temsil etmektedir. Ancak genistein içeren diyet takviyelerinin menopoz semptomlarını azalttığını gösteren birçok rapor vardır (Amato ve ark., 2012; Lethaby ve ark., 2007). Fitoöstrojenlerin menopoz sonrası kadınlar üzerinde olumlu bir etkisi var gibi görünse de, bunların etkisi üreme çağındaki kadınlarda zararlı olabilir. İzoflavonlar menopoz semptomlarını azaltır ve bazı istisnalar kaydedilmiş olmasına rağmen östrojen replasman tedavisinin

kontrendikasyonlarını göstermez (Amato ve ark., 2012; Colacurci ve ark., 2013). Özellikle genistein, ekstragonadal yolda östrojen sentezini destekleyebilir, dolayısıyla menopozdaki kadınlarda olumlu bir etki gösterebilir (Ye L ve ark., 2009).

Özetlemek gerekirse, yukarıda bildirilen veriler fitoöstrojenlerin insan fizyolojisinin önemli süreçlerini modüle edebildiğini açıkça göstermektedir. Literatürde karşılaşılan çelişkili sonuçlar, fitoöstrojenlerin insan üreme sağlığı üzerinde olumlu veya olumsuz bir etki yaratıp yaratmadığı konusunda sonuç çıkarmamıza izin vermemektedir. Mevcut literatürde sıklıkla kaydedilen zıt etkiler, farklı cinsiyetler, etnik kökenler tarafından ve daha da önemlisi, dikkate alınan farklı maruz kalma zaman dilimlerinde oluşturulabilir. Bu nedenle izoflavonların insanlarda üreme verimliliği üzerindeki etkisinin ilgili bir hayvan modeli üzerinde araştırılması gerekmektedir (Woclawek ve ark.2013)

Menopoz sırasında algı ve hafıza fonksiyonlarının azaldığı ifade edilmiştir. Bu amaçla çeşitli çalışmalarla ERT ile algı; fitoöstrojenler ile algı üzerine çalışmalar yapılmıştır. (Vincent ve Fitzpatrick, 2000). Fakat fitoöstrojenlerin algı üzerine etkilerini gösteren çalışmalar çok azdır. Diyet fitoöstrojenlerinin insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada hafızayı artırdığı gösterilmiştir (File ve ark., 2002). Fakat bu sonuçların tersini gösteren çalışmalar da vardır. Hawaii'de tofu (soyadan elde edilen ürün) tüketimi ile ilgili yapılan çalışmalar ile kavrama disfonksiyonunda artma gözlemlendiği bildirilmiştir (Sirtori, 2001).

## SONUÇ

Fitoöstrojenlerin etkileri doz ve maruz kalma yolu gibi birçok farklı duruma bağlıdır çünkü bu parametreler biyoaktif bileşiğin nihai serum seviyesini etkiler. Ayrıca, fitoöstrojenin neden olduğu etkilerin belirlenmesinde maruz kalma zamanlaması kritik öneme sahiptir ve farklı dokular, morfolojik ve fonksiyonel bozulmaya karşı türe özgü hassasiyet pencerelerine sahiptir. Ancak fitoöstrojenlerle ilgili en önemli konu, bunların giderek daha yaygın olarak tedavi edici bileşikler olarak kabul edilmesidir. Bu nedenle, bu kimyasalların üreme sonuçları üzerindeki etkilerini, insan maruziyet düzeylerini taklit eden hayvan modelleri kullanarak dikkatle incelemek çok önemlidir.

Bitki savunmasında ikincil bir mekanizma olarak fitoöstrojenler, diğer özelliklerinin yanı sıra üreme, metabolizma ve immünolojik fonksiyonla ilgili memelilerdeki potansiyel biyolojik aktiviteleri nedeniyle yakın zamanda artan ilgi görmüştür.

İyi tasarlanmış insan çalışmalarının yürütülmesindeki birçok sınırlamaya rağmen, hali hazırda yayınlanmış olanlardan toplanan bilgiler, hali hazırda mevcut olan çok sayıda hayvan çalışmasıyla birleştiğinde, fitoöstrojenlerin bir yetişkinin üreme performansını etkileme yeteneğine sahip olduğunu açıkça göstermektedir. İnsanlarda diyet veya terapötik fitoöstrojen alımına ilişkin öneriler yapılırken bu bulgular özellikle dikkate alınmalıdır.

Östrojen kullanılarak yapılan hormon replasman tedavisinde görülen yan etkiler (endometrial kanser, memelerde gerginlik ve anormal vajinal kanamalar) göz önüne alındığı zaman fitoöstrojenler alternatif olarak düşünülebilir

İnsan ve hayvanlarda (safra, idrar, meni, kan, dışkıda) çeşitli fitoöstrojenler ve bunların metabolik ürünleri tanımlanmıştır. İzoflavonlar, kumestanlar, prenil flavonoit ve lignanlar olarak sınıflandırılırlar.

En önemli fitoöstrojenler izoflavonlardır. En önemli kaynaklar Glycine max, Linum usitatissimum, Cimicifuga racemosa ve Trifolium pratense'dir. Bu bitkileri tüketen popülasyonlarda kardiyovasküler hastalıklar, osteoporotik kırıklar, menopoz semptomu ve bazı karsinomlar daha az görülmektedir.

Postmenopozal ve perimenopozal dönemlerde., vazomotor semptomların hafifletilmesinde kullanılan gıda destekleri ve fitofarmasötik formlar geliştirildi. Fitoöstrojenlerin özellikle menopoz ve diğer hastalıklarda kullanılması önerilmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan moleküler ve hücresele deneyler fitoöstrojenlerin menopoz semptomlarında, kardiyovasküler hastalıklarda, osteoporozda ve çeşitli kanserlerde faydalı olduğunu gösterdi (meme, kolon ve prostat karsinomları).

Fitoöstrojenlerin kullanımının yaygınlaştırılmasının insan sağlığı açısından yarar sağlayacağı yapılan çalışmalarla açığa kavuşturulmuştur. Ayrıca fitoöstrojenik bitkiler ve bunlardan elde edilen ürünler üzerinde ülkemizde de daha fazla çalışmalar yapılması gerektiğine inanıyorum. Bu çalışmalar sayesinde dozlar belirlenmeli, üretim yapılmalı, dışa bağımlılıktan kurtulup, bizim ekonomimize katkı sağlayacak sonuçlar elde edilmelidir.



**KAYNAKÇA**

- Adams GP, Pierson RA. (1995). Bovine model for study of ovarian follicular dynamics in humans. *Theriogenology*. ;43(1):113–120.
- Adlercreutz CH, Goldin BR, Gorbach SL, et al. (1995). Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *The Journal of Nutrition*. ;125: 757–770.
- Adlercreutz H, Fotsis T, Bannwart C, et al. (1986). Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *Journal of Steroid Biochemistry*. ;25(5B):791–797.
- Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. (2005). Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973–1997. *International Journal of Epidemiology*. ;34(2):405–412.
- Amato P, Young RL, Steinberg FM, et al. (2012) Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. *Menopause*.
- Amsterdam A, Abu-Rustum N, Carter J, Krychman M. (2005). Persistent sexual arousal syndrome associated with increased soy intake. *Journal of Sexual Medicine*. ;2(3):338–340.
- Aronson J.K. (2016). *Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Reference Work • Sixteenth Edition • 2016. Journals & Books Phytoestrogens Pages 755-757* Editor-in-Chief: J.K. Aronson.
- Balakrishnan B, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. (2010). Transplacental transfer and biotransformation of genistein in human placenta. *Placenta*. ;31(6):506–511.
- Ball ER, Caniglia MK, Wilcox JL, et al. (2010). Effects of genistein in the maternal diet on reproductive development and spatial learning in male rats. *Hormones and Behavior*. ;57(3):313–322.
- Benassayag C, Perrot-Appianat M, Ferre F. (2002). Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *Journal of Chromatography B*. ;777(1-2):233–248.
- Bennetts HW, Underwood EJ, Skier FL. (1946). A breeding problem of sheep in the south- west division of western Australia. *Journal of Agriculture, Western Australia* ;23: 1–12.

- Bettegowda A, Patel OV, Lee KB, et al. (2008). Identification of novel bovine cumulus cell molecular markers predictive of oocyte competence: functional and diagnostic implications. *Biology of Reproduction*. ;79(2):301–309.
- Bitto A, Granese R, Triolo O, et al. (2010). Genistein aglycone: a new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia. *Phytomedicine*. ;17(11):844–850.
- Bonilla CA. (2004). Isoflavonas en ginecología, terapia no convencional. *Rev Colomb de Obstet y Ginecol*;55(3):209-217.
- Borrione P, Rizzo M, Quaranta F, et al. (2012). Consumption and biochemical impact of commercially available plant-derived nutritional supplements. An observational pilot-study on recreational athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. ;9:1–28.
- Bosviel R, Dumollard E, Déchelotte P, Bignon YJ, Bernard-Gallon D. (2012). Can soy phytoestrogens decrease DNA methylation in BRCA1 and BRCA2 oncosuppressor genes in breast cancer? *OMICS*. ;16(5):235–244.
- Carreau C, Flouriot G, Bennetau-Pelissero C, Potier M. (2009). Respective contribution exerted by AF-1 and AF-2 transactivation functions in estrogen receptor  $\alpha$  induced transcriptional activity by isoflavones and equol: consequence on breast cancer cell proliferation. *Molecular Nutrition and Food Research*. ;53(5):652–658.
- Chandrareddy A, Muneyyirci-Delale O, McFarlane SI, Murad OM. (2008). Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complementary Therapies in Clinical Practice*.;14(2):132–135.
- Cimafranca MA, Davila J, Ekman GC, et al. (2010). Acute and chronic effects of oral genistein administration in neonatal mice. *Biology of Reproduction*. ;83(1):114–121.
- Cohain JS. (2010). Daily intake of isoflavones of >0.07 g associated with endometrial bleeding. *BJOG*. ;117(4):p. 500.
- Cohen LA, Crespin JS, Wolper C, et al. (2007). Soy isoflavone intake and estrogen excretion patterns in young women: effect of probiotic administration. *In Vivo*. ;21(3):507–512.

- Colacurci N, De Franciscis P, Atlante M, et al. (2013). Endometrial, breast and liver safety of soy isoflavones plus *Lactobacillus sporogenes* in postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*. ;29(3):209–212.
- Dang ZC. (2009). Dose-dependent effects of soy phyto-oestrogen genistein on adipocytes: mechanisms of action: other review. *Obesity Reviews*. ;10(3):342–349.
- de Cremoux P, This P, Leclercq G, Jacquot Y. (2010). Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management: bioavailability and metabolism. *Maturitas*. ;65(4):334–339.
- De la Parra C, Otero-Franqui E, Martinez-Montemayor M, Dharmawardhane S. (2012). The soy isoflavone equol may increase cancer malignancy via up-regulation of eukaryotic protein synthesis initiation factor eIF4G. *The Journal of Biological Chemistry*. ;287:41640–41650.
- de Souza PL, Russell PJ, Kearsley JH, Howes LG. (2010). Clinical pharmacology of isoflavones and its relevance for potential prevention of prostate cancer. *Nutrition Reviews*. ;68(9):542–555.
- Degen G, Janning P, Diel P, Michna H, Bolt H. (2002). Transplacental transfer of the phytoestrogen daidzein in DA/Han rats. *Archives of Toxicology*. ;76(1):23–29.
- Di X, Yu L, Moore AB, et al. (2008). A low concentration of genistein induces estrogen receptor- $\alpha$  and insulin-like growth factor-I receptor interactions and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Human Reproduction*. ;23(8):1873–1883.
- Dinsdale EC, Chen J, Ward WE. (2011). Early life exposure to isoflavones adversely affects reproductive health in first but not second generation female CD-1 mice. *The Journal of Nutrition*. ;141(11):1996–2002.
- Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. (1999). Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. ;84(1):192–197.
- Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, et al. (2009). Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environmental Health Perspectives*. ;117(8):1272–1279.

- File, S.E., Duffy, R., Wiseman, H. (2002). Improved memory and frontal lobe function in post-menopausal women after 3 months treatment with soya supplements. *Eur. J. Neuropsychopharm.*, 12: S406.
- FSA. (2003). Working group on phytoestrogens of the committee. (son erişim: 12 Aralık 2023). <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320103002.pdf>.
- Gilchrist JM, Moore MB, Andres A, Estroff JA, Badger TM. (2010). Ultrasonographic patterns of reproductive organs in infants fed soy formula: comparisons to infants fed breast milk and milk formula. *Journal of Pediatrics.* ;156(2):215–220.
- Giwerzman A, Skakkebaek NE. (1992). The human testis—an organ at risk? *International Journal of Andrology.* ;15(5):373–375.
- Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JI, et al. (2012). Environmental estrogens differentially engage the histone methyltransferase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Molecular Cancer Research* ;10:546–557.
- Hilakivi-Clarke L, de Assis S. (2006). Fetal origins of breast cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* ;17(9):340–348.
- Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. (2000). Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Osteoporosis International.* ;11(8):721–724.
- Humfrey CD. (1998). Phytoestrogens and human health effects: weighing up the current evidence. *Natural Toxins.* ;6:51–59.
- Jakes RW, Alexander L, Duffy SW, Leong J, Chen LH, Lee WH. (2001). Dietary intake of soybean protein and menstrual cycle length in premenopausal Singapore Chinese women. *Public Health Nutrition.* ;4(2):191–196.
- Jefferson WN, Doerge D, Padilla-Banks E, Woodling KA, Kissling GE, Newbold R. (2009). Oral exposure to genistin, the glycosylated form of genistein, during neonatal life adversely affects the female reproductive system. *Environmental Health Perspectives.* ;117(12):1883–1889.
- Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. (2007). Disruption of the developing female reproductive system by phytoestrogens: genistein as an example. *Molecular Nutrition and Food Research.* ;51(7):832–844.

- Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. (2012). Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction*. ;143(3):247–260.
- Kallela K, Heinonen K, Saloniemi H. Plant oestrogens; the cause of decreased fertility in cows. A case report. *Nordisk Veterinaermedicin*. 1984;36(3-4):124–129.
- Kaludjerovic J, Chen J, Ward WE. (2012). Early life exposure to genistein and daidzein disrupts structural development of reproductive organs in female mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*. ;75(11):649–660.
- Kelemen K, Paldi A, Tinneberg H, Torok A, Szekeres-Bartho J. (1998). Early recognition of pregnancy by the maternal immune system. *American Journal of Reproductive Immunology*. ;39(6):351–355.
- Khan SI, Zhao J, Khan IA, Walker LA, Dasmahapatra AK. (2011). Potential utility of natural products as regulators of breast cancer-associated aromatase promoters. *Reproductive Biology and Endocrinology*. ;9(article 91).
- Klein SL, Wisniewski AB, Marson AL, Glass GE, Gearhart JP. (2002). Early exposure to genistein exerts long-lasting effects on the endocrine and immune systems in rats. *Molecular Medicine*. ;8(11):742–749.
- Kong, E.H., Pike, A.C., Hubbard, R.E. (2003). Structure and mechanism of the estrogens receptor. *Biochem. Soc. Trans.*, 31: 56-59.
- Koylan N (2023) . Fitoöstrojenler. / Cinsel sağlık, Genel sağlık, Sağlıklı yaşam, Takviyeler / By Nevrez Koylan. 12 Aralık 2023 tarihinde. (. <https://nevrezkoylan.com/2023/03/fitoostrojenler/>).
- Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, et al. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  . *Endocrinology*. ;138(3):863–870.
- Labinsky N, Csiszar A, Veress G, et al. (2006). Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Current Medicinal Chemistry*. ;13(9):989–996.
- Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. (2007). Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ;(4)CD001395.

- Lichtenstein AH. (1998). Soy protein, phytoestrogens and cardiovascular disease risk. *Recent Advances in Nutritional Sciences*, 128: 1589–1592.
- Lóránd T, Vigh E, Garai J. (2010). Hormonal action of plant derived and anthropogenic non-steroidal estrogenic compounds: phytoestrogens and xenoestrogens. *Current Medicinal Chemistry*. ;17(30):3542–3574.
- Magee PJ, Rowland I. (2012). Soy products in the management of breast cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. ;15:586–591.
- Mathieson RA, Kitts WD. (1980). Binding of phyto-estrogen and estradiol-17 $\beta$  by cytoplasmic receptors in the pituitary gland and hypothalamus of the ewe. *Journal of Endocrinology*. ;85(2):317–325.
- Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. (2001). Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clinical Science*. ;100(6):613–618.
- Molzberger AF, Vollmer G, Hertrampf T, Möller FJ, Kulling S, Diel P. (2012). In utero and postnatal exposure to isoflavones results in a reduced responsiveness of the mammary gland towards estradiol. *Molecular Nutrition & Food Research*. 56:399–409.
- Montgomery GW, Martin GB, Le Bars J, Pelletier J. (1985). Gonadotrophin release in ovariectomized ewes fed different amounts of coumestrol. *Journal of Reproduction and Fertility*. ;73(2):457–463.
- Mousavi Y, Adlercreutz H. (1993). Genistein is an effective stimulator of sex hormone-binding globulin production in hepatocarcinoma human liver cancer cells and suppresses proliferation of these cells in culture. *Steroids*. ;58(7):301–304.
- Moutsatsou P. (2007). The spectrum of phytoestrogens in nature: our knowledge is expanding. *Hormones*. ;6(3):173–193.
- Murphy, P.A., Song, T., Buseman, G., Barua, K. (1997). Isoflavones in soy-based infant formulas. *J. Agric. Food Chem.*, 45: 4635-4638.
- Nagata C, Kabuto M, Kurisu Y, Shimizu H. (1997). Decreased serum estradiol concentration associated with high dietary intake of soy products in premenopausal Japanese women. *Nutrition and Cancer*. ;29(3):228–233.

- Nielsen ILF, Williamson G. (2007). Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutrition and Cancer*. ;57(1):1–10.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson Gr, et al. (2001). Mechanisms of Estrogen Action. *Phys Rev*;81(4):1535-1565.
- North K, Golding J. A (2000). maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU International*. ;85(1):107–113.
- Ososki, A.L; Kennelly, E.J. (2003). Phytoestrogens: a review of the present state research. *Phytother Res.*, 17: 845-869.
- Peña-Corona S, León P, Mendieta E, Villanueva M, Salame A, Vargas D, et al. (2019). Effect of a single application of coumestrol and/or dimethyl sulfoxide, on sex hormone levels and vaginal cytology of anestrus bitches. *Vet Méx*;6(1):1-15.
- Reinhart KC, Dubey RK, Keller PJ, Lauper U, Rosselli M. (1999). Xeno-oestrogens and phyto-oestrogens induce the synthesis of leukaemia inhibitory factor by human and bovine oviduct cells. *Molecular Human Reproduction*. ;5(10):899–907.
- Romagnolo DF, Selmin OI. (2012). Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*. ;31:206–238.
- Romanowicz K, Misztal T, Barcikowski B. (2004). Genistein, a phytoestrogen, effectively modulates luteinizing hormone and prolactin secretion in ovariectomized ewes during seasonal anestrus. *Neuroendocrinology*. ;79(2):73–81.
- Rosell MS, Appleby PN, Spencer EA, Key TJ. (2004). Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. ;80(5):1391–1396.
- Sampey BP, Lewis TD, Barbier CS, Makowski L, Kaufman DG. (2011). Genistein effects on stromal cells determines epithelial proliferation in endometrial co-cultures. *Experimental and Molecular Pathology*. ;90(3):257–263.

- Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. (1997). Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet.* ;350(9070):23–27.
- Shanle EK, Xu W. (2011). Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chemical Research in Toxicology.* ;24(1):6–19.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* ;341(8857):1392–1395.
- Shimoi K, Saka N, Nozawa R, et al. (2001). Deglucuronidation of a flavonoid, luteolin monoglucuronide, during inflammation. *Drug Metabolism and Disposition.* ;29(12):1521–1524.
- Silva JM, Price CA. (2000). Effect of follicle-stimulating hormone on steroid secretion and messenger ribonucleic acids encoding cytochromes P450 aromatase and cholesterol side-chain cleavage in bovine granulosa cells in vitro. *Biology of Reproduction.* ;62(1):186–191.
- Siow RCM, Mann GE. (2010). Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis? *Molecular Aspects of Medicine.* ;31(6):468–477.
- Sirtori, Cr., (2001). Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular diseases, cancer, climacteric symptoms and osteoporosis. *Drug Saf.,* 24: 665-682.
- Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, Cotterchio M, Kreiger N. (2006). Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestanol. *Nutrition and Cancer.* ;54(2):184–201.
- Todaka E, Sakurai K, Fukata H, et al. (2005). Fetal exposure to phytoestrogens—the difference in phytoestrogen status between mother and fetus. *Environmental Research.* ;99(2):195–203.
- Travis RC, Allen NE, Appleby PN, Spencer EA, Roddam AW, Key TJ. (2008). A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *International Journal of Cancer.* ;122(3):705–710.
- Verkasalo PK, Appleby PN, Allen NE, Davey G, Adlercreutz H, Key TJ. (2001). Soya intake and plasma concentrations of daidzein and genistein:



- validity of dietary assessment among eighty British women (Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) *British Journal of Nutrition.* ;86(3):415–421.
- Vincent, A., Fitzpatrick, LA., (2000). Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin. Proc.*, 75: 1174-1184.
- Wang H, Li J, Gao Y, et al. (2010). Xeno-oestrogens and phyto-oestrogens are alternative ligands for the androgen receptor. *Asian Journal of Andrology.* ;12(4):535–547.
- Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. (1995). Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* ;208(1):124–130.
- Woclawek-Potocka I, Mannelli C, Boruszewska D, Kowalczyk-Zieba I, Waśniewski T, Skarżyński DJ. (2013). Diverse effects of phytoestrogens on the reproductive performance: cow as a model. *Int J Endocrinol*; 2013:650984.
- Ye L, Chan MY, Leung LK. (2009). The soy isoflavone genistein induces estrogen synthesis in an extragonadal pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology.* ;302(1):73–80.
- Yousef MI, Esmail AM, Baghdadi HH. (2004). Effect of isoflavones on reproductive performance, testosterone levels, lipid peroxidation, and seminal plasma biochemistry of male rabbits. *J Environ Sci Health, Part B*;39(5-6):819-833.





**ISBN: 978-625-367-520-2**