

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMADAN UYGULAMAYA İNOVATİF YAKLAŞIMLAR-I

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Osman YILMAZ

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK



İKSAD
Publishing House

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMADAN UYGULAMAYA İNÖVATİF YAKLAŞIMLAR-I

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Osman YILMAZ

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK

YAZARLAR

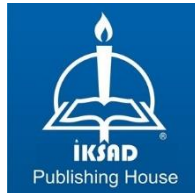
Doç. Dr. Osman YILMAZ

Doç. Dr. Sedat ÇETİN

Doç. Dr. Semih YAŞAR

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK

Dr. Öğr. Ü. Ayşe USTA



Copyright © 2025 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 Publisher: 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 – 2025©

ISBN: 978-625-378-494-2
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 2025
Ankara / Türkiye
Size: 16x24cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
-------------------	----------

BÖLÜM I

GLUTATYON VE DİYABETES MELLİTUS

Doç. Dr. Sedat ÇETİN.....	3
---------------------------	---

CHAPTER II

THE IMPORTANCE OF SEX PREDICTION USING MORPHOMETRIC MEASUREMENTS AND MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN ANIMALS IN TERMS OF FORENSIC, MEDICAL, AND BIOLOGICAL APPLICATIONS

Assoc. Prof. Dr. Osman YILMAZ.....	25
------------------------------------	----

BÖLÜM III

TİMOKİNONUN KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Öğr. Ü. Ayşe USTA.....	49
----------------------------	----

BÖLÜM IV

TAKVİYE EDİCİ GIDALARDA KULLANILAN BAZI ANTİOKSİDANLAR

Doç. Dr. Semih YAŞAR.....	73
---------------------------	----

BÖLÜM V

FİTOKİMYASALLAR VE HÜCRESEL SİNYAL YOLAKLARI: BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER PERSPEKTİF

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK.....	85
-----------------------------	----

ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri, sürekli gelişen teknoloji, artan araştırma çeşitliliği ve disiplinler arası iş birliği sayesinde büyük bir dönüşüm geçirmektedir. Bu dönüşüm, bilimsel bilginin sadece üretilmesiyle sınırlı kalmayıp uygulamaya aktarılmasını da zorunlu hâle getirmiştir. Bu doğrultuda hazırlanan “*Sağlık Bilimlerinde Araştırmadan Uygulamaya İnovatif Yaklaşımlar-I*” adlı eser, sağlık alanındaki güncel bilimsel birikimi geniş bir perspektifle değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Bu eser, temel bilimlerden klinik öncesi disiplinlere, klinik bilimlerden sağlık bilimlerinin diğer uygulamalı alanlarına kadar uzanan geniş bir yelpazede yenilikçi araştırmaların desteklenmesini ve bilimsel üretimin teşvik edilmesini hedeflemektedir. Disiplinler arası bilgi akışının giderek önem kazandığı günümüzde, ortaya konan bu çalışmalar, teorik altyapıyla uygulama süreçleri arasındaki ilişkinin güçlendirilmesine katkı sağlamaktadır.

Kitapta yer alan bölümler, sağlık bilimlerinin farklı alanlarında çalışan araştırmacıların birikimlerini bir araya getirerek çok boyutlu bir bilimsel perspektif sunmaktadır. Bu çeşitlilik, alanın güncel ihtiyaçlarını karşılarken aynı zamanda yeni araştırmalara ışık tutacak özgün yaklaşımların ortaya çıkmasına olanak tanımaktadır. Böylece eser, akademisyenlerden saha çalışanlarına kadar geniş bir okuyucu kitlesine hitap eden nitelikli bir kaynak niteliği taşımaktadır.

Hazırlık sürecinde katkı veren tüm bilim insanlarına ve araştırmacılara içtenlikle teşekkür ederiz. Ayrıca, kitabın basım sürecinde profesyonel yaklaşımıyla katkıda bulunan İKSAD Yayınevi’ne şükranlarımızı sunarız.

Okuyucularımıza, “*Sağlık Bilimlerinde Araştırmadan Uygulamaya İnovatif Yaklaşımlar-I*” adlı bu eserin bilimsel çalışmalara ilham veren, yenilikçi düşüncüyü destekleyen ve sağlık bilimlerinin gelişimine katkı sağlayan bir başvuru kaynağı olmasını temenni ederiz.

Doç. Dr. Osman YILMAZ

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK

BÖLÜM I

GLUTATYON VE DİYABETES MELLİTUS

Doç. Dr. Sedat ÇETİN^{1*}

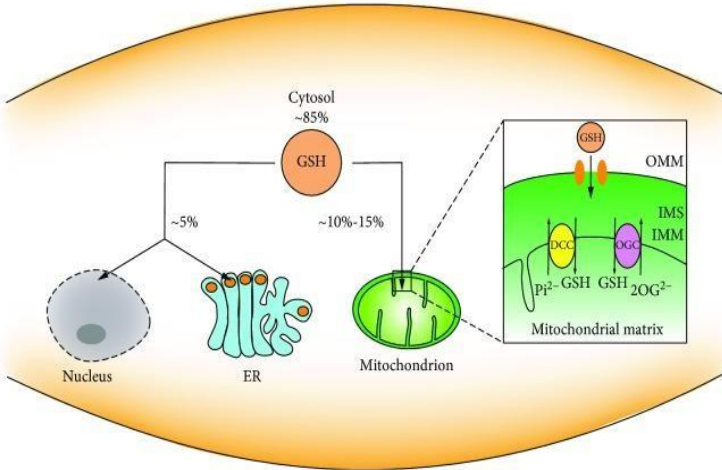
DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18083895>

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı Ankara, TÜRKİYE. sedatcetin@aybu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6102-8571 (*Sorumlu Yazar)

Glutasyon (GSH)

Oksidatif stres, hücresel reaksiyonlar sonucu oluşan, hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türlerin (ROS) artışı, antioksidan sistemin yetersizliği sonucunda, oksidatif mekanizmasının bozulması olarak tanımlanır (Özcan ve ark., 2015). ROS ürünlerin uzaklaşmasında antioksidan savunma mekanizmasına ihtiyaç vardır. Antioksidan mekanizması, enzimatik, enzimatik olmayan mekanizmaları içerir. Redüktaz, katalaz, süperoksit dismutaz enzimatik, GSH, A, C, E vitaminleri nonenzimatik mekanizmada yer alır (Hamamcıoğlu, 2017).

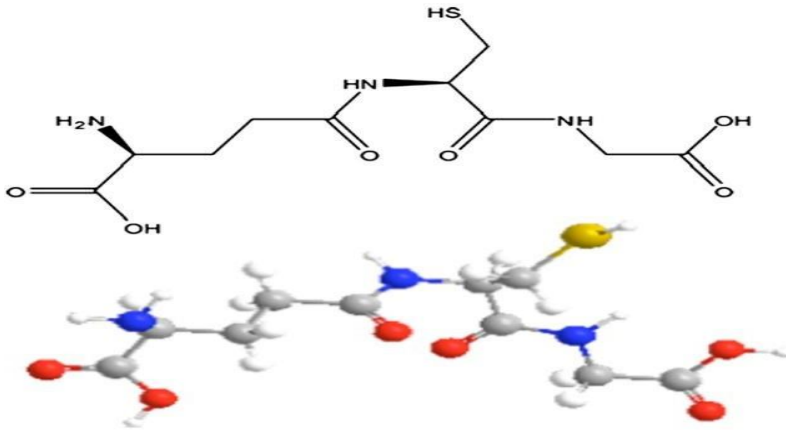
Glutasyon (GSH; γ - glutaminsisteinglisilin) tüm memelilerde ve canlı hücrelerde bulunan protein yapısında olmayan tripeptit tiyol yapısı bulunan, oksidatif strese karşı savunma yapan güçlü bir antioksidandır (Anderson 1998; Lu, 2013). Glutamat sistein ligaz ve glutasyon sentetaz tarafından sentezlenir (Zhang ve Forman, 2012). Glutasyon indirgenmiş tiyol GSH, oksitlenmiş disülfid GSSG formunda hücrelerde bulunur. İndirgenmiş form hücrelerde daha çok bulunur. GSH en çok karaciğer hücrelerinde bulunur. Karaciğer hücrelerinde 5-10 mM düzeyde bulunur. GSH hücrelerde %85-90 kadarıyla sitozolde bulunurken, %10-15'i hücrelerin matriksinde bulunur (Lu, 2001). GSH, hücreleri serbest radikallerin (ROS) yıkıcı etkisine karşı hücreleri korur (Meister, 1983). GSH ksenebiyotik detoksifikasyonunda, bağışıklığın güçlenmesinde, hücre çoğalmasında, apoptotik yollarda yer alır (Lu, 2013).



Şekil 1. GSH hücre içi, sitozol, ER, hücre çekirdeği, mitokondri dağılımı (Huang ve ark., 2000).

GSH kimyasal yapısı ve sentezi

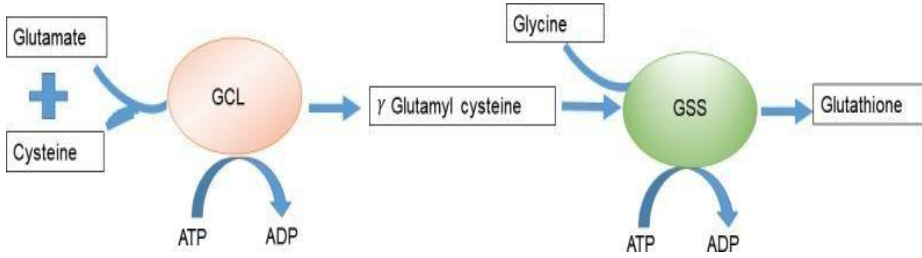
Kimyasal formülü C₁₀H₁₇N₃O₆S olan glutatyon sistein ve glutamat arasında y- peptit bağı içeren, glutamat, sistein, glisinden oluşan tripeptit yapıda olan antioksidan moleküldür. Bu bağı sayesinde çoğu peptidaz tarafından hidrolize olması önlenir. Glutamat ve sistin arasında a- karboksil bağı yerine y-karboksil bağı bağlanır. Bu bağı sadece GGT (glutamil transferaz peptidaz) tarafından hidroliz edilir. Glutatyon, NADPH (nikotinamid dinükleotid fosfat) ile indirgenir (Anderson, 1998; Aksoy, 2002)



Şekil 2. GSH kimyasal yapısı (Huang ve ark., 2000).

Glutatyon, glutatyon sentetaz ve glutamin sistein ligaz tarafından sentezlenir. Glutatyon sentezi, ATP bağımlı olarak 2 basamakta sentezlenir (Huang ve ark., 2000). GSH sentezini belirleyen faktörler, sülfür amino asit için gerekli olan sistein varlığı, reaksiyon hızını belirleyen glutamat sistein ligaz (GCL) enzimin varlığıdır. GCL iki alt birimden oluşur. Değiştirici GCLM, katalitik GCLC alt birimlerden oluşur. GSH sentezinde yer alan ikinci enzim glutatyon sentetaz (GS) GCL alt birimlerinden oluşur (Lu, 2009).



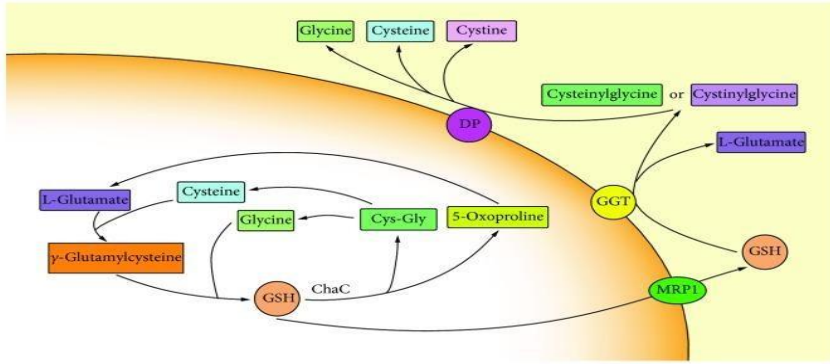


Şekil 3. GSH sentez mekanizması (Forman ve ark., 2009).

GSH metabolizması ve görevleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda üç biyotiyolün (Cys, GSH, Hcy) oksidatif strese karşı hücre korunmasında, diyabet, kanser, kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu, hücre homeostazının düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir (Yan ve ark., 2020). GSH, tiyol yapısında olup, karaciğerde en çok sentezlenen antioksidandır. GSH, metabolizma, aminoasit taşıma, oksidatif hasara karşı hücre korumada görev alır. GSH hemoglobinin oksidasyonunu önler. Proteinlerin –SH (Sülhidril grupları) oksidasyona karşı korur. Hücreleri ROS, serbest radikallere karşı korur. Kemoterapi, radyasyona karşı, ilaçların toksik etkisine karşı korur (Meister, 1983; Barış, 2014).

Mitokondri, oksijen tüketiminin en yoğun olduğu hücre alt birimidir. Mitokondride, ROS, hücresel peroksitler yoğun olarak bulunur. Mitokondriyal glutatyon (mGSH), hücre ölümüne yol açan ROS ürünlerin uzaklaşmasında, mitokodriyal homeostazın korunmasını sağlayan antioksidan moleküldür (Mari ve ark., 2009). GSH, ayrıca glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon-S-transferaz (GST) enzimlerin sentezlenmesinde kafaktör olarak görev alır (Lu, 2009). GSH, -SH grubu, çekirdekte DNA (Deoksiribonükleik asit) onarımı, gen ekspresyonunu indükler. RNA' nın (Ribonükleik asit), indirgenme sürecinde hidrojen kaynağı olarak görev alır (Lv ve ark., 2019).

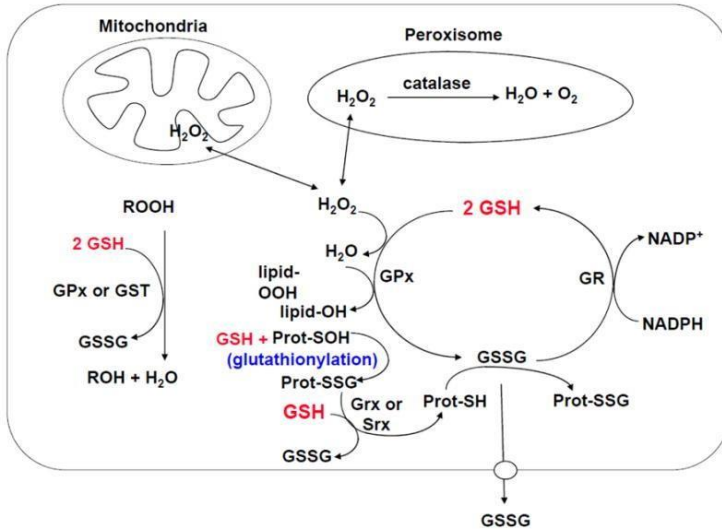


Şekil 4. GSH metabolizması (Huang, 2000).

GSH ve antioksidan sistem mekanizması

Oksidatif stres, plazmada GSH/GSSG konsantrasyonuna bağlı olarak antioksidan, proantioksidan oranının, oksidasyon yönüne göre artması sonucunda hücrelerde oksidatif stresin artması şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca, plazma sistein/sistin (Cys/Cyss) oranı, yaygın hastalıklar (diyabetes mellitus, kardiovasküler hastalıklar), sigara, ilaç, çevresel ajanlar gibi faktörlerde oksidatif stres faktörünü artırır (Jones, 2006; Ertaş ve ark. 2024).

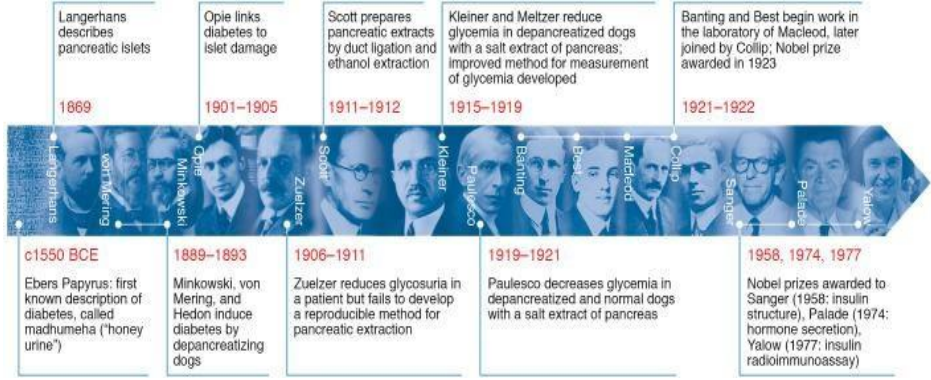
Plazma GSH, antioksidan form olup vücutta oluşan ROS, vücuttan uzaklaştırır ve okside formuna döner, antioksidan fonksiyonunu yitirir. GSSG (Okside glutatyon), antioksidan özelliğini yitirmiş glutatyon formudur. GSSG, okside özelliğini kaybederek tekrar eski formuna dönüşebilir. Sitozol, mitokondride H₂O₂ üretimi artar, mitokondride GPX tarafından H₂O indirgenir, peroksizomda katalaz enzimi tarafından H₂O indirgenir. Reaksiyon sonucunda oluşan GSSG, NADPH bağımlı olarak tekrardan okside glutatyon redüktaz tarafından GSH'a indirgenir. Organizmada oluşan peroksitler (ROOH), GST, GPX enzimleri tarafından H₂O ya indirgenir (Lu, 2013).



Şekil 5. GSH antioksidan mekanizması (Lu, 2013)

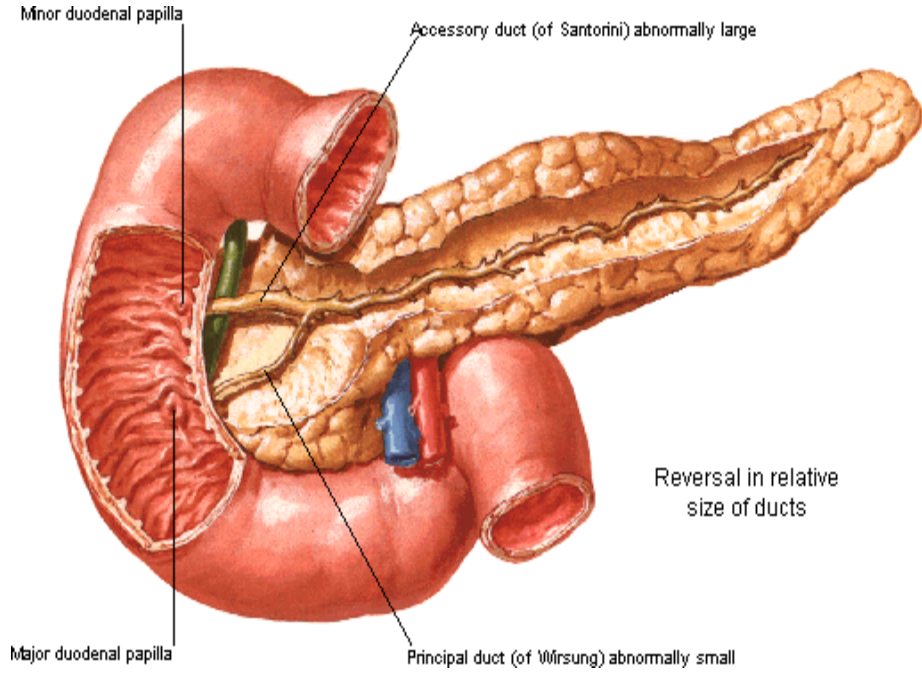
Diyabetin tarihi ve tanımı

Diyabetes mellitus kelimesi, Yunanca'dan diabetes; geçmek anlamına gelen, Latince mellitus; bal, tatlı anlamına gelen iki kelimeden oluşmaktadır. MÖ 250-300 yılları arasında Apollonius tarafından 'diyabet' terimi ilk defa kullanılmıştır. Antik Yunan, Mısır uygarlıkları tarafından idrarın tatlı olma durumu keşfedilmesiyle, diyabetes mellitus terimi yayılmaya başladı. 1889 yılında, Mering ve Minkowsy tarafından pankreasın diyabet hastalığının patogenezi olan etkisi keşfedildi. 1922 yılında Banting ve ark., tarafından inekten alınan pankreasların saflaştırılmasıyla, insülin hormonu keşfedildi. (Levis ve Brubaker, 2021; Saphra ve Bhandari, 2021).



Şekil 6. İnsülin keşfine ait zaman çizelgesi (Lewis ve Brubaker, 2021)

Canlı olarak vücudumuzun enerji ihtiyacını karşılamak için protein, karbonhidrat, yağ gibi enerji veren makrobeseinlere ihtiyacımız vardır. Vücuda aldığımız makrobeseinler, enerji kaynağı olarak, metabolik reaksiyonlar sonucunda glukoza dönüşürler. Dolaşım sisteminde kanda bulunan glukoza ‘kan şekeri’ denir. Pankreastan, kan şekeri bazal seviyesini düzenleyen iki hormon salgılanır. Pankreasın langerhans adacıklarından beta hücrelerinden insülin, alfa hücrelerinden glukagon hormonu salgılanır. İnsülin, glukagon hormonlarının eksik veya yetersiz salgılanması kan şekeri seviyesini etkiler. İnsülin eksikliği veya yetersizliği sonucunda kan şekeri seviyesi yükselir ve sonuç olarak hiperglisemiye neden olur (Babaoğlu, 2008 ve Saphra ve Bhandari, 2021).



Şekil 7. Pankreasın yapısı

Dişabet, beta hücrelerin Langerhans adacıklarından salgılanan insülin yetersizliğı veya eksikliğı sonucunda karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasının bozulmasına yol açan endokrin ve metebolik bir hastalıktır. Dünyada giderek artan prevelansı sağlık harcamalarıyla beraber akut ve kronik komplikasyonlar riskinin artmasından dolayı iyi tedavi edilmelidir Tedavinin amacı, komlikasyonları önlemek, sağlık harcamaları üzerine yapılan yükü azaltmak, iyi glisemik kontrolü sağlamaktır (Olgun ve ark., 2011; Dinçağ, 2011).

Dişabet, 2000’li yıllardan günümüze kadar bulaşıcı olmadığı halde hızlı bir şekilde artış gösterdiğinden DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ‘pandemi’ olarak tanımlanmaktadır. IDF (International Diabetes Federation) raporuna göre 2021 yılında 537 milyon dişabet hastası olduğu, 2030 yılına kadar 643 milyon, 2045 yılına kadar ise 783 milyon dişabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Dünyada birçok insan sağlığını olumsuz etkileyen, ölümüne neden olan, dişabet hastalığı WHO ve IDF tarafından insülini keşfeden Dr. Fredick Bantig doğum günü anısına 14 Kasım Dünya Dişabet Günü olarak kutlanmaktadır (Olgun ve ark.,2011).

Diyabetin tanısı ve bulguları

1997 yılında ADA (America Diabetes Association) diyabet tanı kriterleri yayınlamış. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999 yılında diyabet tanı kriterlerini değerlendirip revizyona gitmiştir. ADA 2003 yılında 8- 10 saat açlık sürecinde ölçülen Açlık kan şekeri (AKŞ) kan şekerinin 100-125 mg/dl arasında olmasına prediyabet, >126 mg/dl olması diyabet olarak değerlendirmiştir.

ADA daha sonra HbA1c (glikolize olmuş hemoglobin) ekleyerek, yeni diyabet tanısı yayınlamıştır. ADA kriterlerine göre diyabet tanısı, Açlık plazma glukoz düzeyi, ≥ 126 mg\dl, tokluk kan şekeri 2. saat ölçülen, plazma glukoz seviyesi, ≥ 200 mg\dl, HbA1c ise, $\geq \% 6,5$ olması diyabet olarak kabul edilir (ADA, 2008; Dinçay 2011).

Tablo 1. Diyabetin tanı kriterleri

	Açlık plazma Glukoz	PG ve OGTT	HbA1c
Açlık	<100 mg/dL veya 5.5. mmol/L	<140mg/dL veya 7.8 mmol/L	<%5.7 veya 39 mmol/mol
Pre-diyabet	≥ 100 mg\ dL veya 5.5 mmol\dl	≥ 140 mg\dl veya 7.8 mmol\L	<%5.7 veya 39 mmol/mol
Diyabetes mellitus	≥ 126 mg\dl veya 7 mmol\dl	≥ 200 mg/dL veya 11.1 mmol/L	>% 6.5 veya 48 mmol/mol

Belirgin hiperglisemi semptomları arasında, sık idrara çıkma (poliüri), polidipsi (çok su içme), polifaji (çok yeme) ile karakterize, aşırı ani kilo kaybı, bulanık görme gibi bulgulara rastlanır. Kontrol altına alınmayan diyabetes mellitus, yaşamı tehdit eden semptomları arasında, ketoasidoz hiperglisemi, nonketotik hiperglisemidir. Diyabetin uzun süreli komplikasyonları ise; görme kaybına neden olan, retinopati, böbrek hasarına yol açan nefropati, ayak kaybına

neden olan periferik nöropati komplikasyonları görülür (ADA, 2010).

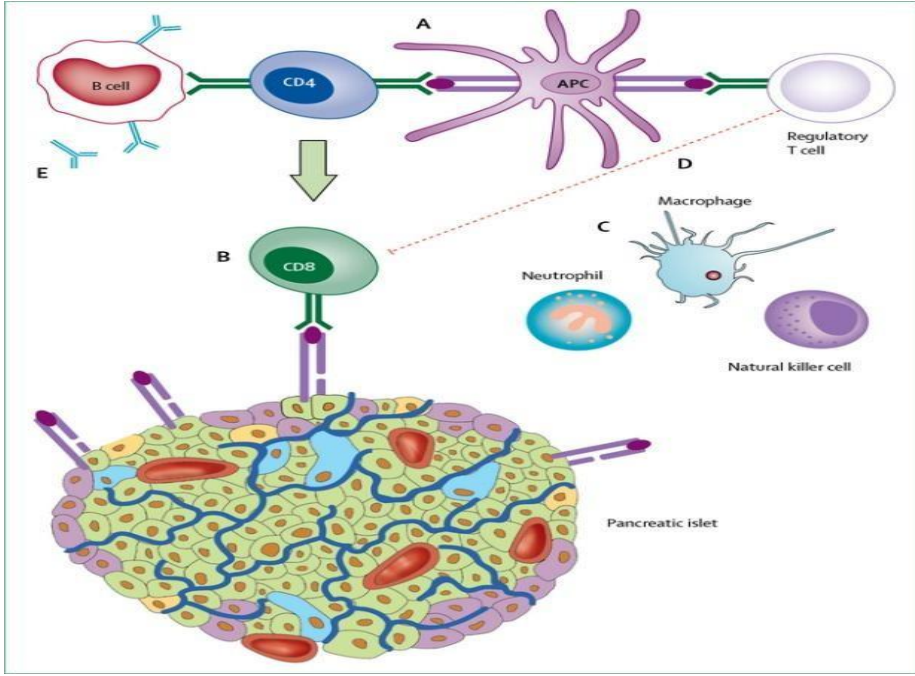
Diyabetin sınıflandırması

Diyabetin tipleri, mutlak insülin eksikliğinde ortaya çıkan tip 1 diyabet, insülin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan tip 2 diyabet ve kadınlarda ortaya çıkan gestasyonel diyabet olmak üzere üç tipi bulunmaktadır (Saphra ve Bhandari, 2021).

Tip 1 diyabet (Tip 1 DM)

Pankreas, ekzokrin ve endokrin hormon salgılayan glandüler yapıda bir organdır. Pankreasın langerhans adacıklarında beta hücrelerinden insülin hormonu salgılanır. İnsülin, glukagon hormonu kan şeker seviyesini dengeler. Kanda glukozun fazla olması insülin sekresyonunu artırarak kan şekerini normal seviyeye getirir. Pankreasın beta hücre harabiyeti, insülin hormonun salgılanmamasına neden olur. Yeterli düzeyde insülin sekresyonunun olmaması kanda hiperglisemiye neden olur. Uzun süreli hiperglisemi, karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında bozukluklara neden olur. (Civil, 2019)

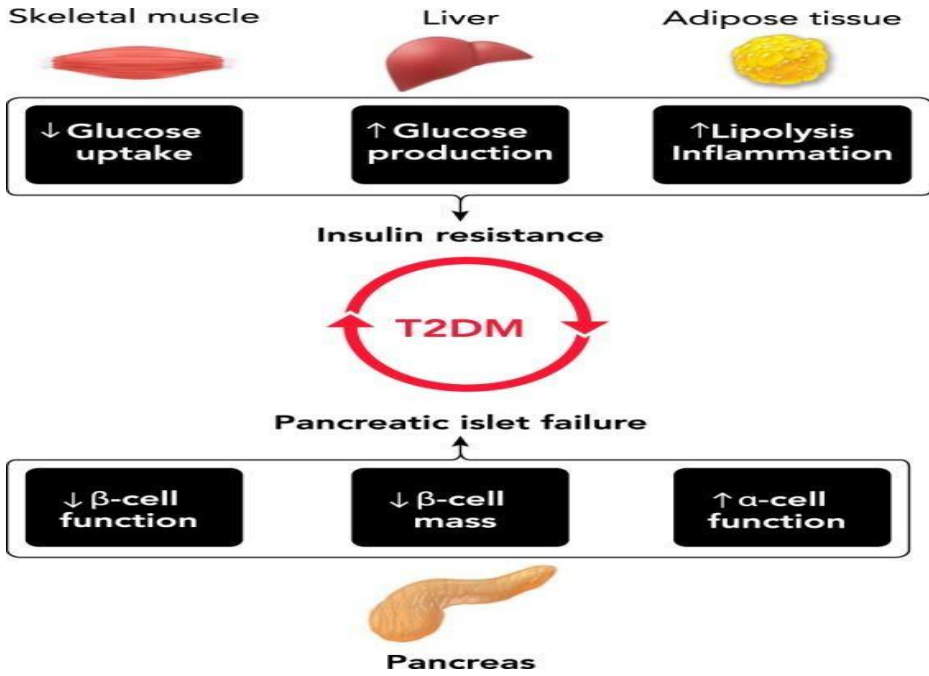
Tip 1 DM, otoimmün süreçlerin etkisiyle pankreasın beta hücrelerinin hasarı sonucunda insülin hormonun sekresyonunun olmamasından dolayı hiperglisemi ile karakterize seyreden çocukluk çağı şeker hastalığı olarak tanımlanır (Pippit ve ark., 2016). Tip 1 DM potogenezisinde, T hücrelerin, pankreasın beta hücrelerine saldırması sonucunda otoimmün bozukluğa neden olması, çevresel faktörler, bağışıklık sistemi gibi nedenler gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, birkaç virüs çeşidi, Tip 1 DM ile ilişkili olduğu kanıtlandı. Enterovirus, pankreasın beta hücrelerinde inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Halen Tip 1 DM, patogenezi anlaşılması üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Tip 1 DM ömür boyu insülin tedavisi gerektiren, beslenme, yaşam tarzı değişikliği ile karakterize diyabet tipidir. (Aljabri ve ark., 2018; Dimeglio ve ark., 2018).



Şekil 8. Tip 1 diyabetin potogenezi (Dimeglio ve ark., 2018)

Tip 2 diyabet (Tip 2 DM)

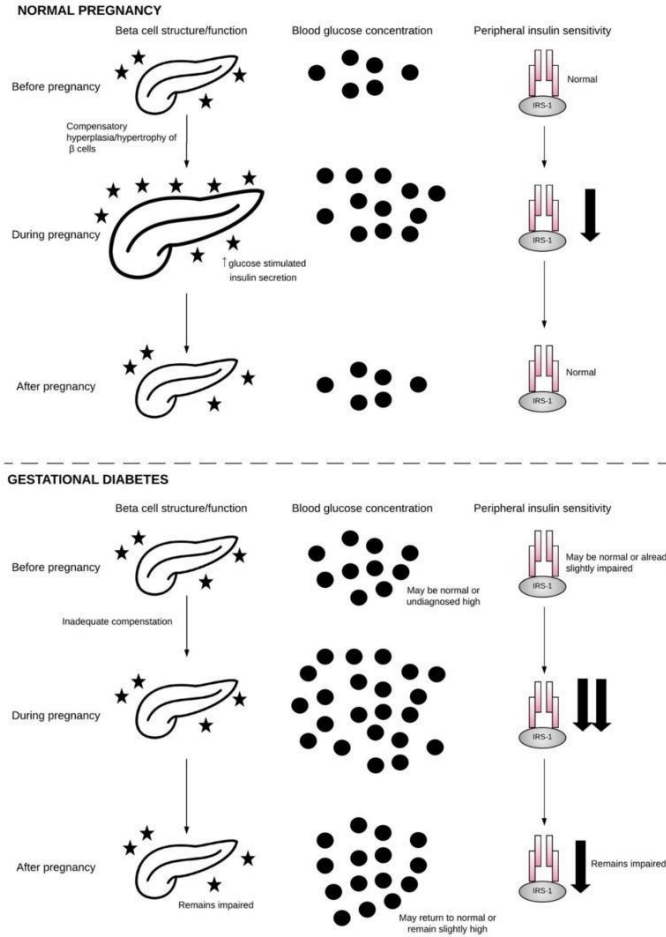
İnsüline bağımlı olmayan diyabet Tip 2 diyabet olarak adlandırılır. Tip 2 DM, diyabet prevelansının %90-95' ini oluşturur. İnsülin direnci, genetik faktörler, çevresel etmenler, virüs, kötü beslenme Tip 2 DM oluşumuna neden olur. Tip 2 DM patogenezinde beta hücre disfonksiyonu, ilerleyici yağ, karbonhidrat, protein bozuklukluğu, ilerlemiş insülin direnci ile karakterize bir hastalıktır. Gestasyonel DM geçirmiş, dislipidemi, obez, insülin direnci, polikistik over sendromlu bireyler, yaşlı olan bireylerde, hipertansiyonu olan bireylerde daha sık rastlanır. Tip 2 DM hastalarda, insülin replasman tedavisi gerektirmeyen, oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen diyabet tipidir. Biguanid, metformin, SGLT (sodyum glukoz transport) gibi ilaçlar, tıbbi beslenme tedavisi, kilo kontrolü ile tedavi edilir (Eray ve Balcı 2005; Kahn ve ark; 2014; Padhi ve ark., 2020).



Şekil 9. Tip 2 diyabet (Kahn ve ark., 2014)

Gestasyonel diyabet (GDM)

Gestasyonel diyabet gebeliğin 14. hafta ve 27. haftasında ortaya çıkan artmış hiperglisemi mevcut olan diyabet tipidir. Glikoz seviyesinde %5-10 artış gestasyonel diyabet oluşumu için risk faktörüdür. Gestasyonel diyabet belirtileri Tip 2 DM benzer semptomları mevcuttur. Gebeliğin 14. Haftasından başlanarak artmış insülin direnci, pankreasın beta hücrelerinde harabiyete neden olması, insülin hormonun yeterli olarak salgılanmaması gestasyonel diyabet riskini artırır. Artmış obezite, kötü beslenme, fiziksel aktivitede azalma, maternal doğum, hamilelik öncesi insülin direnci, artmış dislipidemi faktörleri gestasyonel diyabet riskini artırır. GDM, riskli bireyler arasında, diyabet geçmişi, obez bireyler, geç yaşta gebe kalmış bireyler, ailede diyabet öyküsü olan bireylerde görülür. GDM, makrozomi, ölü doğmuş bebek, hipertansiyon gibi komplikasyonlara neden olur. GDM tanısı için, gebeliğin 24-28. haftalarında 75 gramlık oral glukoz yükleme testi verilerek yaptırılmalıdır (Plows ve ark, 2018).



Şekil 10. Gestasyonel diyabet ve normal gebelik sürecinde, beta hücre, insülin duyarlılığı, kan şekeri üzerine etklilerinin incelenmesi (Plows ve ark., 2018).

Diyabetin tedavi yöntemleri

DM hastalığının akut veya kronik komplikasyonları önlemek üzere ilaç tedavisi, beslenme tedavisi, fiziksel aktivite artırılması, kilo kontrol programı ile yaşam tarzı değişikliği ile hastalığın komplikasyonları en aza indirerek tedavi edilmelidir (ADA, 2008).

Tip 2 DM hastalarda tıbbi beslenme tedavisi yeterli sağlayamayan bireylerde oral antidiyabetik ajanlarla (OAD) tedavi edilir. Tip 2 DM hastalarında ilaç tedavileri, SGLT (Sodyum Glukoz Transporter) taşıyıcılar, biguanidler, insülin duyarlaştırıcı ajanlardan oluşur (Padhi ve ark., 2020). Tip1 DM, Diyabet hastalığı, ilaçlarla, yaşam tarzı değişikliği, ilaçların düzenli

kullanımı, enjeksiyonların düzenli kullanımı ile kronik komplikasyonları önlenir (Başer ve Özcan, 2018). Son zamanlarda Akıllı İlaç Kullanımı (AİK) diyabetli bireylerde HbA1c seviyesinde azalma ile diyabete bağlı komplikasyonları iyileştirdiği, daha iyi glisemik kontrol sağladığı görülmüştür. (Dinçoğlu, 2020). 1920 yılından beri insülinin keşfedilmesiyle beraber Tip1 DM tedavisinde insülin hormonu temel tedavi yöntemi olmuştur. İnsülin hormonu üretemeyen Tip1 DM hastalarında dışardan insülin hormon tedavisi uygulanır. Orta etkili, kısa etkili, uzun etkili olmak üzere 3 tip insülin vardır. Tip1 DM hastalarında yoğun glisemik kontrol gerektiren dönemlerde günde 3 kere kısa ve hızlı etkili insülin, günde 2 kere ise orta ve uzun süreklili insülin kullanılır. Kısa etkili insülinler yemeklerden 20-30 dakika önce uygulanır. Kısa etkili insülinler ise yemeklerden 5-15 dakika önce uygulanır. Son dönemlerde, diyabet hastalığını iyi yöneten bireylerde deri altında insülin üreten pompalar kullanılmaktadır. Son yıllarda Tip 1 DM hastalarının yeni tedavisinde beta hücre replasman tedavisi ile Tip1 DM hastaları için umut veren tedavi yöntemi olarak görülmektedir (Lu ve ark., 2014; Nally ve ark., 2019).

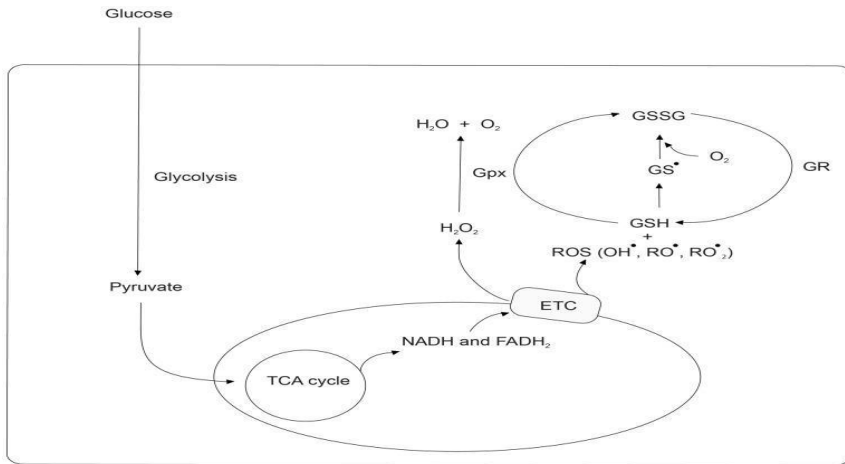
Diyabetli bireylerde, tıbbi beslenme tedavisi, hastaların tedavisinin sürdürülmesinde temel taşlardan biridir. Yapılan çalışmalarda, kalori kısıtlamasının, glisemik kontrol üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. Diyabetli bireylerde, karbonhidrat alımının enerjinin %45-50' si, yağlar %25-30, proteinlerin %12-20 arasında olması iyi diyabet kontrolü sağlamasında etkili olmuştur. Bir başka çalışma ise makrobesin içeriğinin tam olarak belirlenmediği, Akdeniz tipi beslenmenin diyabet hastalığı üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Başer ve Özcan, 2018; Hamdy ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda, diyabetes mellitus hastalarında artmış oksidatif stres, azalmış antioksidan kapasitesi görülmüştür. Artmış oksidatif stres, lipid peroksidasyonuna, diyabete bağlı komplikasyonlara neden olmaktadır. Antioksidan vitaminler olan A, C, E vitaminler, Glutasyon (GSH) düzeyleri diyabetli bireylerde daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, DM hastalığının akut veya kronik komplikasyonları önlemek üzere ilaç tedavisi, beslenme tedavisi, fiziksel aktivite artırılması, kilo kontrol programı ile yaşam tarzı değişikliği ile hastalığın komplikasyonları en aza indirilerek tedavi edilmelidir (Halifeoğlu ve ark., 2005; ADA, 2008).

GSH ve Diyabetes Mellitus Üzerine Etkileri

Serbest radikaller hücre metebolik reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkarak, lipit peroksidasyonuna, DNA hasarına, protein hasarına neden olur. Artmış oksidatif stres, diyabet, Alzheimer, parkinson, romatoid artrit gibi hastalıklara neden olur. Oksidatif stres mekanizmasının durdurulmasında antioksidan bileşenlere ihtiyaç vardır (Çaylak, 2011). Oksidatif stres serbest radikal üretimi ile antioksidan arasındaki periferik insülin duyarlılığını azaltır Tip 2 diyabetes mellitus hastalığına neden olur (Yarıbeygi ve ark., 2020).

GSH, karbonhidrat metebolizmasındaki görevi glikoliz yoluyla üretilen ROS nötralize etmektir. Diyabetik ratlarla yapılan çalışmalarda, A, E vitamin seviyeleri, GSH, katalaz seviyesi diyabetik olmayan ratlara göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (Rasik ve Shukla, 2000). Diyabetik yarası olan 40 hasta ile yapılan çalışmada, 5 gün boyunca uygulanan GSH tedavisi kontrol grubuna göre yaralarda daha iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (Deveci ve ark., 2005).

Diyabet sonucunda oluşan nöropati ve böbrek yetmezliğine karşı GSH (1g/100ml) uygulanmış ve oksidatif stres belirteçlerinden biri olan 8-OHdG' nin atılımını önemli ölçüde baskıladığını, diyabet sonucu oluşan komplikasyonların GSH ilavesi ile azaldığını bildirmişlerdir (Franco ve ark., 2007).



Şekil 11. GSH karbonhidrat mekanizması üzerine etkileri (Kulkarni ve ark., 2014)

Sonuç

Diyabetin metabolik bir bozukluk olması yanı sıra neden olduğu komplikasyonlarla önem arz eden bir hastalıktır. Diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesinde oksidatif hasarın rolünün olduğu yaygın olarak kabul edilen bir görüştür. Özellikle böbrek gibi önemli organlarda komplikasyon meydana getirdiği bilinmektedir. Ayrıca diyabetin serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini bozduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Antioksidan bir ajan olan Glutasyon (GSH) bir tiyol grubu içerir ve oksidatif stresi savunmak için memelilerin hemen hemen her dokusunda yaygın olarak bulunur ve hücrelerdeki redoks dengesizliği için güçlü bir biyolojik belirteç olarak kabul edilir (Franco ve ark., 2007). Ana antioksidan sistem olarak da adlandırılan GSH, diyabet kaynaklı glukozun sebep olduğu serbest radikaller ve oksidatif strese karşı hücre ve dokuları korumaktadır (Franco ve ark., 2007; Yur ve ark., 2013).

Lipit peroksidasyonu sırasında yüksek antioksidan aktivite gösterdiği ve radikalleri temizlemede önemi bilinen glutasyonun uygulanmasının, glukoz takviyesine karşı böbrek hücre hattında oluşabilecek oksidatif stres ve akabinde gelişebilecek nekrotik ve otofajik yollara karşı glutasyonun koruyucu antioksidan etkisinin araştırılması önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2008;(32):62-7.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33(1):62-9
- Aksoy Y. 2002. The role of glutathione in antioxidant mechanism. T Klin J Med Sci 22(4):442-448.
- Aljabri SK, Bokhari SA, Alshaaref AM, Khan PM, Bandari KA. Modified risk factors for presnsence of microalbümüniria in saudi adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Metab Disord Control. 2018;5(4):132-6.
- Anderson ME. 1998. Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation. Chemico biological interactions.;111:1-14.
- Babaoğlu M. İnsülin fabrikası olarak aspir bitkisi. Pankobirlik. 2008;(19)(92):32-3.
- Barış N. Oksidatif stres ve antioksidanlar. Oksantre-Arge-Lab. 2014.
- Başer SÖ, Özcan S. Diyabet hastalarında sosyal sorun çözme tarzları/yönelimleri, yaşam kaliteleri ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişki. Çukurova Med J. 2018;43(3):660-8.
- Civil T. Tip 1 diyabette fiziksel aktivite ve karbonhidrat dengesi. ÇOMÜ Bil Spor Derg.2019;2(2)23:32.
- Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2011;9(1);73-83.
- Deveci M, Öztürk S, Bayram Y, Aydın A, Eken A, Şengezer M. Diyabetik yaraların tedavisinde tropikal glutatyon uygulaması. Turk. J. Plast Surg. 2005;13(3):179-84.
- Dinçağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. J İtern Med. 2011;18(4):181-223.
- Dimeglio LA, Evans MC, Oram RA. Types 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449- 62.
- Dinçoğlu H. Birinci basamakta diyabetes mellitusda akıllı ilaç kullanımı. Jaur Turk Fam Phy. 2020;11(3):131-40.
- Eray E, Balcı MK. Tip 2 diyabet tedavisi. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;12(2)66- 71.

- Ertaş O., F., Babaoğlu, A. R., Türkan, F., Oğuz, E., Demirel, A. F., & Paçal, N., (2024). Investigation of Interleukins and Oxidative Stress Parameters in Cows Naturally Infected with Bovine Viral Diarrhea Virus. *Pakistan Veterinary Journal*, vol.44, no.3, 924-930.
- Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles measurement and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2009;(30):1-12.
- Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Pappa A, Panayiotidis MI (2007). The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2007; 113(4-5):234-58.
- Hamdy O, Tasabehji MW, Elseadiy T, Tomah S, Ashrafzadeh S, Mottalib A. Fat versus carbohydrate-based energy restricted diets for weight loss in patients with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;17(18):128.
- Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve sonrası oksidan, antioksidan durumu. 2005;10(3):117-22
- Hamamcıoğlu AC. 2017. Diyabette oksidatif stres ve antioksidanların rolü. *Türk J Diab Obes*. 1(1):7-13.
- Huang ZZ, Yang HP, Chen CJ, Zeng ZH, Lu SC. Y- glutamylsisteine synthetase inducible and their effects on glutathione synthetase expression. *Biochim Biophys Acta*. 2000
- Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxidants Redox Signalling*. 2006;(8):1865- 79.
- Kahn SE, Cooper ME, Proto S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes; perspectives on the past, present and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
- Kulkarni R, Acharya J, Ghaskadbi S, Goel P. Thresholds of oxidative stress in newly diagnosed diabetic patients on intensive glucose-control therapy. *Plos One*. 2014;9(6):100897.
- Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *J Clin Invest*. 2021;131(1):14229.
- Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *J Clin Invest*. 2021;131(1):14229
- Lu SC. 2001. Regulation of glutathione synthesis. *Curr Top Cell Regul*. (36):95-116.

- Lu SC. 2009. Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med.* 30(1):42-59.
- Lu SC. 2013. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.*1830(5):3143-53.
- Lv H, Zhen C, Liu J, Yang P, Hu L, Shang P. Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell therapy. *OMCL.* 2019.
- Mari M, Morales A, Colell A, Carmen CR, Jose C. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(11):2700-685
- Meister A. 1983. Selective modification of glutathione metabolism. *220(4596):472-477.*
- Nally LM, Sherr JL, Van NM, Patel AD, Tamborlane WV. Pharmacologic treatment options for type 1 diabetes: what's new?. *Expert Rew Clin Pharmacol.*2019;12(5):471- 9.
- Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110708.
- Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes mellitus:Screening diagnosis. *J Pharm.*2016;93(2):15.
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.
- Rasik AM, Shukla A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *JCEP.* 2000;81(4):257-263.
- Saphra A, Bhandari P. Diabetes mellitus. In *Start Pearls.* 2021.
- Szmuchilowcz ED, Josefson JL, Metzgher BE. Gestasional diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):479-93.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *JCEI;*6(3):331-336
- Olgun N, Yalın H, Demir HG. Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanımlama. *J Turk Family Pyscian.* 2011;2(2):41-49
- Yan H, Huo F, Yue Y, Chao J, Yin C. 2020.Rapid reaction, slow dissoctiation aggregation and synergetic multicolor emission for imaging the restriction and regulation of biosynthesis of Cys and GSH. *J Am Chem Soc.*143(1):318-25.
- Yaribeygi H, Sathyapan T, Atkin SL, Sahebakar A. Molecular mechanisims

linking oxidative stress and diabetes mellitus. OMCL. 2020.

Yur F, Dede S, Karaca T, Ciftçi Yegin S, Değer Y, Ozdemir H. The effect of glutathione treatment on the biochemical and immunohistochemical profile in streptozotocin induced diabetic rats. J Membr Biol. 2013;246(6):427-33.

Zhang H, Forman HJ. Glutathione synthesis and its role in redox signaling. Semin Cell Dev Biol. 2012;23(7):722-8

CHAPTER II

THE IMPORTANCE OF SEX PREDICTION USING MORPHOMETRIC MEASUREMENTS AND MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN ANIMALS IN TERMS OF FORENSIC, MEDICAL, AND BIOLOGICAL APPLICATIONS

Assoc. Prof. Dr. Osman YILMAZ^{1*}

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18083926>

¹Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Anatomy, Van, Türkiye. osmanyilmaz@yyu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2013-9213 (*Corresponding Author).

INTRODUCTION

The identification of individuals has been one of humanity's most fundamental needs throughout history and holds central importance in modern science, particularly in disciplines such as forensic medicine, anthropology, biology, and veterinary medicine. Identity is defined as the totality of characteristics that distinguish an individual from others, while the identification process involves the systematic analysis of these distinguishing features (Yerli et al., 2021). In both human and animal populations, demographic characteristics such as sex, age, height, and lineage provide essential clues for constructing an individual's biological profile. In forensic cases, the determination of sex is a critical initial step during the examination of fragmented, deformed, or unrecognizable remains, influencing the accuracy of all subsequent analyses (Çelikyürek et al., 2018). In this context, reliably determining sex is indispensable both for the progression of forensic investigations and for ensuring that scientific research is built on solid foundations (Çelikyürek & Karakuş, 2017).

Traditionally, sex determination from skeletal remains has been performed using morphological (visual assessment) and metric (quantitative measurement) methods. These approaches rely on observing and measuring sexual dimorphism in human and animal skeletons, that is, anatomical differences between male and female individuals (White & Folkens, 2005; Dunn et al., 2020). Structures such as the pelvis, skull, and long bones play a key role in such analyses due to the marked differences they exhibit between sexes (Yılmaz & Demircioğlu, 2021a; Yılmaz & Demircioğlu, 2021b; Yılmaz & Demircioğlu, 2021c). However, the application of traditional morphometric methods may involve subjective judgments depending on the examiner's experience, and accuracy rates can be affected by factors such as inter-population variation or poor condition of the remains (Mahfouz et al., 2007; Kranioti et al., 2008). These limitations have highlighted the need for more objective, reproducible, and highly accurate methods of sex determination.

In recent years, scientific and technological advancements have provided new opportunities to overcome these challenges. In particular, advances in medical imaging technologies—such as Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), and Three-Dimensional (3D) Volume Rendering—have enabled non-invasive, detailed, and quantitative access to

skeletal structures (Adel et al., 2019; Yılmaz & Demircioğlu, 2021a; Yılmaz & Demircioğlu, 2021b; Yılmaz & Demircioğlu, 2021c). These technologies allow precise measurements of both the internal and external structures of bones, overcoming the limitations of traditional manual measurements. Furthermore, the integration of Artificial Intelligence (AI) and Machine Learning (ML) algorithms into data analysis has achieved revolutionary progress in sex prediction, enabling the automatic extraction of meaningful patterns from large and complex morphometric datasets (Goodfellow et al., 2016; Cihan et al., 2017; Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Hooper et al., 2023; Choudhary et al., 2024; Lazarus et al., 2024). These algorithms can detect subtle differences in the data without human intervention, providing more precise and objective predictions.

This book chapter provides an in-depth examination of the fundamental role of morphometric measurements in sex determination in animals and the transformative applications of machine learning algorithms in this field. Throughout the chapter, it addresses sexual dimorphism in anatomical structures, compares morphological and metric approaches, highlights innovations offered by advanced imaging techniques, and underscores the importance of geometric morphometric analyses. Subsequently, key machine learning algorithms—including Logistic Regression, Support Vector Machines (SVM), Random Forest (RF), K-Nearest Neighbors (KNN), Artificial Neural Networks (ANN), and Deep Learning—are described in detail, and their potential, advantages, and current limitations in morphometric sex prediction are discussed.

1. The Importance of Identification and Sex Prediction

The identification of an individual is based on the concept of identity, which encompasses the totality of characteristics that the individual possesses. The process of determining living or deceased individuals using these distinguishing features is referred to as identification. Forensic identity refers to the individual's identity as recorded in legal documents, whereas medical identity includes physical and morphological characteristics such as height, sex, body weight, hair and eye color, facial features, scars, and organ sizes obtained from radiological images. In forensic cases—especially when dealing with fragmented bodies or skeletal remains—establishing identity is of vital

importance. The examination of bones and anatomical measurements provides not only information about ancestry but also insights into an individual's sex, stature, and age at death, thereby aiding in identification. Accordingly, forensic anthropologists contribute to death investigations by helping determine the cause and manner of death (White & Folkens, 2005). The estimation of group characteristics such as age, sex, stature, and lineage serves as an essential clue for identification following the assessment of individual traits. Personal characteristics—such as moles, wounds, tattoos, or any anomalies and deformities observed on a decayed body or skeleton—provide critical information for pre- and postmortem comparisons (Yerli et al., 2021).

1.1. The Role of Sex Determination in Forensic Anthropology and Veterinary Science

Sex prediction is an indispensable and central step in developing a reliable biological profile during the examination of skeletal remains. Accurate determination of sex is crucial for estimating age, lineage, and stature (Çelikyürek et al., 2018).

Sex determination, a cornerstone of human forensic anthropology, holds similar significance in forensic cases involving animals. In particular, determining the sex of domestic animals or wildlife can play a critical role in identifying missing animals, resolving cases of animal abuse, or detecting illegal hunting activities (Çelikyürek & Karakuş, 2017; Yerli et al., 2021). Because sexual dimorphism in skeletal morphology is not fully developed before puberty, the sex of an adult skeleton can be determined more accurately and reliably than that of a neonatal or juvenile skeleton. It has been noted that predicting the sex of a prepubertal skeleton based on morphological features is particularly challenging. This limitation also applies to animal species, and sex determination in young individuals may present greater difficulties (Çelikyürek & Karakuş, 2017; Çelikyürek et al., 2018; Yerli et al., 2021).

2. The Role of Morphometric Measurements in Sex Determination

2.1. Definition and Scope of Morphometric Measurements

Morphometric measurements involve the quantitative assessment of the size and shape characteristics of biological structures. These measurements are

typically taken from bones and are used to study morphological variations and sexual dimorphism across populations (Dunn et al., 2020). In animals, morphometric analyses—particularly on skeletal remains—provide a wide range of information, from species identification to individual recognition, age estimation, and sex determination (Çelikyürek & Karakuş, 2017; Çelikyürek et al., 2018). Morphometric studies offer crucial data that reflect growth and development processes influenced by genetic, environmental, and lifestyle factors. In cases such as burned remains, detecting sex-specific morphological features becomes nearly impossible and often results in deformation (Dunn et al., 2020). The use of updated osteometric references allows for high accuracy in sex determination (Yılmaz & Demircioğlu, 2021a; Yılmaz & Demircioğlu, 2021b; Yılmaz & Demircioğlu, 2021c). However, when remains are severely fragmented or incomplete, morphological methods may not provide sufficient information, and molecular methods may be needed to support the determination (Rosing et al., 2007).

2.2. Anatomical Structures Used in Sex Prediction

The most commonly and reliably used skeletal elements for sex determination are, in order, the pelvis, skull, and long bones (Yılmaz & Demircioğlu, 2021a; Yılmaz & Demircioğlu, 2021b; Yılmaz & Demircioğlu, 2021c).

- **Pelvis:** Pelvic bones exhibit pronounced morphological differences between males and females due to their reproductive functions. Features such as the dimensions of the pelvic inlet and outlet, the sciatic notch, and the subpubic angle provide high accuracy in sex determination (Yılmaz & Demircioğlu, 2021a). Similar sexual dimorphism can be observed in the pelvis of animals, though it may vary between species.

- **Skull:** Following the pelvis, the skull is considered one of the most reliable structures for determining the sex of adult or immature skeletal remains using metric or morphological approaches (Cihan et al., 2017). Features such as the prominence of the supraorbital ridges, the size of the mastoid processes, the development of the nuchal area, and overall skull size are used for sex assessment. Males generally display more robust and pronounced structures, whereas females typically have more gracile features (Yılmaz & Demircioğlu, 2021b).

- **Long Bones:** Aside from the pelvis and skull, long bones (femur, tibia, humerus, radius, ulna) are the most actively examined skeletal elements (Yılmaz & Demircioğlu, 2021c). The lengths, diameters, and articular surface dimensions of long bones may differ between sexes. Males generally possess longer and thicker long bones, whereas females tend to have smaller dimensions. However, the accuracy of sex determination from long bones is usually lower than that from the pelvis or skull and requires population-specific reference values (Yılmaz & Demircioğlu, 2021c).

2.3. Comparison of Morphological and Metric Methods

Methods commonly used for sex prediction are generally classified as either morphological or metric. Despite the emergence and success of molecular techniques such as DNA fingerprinting, these traditional approaches remain necessary in the identification process (Kemkes-Grottenthaler, 2001).

- **Morphological Methods:** These rely on visual assessment of sexually dimorphic features and provide a rapid preliminary evaluation. While easier to perform, morphological observations can be challenging due to influences such as nutrition, occupation, lineage, and geographic origin (Kranioti et al., 2008). These methods often result in subjective data. Morphological assessments yield better results with intact bones, whereas accuracy tends to decrease with fragmented or incomplete skeletal elements (Kranioti et al., 2008).

- **Metric Methods:** These are based on the quantitative evaluation of variables differing between males and females. Statistical methods are typically used to derive models or equations for predicting sex. The numerical results obtained from metric studies are easier to evaluate and interpret objectively (Yılmaz & Demircioğlu, 2021a; Yılmaz & Demircioğlu, 2021b; Yılmaz & Demircioğlu, 2021c).

Molecular methods, while highly reliable, are complex and require advanced skills and sophisticated equipment. Although they offer high accuracy, they are invasive, expensive, and time-consuming. Population differences in skeletal structures have a significant impact on the metric and morphological assessment of biological profiles (Lachenbruch & Goldstein, 1979; Rosing et al., 2007).

2.4. The Role of Advanced Imaging Techniques (CT, MRI, 3D Volume Rendering) in Morphometrics

Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are non-invasive techniques that play a vital role in systematically presenting and re-evaluating traditional methods. Although these methods are costly, they provide highly accurate results in sex determination (Yılmaz, 2018). Studies using volume rendering indicate that radiological examinations may offer more accurate and reliable sex assessment than direct osteometric measurements for forensic experts and anthropologists. This is because radiological imaging can provide clear visualization of bone structures even when other tissues are present on the skull surface. Previous studies on skull measurements primarily relied on anteroposterior and lateral cephalometric radiographs, whereas in recent years, the use of three-dimensional (3D) radiographic images such as CT has become widespread. Additionally, the adoption of volume rendering and 3D volume-rendered imaging has become an important aspect of clinical and radiological practice. Advances in imaging hardware and integration of new data processing techniques have further enhanced 3D imaging. As medical imaging devices like CT and MRI scanners continue to evolve, human and animal anatomy can be observed in increasingly detailed ways. These techniques now play an important role in clinical applications (Dai et al., 2013; Adel et al., 2019; Yılmaz & Demircioğlu, 2021a; Yılmaz & Demircioğlu, 2021b; Yılmaz & Demircioğlu, 2021c; Burti et al., 2024).

2.5. Geometric Morphometric Analyses

Geometric morphometric analysis is a relatively new method used to measure the morphology of solid structures with curves and protrusions that cannot be analyzed with traditional morphometric methods and are often overlooked (Steyn et al., 2004). This method captures anatomical points (landmarks) of skeletal elements in three-dimensional coordinates, allowing shape and size to be analyzed independently. As a result, subtle shape differences that explain sexual dimorphism can be detected more precisely. Geometric morphometrics provides an alternative analytical approach, especially for deformed or fragmented skeletal remains where traditional measurements cannot be applied (Boz et al., 2023).

3. Machine Learning Algorithms in Morphometric Studies

3.1. Definition and History of Machine Learning

The term “machine learning” was first introduced by Arthur Samuel in 1959 (Samuel, 1959). As a major component and subfield of artificial intelligence (AI), machine learning aims to create models using mathematical and statistical methods applied to data (Goodfellow et al., 2016). Machine learning consists of algorithms that make inferences from data without human intervention, simulating human reasoning to predict unknown outcomes. Unlike AI’s broader goal of mimicking human intelligence, machine learning focuses on replicating the ability to learn. The adoption of AI methods has led to advancements across many fields, with healthcare being a primary beneficiary. The exponential growth and digitization of health data have increased the need for machine-based analysis. Studies have demonstrated that machine learning enables more evidence-based and accurate health outcomes (Cihan et al., 2017; Appleby & Basran, 2022; Bouchemla et al., 2023; Hooper et al., 2023).

3.2. Principles of Machine Learning Algorithms

In machine learning, an input (e.g., morphometric measurements) is provided, and an algorithm is trained on datasets to predict appropriate outputs (e.g., sex) (Bishop & Nasrabadi, 2006). Numerous algorithms exist, and the choice depends on the problem type, dataset size, and desired precision. The algorithm yielding the best results is identified based on specificity, sensitivity, or accuracy scores (Karakoyun & Hacibeyoğlu, 2014). Selecting the optimal algorithm improves outcomes, reduces workload and time costs, increases efficiency, and enables faster and more reliable reporting of images (Bishop & Nasrabadi, 2006; Karakoyun & Hacibeyoğlu, 2014). A portion of the dataset is used for training the algorithm, while another portion evaluates its performance. Typically, 80% of the dataset is used for training and 20% for testing. Data used to build the model are called training data, while data used for comparison are test data (İpek, 2023).

3.3. Types of Machine Learning: Supervised, Unsupervised, and Reinforcement Learning

Various methodologies and algorithms exist in machine learning today. It is generally divided into three main categories: supervised, unsupervised, and reinforcement learning (İpek, 2023).

- **Supervised Learning:** Algorithms predict outcomes based on labeled data (e.g., morphometric measurements with known sex). This approach is used when outcomes are at least partially known, and labeled datasets are available for training (Krems, 2019). It is the most common approach for classification problems such as sex prediction.

- **Hyperparameters and Cross-Validation:** Before training, supervised learning algorithms require parameter values called hyperparameters, which significantly affect the model. Optimizing hyperparameters enhances model performance. Sometimes, models are sensitive to the training dataset and may not perform identically when retrained. Cross-validation addresses this by using all data for model training in a systematic way. The dataset is divided into k parts, one part is reserved for testing, and the rest for training, commonly with $k = 10$ (İpek, 2023).

- **Unsupervised Learning:** Data points are unlabeled. The algorithm attempts to organize or interpret data structure to assign labels. This method is used when outcomes are unknown, and hidden patterns in datasets need to be discovered. Applications include data analysis, image processing, exploratory analysis, and grouping diseases with similar characteristics in healthcare (İpek, 2023).

- **Reinforcement Learning:** Algorithms learn from outcomes and decide subsequent actions. The machine interacts with its environment, observes results, and adjusts future actions accordingly, continuing until the optimal strategy is found. Examples include computer games. While not directly applied in morphometric sex prediction, reinforcement learning may play an indirect role in preliminary steps such as data collection or identifying optimal measurement points (Krems, 2019; İpek, 2023).

3.4. Supervised Learning Algorithms

3.4.1. Logistic Regression

Logistic regression is one of the most popular supervised learning algorithms. It predicts a categorical dependent variable (e.g., sex: male/female) using a set of independent variables. Commonly used for binary classification problems (yes/no, 0/1), logistic regression outputs probabilities between 0 and 1 using a sigmoid (S-shaped) function rather than a linear regression line. In morphometric sex prediction, it calculates the probability of an individual being male or female (Tektaş, 2014).

3.4.2. Gaussian Naive Bayes

Gaussian Naive Bayes is a probabilistic classification algorithm based on Bayes' theorem. It incorporates prior knowledge to estimate the probability that new data belong to a particular class. The method assumes that features are independent (the “naive” assumption). The algorithm calculates probabilities for each possible outcome for every data point and classifies based on the highest probability. It can predict sex by estimating the likelihood that specific morphometric measurements (e.g., bone lengths) belong to a particular sex (Rennie, 2003).

3.4.3. Support Vector Machines (SVM)

Developed by Vapnik, the Support Vector Machine separates data into two or more categories by finding a hyperplane (boundary) that maximizes the margin between groups. Two parallel lines are drawn close to the closest points in each group, and the boundary is defined as the line equidistant from them (maximum margin hyperplane). SVM works effectively even with high-dimensional data. In morphometric studies, it is a powerful classifier for separating measurement data of individuals by sex (Rennie, 2003; İpek, 2023).

3.4.4. K-Nearest Neighbors (KNN)

K-Nearest Neighbors is a simple, intuitive algorithm that classifies data points based on the closest k training examples. The algorithm assigns a new data point to the class most common among its k nearest neighbors. Distances between points are measured using metrics such as Euclidean or Manhattan distance. Larger distances indicate lower similarity, while smaller distances indicate higher similarity. The new data point is included in the class of the

majority of its nearest neighbors (Cover & Hart, 1967; Jiang & Zhou, 2004; İpek, 2023).

3.4.5. Decision Trees

Decision Trees are supervised learning algorithms that can handle both regression and classification problems. They create a model from training data by learning simple decision rules to predict the class or value of the target variable. Classes form the tree's leaves, and the operations on the training data form its branches. Based on morphometric features (e.g., whether a bone measurement exceeds a threshold), decision rules classify sex (İpek, 2023).

3.4.6. Random Forest (RF)

Random Forest is an ensemble learning algorithm based on decision trees and used for both regression and classification. Instead of a single tree, it creates a “forest” of trees arranged randomly. For each tree, the number of samples per node and the number of trees are predefined. During classification, predictions from k randomly selected trees are combined, and the class with the majority vote is chosen. Training each tree on a random subset of features reduces overfitting and increases generalizability, providing high accuracy and robustness in morphometric sex prediction (Pal, 2005; İpek, 2023).

3.5. Artificial Neural Networks (ANN)

Artificial Neural Networks are computational models inspired by the human brain. They consist of an input layer, one or more hidden layers, and an output layer. Each layer contains interconnected “neurons” or “nodes,” each with an adjustable weight. Morphometric measurements are fed into the input layer, and the network learns complex, non-linear patterns to predict sex. ANNs are capable of uncovering hidden relationships that traditional statistical methods may miss and are highly effective in modeling complex sexual dimorphism patterns in morphometric data (Du Jardin et al., 2009; Knecht et al., 2021; Li et al., 2022; Franco et al., 2024).

3.6. Deep Learning Approaches

Deep learning, a subset of artificial neural networks, involves architectures with many hidden layers. It is particularly suitable for large datasets and high-dimensional data (e.g., 2D/3D images). Models such as

Convolutional Neural Networks (CNNs) can automatically extract features from radiographic images or 3D models, reducing the need for manual morphometric measurements. Deep learning can capture complex shape variations in bones, enabling sophisticated analyses beyond traditional methods. Although it requires high computational power and large datasets, its high accuracy and automation potential make it a promising tool for future morphometric studies (Çakmakcı et al., 2023; Pereira et al., 2023; Xiao et al., 2025). Commonly used machine learning algorithms and their applications in morphometric sex prediction are summarized in Table 1.

Table 1. Commonly used machine learning algorithms and their applications in morphometric sex prediction.

Algorithm Name	Basic Principle	Advantages	Disadvantages	Application Examples in Morphometric Sex Prediction
Logistic Regression	Probabilistic binary classification using the Sigmoid function.	Fast, easily interpretable, good for linear relationships.	Limited in non-linear relationships.	Probability estimation using single metric measurements such as bone lengths/diameters.
Gaussian Naïve Bayes	Probability calculation based on Bayes' theorem; assumes feature independence.	Simple, fast, effective even on small datasets.	The assumption of feature independence may be unrealistic.	Classification using multiple morphometric features together.
Support Vector Machines (SVM)	Separating classes with a hyperplane; maximum margin separator.	Effective on high-dimensional data and small datasets.	Kernel selection can be difficult; slow on large datasets.	Separation using complex shape data (e.g., geometric morphometric coordinates).
K-Nearest Neighbors (KNN)	Predicting based on the class of the nearest 'k' neighbors of a new point.	Simple, ease of implementation.	Computational cost may increase; sensitive to feature scaling.	Determining groups of similar individuals based on bone measurements.
Decision Trees	Hierarchical classification using decision rules based on features.	Interpretable, visualizable.	Prone to overfitting; sensitive to small changes.	Sex classification using specific morphometric threshold values.
Random Forest (RF)	Prediction via voting of multiple	High accuracy,	Black box model,	High-accuracy prediction using

	decision trees; ensemble learning.	resistant to overfitting.	computational cost.	large morphometric datasets (from multiple regions).
Artificial Neural Networks (ANN)	Learning via connections between neural layers inspired by the human brain.	Learning complex, non- linear relationships.	Requires big data, long training time, difficulty in interpretation.	Discovery of hidden patterns in multi-dimensional morphometric data.
Deep Learning (CNN)	Automatic feature extraction from image and signal data using multi- layered networks.	Superior performance on image data, high automation.	Requires very big data and high computing power; black box model.	Direct sex prediction from 2D/3D radiographic images (without manual measurement).

4. Clinical Relevance of Morphometric Sex Prediction

4.1. Applications of Sex Prediction in Veterinary Medicine

Morphometric measurements combined with machine learning algorithms have significant clinical value in various fields of veterinary medicine.

- **Forensic Veterinary Identification:** Determining sex in fragmented animal remains provides essential information for clarifying incidents or identifying missing animals (DiMaio & Molina, 2021).
- **Reproductive and Behavioral Research:** Establishing sex ratios in animal populations is crucial for studies on reproductive strategies, behavioral differences, and genetic diversity. Accurate sex determination is indispensable when analyzing sex-based behavioral patterns (Serpell, 2016).
- **Sports Performance and Breed Standards:** In some animal breeds, males and females differ in physical performance and morphological traits. Sex prediction can help assess factors influencing athletic performance or ensure compliance with breed standards (Giovannini et al., 2025).

4.2. Forensic Veterinary Identification Processes

Forensic veterinary science aims to provide scientific evidence in legal cases involving animals. Identification is a fundamental step in this process, and sex determination is a key component (Cooper & Cooper, 2008; Byrd et al., 2020).

- **Detection of Missing or Stolen Animals:** In cases of lost or stolen animals, sex information from found remains can serve as a rapid preliminary assessment before more costly and time-consuming methods such as DNA analysis.
- **Animal Abuse and Violence Cases:** Determining whether bones or other remains from a crime scene belong to a victim animal, along with identifying its sex, provides crucial evidence to forensic authorities.
- **Illegal Hunting and Trade:** For wild species, especially endangered ones, determining the sex of remains can inform population dynamics and help assess the extent of illegal hunting or trade activities.

4.3. Importance of Determining Sex Ratios in Population Studies

Sex ratios provide critical information about the health, reproductive potential, and genetic diversity of a species (Mills, 2013).

- **Wildlife Management:** Monitoring sex ratios in wild populations is essential for setting hunting quotas, developing conservation strategies, and predicting future population growth trends (Mills, 2013).
- **Domestic Animal Population Dynamics:** In stray or shelter populations, analyzing sex ratios helps evaluate the effectiveness of neutering programs and optimize population control strategies (Clutton-Brock & Sheldon, 2010; Mills, 2013).
- **Evolutionary Biology:** Sexual dimorphism and sex ratios across species provide insights into evolutionary pressures and natural selection mechanisms. Morphometric sex prediction supplies data for

these studies, enabling more in-depth analyses (Clutton-Brock & Sheldon, 2010).

5. Future Perspectives

5.1. Multi-Algorithm Approaches and Hybrid Models

Future research in morphometric sex prediction is expected to shift from using a single algorithm to employing ensemble or hybrid models that combine the strengths of multiple machine learning algorithms. For example, the output of one model can be used as input for another, or predictions from multiple models can be combined using weighted strategies to produce more robust and accurate results. These approaches can integrate information from different morphometric feature sets, enhancing the generalizability of predictive models (Sagi & Rokach, 2018).

5.2. Automated Data Collection and Analysis Systems

Current morphometric studies often rely on manual measurements or semi-automated systems, which are time-consuming and prone to subjective errors. The integration of 2D/3D imaging technologies (e.g., photogrammetry, laser scanning, high-resolution CT/MRI) with deep learning algorithms is expected to enable fully automated morphometric data collection and analysis. Such systems can automatically detect landmarks or surface areas from bone or body images, perform measurements, and predict sex. This will significantly reduce researcher workload and ensure standardization of results (Guyomarc'h et al., 2014; LeCun et al., 2015; Spampinato et al., 2017).

5.3. Integration of Genetic and Morphometric Data

While morphometric data reflect phenotypic traits, genetic data provide fundamental information about biological sex. Future models should aim to integrate both data types to improve accuracy and comprehensiveness. In cases where skeletal remains are in poor condition or involve immature individuals, genetic markers can provide critical supplementary information. Hybrid models combining genetic and morphometric data can achieve superior performance in determining sex at both phenotypic and genotypic levels. This integrated approach may establish new standards for sex determination in forensic veterinary and biological anthropology research (Dunn et al., 2020; Afra et al., 2021; Wang et al., 2025).

6. Conclusion

Sex prediction in animals plays a critical role in a wide range of scientific and practical applications—from resolving forensic veterinary cases to developing conservation strategies for endangered species, and from evolutionary biology studies to population dynamics analyses. Traditional morphological and metric methods have served as fundamental tools for decades but are limited by subjectivity, population variation sensitivity, and restricted automation capacity.

As detailed in this chapter, the integration of advanced medical imaging techniques and machine learning algorithms with morphometric measurements has initiated a transformative shift in sex determination methodologies. This integration enables precise, quantitative analysis of bones and other anatomical structures, yielding objective and highly accurate results free from human error. Consequently, it enhances the efficiency and reliability of sex prediction processes.

Machine learning algorithms contribute significantly by recognizing complex and non-linear patterns in morphometric datasets. Powerful classifiers such as Support Vector Machines, Random Forests, and Artificial Neural Networks can predict sex with high accuracy from diverse bone measurements. Furthermore, deep learning approaches can automatically extract features directly from radiographic images or 3D models, eliminating the need for manual measurements and enabling fully autonomous sex determination. This automation and increased accuracy facilitate rapid, precise decisions in forensic cases and improve efficiency and analytical depth in large-scale population studies.

In conclusion, integrating morphometric measurements with machine learning algorithms offers a more objective, faster, and highly accurate approach to sex prediction compared to traditional methods. Future innovations—including multi-algorithm approaches, automated data collection systems, and the integration of genetic data with morphometric analysis—are expected to further enhance the accuracy and applicability of predictive models. This comprehensive approach not only deepens scientific understanding but also provides invaluable support for global efforts in animal health, welfare, and conservation.

REFERENCES

- Adel, R., Ahmed, H. M., Hassan, O. A., & Abdelgawad, E. A. (2019). Assessment of Craniometric Sexual Dimorphism Using Multidetector Computed Tomographic Imaging in a Sample of Egyptian Population. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 40(1), 19-26.
- Afra, K., Algee-Hewitt, B. F. B., & Hamilton, M. D. (2021). Understanding the Relationship between Genetic Markers and Skeletal Remains: Implications for Forensic Anthropology and Phenotype-Genotype Studies. *Human Biology*, 93(2), 83–104.
- Appleby, R. B., & Basran, P. S. (2022). Artificial intelligence in veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(8), 819-824.
- Bishop, C. M., & Nasrabadi, N. M. (2006). *Pattern recognition and machine learning* (Vol. 4, No. 4, p. 738). New York: Springer.
- Bouchemla, F., Akchurin, S. V., Akchurina, I. V., Dyulger, G. P., Latynina, E. S., & Grecheneva, A. V. (2023). Artificial intelligence feasibility in veterinary medicine: A systematic review. *Veterinary World*, 16(10), 2143.
- Boz, İ., Altundağ, Y., Szara, T., Hadziomerovic, N., Ince, N. G., Pazvant, G., Kahvecioğlu, O., Özkan, E., Manuta, N., & Gundemir, O. (2023). Geometric morphometry in veterinary anatomy. *Veterinaria*, 72(1), 15-27.
- Burti, S., Banzato, T., Coghlan, S., Wodziniski, M., Bendazzoli, M., & Zotti, A. (2024). Artificial intelligence in veterinary diagnostic imaging: Perspectives and limitations. *Research in Veterinary Science*, 105317.
- Byrd, J. H., Norris, P., & Bradley-Siemens, N. (2020). *Veterinary forensic medicine and forensic sciences*. United States: CRC Press.
- Choudhary, O. P., Infant, S. S., As, V., Chopra, H., & Manuta, N. (2024). Exploring the potential and limitations of artificial intelligence in animal anatomy. *Annals of Anatomy*, 258, 152366.
- Cihan, P., Gökçe, E., & Kalıpsız, O. (2017). A review of machine learning applications in veterinary field. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(4), 673-680.

- Clutton-Brock, T., & Sheldon, B. C. (2010). Individuals and populations: the role of long-term, individual-based studies of animals in ecology and evolutionary biology. *Trends in Ecology & Evolution*, 25(10), 562-573.
- Cooper, J. E., & Cooper, M. E. (2008). *Introduction to veterinary and comparative forensic medicine*. John Wiley & Sons.
- Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine Learning*, 20, 273-297.
- Cover, T. M., & Hart, P. E. (1967). Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory*, 13, 21-27.
- Çakmakçı, C., Turan, M., Çakmakçı, Y., Assis Ferraz, P., Akay, M., Bülbüller, F., ... Demirel A. F. (2023). *Morphological Phenotyping for Cattle Breed Identification from UAVs Images Using Deep Convolutional Neural Networks (DCNNs)* . 6. International Food, Agriculture and Veterinary Sciences Congress (pp.196-197). Ganca, Azerbaijan.
- Çelikyürek, H., & Karakuş, K. (2017). Hayvansal üretimde biyometrik kimliklendirme ve kayıt. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(2), 211-218.
- Çelikyürek, H., Karakuş, K., Dellal, G., & Aygün, T. (2018). Ekolojik hayvancılıkta biyometrik kimliklendirmenin kullanılabilirliği. *Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi*, 1(1), 36-44.
- Dai, Y., Zheng, J., Yang, Y., Kuai, D., & Yang, X. (2013). Volume-rendering-based interactive 3D measurement for quantitative analysis of 3D medical images. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013(1), 804573.
- DiMaio, V. J., & Molina, D. K. (2021). *DiMaio's forensic pathology*. CRC Press.
- Du Jardin, P., Ponsaillé, J., Alunni-Perret, V., & Quatrehomme, G. (2009). A comparison between neural network and other metric methods to determine sex from the upper femur in a modern French population. *Forensic Science International*, 192(1-3), 127-e1.
- Dunn, R. R., Spiros, M. C., Kamnikar, K. R., Plemons, A. M., & Hefner, J. T. (2020). Ancestry estimation in forensic anthropology: A review. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*, 2(4), e1369.
- Franco, A., Cornacchia, A. P., Moreira, D., Miamoto, P., Bueno, J., Murray, J., Heng, D., Mânica, S., Porto, L., & Abade, A. (2024). Radiographic

- morphology of canines tested for sexual dimorphism via convolutional-neural-network-based artificial intelligence. *Morphologie*, 108(362), 100772.
- Giovannini, E., Bianchini, S., Roccaro, M., Pelletti, G., Grandis, A., Peli, A., Lenzi, J., Pelotti, S., & Fais, P. (2025). Morphometric analysis of dog bite marks. An experimental study. *Forensic Science International*, 368, 112392.
- Goodfellow, I., Bengio, Y., & Courville, A. (2016). *Deep learning*. MIT Press.
- Guyomarc'h, P., Dutailly, B., Charton, J., Santos, F., Desbarats, P., & Coqueugniot, H. (2014). Anthropological facial approximation in three dimensions (AFA 3D): Computer-assisted estimation of the facial morphology using geometric morphometrics. *Journal of Forensic Sciences*, 59(6), 1502-1516.
- Hooper, S. E., Hecker, K. G., & Artemiou, E. (2023). Using machine learning in veterinary medical education: an introduction for veterinary medicine educators. *Veterinary Sciences*, 10(9), 537.
- İpek, E. (2023). *Fossa Cranii Posterior'dan makine öğrenmesi algoritmaları ile cinsiyet tahmini* (Yüksek Lisans Tezi). Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye.
- Jiang, Y., & Zhou, Z. H. (2004). Editing training data for kNN classifiers with neural network ensemble. *Lecture Notes in Computer Science*, 3173, 356-361.
- Karakoyun, M., & Hacıbeyoğlu, M. (2014). Biyomedikal veri kümeleri ile makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması. *DEÜ Mühendislik Fakültesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 16(48), 30-41.
- Kemkes-Grottenthaler, A. (2001). The reliability of forensic osteology - a case in point case study. *Forensic Science International*, 117(1-2), 65-72..
- Knecht, S., Nogueira, L., Servant, M., Santos, F., Alunni, V., Bernardi, C., & Quatrehomme, G. (2021). Sex estimation from the greater sciatic notch: a comparison of classical statistical models and machine learning algorithms. *International Journal of Legal Medicine*, 135(6), 2603-2613.

- Kranioti, E. F., Iscan, M. Y., & Michalodimitrakakis, M. (2008). Craniometric analysis of the modern Cretan population. *Forensic Science International*, 180 (2-3), 110-e1.
- Krems, R. V. (2019). Bayesian machine learning for quantum molecular dynamics. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(25), 13392-13410.
- Lachenbruch, P. A., & Goldstein, M. (1979). Discriminant analysis perspectives in biometry. *Biometrics*, 35(1), 69-85.
- Lazarus, M. D., Truong, M., Douglas, P., & Selwyn, N. (2024). Artificial intelligence and clinical anatomical education: Promises and perils. *Anatomical Sciences Education*, 17(2), 249–262.
- LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436-444.
- Li, Z., Zhang, T., Cuan, K., Fang, C., Zhao, H., Guan, C., Yang, Q., & Qu, H. (2022). Sex detection of chicks based on audio technology and deep learning methods. *Animals*, 12(22), 3106.
- Mahfouz, M., Badawi, A., Merkl, B., Fatah, E. E., Pritchard, E., Kesler, K., Moore, M., Jantz, R., & Jantz, L. (2007). Patella sex determination by 3D statistical shape models and nonlinear classifiers. *Forensic Science International*, 173 (2-3), 161-170.
- Mills, L. S. (2013). *Conservation of wildlife populations: demography, genetics, and management*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons.
- Pal, M. (2005). Random forest classifier for remote sensing classification. *International Journal of Remote Sensing*, 26(1), 217-222.
- Pereira, A. I., Franco-Gonçalo, P., Leite, P., Ribeiro, A., Alves-Pimenta, M. S., Colaço, B., Loureiro, C., Gonçalves, L., Filipe, V., & Ginja, M. (2023). Artificial intelligence in veterinary imaging: An overview. *Veterinary Sciences*, 10(5), 320.
- Rennie, J. (2003). An introduction to naive Bayes classification. *Machine Learning Research*.
- Rosing, F. W., Grawb, M., Marre, B., RitzTimmed, S., Rothschilde, M. A., Rotzscher, K., Schmeling, A., Schroder, I., & Geserick, G. (2007). Recommendations for the forensic diagnosis of sex and age from skeletons. *HOMO*, 58(1), 75-89.

- Sagi, O., & Rokach, L. (2018). Ensemble learning: A survey. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, 8(4), e1249.
- Samuel, A. (1959). Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM Journal of Research and Development*, 3(3), 210-229.
- Serpell, J. (2016). *The domestic dog: its evolution, behavior and interactions with people*. UK: Cambridge University Press.
- Spampinato, C., Palazzo, S., Giordano, D., Aldinucci, M., & Leonardi, R. (2017). Deep learning for automated skeletal bone age assessment in X-ray images. *Medical Image Analysis*, 36, 41-51.
- Steyn, M., Pretorius, E., & Hutten, L. (2004). Geometric morphometric analysis of the greater sciatic notch in South Africans. *Homo*, 54(3), 197-206.
- Tektaş, N. (2014). Classification performance comparison of discriminant analysis and logistic regression analysis. *Turkish Studies International Periodical For The Languages, Literature and History of Turkish or Turkic*, 9(2), 1517-1527.
- Wang, M., Chen, H., Luo, L., Huang, Y., Duan, S., Yuan, H., Tang, R., Liu, C., & He, G. (2025). Forensic investigative genetic genealogy: expanding pedigree tracing and genetic inquiry in the genomic era. *Journal of Genetics and Genomics*, 52(4), 460-472.
- White, T. D., & Folkens, P. A. (2005). *The human bone manual*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- Xiao, S., Dhand, N. K., Wang, Z., Hu, K., Thomson, P. C., House, J. K., & Khatkar, M. S. (2025). Review of applications of deep learning in veterinary diagnostics and animal health. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1511522.
- Yerli, Y., Özkoçak, V., & Koç, F. (2021). Adli antropolojide kimliklendirme çalışmalarında yeni yaklaşımlar. *Journal of Social, Humanities and Administrative Sciences*, 7(39), 846-856.
- Yılmaz, O. (2018). *Three-dimensional investigation by computed tomography of the forelimb skeleton in Van cats*. Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Faculty of Veterinary, Department of Anatomy, Van, Turkey.

- Yılmaz, O., & Demircioğlu, İ. (2021a). Computed tomography-based morphometric analysis of the hip bones (Ossa coxae) in Turkish Van Cats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 27(1), 7-14.
- Yılmaz, O., & Demircioğlu, İ. (2021b). Examination of the morphometric features and three-dimensional modelling of the skull in Van cats by using computed tomographic images. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 68(3), 213-222.
- Yılmaz, O., & Demircioğlu, İ. (2021c). Morphometric analysis and three-dimensional computed tomography reconstruction of the long bones of femoral and crural regions in Van cats. *Folia Morphologica*, 80(1), 186–195.

BÖLÜM III

TİMOKİNONUN KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Öğr. Ü. Ayşe USTA^{1*}

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18083955>

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Van, TÜRKİYE.
ayseusta@yyu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5522-3469 (*Corresponding Author).

GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilerin çeşitli kısımlarındaki etkin maddeler, çağdaş ilaç üretiminin olmadığı dönemlerde ayrıştırılmadan tamamen kullanılırdı. Günümüzde bitki kaynaklı ürünlerin kullanımı, her maddenin özelliklerinin bilinmesi ve saflaştırılması yoluyla ilaç, kozmetik ve gıda sektöründe kullanılmaktadır. Bitki kaynaklı ürünlerin etken maddesi olan ürünlere talep artmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), dünya çapında tıbbi amaçlarla kullanılan 20.000'den fazla bitki türünün olduğunu belirtmektedir (Wagner ve Fransworth, 1990). Bitkisel ürünlere yönelik talebin artması, bu kaynaklardaki biyoaktif moleküllerin terapötik etkilerinin daha ayrıntılı incelenmesini önemli hale getirmiştir. Bu çalışmanın temel amacı, tıbbi bitkiler arasında yer alan çörek otunun ana aktif bileşeni timokinonun antioksidan, anti-inflamatuvar, antialerjik, immünolojik, antikanser, antimikrobiyal, antidiyabetik, antihepatotoksik, nöroprotektif, gastrointestinal etkileri ve DNA hasarı önleyici potansiyeli dahil olmak üzere geniş spektrumlu biyolojik aktivitelerine odaklanan bilimsel literatürü sistematik olarak inceleyerek, metabolik parametreler üzerindeki iyileştirici etkilerini bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirmektir.

1. Timokinon: *Nigella Sativa*'nın Biyoaktif Komponenti

Çörek otu olarak adlandırılan *Nigella sativa* (NS) Akdeniz havzası başta olmak üzere dünyanın pek çok bölgesinde yetişen otsu bir bitkidir (Baytop, 1984). Çörek out tohumunun kimyasal yapısı, hasat zamanı, türü ve büyüdüğü iklime bağlı olarak farklılık gösterir. Proteinler (%16-20), sabit yağ (%32-40), uçucu yağ (%0.4-2.5), saponinler, alkaloidler, tanenler, lifler (%5.5), askorbik asit (C), folik asit (B9), niasin (PP), tiamin (B1), pridoksin (B6), mineraller (Fe, Ca, Na, Cu, Zn, P, K), (%1.79-3.44), karbonhidratlar (%33.9) ve %6 su bulunur. Karvakrol, nigellon, trans anetol, d-limonen, p-cymene, pinen (alfa, beta) uçucu yağı içerir. Uçucu yağın majör bileşenleri arasında timokinon, dithymoquinone, thymohydroquinone ve thymol yer almaktadır (Nickavar ve ark., 2003; Hajhashemi ve ark., 2004).

2. Timokinonun kimyasal yapısı

Nigella sativa tohumlarının başlıca biyoaktif bileşeni olan timokinon, ilk kez 1959 yılında izole edilip tanımlanmıştır (Al-Ghamdi, 2001). 164,2 g/mol

molekül ağırlığındaki 2-metil-5-izopropil-1,4-benzokinon ($C_{10}H_{12}O_2$), uçucu bir monoterpen kinondur (Demirci ve ark., 2008).

Çörek otu uçucu yağı, HPLC ile analiz edilmiş ve timokinon, ditimokinon, timohidrokinon ve timol olmak üzere temel bileşenleri içerdiği saptanmıştır (Ghosheh ve ark., 1999; Randhawa ve Al-Ghamdi, 2011). Yapılan kromatografik analizler, çörek otu uçucu yağında tanımlanan bileşikler arasında timokinonun %30–48 oranıyla en yüksek miktarda bulunduğunu göstermiştir ve NS'da farmakolojik olarak en etkili bileşiktir (Hosseinzadeh ve Parvardeh, 2004; Shuid ve ark., 2012).

3. Timokinonun Metabolizması

Uçucu yağların çoğu terpen ve terpenoidlerden oluşur. Timokinon molekülü de çok fazla araştırmaya konu olmuş bir monoterpendir. Monoterpenlerin enerji metabolizmasını hücre düzeyinde etkiledikleri gösterilmiştir (Demirci ve ark., 2008; Karaman ve ark., 2023).

Lipofilik bir molekül olduğu için hızlı emilir, hücre membranlarından kolay geçer (Kurowska ve ark., 2023). Timokinon karaciğerde NADPH-bağımlı redüktazlar aracılığıyla dihidro-timokinona dönüştürülür; ardından glukuronidasyon ve/veya sülfatlama yollarıyla metabolize edilerek safra ve idrar yoluyla atılır. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin önemli kısmı bu dönüşümlere bağlıdır. TQ'nin, karaciğerde ayrıca CYP enzimleri (özellikle CYP3A4) ile etkileşime girdiği ve bu enzimleri inhibe edebildiği bildirilmektedir. (Ahmad ve ark., 2015).

4. Timokinonun Klinik Kullanımı ve Farmakolojik Özellikleri

Bitkiler, izoflavonlar, ellagik asit, fitatlar, indoller, flavonoidler, terpenler, fenolik asit, kumarinler, polifenoller, likopenler, glissirizin, izotiyosiyanatlar, karotenoidler, sülfidler ve fitokimyasallar aracılığıyla besinlerde yer alarak kanser, kardiyovasküler sorunlar, hipertansiyon, hormonal bozukluklar ve diyabet gibi sorunları önlemede önemli rol oynarlar

Bitkisel kaynaklı besinlerde doğal olarak bulunan karotenoidler, izoflavonlar, glisirizin, sülfidler, fenolik asitler, fitatlar, flavonoidler, terpenler, kumarinler, indoller, polifenoller, izotiyosiyanatlar, ellagik asit ve diğer fitokimyasallar; diyabet, kanser, kalp ve damar hastalıkları, yüksek tansiyon, hormonal problemler gibi çeşitli kronik hastalıkların gelişiminin önlenmesinde önemli biyolojik etkilere sahiptir (Dündar, 2001). Timokinon da geniş biyolojik

aktivite yelpazesi sayesinde klinik araştırmalarda önemli bir potansiyel sergilemektedir.

Timokinon, pek çok kanser türünde hücre çoğalmasını durduran bir etkiye sahiptir, örneğin göğüs, yumutalık (Shoieb ve ark., 2003), kemik (Roepke ve ark., 2007), prostat (Kaseb ve ark., 2007), kalın bağırsak (Gali-Muhtasib ve ark., 2004a). Ek olarak, çeşitli çalışmalar, etkileri hakkında daha fazla kanıt sunmaktadır. Bu çalışmalar, antihistaminik (Ali ve Blunden, 2003; Ragheb ve ark., 2009), antioksidan (Attia ve ark., 2010), antidiyabetik (Fararh ve ark., 2005; Al-Enazi, 2007; Kanter, 2009a, 2009b), gastroprotektif (El-Abhar ve ark., 2003; Kanter ve ark., 2005), immunsistemi güçlendirici (El-Mahmoudy ve ark., 2002; Salem, 2005), antiinflamatuvar (El-Dakhakhny ve ark., 2002; El Gazzar ve ark., 2007) ve hepatoprotektif (Mansour, 2000; Alsaif, 2007) olarak klinik araştırmalarda değerlendirilmektedir. Aşağıda timokinonun temel farmakolojik etkileri özetlenmektedir.

4.1. Antioksidan Etkisi

Serbest radikaller, özellikle kanser ve kalp hastalıkları gibi çok sayıda hastalığa neden olan oksitleyici hasarlar nedeniyle biyolojik sistemleri tahrip eder. Elektriksel yük taşıyan serbest radikaller, hücre zarını aşarak vücutta bulunan proteinler, nükleik asitler ve enzimlerle etkileşime girer ve hücreyi parçalar (Salem, 2005). Süperoksit ve serbest radikallerin yakalanmasında kullanılan timokinon glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz ile katalaz gibi antioksidan enzimlerin etkinliğini korur (Woo ve ark., 2012). TQ'nin oksidatif stresi, ROS ve lipid peroksidasyonu azalttığını gösteren birçok hayvan ve hücre çalışması vardır (Usta ve ark, 2018b; Çelebi ve ark 2023; Aslani ve ark, 2024).

TQ, iskemik ratlarda artan MDA seviyelerinde azalma ve normal seviyedeki SOD, katalaz ve GSH aktivitelerinde artış gösterdi. TQ'nın koruyucu etkilerini sağlayan metabolit içeriği, oksidatif strese karşı dayanıklılığı artırır. Non-enzimatik lipidlerin peroksidasyonunu önler (Al-Majed ve ark., 2006).

TQ, rat iskelet kasında periferik iskemi-reperfüzyon kaynaklı oksidatif stresi belirgin ölçüde azaltmakta ve iskemik doku hasarına karşı belirgin bir koruyucu etki göstermektedir (Hosseinzadeh ve ark., 2012). TQ, serum/glukoz

yoksunluğu sitotoksitesine karşı PC12 hücrelerini antioksidan mekanizmalar yoluyla korumuştur (Mousavi ve ark., 2010).

TQ, diyabet, artrit ve astım gibi bağışıklık sistemi ile ilişkili hastalıklarda serbest radikal süpürücü özelliği, antioksidan enzimlerin modülasyonu, STAT3 ve NF- κ B gibi temel transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ile proinflamatuvar sitokinler ve diğer büyüme mediyatörleri üzerindeki etkileri aracılığıyla belirgin antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteler sergilemektedir (Woo ve ark., 2012).

Özetleyecek olursak; TQ,
Serbest radikalleri doğrudan temizleme,
Glutasyon-S-transferaz, Katalaz ve glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırma,
Lipid peroksidasyonunu azaltma,
ROS üretimini baskılama
gibi mekanizmalarla güçlü antioksidan özellik gösterir.

4.2. Antialerjik Etkisi

TQ, mast hücrelerinden sitokin salınımını ve degranülasyonu azaltarak alerjik yanıtı baskılar. TQ'un antialerjik etkileri, araşidonik asit metabolizmasında lipo-oksijenaz yolunun inhibisyonu ile histamin ve serotonin reseptörlerinin blokajına dayanmaktadır. TQ, alerjik astma ve IgE-bağımlı mast hücre modellerinde Th2 sitokinlerini ve degranülasyonu azaltır (El Gazzar ve ark., 2006).

Nigella sativa tohumlarının antialerjik etkilerinin, antihistaminik özellikleriyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Histidin, piridoksal fosfat eşliğinde histidin dekarboksilaz tarafından katalize edilerek histamine dönüştürülmekte; organizmada histamin düzeylerinin aşırı artışı ise alerjik reaksiyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Yanaroğlu, 2011).

Timokinonun, ince bağırsak ve trakeal düz kaslardaki histamin ve serotonin kaynaklı tepkileri tamamen ortadan kaldırdığı deneysel hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Araşidonik asit metabolizmasında lipo-oksijenaz ürünlerinin inhibisyonu ve histamin ve serotonin reseptörlerinin non-selektif blokajı, bu farmakolojik etkinin kısmen nedeni olabilir (Ali ve Blunden, 2003; Al-Majed ve ark., 2001; Kanter ve ark., 2003a; Salem, 2005; Ragheb ve ark., 2009).

4.3. Antiinflamatuvar Etkisi

İnflamasyon, lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) enzimleri tarafından kontrol edilir. Bunlardan lipooksijenaz yoluyla lökotrienler üretilirken COX yoluyla prostaglandinler üretilir, bu da inflamasyon ve alerjiyi teşvik eder (Güllü ve Avcı, 2013). TQ, kalp, akciğer, sinir sistemi gibi birçok modelde pro-inflamatuvar sitokinleri baskılar ve inflamasyonu azaltır. Timokinon, inflamatuvar süreçlerin iki ana enzimatik bileşeni olan COX ve 5-LOX enzimlerinin aktivitesini baskılar (Kohandel ve ark., 2021).

Kemik rezorpsiyonunun başlaması ve osteopozun ortaya çıkması, inflamasyon ve serbest radikaller tarafından gösterilmiştir. TQ'un antiinflamatuvar aktivitesi, kemik rezorpsiyonu tedavisinde oksidatif stresin ve inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. TQ ve NS ile İnterlökin 1 ve 6 gibi inflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kapa B tarafından inhibe edilmiştir böylece osteopozun önlenmesine katkı sağlar (Shuid ve ark., 2012).

TQ ve WAF1'in artışı, histon deasetilaz (HDAC) faaliyetlerini engeller ve histon hiperasetilasyonunu teşvik eder. Bu sonuçlar, HDAC inhibitörlerinin kanserle bağlantılı inflamatuvar süreçlerinin düzeltilmesinde etkili olabileceğini göstermektedir. TQ'nun pankreas kanser hücrelerinde, NFKB'nin inhibisyonuna paralel olarak antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bulundu. TQ'nin proinflamatuvar yolağın yeni bir inhibitörü olduğu ve proapoptotik durumu başlatmak için antiinflamatuvarla birlikte çalıştığı düşünülüyor (Chehl ve ark., 2009). TQ, sitozolden çekirdeğe NFKB transferini azaltır. Bu hücrelerde TNF- α aracılı NFKB aktivasyonunu engeller. TQ, PDA hücrelerinde Cox-2, TNF- α , MCP-1 ve interlökin (IL)-1 β sentezini azaltır. Hatta TQ ile sitokin ekspresyonu tamamen ortadan kaldırılır. TQ, apoptozisi teşvik eder ve pankreatik kanser hücrelerinin çoğalmasını önler (Chehl ve ark., 2009).

5-lipooksijenaz ile siklooksijenaz yolağının inhibisyonu, timokinonun analjezik etkisini oluşturur (Mutabagani ve ElMahdy, 1997; Swamy ve Tan, 2000; Salama, 2010).

Timokinon, akciğer dokusunda Th2 kaynaklı sitokinlerin inhibisyonunu artırarak alerjik havayolu inflamasyonunu ve eozinofil infiltrasyonunu azaltabilir. Bu, TQ'un antiinflamatuvar olası bir işlevi olduğunu göstermektedir (El Gazzar ve ark., 2006).

Özetleyecek olursak; TQ,
 NF-κB aktivasyonunu inhibe eder,
 TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltır,
 STAT3, MAPK ve Akt sinyal yollarını düzenler,

Histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayarak epigenetik düzeyde inflamasyonu kontrol eder. Bu özellikleri sayesinde kanser, artrit, astım ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili inflamasyon süreçlerinde terapötik potansiyel sunmaktadır.

4.4. İmmünomodülatör Etkisi

TQ, hem hücrel hem humoral bağışıklık yanıtını modüle edebildiği; Th1/Th2 dengesini etkileyebildiği gösterilen çalışmalara sahiptir (Majdalawieh ve Fayyad, 2015). İn vitro çalışmalar, timokinonun yılan ve akrep zehirlerinin hemolitik etkilerini azaltırken, eritrositleri H₂O₂'den kaynaklanan artmış ozmotik kırılganlığa, protein denatürasyonuna ve lipid peroksidasyonuna karşı koruduğunu göstermiştir. Ayrıca, timokinonun laringosit hücrelerini kortisol ve lipopolisakkarit nedeniyle meydana gelen apoptosisten koruduğunu göstermiştir (Salem, 2005).

TQ takviyesinin bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Timokinon, IL13, IL5 ve IL4'ü inhibe ederek pestisit toksisitesinde iyileşme sağlar. (Mohany ve ark., 2012).

Çörek otu tohum ekstraktı, bağışıklık sistemindeki CD8, CD4 ve CD3 yüzey antijenlerini artırırken, aynı zamanda bağışıklık sistemindeki hücrelerin sayısını da artırmıştır (Medenica ve ark., 1993).

Timokinon hem humoral hem de hücrel bağışıklık yanıtlarını modüle eder. Th1/Th2 dengesini düzenlediği, lenfosit proliferasyonunu artırdığı ve antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını geliştirdiği bildirilmektedir. Özellikle IL-13, IL-5 ve IL-4 gibi Th2 kaynaklı sitokinlerin baskılanması alerjik ve otoimmün tablolarda önem taşır (Mohany ve ark., 2012).

4.5. Antikanserojenik Etkisi

Hücrel proliferasyon, farklılaşma ve hücre döngüsünü yöneten genlerde meydana gelen değişiklikler kansere neden olur. Kanser, hücrelerin sürekli ve kontrolsüz olarak çoğalmasını ifade eder (Güllü ve Avcı, 2013). TQ gibi aktif bileşenler çeşitli kanser türlerine karşı savaşı (Khan ve ark., 2011).

MCF-7 gibi çeşitli kanser hücrelerinde in vivo ve in vitro çalışmalarda proapoptotik ve antiproliferatif etkiler gösterilmiştir (Shad ve ark 2021).

Akciğer, pankreas, prostat ve kolon kanserli ratlarda TQ, antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle kemoterapi yan etkilerine karşı koruyucudur. Bu, Timokinonun antikanser etkisini göstermektedir (Woo ve ark., 2012).

TQ, kanser hücrelerini öldürmek için çeşitli moleküler yollar kullanır. Bu yollar aşağıda gösterilmektedir.

1. TQ, kaspaz ve Bax gibi apoptotik genlerin ekspresyonunu artırır antiapoptotik Bcl-2 geninin ekspresyonunu azaltır. Bu mekanizma, tümör dokularında apoptotik hücre ölümünün indüklenmesine katkıda bulunmaktadır.

2. TQ, Akt aktivasyonunu baskılayarak serin/treonin kinaz B (Akt) proteinindeki defosforilasyon sürecini artırır. Bu, kanser hücrelerinin yaşamasını engeller.

3. TQ, sitokin üretimini modüle ederek NF-B sinyal yolunu inhibe eder. Bu süreç, onkogenik gen ekspresyonunun düzenlenmesine yardımcı olur.

4. TQ, hücrel antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirerek kanser gelişimini önler.

5. Kanser tedavisinde iyonize radyasyonun neden olduğu hücrel hasarı önlemek için TQ, normal hücreleri korur.

6. TQ, sitokrom P450 enzimlerinin zarar görmemesini sağlar (Khan ve ark., 2011).

TQ, kanser hücrelerinde sitotoksik ve antitümöral etkiler gösterir. Bunlar, hızlı çoğalmayı önler, hücre siklusunu durdurur, tümörleri baskılar, kaspaz aktivasyonu olarak da bilinen apoptozisi başlatır ve SOR üretimini artırır. Akt, serin treonin protein kinaz B'yi aktive eder. Kemoterapinin etkisini artırır ve yan etkilerini önler. Antimetaztaz ile diğer dokulara yayılmasını engeller ve antianjiyojenezi (damar genişlemesini sağlar) sağlar. TQ, STAT3, p73, PPAR- γ , MAPK, p53 ve PTEN gibi çok sayıda moleküler hedefi modüle ederek güçlü bir antikanser aktiviteye sahiptir. Ayrıca, TQ'nun p53 aracılı sinyal yollarında apoptozu başlattığı gösterilmiştir (Woo ve ark., 2012). TQ ile ilişkili apoptotik yanıtın ortaya çıkmasında STAT3, PTEN ve p53'ün kritik düzenleyici bileşenler olduğu belirlenmiştir. STAT3, hücrelerin çoğalma, apoptozis, anjiyojenez, metastaz ve bağışıklık tepkilerini etkileyen transkripsiyon faktörlerini kontrol eder (Johnston and Grandis, 2011).

Timokinon, yapılan araştırmalara göre birçok kanser türünde hücre çoğalmasını durdurabilir. TQ, hücrelerin proliferasyonunu engelleyen çok sayıda kanser türünde etkilidir. Bunlar arasında fibrosarkoma, akciğer karsinomu ve prostat kanseri (Kaseb ve ark., 2007), neoplastik keratinositler (Gali-Muhtasib ve ark., 2004b), kolorektal kanser (Gali-Muhtasib ve ark., 2004a), göğüs ve yumurtalık adenokarsinomu (Shoieb ve ark., 2003), insan osteosarkomu (Roepke ve ark., 2007), vardır.

TQ konsantrasyonlarının artması, melanoma, kolon karaciğer ve akciğer kökenli tümör hücrelerinde DNA hasarına ve Akt fosforilasyonunun önemli ölçüde inhibisyonuna neden olmuştur. Hücre proliferasyonunun engellenmesi, mitokondriyal sinyalizasyonun aktive olduğu proapoptotik yoldan kaynaklanmaktadır. Ek olarak, TQ'un toksik olmayan seviyelerinin kanser hücrelerinin invazyon ve yayılmasını kısıtladığını gösteren araştırmalar yapılmıştır. Kaspaz-3'ün aktivasyonu, tümör büyüme inhibisyonu ile bağlantılıdır (Attoub ve ark., 2012).

Özetleyecek olursak; TQ,

Apoptozu artırır: Bax ve kaspazların aktivasyonunu artırırken Bcl-2 gibi antiapoptotik proteinleri azaltır.

Hücresel proliferasyonu baskılar: Akt, MAPK ve PI3K/Akt/mTOR yollarını düzenler (Yüksek, 2021).

NF- κ B ve STAT3 gibi onkogenik yolları inhibe eder.

Antioksidan savunma sistemini güçlendirir.

Metastaz ve anjiyogenezi azaltır.

4.6. Antidiyabetik Etkisi

Diyabetik hastalara uzun vadeli komplikasyonları önlemek için vitamin tedavisi ve antioksidan gıdaların tüketilmesi önerilir. Çörek otu uçucu yağının ana biyoaktif bileşeni olan timokinon, diyabetik etkileri bilinen bitkisel ilaçlardan biridir (Yanaroğlu, 2011). TQ/NS, hem insan hem de hayvan modellerinde (DIO, STZ vb.) glukoz kontrolünü, insülin duyarlılığını ve lipid profillerini düzeltebilir (Karandrea ve ark 2017; Dede ve ark 2025).

TQ tedavisi, STZ'li diyabetik ratlarda pankreatik beta-hücre yoğunluğunu koruyarak ve oksidatif stresi azaltarak diyabette koruyucu etki göstermiştir (Kanter ve ark., 2004; Kanter, 2009b; Abdelmeguid ve ark., 2010; Abdelmeguid ve ark., 2011). Nigella sativa yağının temel bileşeni TQ,

pankreatik hücrelerin büyümesi ve yenilenmesini hızlandırır. Bu, periferik glukoz kullanımının artması ve hepatik glukoz üretiminin azalması, insülin sekresyonunun artmasına bağlı olarak gerçekleşir. (Kanter ve diğerleri, 2003b).

TQ uygulanan diyabet farelerde insülin düzeyleri artmış ve HbA1c ve plazma glukoz seviyeleri önemli ölçüde düşmüştür. TQ, fruktoz-1,6-bisfosfataz, glukoz-6-fosfataz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve heksokinaz gibi karaciğer enzimlerinin aktivitesini artırır (Pari and Sankaranarayanan, 2009). Timokinon, hepatik glukoneogeneze bir azalma sağlayarak antidiyabetik etki göstermiştir (Fararh ve ark., 2005).

TQ, glikasyon aracılı mekanizmalara karşı diyabetin neden olduğu komplikasyonları azaltır (Khan ve ark., 2014). Hiperglisemi, diyabetin uzun süreli komplikasyonlarına neden olan bir patojeniktir. Bu işlem hem ROS üretimini artırır hem de antioksidan süpürücü enzimlerin glikasyonu yoluyla antioksidatif savunma mekanizmalarını zayıflatır. Oksidatif stres ile sonuçlanan glukoz otooksidasyonu, metabolik stres ve ileri derecede glikozilasyon son ürün oluşumu, hiperglisemi ile bağlantılı mekanizmalar arasında yer alır (Ha ve Kim, 1999) Nonenzimatik glikozilasyon reaksiyonları, heksozamin yolağı ve mitokondride elektron taşıma zinciri gibi çeşitli işlemler diyabetik koşullarda reaktif oksijen türlerini oluşturur. Diyabette glukoz toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres ile Pankreatik beta hücre fonksiyonu bozulur (Kajimoto ve Kaneto, 2004).

Diyabetik ratlara Dört haftalık TQ uygulamasının ardından kolesterol, trigliserid ve kan glukoz düzeylerinde önemli bir azalma ve serum insülin seviyelerinde önemli bir artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, lökositlerde mitokondriyal malat dehidrojenaz ve sitozolik aktivite artmıştır (Fararh ve ark., 2010).

Tip 1 diyabet modelinde streptozotosinin zararlı etkilerini azaltarak patojenik süreçleri hafiflettiği (TQ; 3 mg/kg) ve Tip 2 diyabette yükselmiş glukoz düzeylerini normalleştirdiği bildirilmiştir. TQ'nun sitoprotektif özellikleri ve serbest radikalleri süpürücü yeteneği bu terapötik etkiyi belirler (El- Mahmoudy ve ark., 2005a).

Diyabetik anne ratların yavruları kontrole kıyasla sonraki yaşamlarında yedi kat daha fazla sağlık sorunu yaşamışlar. Diyabetik annelere doğum öncesi besinsel TQ takviyesi, gebelik ve laktasyon süresince, yavrularda diyabete

bağlı komplikasyonları azalttı ve T hücre bağışıklık sistemini güçlendirdi (Badr ve ark., 2011; Badr ve ark., 2013).

Tip 1 ve Tip 2 diyabetlerde makrofaj inflamatuvar ürünleri artar ve TQ, bu inflamatuvar medyatör sitokin ve nitrik oksit seviyelerini normalleştirir (El-Mahmoudy ve ark., 2005a).

Tip 1 diyabetin STZ ile indüklenmesi sırasında, nitrik oksit (NO) hücre dejenerasyonunda önemli bir rol oynar. Serum ve pankreatik nitrit düzeyleri diyabetli insanlarda daha yüksektir. TQ uygulanan ratlarda ise serum ve pankreatik nitrit seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. TQ'nun yalnızca NFkB aktivasyonunu baskılamadığını, p38 mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) ve p44/42 sinyal yollarını da inhibe ettiğini gösteren bulgular vardır. Bu mekanizmaların, nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonu ve NO üretiminin transkripsiyonel düzeylerinin düzenlenmesine katkıda bulunduğu ve ayrıca NOS indükleyici uyaranların baskılanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar, timokinonun güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve NO inhibitör yolları üzerinden Tip 1 diyabet patogeneziine karşı koruyucu bir etki gösterdiğini desteklemektedir. Bu mekanizmalar, TQ'nun hipoglisemik potansiyelini göstermektedir (El-Mahmoudy ve ark., 2005b; Mathur ve ark., 2011).

Özetleyecek olursak; TQ,

β -hücre hasarını azaltır,

İnsülin sekresyonunu artırır,

HbA1c ve açlık glukoz düzeylerini düşürür,

Hepatik glukoneogenezi azaltır,

Glikoz metabolizmasında rol alan enzimlerin aktivitesini düzenler.

Ayrıca NO üretimini düzenleyerek Tip 1 diyabette nitrosatif stresin azaltılmasına katkı sağlar.

4.7. Antihepatotoksik Etkisi

TQ, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak karaciğer hasarını koruyabilir (Khader ve Eckl, 2014). N. sativa, hepatositlerde insülin salgılanmasını teşvik eder (Mathur ve ark., 2011). TQ, rat modellerinde kimyasal ajanların indüklediği hepatik hasara karşı belirgin sitoprotektif etki gösteren bir bileşik olarak tanımlanmıştır (Al-Shabanah ve ark., 1998; Daba ve Abdel-Rahman, 1998; Kanter ve ark., 2003b).

Asetaminofen ile karaciğer toksisitesi oluşturulan ratlarda timokinon uygulamasının, endojen antioksidan savunma sistemini belirgin düzeyde güçlendirdiği bildirilmiştir (Aycan ve ark., 2014).

Özetle; TQ'nun hepatositlerde antioksidan savunmayı güçlendirdiği, karbon tetraklorür, asetaminofen ve alkol gibi toksik ajanlara bağlı karaciğer hasarında koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu koruyucu etki lipid peroksidasyonunun azaltılması ve enzimatik antioksidan aktivitelerin yükseltilmesi ile ilişkilidir.

4.8. Gastrointestinal Etkileri

N. sativa tohumları, mide ve bağırsak sorunlarını tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. Asetil salisilik asit uygulanan ratlarda mide asiditesi ekstre ile %36 oranında azaldı (Ali ve Blunden, 2003; Akhtar ve ark., 1996). TQ, mide-bağırsak üzerinde koruyucu/antiinflamatuvar ve ülser/yaralanma modellerinde yararlı olduğunu göstermiştir (Alberts ve ark 2024). TQ, gastrik mukozal durumla ilişkili olarak gastroprotektif bir etkiye sahiptir (El-Abhar ve ark., 2003). Etanol ile ülser oluşturulan ratlarda mukozal histamin önemli ölçüde azalırken, N. sativa musin içeriği ve glutatyon seviyeleri önemli ölçüde artmıştır (El-Dakhakhny ve ark., 2000).

Özetle; Timokinon, ülser, gastrit ve mukozal hasar gibi gastrointestinal patolojilerde terapötik etki göstermektedir. Gastrik mukus üretimini artırdığı, histamin düzeylerini azalttığı ve gastrik mukozayı oksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir.

4.9. DNA Hasarına Karşı Koruyucu Etkisi

Çörek otu ve TQ'nin oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu etkilerini inceleyen araştırmalar yapılmıştır (Yılmaz ve ark., 2021). TQ, siklofosamid, ağır metal veya toksinlerin neden olduğu DNA hasarını azalttığını gösteren çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Gore ve ark 2016; Dede ve ark 2019; Usta ve ark 2024). NS ekstrelerinin (100, 50, 25 µg/mL) ile mononükleer lökositlerde uygulanmasının H₂O₂'den kaynaklanan endojen DNA hasarına karşı hücreleri koruduğunu ve DNA hasarını azalttığı gözlemlendi (Yüksek, 2011). Timokinon, hem endojen hem de eksojen kaynaklı oksidatif DNA hasarına karşı koruma sağlar. Ağır metaller, toksinler veya kemoterapötik ajanların neden olduğu DNA kırıklarını azalttığı birçok in vitro ve in vivo çalışmada ortaya konmuştur.

4.10. Antimikrobiyal Etkisi

TQ'nun bakterilere, mantarlara ve bazı viral ajanlara karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği klinik öncesi çalışmalarda gösterilmiştir. Bakteriyel hücre duvarı sentezini ve mikrobiyal enzim aktivitelerini etkilediği düşünülmektedir (Chatterjee ve ark., 2025).

4.11. Nöroprotektif Etkisi

TQ, beyin hücrelerini oksidatif stresten koruma yeteneğine sahiptir. Oksidatif stres, iskemik/oksidatif hasar ve bazı nörodejeneratif modellerde TQ sinir hücrelerini korur (Samarghandian ve diğerleri, 2018; Isaev ve ark, 2020; Farkhondeh ve ark, 2018).

TQ, serbest radikalleri ve oksidatif stresi azaltarak GPx, CAT ve SOD gibi antioksidan enzim aktivitelerini artırarak nöronlarda lipid peroksidasyonu ve DNA hasarını azaltır. Pro-inflamatuvar sitokin üretimini baskılar ve nöroprotektif proteinlerin ifadesini artırır (Cobourne-Duval ve ark., 2018). Parkinson hastalığı modelinde, TQ antioksidatif savunma genlerini aktive ederek dopaminerjik nöron dejenerasyonunu azaltır (Dong ve ark., 2021).

Timokinin, beyin dokusunu oksidatif hasara karşı korur, dopaminerjik nöron dejenerasyonunu azaltır ve nöroprotektif proteinlerin ekspresyonunu artırır. Ayrıca nöronal inflamasyonun baskılanması Parkinson, Alzheimer ve iskemik beyin hasarı gibi nörolojik durumlarda potansiyel fayda sağlamaktadır.

5. Sonuç

Özetle, çeşitli hastalıkların neden olduğu oksidatif stresi azaltmak ve hücre bütünlüğünü korumada TQ'nun güvenli olduğu ve klinik olarak kullanılmasının yararlı olabileceği belirtilmektedir. Klinik araştırmalar, TQ'nun diyabeti kontrol etmek ve önlemek için sentetik analogları üretme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Timokinin, geniş biyolojik aktivite yelpazesi sayesinde çok sayıda hastalık modelinde etkili olduğu gösterilen güçlü bir doğal bileşiktir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antidiyabetik ve nöroprotektif özellikleri, onu farmakolojik açıdan umut vadeden bir molekül haline getirmektedir.

Gelecekte yapılacak klinik çalışmaların artması, timokininin terapötik potansiyelinin daha net ortaya konmasına ve sentetik analoglarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM, AL Wafa RJ (2010). Effects of nigella sativa and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes*, 2(4):256–266.
- Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM, Al-Wafai RJ (2011). Effects of nigella sativa and thymoquinone on streptozotocin induced cellular damage in pancreatic islets of rats. *Asian J Cell Biol*, 6(1):1-21.
- Ahmad A, Khana RMA, Alkharfya KM, Raish M, Al-Jenoobib FI, Al-Mohizeab AM (2015). Effects of Thymoquinone on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glibenclamide in a Rat Model. *Natural Product Communications*, 10(8):1395-1398.
- Akhtar AH, Ahmad KD, Gilani SN, Nazir A (1996). Antiulcer effect of aqueous extracts of Nigella sativa and Pongamia pinnata in rats. *Fitoterapia*, 67(3):195–199.
- Alberts A, Moldoveanu ET, Niculescu AG, Grumezescu AM (2024). Nigella sativa: A Comprehensive Review of Its Therapeutic Potential, Pharmacological Properties, and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*, 25(24):13410; <https://doi.org/10.3390/ijms252413410>
- Al-Enazi MM (2007). Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pak J Biol Sci*, 10(18):3115-3119.
- Al-Ghamdi MS (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of Nigella sativa. *J Ethnopharmacol*, 76(1):45-48.
- Al-Ghamdi MS (2003). Protective effect of nigella sativa seeds against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Am J Chin Med*, 31(5):721-728.
- Ali BH, Blunden G (2003). Pharmacological and toxicological properties of nigella sativa. *Phytother Res*, 17(4):299-305.
- Al-Majed AA, Al-Omar FA, Nagi MN (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol*, 543(1-3):40–47.
- Al-Majed AA, Daba MH, Asiri YA, Al-Shabanah OA, Mostafa AA, El-Kashef HA (2001). Thymoquinone-induced relaxation of guinea-pig isolated trachea. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 110(5-6):333-345.

- Alsaif MA (2007). Effect of thymoquinone on ethanol-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *J Med Sci*, 7(7):1164-1170.
- Al-Shabanah OA, Badary OA, Nagi MN, Al-Gharably NM, Al-Rikabi AC, Al-Bekairi AM (1998). Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity. *J Exp Clin Cancer Res*, 17(2):193-198.
- Aslani MR, Saadat S, Boskabady MH (2024). Comprehensive and updated review on anti-oxidant effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone, in various disorders. *Iran J Basic Med Sci*, 27(8):923-951. doi: 10.22038/IJBMS.2024.75985.16453
- Attia A, Ragheb A, Sylwestrowicz T, Shoker A (2010). Attenuation of high cholesterolinduced oxidative stress in rabbit liver by thymoquinone. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22(7):826-834.
- Attoub S, Sperandio O, Raza H, Arafat K, Al-Salam S, Al Sultan MA, Al Safi M, Takahashi T, Adem A (2012). Thymoquinone as an anticancer agent: evidence from inhibition of cancer cells viability and invasion in vitro and tumor growth in vivo. *Fundam Clin Pharmacol*, 27(5):557-569.
- Aycan İÖ, Tüfek A, Tokgöz O, Evliyaoğlu O, Fırat U, Kavaka GÖ, Turgut H, Yüksel MU (2014). Thymoquinone treatment against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Int J Surg*, 12(3):213–218.
- Badr G, Alwasel S, Ebaid H, Mohany M, Alhazza I (2011). Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. *Cell Immunol*, 267(2):133-140.
- Badr G, Mahmoud MH, Farhat K, Waly H, Al-Abdin OZ and Rabah DM (2013). Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/Akt signaling, *Lipids. Health Dis*, 12(37):1-10.
- Baytop T (1984). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, No:3255, İstanbul, pp. 211.
- Çelebi M., Dede S., Usta A (2023). Effect of thymoquinone on endoplasmic reticulum (ER) stress in NRK-52e cells. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(4):1139-1146.

- Chatterjee G, Saha AK, Khurshid S, Saha A (2025). A Comprehensive Review of the Antioxidant, Antimicrobial, and Therapeutic Efficacies of Black Cumin (*Nigella sativa* L.) Seed Oil and Its Thymoquinone. *J Med Food*. 28(4):325-339.
- Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA (2009). Anti-inflammatory effects of the nigella sativa seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *Hepato-Pancreato-Biliary Association HPB (Oxford)*, 11(5):373–381.
- Cobourne-Duval MK, Taka E, Mendonca P, Soliman KFA (2018). Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NFκB pathway signaling targets in LPS/IFNγ-activated BV-2 microglia cells. *Neuroimmunol*, 320(1):87-97.
- Daba MH, Abdel-Rahman MS (1998). Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lets*, 95(1):23-29.
- Dede S., Usta A., Yüksek V (2025). Effects of thymoquinone on repair of liver DNA damage and molecular pathways in glucocorticoid-induced insulin resistance. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 11(12):11-17
- Dede S., Yur F., Taspinar M., Çetin S., Usta A., Yuksek V (2019). In vitro Evaluation of Thymoquinone and Lycopene Supplementation on Oxidative DNA Damage and Oxidant Status in High Glucose Conditions. *Latin American Journal of Pharmacy*, 38(1):209-212.
- Demirci F, Berber H, İşcan G (2008). Biyokatalizörler yardımıyla p-simen'den timokinon ve benzeri biyoaktif metabolitlerin üretimi, Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG), Proje No: 106T117, Eskişehir.
- Dong J, Zhang X, Wang S, Xu C, Gao M, Liu S, Li X, Cheng N, Han Y, Wang X, Han Y (2021). Thymoquinone Prevents Dopaminergic Neurodegeneration by Attenuating Oxidative Stress Via the Nrf2/ARE Pathway. *Front Pharmacol*, 11(1):615598.
- Dündar Y (2001). Fitokimyasallar ve sağlıklı yaşam. *Kocatepe Tıp Derg*, 2(1):131-138.
- El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC (2006). Antiinflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharm*, 6(7):1135-1142.

- El Gazzar MA, El Mezayen R, Nicolls MR, Dreskin SC (2007). Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF-kappaB nuclear transactivation. *Biochim Biophys Acta*, 1770(4):556–564.
- El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S (2003). Gastroprotective activity of nigella sativa oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *J Ethnopharmacol*, 84(2-3):251-258.
- El-Dakhakhny M, Barakat M, El-Halim MA, Aly SM (2000). Effects of nigella sativa oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *J Ethnopharmacol*, 72(1-2):299–304.
- El-Dakhakhny M, Madi NJ, Lambert N, Ammon HP (2002). Nigella sativa oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J Ethnopharmacol*, 81(2):161-164.
- El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El-Sayed MG, Minamoto N, Takewaki T (2002). Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *Int Immunopharmacol*, 2(11):1603–1611.
- El-Mahmoudy A, Shimizu Y, Shiina T, Matsuyama H, Nikami H, Takewaki T (2005a). Macrophage-derived cytokine and nitric oxide profiles in type I and type II diabetes mellitus: effect of thymoquinone. *Acta Diabetol*, 42(1):23–30.
- El-Mahmoudy A, Shimizu Y, Shiina T, Matsuyama H, El-Sayed M, Takewaki T (2005b). Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozotocin via nitric oxide inhibitory mechanism. *Int Immunopharmacol*, 5(1):195-207.
- Fararh KM, Ibrahim AK, Elsonosy YA (2010). Thymoquinone enhances the activities of enzymes related to energy metabolism in peripheral leukocytes of diabetic rats. *Res Vet Sci*, 88(3):400–404.
- Fararh KM, Shimizu Y, Shiina T, Nikami H, Ghanem MM, Takewaki T (2005). Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Res Vet Sci*, 79(3):219–223.

- Farkhondeh T, Samarghandian S, Shahri AMP, Samini F (2018). The Neuroprotective Effects of Thymoquinone: A Review. *Dose Response*, 16(2):1559325818761455.
- Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, Hartig R, Roessner A, Schneider-Stock R (2004a). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol*, 25(4):857-866.
- Gali-Muhtasib HU, Abou Kheir WG, Kheir LA, Darwiche N, Crooks PA (2004b). Molecular pathway for Thymoquinone-induced cell cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anticancer Drugs*, 15(4):389-399.
- Ghosheh OA, Houdi AA, Crooks PA (1999). High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (L. *Nigella sativa*). *J Pharm Biomed Anal*, 19(5):757-762.
- Gore PR, Prajapati CP, Mahajan UB, Goyal SN, Belemkar S, Ojha S, Patil CR (2016). Protective Effect of Thymoquinone against Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis through Inhibiting DNA Damage and Upregulation of Nrf2 Expression. *Int J Biol Sci*, 12(8):944-953.
- Güllü EB, Avcı G (2013). Timokinon: *Nigella sativa*'nın biyoaktif komponenti. *Kocatepe Vet J*, 6(1):51-61.
- Ha H, Kim KH (1999). Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C. *Diabetes Res Clin Pract*, 45(2-3):147-151.
- Hajhashemi V, Ghannadi A, Jafarabadi H (2004). Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug. *Phytother Res*, 18(3):195-199.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds in mice. *Phytomedicine*, 11(1):56-64.
- Hosseinzadeh H, Taiari S, Nassiri-Asl M (2012). Effect of thymoquinone, a constituent of *Nigella sativa* L., on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 385(5):503-508.
- Isaev NK, Chetverikov NS, Stelmashook EV, Genrikhs EE, Khaspekov LG, Illarioshkin SN (2020). Thymoquinone as a Potential Neuroprotector in

- Acute and Chronic Forms of Cerebral Pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 85(2):167-176.
- Johnston PA, Grandis JR (2011). STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges. *Mol Interventions*, 11(1):18–26.
- Kajimoto Y, Kaneto H (2004). Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. *Ann NY Acad Sci*, 1011(1):168–176.
- Karaman R.S., Dede S., Yüksek V. (2023). The treatment of thymoquinone increased expression levels of apoptotic and oxidative genes in the NRK-52E rat kidney epithelial cell line. *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress*, 15(1): 1113–1121.
- Kanter M (2008). Effects of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on sciatic nerves in experimental diabetic neuropathy. *Neurochem Res*, 33(1):87–96.
- Kanter M (2009a). Protective effects of thymoquinone on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Mol Histol*, 40(2):107–115.
- Kanter M (2009b). Protective effects of thymoquinone on β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tip Araştırmaları Derg*, 7(2):64-70.
- Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S (2004). Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 279(1):685-691.
- Kanter M, Demir H, Karakaya C, Özbek H (2005). Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol*, 11(42):6662-6666.
- Kanter M, Meral I, Yener Z, Özbek H, Demir H (2003a). Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tohoku J Exp Med*, 201(4):213- 219.
- Kanter M, Meral İ, Dede S, Gündüz H, Cemek M, Özbek H, Uygan İ (2003b). Effects of *Nigella sativa* L. and *urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄-treated rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 50(5):264-268.
- Karandrea S, Yin H, Liang X, Slitt AL, Heart EA (2017). Thymoquinone ameliorates diabetic phenotype in Diet-Induced Obesity mice via activation of SIRT-1-dependent pathways. *PLoS One*, 12(9):e0185374.

- Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, Dou QP, Reddy GP (2007). Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*, 67(16):7782-7788.
- Kaseb AO, Shama M, Sahin IH, Nooka A, Hassabo HM, Vauthey JN, Aloia T, Abbruzzese JL, Subbiah IM, Janku F, Curley S, Hassan MM (2013). Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 85(4):197-203.
- Khader M., Eckl PM (2014). Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran J Basic Med Sci*. 17(12):950–957
- Khan MA, Anwar S, Aljarbou AN, Al-Orainy M, Aldebasi YH, Islam S, Younus H (2014). Protective effect of thymoquinone on glucose or methylglyoxal-induced glycation of superoxide dismutase. *Int J Biol Macromol*, 65(1):16–20.
- Khan MA, Chen HC, Tania M, Zhang DZ (2011). Anticancer activities of nigella sativa (black cumin). *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 8(5):226-232.
- Kohandel Z, Farkhondeh T, Aschner M, Samarghandian S (2021). Anti-inflammatory effects of thymoquinone and its protective effects against several diseases. *Biomed Pharmacother*, 138(1):111492.
- Kurowska N, Madej M, Strzalka-Mrozik B (2023). Thymoquinone: A Promising Therapeutic Agent for the Treatment of Colorectal Cancer. *Curr Issues Mol Biol*, 46(1):121-139.
- Majdalawieh AF, Fayyad MW (2015). Immunomodulatory and anti-inflammatory action of Nigella sativa and thymoquinone: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol*, 28(1):295-304.
- Mansour MA (2000). Protective effects of thymoquinone and desferrioxamine against hepatotoxicity of carbon tetrachloride in mice. *Life Sci*, 66(26):2583-2591.
- Mansour MA, Ginawi OT, El-Hadiyah T, El-Khatib AS, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA (2001). Effects of volatile oil constituents of Nigella sativa on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 110(3-4):239-251.

- Mathur ML, Gaur J, Sharma R, Haldiya KR (2011). Antidiabetic properties of a spice plant nigella sativa. *Elmer Press J Endocrinol Metab*, 1(1):1-8.
- Medenica R, Mukerjee S, Huschart T, Koffskey J, Corbit W (1993). Nigella sativa plant extract increases number and activity of immune component cell in humans. *Exper Hematol*, 21(3):1186.
- Mohany M, El-Feki M, Refaat I, Garraud O, Badr G (2012). Thymoquinone ameliorates the immunological and histological changes induced by exposure to imidacloprid insecticide. *J Toxicol Sci*, 37(1):1-11.
- Mousavi SH, Tayarani-Najaran Z, Asghari M, Sadeghnia HR (2010). Protective effect of nigella sativa extract and thymoquinone on serum/glucose deprivation-induced PC12 cells death. *Cell Mol Neurobiol*, 30(4):591–598.
- Mutabagani A, El-Mahdy SAM (1997). A study of the anti-inflammatory activity of Nigella sativa L. and thymoquinone in rats. *Saudi Pharma J*, 5(2):110–113.
- Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MA (2003). Chemical composition of the fixed and volatile oils of Nigella sativa L. from Iran. *Z Naturforsch C*, 58(9-10):629-631.
- Pari L, Sankaranarayanan C (2009). Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci*, 85(23-26):830–834.
- Ragheb A, Attia A, Eldin WS, Elbarbry F, Gazarin S, Shoker A (2009). The protective effect of thymoquinone, an anti-oxidant and anti-inflammatory agent, against renal injury: a review. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 20(5):741-752.
- Randhawa MA and Al-Ghamdi MS (2011). Anticancer activity of nigella sativa (black seed)-a review. *Am J Chin Med*, 39(6):1075–1091.
- Roepke M, Diestel A, Bajbouj K, Walluscheck D, Schonfeld P, Roessner A, Schneider-Stock R, Gali-Muhtasib H (2007). Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. *Cancer Biol. Ther*, 6(2):160-169.
- Salama RHM (2010). Clinical and therapeutic trials of nigella sativa. *TAF Prev Med Bull*, 9(5):513-522.
- Salem ML (2005). Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the N sativa L Seed. *Int Immunopharmacol*, 5(13-14):1749-1770.

- Samarghandian S, Farkhondeh T, Samini F (2018). A Review on Possible Therapeutic Effect of *Nigella sativa* and Thymoquinone in Neurodegenerative Diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 17(6):412-420.
- Shad KF, Soubra W, Cordato DJ (2021). The role of thymoquinone, a major constituent of *Nigella sativa*, in the treatment of inflammatory and infectious diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 48(11):1445-1453.
- Shoieb AM, Elgayyar M, Dudrick PS, Bell JL, Tithof PK (2003). In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int J Oncol*, 22(1):107-113.
- Shuid AN, Mohamed N, Mohamed IN, Othman F, Suhaimi F, Ramli ESM, Muhammad N, Soelaiman IN (2012). *Nigella sativa*: a potential antiosteoporotic agent. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012(1):1-6.
- Swamy SM, Tan BK (2000). Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds. *J Ethnopharmacol*, 70(1):1-7.
- 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):S458-S461.
- Usta A., Dede S., Yörük İ.H (2018a). The effect of thymoquinone on serum antioxidant vitamin levels in diabetic rats. *Turkish Journal of Veterinary Research*, 2(1):26-33.
- Usta A., Dede S., Çetin S (2018b). The effect of thymoquinone treatment on total oxidant and total antioxidant level in experimental diabetic rats. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1):84-91.
- Usta A., Dede S., Yüksek V., Öner AC (2024). Determination of the effect of thymoquinone on DNA damage in kidney cells applied to high glucose depending on time and dosage by comet assay. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, (12)7:10-15.
- Wagner H, Fransworth NR (1990). Economic and Medicinal Plant Research, Vol. 4, *Plants and Traditional Medicine*, Academic press, London.
- Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KH (2012). Thymoquinone, potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol*, 83(4):443-451.

- Yanaroğlu S (2011). Çörek otunun (*nigella sativa* L.) Biyolojik Etkileri Üzerine Bir Araştırma, K.K.T.C., Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa.
- Yılmaz, O., Yüksek, V., Çetin, S., Dede, S., & Tuğrul, T. (2021). The effects of thymoquinone on DNA damage, apoptosis and oxidative stress in an osteoblast cell line exposed to ionizing radiation. *Radiation Effects and Defects in Solids*, 176(5-6), 575-589.
- Yüksek Ş (2011). *Nigella Sativa* Sulu Ekstresinin Oksidatif DNA Hasarına Etkileri, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar.
- Yüksek V. (2021). Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway thymoquinone-induced in NRK-52E cell line. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(1): 68–74.

BÖLÜM IV

TAKVİYE EDİCİ GIDALARDA KULLANILAN BAZI ANTİOKSİDANLAR

Doç. Dr. Semih YAŞAR^{*1}

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18083976>

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Özalp Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Van, TÜRKİYE. yasarsemih@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-2754-6030 (*Corresponding Author).

GİRİŞ

Besin takviyeleri, gıda katkı maddeleri şeklinde de bilinen, karbonhidrat, mineral, vitamin gibi besin öğelerini veya bitkisel ve hayvansal kökenli maddeleri, biyoaktif maddeleri ve benzeri maddeleri içeren, normal beslenmeyi desteklemek amacıyla üretilen, besin değeri yada fizyolojik etkiye sahip olan ürünlerdir. Konsantre yapıları yada ekstraktları tek veya karışım halinde bulunabilir. Takviye gıdalar, günlük alınması gereken dozları belirlenmiş olarak; pastil, kapsül, tablet ve bunlara benzer toz yada sıvı formlarda üretilirler (Annon 2025a).

Reaktif oksijen türlerinin oluşmasını veya meydana getirdikleri toksik zararları azaltma, serbest radikal yapılarını bağlama ve onları etkisizleştirme yeteneğine olan yapılar antioksidan diye adlandırılır (Elliot, 1999). Antioksidan yapılar 4 farklı etki göstermektedirler (Akkuş, 1995).

1. Radikal süpürücü etki: Antioksidan maddelerin serbest oksijen radikallerini yakalayıp onları yeni, daha zayıf moleküllere dönüştürdüğü sürece radikal süpürücü etki denir. Örnekler arasında küçük moleküller, trakeobronşiyal mukus ve antioksidan enzimler bulunur.

2. Baskılama etkisi: Baskılama etkisi, antioksidan maddelerin reaktif oksijen çeşitleriyle tepkimeye girip hidrojen transferi yoluyla etkilerini azaltması veya nötralize etmesiyle ortaya çıkar. Örnekler arasında vitaminler, antosiyaninler, flavonoidler ve trimetazin bulunur.

3. Zincir kesintisi etkisi: Zincir kesintisi etkisi, antioksidanların serbest oksijen radikali yapılarına bağlandıktan sonra zincirlerini kırarak etkilerini engellemesiyle ortaya çıkar. Mineraller, seruloplazmin ve hemoglobin zincir kesintisi etkisi gösterir.

4. Onarım etkisi: Serbest oksijen radikallerinden kaynaklanan hasarların antioksidan yapılarca onarılmasına onarım etkisi denir. (Akkuş, 1995)

Birçok gıdada, bileşenler ve atmosferik oksijen arasında kendiliğinden oluşan reaksiyonlar meydana gelir; bu süreç otoksidasyon olarak bilinir. Her zaman hafif veya hissedilir bir kalite kaybına sebep olabilen bu reaksiyonlar, gıda endüstrisinde istenmeyen bir durumdur. Yukarıda bahsedilen kalite bozulmaları, renk, koku ve tat değişiklikleri, bazı besin maddelerinin bozulması ve hatta toksik bileşiklerin oluşumu olarak kendini gösterir. Yağlarda ve yağlı gıdalarda otoksidasyon, ekonomik, teknolojik ve beslenme açısından büyük önem taşır. Otoksidasyonun teknolojik ve fiziksel yollarla durdurulamadığında

antioksidan maddeler ve sinerjist yapılar kullanılır. Sinerjistler, antioksidanların etkisini artıran maddelerdir (Annon, 2025b).

Antioksidan özellikli katkılar, hayvansal ve bitkisel yağlar ihtiva eden ürünlerin üretim, depolanma, taşınma ve dağıtım süreçlerinde otoksidasyondan kaynaklanan hasarın önüne geçmek için çok önemli katkı maddeleridir. Bunun yanında gıda bozulmasını ve acılaşmayı da önlerler. En çok bilinen ve geniş bir şekilde kullanılan doğal antioksidanlar tokoferollerdir. En fazla kullanılan sentetik yapılı antioksidanlar da fenol içerenlerdir. Fenolik ve polifenolik bileşikler en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterir (Annon, 2025c).

Vitamin E, A ve C, fenolik yapılı bileşikler (fenolik asitler, flavonoidler vb.), tokoferoller, karotenoidler ve peptit yapılı bazı yapılar doğal antioksidanlardır. Bunlardan başka antioksidan özellik gösteren (katalaz, SOD vb.) enzimler ile melatonin gibi hormonlar, sindirim sistemindeki serbest radikalleri azaltan doğal biyokimyasal antioksidanlar olarak görev yaparlar. Bazı mineral madde de (Selenyum, bakır vb.) endojen ve diyet antioksidan enzimlerinin katalizörü ve aktivatörü olarak hareket ederek dolaylı antioksidan etkiler gösterirler. Propil gallat (PG), butilhidroksitoluen (BHT), ve butilhidroksianisol (BHA) gibi bazı yapay antioksidan maddeler, gıdaların oksidasyonu engelleyebilmek ve raf ömrünü uzatmak için endüstriyel üretimde kullanılan sentetik maddelerdir (Annon, 2025c).

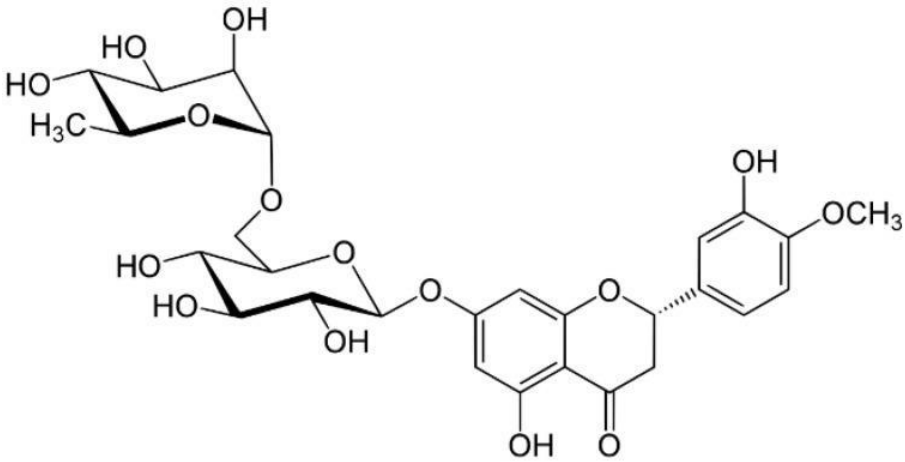
Diğer stabilizatörlerin aksine, antioksidanlar kalitesiz gıdaların kalitesini artırmaz, tat veya koku bozukluğuna neden olmaz. Ancak, yüksek kaliteli hammaddeler, uygun üretim süreçleri ve uygun paketleme ve depolama ile bir araya geldiklerinde, bu maddeler ilgili ürünün kalitesinin korunmasına yardımcı olur. Ayrıca gıdalardaki oksidasyon sorunlarını da önlerler. Yağları geçici olarak bozulmaya karşı koruyan antioksidanların yanı sıra, yağsız gıdaların rengini ve kokusunu da koruduğu bilinmektedir. Bunun tersine, toksisiteleri nedeniyle gıdalarda kullanılmayan, yüksek antioksidan aktiviteye sahip antioksidanlar da vardır (Annon, 2025c).

Gıda Katkılarında kullanılan Bazı Antioksidanlar

1- Hesperidin

Hesperidin (C₁₆H₁₄O₆), turuncgillerin yapısında yüksek miktarlarda bulunan bir biyoflavonoid alt sınıfı olan bir flavanondur (Şekil 1) (Pyrzynska, 2022). İlk olarak Fransız kimyager Lebreton tarafından 1827'de portakal

kabuğunun albedo olarak bilinen iç, süngerimsi yapısından elde edilmiştir (Garg ve ark., 2001). Antioksidan, antibakteriyel, antimikrobiyal, antienflamatuar ve antikanser etkileri de dahil çok sayıda sağlığa faydalı etkileri vardır. Bu etkileri sebebi ile, bir gıda takviyesi olarak kullanımı artmıştır. Hesperidin, özellikle antioksidan özelliği, damar sağlığına olumlu katkısı ve bağışıklığı arttıran özellikleri sayesinde dikkat çekicidir (Li ve Schluesener, 2017).



Şekil 1. Hesperidin

Hesperidin genellikle güvenli kabul edilir. Günde 500 ila 1.000 mg dozda gıda takviyesi olarak alınabilir (Parhiz ve ark., 2015). Daha yüksek dozlarda nadir görülen gastrointestinal rahatsızlık vakaları bildirilmiştir. Hamilelikte ve kronik hastalık durumlarında, bir doktora danışmadan kullanılması önerilmez.

2- C Vitamini

L-askorbik asit (vitamin C), esas olarak antioksidan özellikleriyle bilinir. Fakat fizyolojik etkileri çok daha fazladır ve demir Emilimi ve hormon düzenlemesinden karnitin sentezi ve epigenetik süreçlere kadar birçok işlevi kapsar. Yüksek dozlarda C vitamini, antioksidan olmaktan çok prooksidan görevi görür.

İnsan vücudunun yaklaşık 1,5 g C vitamini içerdiği ve bunun da yaklaşık 20 mg/kg'a denk geldiği tahmin edilmektedir. Günlük gereksinimlerin kesin

olarak belirlenmesi zordur, çünkü fizyolojik durum, hastalık ve stres gibi durumlarla ilişkilidir. Öneriler ülkeden ülkeye önemli ölçüde değişmekte ve 40 ila 120 mg/gün miktarları arasında değişmektedir. Belirtilen doz miktarı, insanlarda normal vitamin C gereksiniminin bir tahminini temsil eder. Hamile kadınların 5 ila 10 mg (emziren kadınlar için 25 mg) ek vitamin C almaları tavsiye edilir.

Vitamin C yalnız serbest radikalleri yok etmez bunun yanında E vitamini gibi diğer antioksidatif molekülleri de geri kazandırdığından, C vitamininin en büyük faydası yüksek derecede inflamasyon ve oksidatif stresi olan hastalarda beklenebilir. Örnek olarak, kardiyo-pulmoner-bypass kullanılan kalp cerrahisinde, kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası hastalarda veya büyük arteriyel damarların klemplenmesini gerektiren ameliyatlarda C vitamini takviyesinin faydaları gösterilmiştir. İskemik inme gibi deneysel modellerde de C vitamininin faydalı olduğu kanıtlanmıştır, (Athanasίου vd., 2024).

Avrupa Birliği (EFSA, 2013) (Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu Paneli 2013)'nin tavsiye ettiği günlük Vitamin C miktarı erkeklerde 110mg/gün, kadınlarda 95 mg/gün olarak bildirilmiştir. (Carr ve Lykkesfeldt, 2021)

3- E Vitamini

E vitamini 1921 yılında sıçanlarda keşfedildi. O dönemde, bir büyüme faktörü ve yağda çözünen antioksidan etkili bir vitamin olarak biliniyordu ve diyetle alınması gerekiyordu. Daha sonra E vitamini tanımlandı ve saflaştırıldı. Bitkisel yağlardan ve buğday tohumundan elde edilen formu tokoferol olarak da bilinir. Tokoferoller, sarımsı lipitlerdir, suda çözünmez ve oksidasyona duyarlıdır. Bu vitamin, vücutta özellikle yağ dokusunda ve devamında tüm dokular içerside depolanır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Diğer vitaminlerin aksine, tokoferol fonksiyonunu yerine getirdikten sonra organizma tarafından yeniden emilmez ve bu nedenle hücre içindeki biyolojik rolünü sürdürebilmesi için sürekli olarak beslenmesi gerekir. Vitamin E'nin antioksidan etkisi ortamda yüksek oksijen konsantrasyonları olduğunda daha belirgindir. Bu nedenle, eritrosit zarları ve solunum sistemi zarları gibi yüksek miktarda oksijen basıncı etkisine maruz kalan lipitlerde yoğunlaşır (Kesseb & Hamliri, 1986).

Vitamin E, oksijene hassas bir vitamin olan vitamin A'nın parçalanmasını engelleyerek vücuda optimum A vitamini temin eder (Ersoy ve

Bayşu, 1986; Karagül vd., 2000). Bitkisel yağlar içerisinde bol miktarda vitamin E vardır. Vitamin E içeren besinlerin yetersiz tüketimi eksiklik belirtilerine yol açabilir. Doymamış yağ asitlerinin diyetten aşırı alımı, E vitamini ihtiyacını artırır. Vitamin E yağda içerisinde çözünebilen bir vitamin olduğu için, lipid metabolizması bozukluklarında eksiklik görülebilir. Eksikliğinde, eritrositlerin peroksidasyona duyarlılığı artar ve bu da anormal hücre zarlarının oluşumuna neden olur (Mert vd., 1999).

4- A Vitamini

A vitamini suda çözünmez, ancak yağlarda ve organik çözücülerde çözünür. Yağda çözünen bu vitamin, ultraviyole ışığa ve oksijene duyarlıdır, ancak ısıdan neredeyse hiç etkilenmez. Sarı kristaller oluşturan A vitamini, karotenoidlerden oluşur. A vitamininin öncülleri olan ve provitamin olarak da adlandırılan karotenoidler, bir β -iyonon halkasına sahiptir. Her iki uç kısımlarında birer β -iyonon halka yapısı bulunan β -karoten, oksidatif bozunma yoluyla iki molekül A vitamini üretir. Buna karşılık, α -karoten ve γ -karoten, birer molekül A vitamini üretir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

A vitamini, sağlıklı görme, büyüme, gelişim, gen ekspresyonu, üreme, embriyo gelişimi ve organların metabolik fonksiyonları için esansiyel bir vitamindir. A vitamini eksikliğinde ortaya çıkan ilk belirti gece körlüğüdür, bu hastalık eski dönemlerden beri bilinmekteydi ve eski Mısırlılar gece körlüğünü karaciğer ile tedavi ediyorlardı. A vitamininin görme, büyüme ve yaşamsal önemi nedeniyle, eksikliğinin ilk fark edilen ve tanımlanan vitaminlerden biridir (Wolf, 2001).

A vitamini, organizmada serbest radikallere karşı antioksidan özellikler göstermektedir. Bu özellikleri ile hücresel hasarı azaltarak ve canlının yaşlanmasını yavaşlatmaya yardımcı olabilir. Karotenler, A vitamininden daha fazla antioksidan aktivite barındırırlar. Bu antioksidan özellik, kanser önleyici etkilerine katkıda bulunur. Canlıda yaşlanma serbest radikallerin verdiği hasarla da ilişkili olduğundan, karotenler yaşlanmayı yavaşlatabilir. (Monsen, 2000).

A vitamini katkılı kimyasal formlar ve gıdalar: A vitaminin birincil ticari formları, ilaç ve gıda endüstrileri tarafından kullanılan asetat, ilaç ve gıda endüstrileri tarafından kullanılan palmitat esterleridir. A vitamininin bu ester formları, gıda ürünlerini oksidasyona karşı büyük ölçüde stabilize eder.

Gelişmiş ülkelerde A vitamini takviyesi süt, süt ürünleri, margarin, yağ sürme ürünleri ve kahvaltılık gevrekleri içerir (Olson, 2023).

A vitamini takviyeleri, eksiklik durumunda önemli yararlar sağlayabilir ve birçok sağlık probleminin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Ancak, aşırı miktarda vitamin A alımı ciddi sağlık problemlerine sebep olabileceğinden, dozaj dikkatlice takip edilmelidir (Olson, 2023).

A vitamini için günlük referans değerleri en son 2001 yılında tanımlanmış ve EFSA (2017) tarafından desteklenmektedir. Vitamin A'nın günlük alınması önerilen miktarı (RDA) cinsiyet ve yaşa bağlıdır. ABD Gıda Takviyeleri Ofisi (ODS) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1-13 yaşlardaki çocuklarda tavsiye edilen günlük alım dozu (RDI) 300-600 µg retinoik asit eşdeğeri (RAE) olduğunu önermektedir. 14 yaş üstü bireyler için RDI 700-900 µg RAE'dir. Hastalık durumunda miktar artırılabilir, ağır enfeksiyon hastalıklarında günlük alım miktarı artırılması iyileşmeyi hızlandırır. Ancak, hamile olanlar, fetus üzerinde toksik etkisinden, takviye A vitamini alması önerilmez (Ross ve Moran, 2020).

5- Resveratrol

Resveratrol, yaban mersini, kıvılcık ve kırmızı üzüm kabuklarının yapısında bulunan doğal olarak oluşan polifenolik yapı bir bileşiktir (Boyer vd., 2012). Resveratrol, serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonunu etkili bir şekilde engeller ve aynı zamanda peroksil radikallerinin etkili bir temizleyicisidir (Miura vd., 2000).

Sayısı yetmişden fazla olan bitki türlerinden elde edilen doğal yapıda bir polifenol olan resveratrol, antep fıstığı ve yer fıstığı gibi farklı gıdalarda ve daha az miktarda yaban mersini ve kıvılcık gibi meyvelerde bulunur. Üzüm kabukları resveratrol açısından özellikle zengindir. Çiğ kıvılcık suyu, kakao tozu ve çikolata içeren ürünler de eser miktarda resveratrol içerir. Resveratrol genellikle üzümlerden elde edilir ve izole edilir (Aggarwal vd., 2004).

Resveratrol, farklı biyolojik aktivitelere sahip bir bileşik olmasına rağmen, en bilinen özelliği güçlü antioksidan kapasitesidir. Resveratrol, bu antioksidan etkisini iki ana mekanizma yoluyla gösterir: antioksidan özellikli enzimlerin aktivitesini artırarak ve serbest radikallere doğrudan bağlanarak radikal temizleyici görevi görerek (Izzo ve ark., 2021). Ayrıca, resveratrol, farmasötiklerde lipid oksidasyonunu azaltmak veya önlemek ve toksik oksidatif

yan ürünlerin oluşumunu geciktirmek için kullanılabilir. Bu özelliklerin hem ürünlerin besin değerini korumaya hem de dozaj formlarının raf ömrünü uzatmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Papuc ve ark., 2017).

6- Kuersetin

Kuersetin (3,3',4',5-7-pentahidroksiflavon), soğan, elma ve çay gibi sebze ve meyvelerde bulunabilen biyoaktif özellikli bir fenolik bileşiktir. Bu bitki flavonoidi, anti-inflamatuar, antioksidan ve antiproliferatif özellikleriyle bilinir (Zhang ve ark., 2020). Kuersetin, insan diyetinde önemli bir besin, antioksidan ve bir ilaçtır. Metabolik ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan biyoflavonoidlerden biridir (Anand David ve ark., 2016).

Fenil grupları nedeniyle kuersetin, iki değerlikli katyonlarla şelasyon yoluyla serbest radikallerin oluşumunu engeller, OH radikallerinin oluşumunu önler ve DNA bütünlüğünü koruyan antioksidan özelliklere sahiptir. Kuersetin, flavonoid ailesindeki en güçlü polifenol olarak kabul edilir ve bir oksitleyici ajan ve radikal temizleyicidir, hatta bu konuda vitamin C ve E'den bile daha fazla etkilidir (Lawson, 2023). Kuersetin'in kan şekeri düzeylerini normalleştirdiği, diyabette hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresi azalttığı (Hemmati ve ark., 2018) ve diğer flavonoidlerden daha etkili bir antidiyabetik ve kan şekeri düşürücü ajan olduğu bildirilmiştir (Bahattab & Shaikhomar, 2021). Kuersetin ayrıca güçlü antikanser özelliklere sahiptir. Beyinde, karaciğerde, kolonda ve diğer dokularda tümör büyümesini engellediği, kötü huylu hücrelerin yayılmasını önlediği ve apoptozu desteklediği bilinmektedir (Anand David ve ark., 2016).

Kaynaklar

- Abdelnour, S. A., Sindi, R. A., Abd El-Hack, M. E., Khalifa, N. E., Khafaga, A. F., Noreldin, A. E., Samir, H., Tufarelli, V., Losacco, C., Gamal, M., Imam, M. S., & Swelum, A. A. (2023). Quercetin: Putative effects on the function of cryopreserved sperms in domestic animals. *Reproduction in Domestic Animals*, 58(2), 191–206. <https://doi.org/10.1111/rda.14291>
- Aggarwal, B. B., Bhardwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., Shishodia, S., & Takada, Y. (2004). Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 24(5A), 2783–2840.
- Akkuş, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri (1. baskı). Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım.
- Anand David, A. V., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews*, 10(20), 84–89. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044>
- Annon. (2025a). Güvenilir Gıda Haber (15 Kasım 2025'te erişildi). <https://guvenilirgida.tarimorman.gov.tr/Haber/Detay/15743>
- Annon. (2025b). Gıda katkısı olarak antioksidanlar (15 Kasım 2025'te erişildi). https://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Gida-Katkisi-Olarak-Antioksidanlar/Gida-Katkisi-Olarak-Antioksidanlar_122.htm
- Annon. (2025c). Gıda katkısı olarak antioksidanlar (15 Kasım 2025'te erişildi). https://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Gida-Katkisi-Olarak-Antioksidanlar/Gida-Katkisi-Olarak-Antioksidanlar_122.htm
- Athanasiou, A., Charalambous, M., Anastasiou, T., Aggeli, K., & Soteriades, E. S. (2024). Preoperative and postoperative administration of vitamin C in cardiac surgery patients: Settings, dosages, duration, and clinical outcomes—A narrative review. *Annals of Medicine and Surgery*, 86(6), 3591–3607.
- Bahattab, O., & Shaikhomar, O. (2021). Physiological effect of quercetin as a natural flavonoid to be used as hypoglycemic agent in diabetes mellitus type II rats. [Journal name unavailable], 6, 10–17.
- Carr, A. C., & Lykkesfeldt, J. (2021). Discrepancies in global vitamin C recommendations: A review of RDA criteria and underlying health

- perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(5), 742–755.
- Cebi, A., & Çelikezen, F. Ç. (2024). Güncel gelişmeler ışığında vitaminler (Bölüm 14). In [Kitap başlığı belirtilmemiş]. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Elliot, J. G. (1999). Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Technology*, 53(2), 46–48.
- Ersoy, E., & Bayşu, N. (1986). *Biyokimya*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.
- Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L. J., & Singla, A. K. (2001). Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytotherapy Research*, 15(8), 655–669.
- Hemmati, M., Mostafavi, S. E., Zarban, A., & Hoshyar, R. (2018). Protective effects of quercetin on hyperglycemia and stress proteins expression in rats with streptozocin-induced diabetes. *Modern Care Journal*, 15(2), Article e64964. <https://doi.org/10.5812/modernc.64964>
- Izzo, C., Annunziata, M., Melara, G., Sciorio, R., Dallio, M., Masarone, M., Federico, A., & Persico, M. (2021). The role of resveratrol in liver disease: A comprehensive review from in vitro to clinical trials. *Nutrients*, 13(3), 933.
- Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlioğlu, M., Başpınar, N., & Tiftik, A. M. (2000). *Biyokimya* (2. baskı). Nobel Yayın Dağıtım.
- Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, U. R., & Sel, T. (2000). *Klinik biyokimya* (1. baskı). Medisan Yayınları.
- Kesseb, M., & Hamliri, A. (1986). Experimental fluorosis in sheep: Alleviating effects of aluminium. *Veterinary and Human Toxicology*, 28(4), 300–304.
- Lawson, M. K. (2023). Improvement of therapeutic value of quercetin with chitosan nanoparticle delivery systems and potential applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3293. <https://doi.org/10.3390/ijms24043293>
- Li, Y., & Schluesener, H. (2017). Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(3), 613–631.
- Mert, N., Bildik, A., Ertekin, A., & Dede, S. (1999). *Biyokimya*. Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Yayını.

- Miura, T., Muraoka, S., Ikeda, N., Watanabe, M., & Fujimoto, Y. (2000). Antioxidative and prooxidative action of stilbene derivatives. *Pharmacology & Toxicology*, 86(5), 203–208.
- Monsen, E. R. (2000). Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: Vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, 100, 637–640.
- Papuc, C., Goran, G. V., Predescu, C. N., Nicorescu, V., & Stefan, G. (2017). Plant polyphenols as antioxidant and antibacterial agents for shelf-life extension of meat and meat products: Classification, structures, sources, and action mechanisms. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(6), 1243–1268.
- Parhiz, H., Roohbakhsh, A., Soltani, F., Rezaee, R., & Iranshahi, M. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: An updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytotherapy Research*, 29(3), 323–331.
- Pyrzynska, K. (2022). Hesperidin: A review on extraction methods, stability and biological activities. *Nutrients*, 14(12), 2387.
- Ross, A. C., & Moran, N. E. (2020). Our current dietary reference intakes for vitamin A—Now 20 years old. *Current Developments in Nutrition*, 4(10), nzaa096. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa096>
- Wolf, G. (2001). The discovery of the visual function of vitamin A. *The Journal of Nutrition*, 131(6), 1647–1650. <https://doi.org/10.1093/jn/131.6.1647>
- Zhang, X., Huang, J., & Yu, C. (2020). Quercetin enhanced paclitaxel therapeutic effects towards PC-3 prostate cancer through ER stress induction and ROS production. *OncoTargets and Therapy*, 13, 513–523.

BÖLÜM V

FİTOKİMYASALLAR VE HÜCRESEL SİNYAL YOLAKLARI: BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER PERSPEKTİF

Doç. Dr. Veysel YÜKSEK^{1*}

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18084000>

GİRİŞ

Fitokimyasallar (phytochemicals), bitkiler tarafından ikincil metabolit olarak sentezlenen, büyüme ve gelişim için doğrudan gerekli olmayan fakat bitkiye çevresel streslere, patojenlere ve ultraviyole ışınımına karşı koruyucu avantaj sağlayan biyolojik aktif bileşiklerdir. İnsan beslenmesinde fitokimyasallar, temel besin öğeleri (karbonhidrat, protein, yağ, vitamin, mineral) dışında kalan, ancak sağlık üzerinde biyokimyasal ve farmakolojik etkiler oluşturan doğal bileşikler olarak tanımlanır. Bu bileşikler, bitkilerde ikincil metabolitler olarak bulunur ve genellikle bitkilerin renk, aroma ve tat özelliklerinden sorumludur. İnsan sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösterdikleri, özellikle hastalıkların önlenmesi, antioksidan aktiviteleri ve bağışıklık desteği gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (Hossain ve ark, 2025).

Fitokimyasalların başlıca sınıfları arasında polifenoller (örneğin, flavonoidler, stilbenler, fenolik asitler), terpenoidler (örneğin, karotenoidler, triterpenler), alkaloidler (örneğin, kafein, morfin), lignanlar ve saponinler bulunur. Bu bileşiklerin çoğu, bitkilerde savunma mekanizmaları olarak görev alırken, insanlarda da çeşitli sağlık yararları sağlayabilir (Kumar ve ark, 2023).

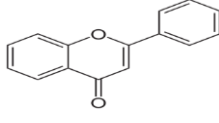
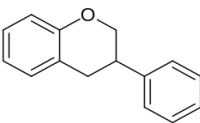
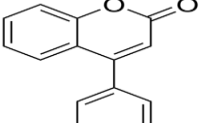
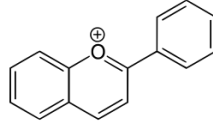
Bu nedenle, fitokimyasalların beslenme ve sağlık üzerindeki etkileri, son yıllarda bilimsel araştırmaların odak noktalarından biri haline gelmiştir. Ancak, bu bileşiklerin biyoyararlanımı ve klinik etkinlikleri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1. Fitokimyasalların Sınıflandırılması ve Biyokimyasal Özellikleri

Fitokimyasallar, insanlar üzerinde kullanıldığında antioksidan, anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkiler dâhil olmak üzere önemli biyolojik aktiviteler gösterebilmektedir. Bu özellikleri sayesinde, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik rahatsızlıkların yönetimine katkı sağladıkları bildirilmektedir. Son yirmi yıl içinde yapılan çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* çalışmada fitokimyasallar kapsamlı biçimde incelenmiş ve elde edilen bulgular, bu bileşiklerin çeşitli hastalıkların tedavisinde yarar sağlayabileceğini ve yaşam kalitesini artırabileceğini ortaya koymuştur (Griffiths ve ark., 2016; Cuevas-Cianca ve ark., 2023; Roşian ve ark., 2025).

1.1. Polifenoller

Polifenoller, fazla sayıda fenolik halka içeren doğal bitkilerde bulunan ve bir ya da daha fazla fenolik ve aromatik halka taşıyan moleküllerdir. Besin maddelerinin önemli bir bileşenini oluştururlar ve iki ana gruba ayrılırlar: flavonoid (örneğin flavonoller, flavanoller, flavonlar, izoflavonlar, antosiyaninler) ve non-flavonoid (fenolik asitler, stilbenler, lignanlar vb.) moleküller.

			
Flavon omurgasının moleküler yapısı (2-fenil-1,4-benzopiron)	İzoflavan yapısı	Neoflavonoidlerin yapısı	Antosiyanidinlerin flavilyum yapısı

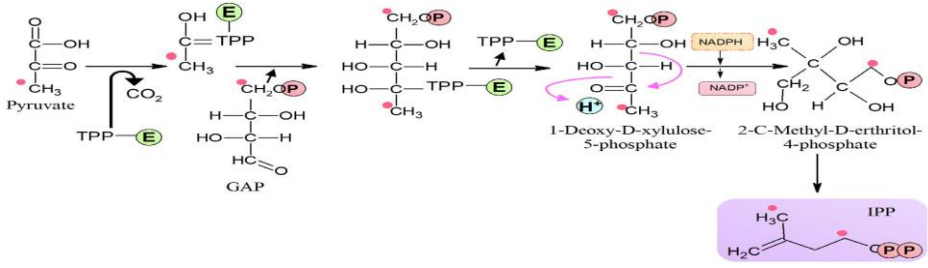
Şekil. 1 Polifenol bileşikler (Barreca, 2020)

1.2. Terpenoidler

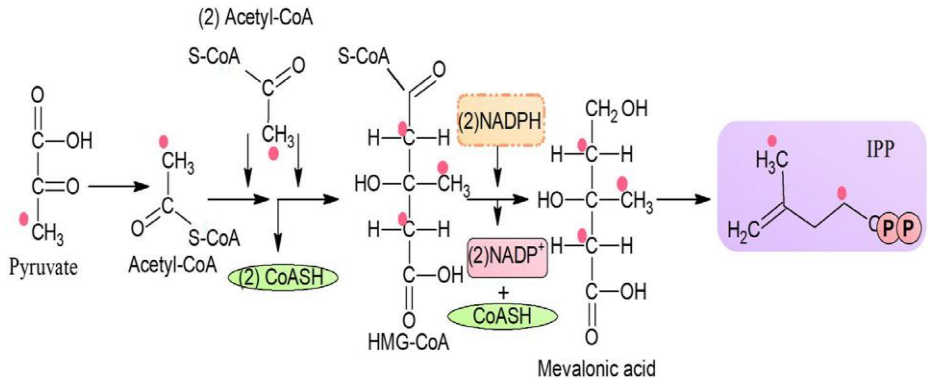
Terpenoidler (ya da izoprenoidler), doğada en geniş yayılıma sahip doğal bileşik gruplarından biridir. Yapısal olarak, beş karbonlu izopren (C_5H_8) birimlerinin ardışık polimerizasyonu ile oluşurlar. Bu bileşikler, bitkilerde uçucu yağların, pigmentlerin, hormonların ve savunma bileşiklerinin temel yapı taşlarını oluşturur. Terpen kavramı yalnızca hidrokarbon iskeletini tanımlarken, “terpenoid” terimi oksijenli türevleri (örneğin alkoller, aldehytler, ketonlar) de kapsar (Tholl, 2015).

1.2.1. Kimyasal Yapı ve Biyosentez

Terpenoidlerin biyosentezi iki temel yolla gerçekleşir: mevalonat (MVA) yolu ve MEP yolu. MVA yolu sitoplazmada bulunurken, MEP yolu plastidlerde gerçekleşir (Vranová et al., 2013). Her iki yol da, izopentenil pirofosfat (IPP) ve dimetilallyl pirofosfat (DMAPP) gibi anahtar öncül moleküllerin sentezine katkıda bulunur. Bu öncüller daha sonra enzimatik olarak polimerleşerek geranil (GPP), farnesil (FPP) ve geranilgeranil (GGPP) pirofosfat ara ürünlerine dönüşür. Bu bileşikler, monoterpen, seskiterpen ve diterpen gibi farklı terpenoid sınıflarının sentezinde rol oynar (Tholl, 2015).



Şekil 2 MVA yoluyla terpenoidlerin biyosentezinde yer alan adımlar (Jahangeer ve ark., 2021).



Şekil 3 MEP yoluyla terpenoidlerin biyosentezinde yer alan adımlar (Jahangeer ve ark., 2021).

1.2.2. Sınıflandırma

Terpenoidler genellikle içerdiği izopren birimi sayısına göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre, terpenoidlerin kimyasal çeşitliliği oldukça geniştir ve bu çeşitlilik hem bitkisel metabolizma hem de farmakolojik aktivite açısından önemlidir (Singh ve Sharma, 2015).

Tablo 1. Terpenlerin sınıflandırılması

Sınıf	İzopren Birimi	Karbon Sayısı	Örnek Bileşikler	Bitkisel Kaynak
Hemiterpenoid	1	C ₅	İzopren, izoprenol	–
Monoterpenoid	2	C ₁₀	Limonen, mentol, linalool	Narenciye, nane
Seskiterpenoid	3	C ₁₅	Farnesen, karyofilen, artemisinin	Artemisia annua
Diterpenoid	4	C ₂₀	Fitol, retinoik asit, taksol	Gymnosperm reçineleri
Sesterterpenoid	5	C ₂₅	Geranilfarnesol	Deniz süngerleri
Triterpenoid	6	C ₃₀	Saponin, lanosterol, betulinik asit	Ginseng, zeytin
Tetraterpenoid	8	C ₄₀	β-Karoten, likopen, lutein	Havuç, domates
Politerpenoid	>8	>C ₄₀	Kauçuk (cis-1,4-poliizopren)	Hevea brasiliensis

1.3. Alkaloidler

Alkaloidler, genellikle amin yapısında azot içeren, bazik özellik gösteren ve çoğunlukla bitkilerde savunma amacıyla üretilen bileşiklerdir. Kimyasal çeşitlilikleri nedeniyle morfin, nikotin, kafein, vinkristin, rezerpin gibi pek çok biyolojik açıdan önemli molekül bu gruba dahildir. Kimyasal

çeşitlilikleri ve farklı biyosentetik kökenleri nedeniyle alkaloidler, modern biyokimya ve ilaç keşfi çalışmalarında önemli bir araştırma alanı oluşturur (Facchini, 2001). Farmakolojik etkileri, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve immün yanıt gibi çeşitli biyolojik süreçlerde belirgindir (Cushnie et al., 2014).

1.3.1. Kimyasal Yapı Özellikleri

Alkaloidlerin temel yapısal özelliği, en az bir azot atomu içermeleridir. Bu azot genellikle bir heterosiklik halka içinde yer alır ve bileşiğe bazik özellik kazandırır.

Başlıca yapısal özellikler şunlardır:

- Heterosiklik yapı: Piridin, piperidin, indol, kinolin, imidazol gibi halkalar içerir.
- Bazik özellik: Azot atomu nedeniyle proton alarak tuz oluşturabilirler.
- Optik izomerizm: Birçok alkaloid kiral merkez içerir ve optikçe aktiftir.
- Lipit çözünürlüğü: Bu özellik, hücre zarlarından kolay geçmelerini sağlar.

Alkaloidlerin yapısal karmaşıklığı, kimyasal sınıflandırmada önemli bir kriterdir (Dewick, 2013).

1.3.2. Sınıflandırması

Alkaloid biyosentezi, bitkilerde sekonder metabolizma kapsamında gerçekleşir ve genellikle belirli amino asitlerden türetilir. Biyosentetik süreçler, bitkinin genetik düzenlemeleriyle kontrol edilir ve çevresel stres faktörlerinden (ışık, sıcaklık, kuraklık, patojen saldırısı) etkilenebilir (Ziegler & Facchini, 2008). Biyosentetik yolların temel aşamaları transaminasyon, dekarboksilasyon, metilasyon, hidroksilasyon gibi reaksiyonları içerir.

Tablo 2. Çeşitli amino asitlerden türevlenen alkaloidler ve bitkisel kaynakları

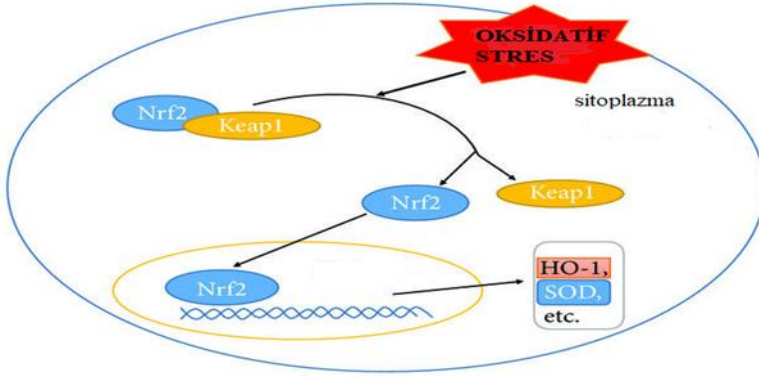
Köken Amino Asit	Oluşan Alkaloid Sınıfı	Örnekler	Kaynak Bitkiler
Ornitin / Lysin	Tropan, piperidin, kinolizidin	Atropin, nikotin, spartein	Atropa, Nicotiana, Lupinus
Tirozin / Fenilalanin	İzokinolin, benzilizokinolin	Morfin, kodein, papaverin	Papaver somniferum
Triptofan	İndol alkaloidleri	Rezerpin, vinblastin, serotonin	Rauwolfia, Catharanthus
Histidin	İmidazol alkaloidleri	Pilokarpin	Pilocarpus jaborandi
Adenin / Guanin	Pürin alkaloidleri	Kafein, teobromin	Coffea, Camellia sinensis

2. Hücresel Sinyal Yolakları ve Fitokimyasalların Etkileri

2.1. Nrf2/Keap1 Yolağı ve fitokimyasal etkiler

NRF2 (Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2), hücresel redoks dengesini koruyan ve oksidatif hasara karşı savunmada temel rol oynayan, ayrıca metabolik düzenlemede görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. Kanser tedavisi için önemli sistemsel mekanizmalardan biridir. NRF2, temel olarak hücresel redoks dengesinin korunmasında görev almasının yanı sıra, ilaç ve ksenobiyotik metabolizması, protein homeostazı, DNA onarımı, karbonhidrat ve lipid metabolizması, demir dengesi ile mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesinde de önemli roller üstlenmektedir (Saha ve ark., 2020). Nükleer faktör E2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), çok çeşitli sitoprotektif genlerin bazal ve stresle indüklenen aktivasyonunu koordine eden bir transkripsiyon faktörüdür.

Nrf2 aktivitesinin ve alt akış yollarının düzenlenmesinin anlaşılması, insan sağlığı için önemli çıkarımlara sahiptir.



Şekil 4. Nrf2/Keap1 Yolağına oksidatif stresin etkisi (Sun et al., 2017)

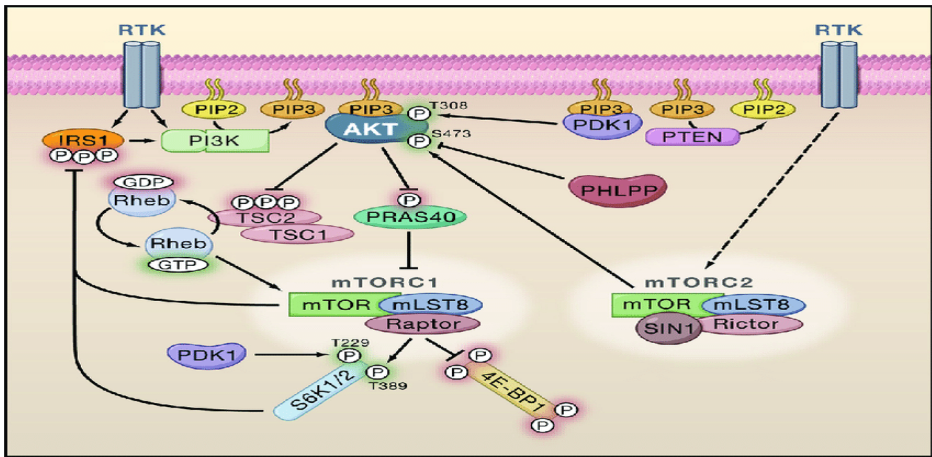
Nrf2, fitokimyasalların biyolojik etkilerinde merkezi bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Çeşitli bitkisel kökenli bileşikler, Nrf2 sinyal yolunu aktive ederek antioksidan savunma sistemlerini güçlendirir, faz II detoksifikasyon enzimlerinin ekspresyonunu artırır ve hücreleri oksidatif stresin zararlı etkilerinden korur (Kensler et al., 2007; Calabrese et al., 2010). Bu nedenle Nrf2, fitokimyasalların hücresel koruma, redoks homeostazı ve metabolik düzenleme üzerindeki faydalı etkilerinin önemli bir aracısı olarak kabul edilmektedir (Tonelli et al., 2018; Lee et al., 2021). Zerdeçal köklerinden izole edilen doğal bir fitokimyasal olan kurkumin, kolorektal kanser/kolorektal kanserin önlenmesi ve tedavisi için bir adaydır. Bununla birlikte, kurkuminin tümör baskılayıcı etkilerinin kesin etki mekanizması ve alt akış medyatörleri büyük ölçüde bilinmemektedir. Kurkuminin Nrf2 sinyal yolu üzerindeki modülatör etkilerinden kaynaklanan birbirine bağlı anti-inflamatuar ve antioksidatif özelliklerinin insülin direncini iyileştirdiği gösterilmiştir. Kurkumin, inflamasyon ve oksidasyonu tetikleyen Keap1 gibi metabolik reaksiyonları ve proteinleri baskılayarak anti-inflamatuar etkisini gösterir. Kurkumin tarafından aktive edilen antioksidan Nrf2 HO-1 ve Nrf2-Keap1 yollarının rasyonel bir miktarı, hücre içi antioksidan glutatyon üretiminde rol

oyunayan glutamat-sistein ligazının değıştirici alt birimini yukarı regüle ettiği bilinmektedir (Shahcheraghi ark., 2021).

2.2. PI3K/Akt/mTOR Yolağı ve fitokimyasal etkiler

PI3K/Akt/mTOR yolu, hücre dışı sinyallere yanıt olarak hücre içi metabolizmayı, büyümeyi, çoğalmayı, hayatta kalmayı ve anjiyogenezi düzenleyen önemli bir sinyal iletim mekanizmasıdır. Bu yol, çeşitli alt substratların serin veya treonin kalıntılarında fosforilasyonu yoluyla etkinleşir ve temel düzenleyici proteinleri fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ile Akt/Protein Kinaz B (PKB) olarak tanımlanır. PI3K–PKB/Akt sinyal yolu, bir dizi düzenleyici basamak aracılığıyla hassas biçimde kontrol edilen karmaşık bir mekanizmadır (Erşahin, 2015). Hücre yüzeyindeki reseptörlerin uyarılması, insülin reseptör substratı (IRS) proteinleri gibi adaptör veya düzenleyici moleküller üzerinden sınıf IA PI3K enzimlerinin etkinleşmesini sağlar. Bu etkinleşme sonucunda, PI3K'nin katalitik birimi fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfatı (PIP2) fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfata (PIP3) dönüştürür. Hücre zarında biriken PIP3, Akt/PKB'nin membrana yönelmesini kolaylaştırarak, PDK1'in Akt'm aktivasyon döngüsündeki treonin-308 (T308) kalıntısını fosforile etmesine olanak verir. Böylece Akt kısmen aktive olur ve bu aktivasyon, hücressel büyüme, çoğalma ve hayatta kalma süreçlerini düzenleyen aşağı akım sinyal yollarının başlatılmasında kritik bir rol oynar (Alessi ve ark., 1997). PI3K/Akt/mTOR (PAM) yolu, hücre büyümesi, metabolizma, hayatta kalma ve proliferasyonun merkezi düzenleyicisidir; bu nedenle kanser, fibrozis, metabolik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklarda hedeflenmektedir. Bitkisel bileşenler (flavonoidler, fenolikler, terpenoidler vb.) PAM yolunu doğrudan veya dolaylı şekilde düzenleyerek antitümör, antifibrotik, antiinflamatuvar ve hücre-koruyucu etkiler göstermiştir. Bu alandaki literatür ağırlıkla in vitro ve hayvan çalışmalarına dayanmaktadır; klinik kanıtlar sınırlıdır (Glaviano ve ark., 2023). Yapılan çok sayıda preklinik çalışmalarda çok sayıda fitokimyasalların PAM sinyalizasyonu üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle flavonoidler, polifenoller, terpenoidler ve lignanlar gibi doğal bileşiklerin hücre çoğalmasını baskılayıcı, apoptoz indükleyici ve antiinflamatuvar gibi etkilerinin çoğunu PAM yolunun inhibe ederek geręekleřtirdięi rapor edilmiştir (Zughaibi et al., 2021). Flavonoidler (örneğin quercetin, kaempferol, fisetin) ve polifenoller (örneğin

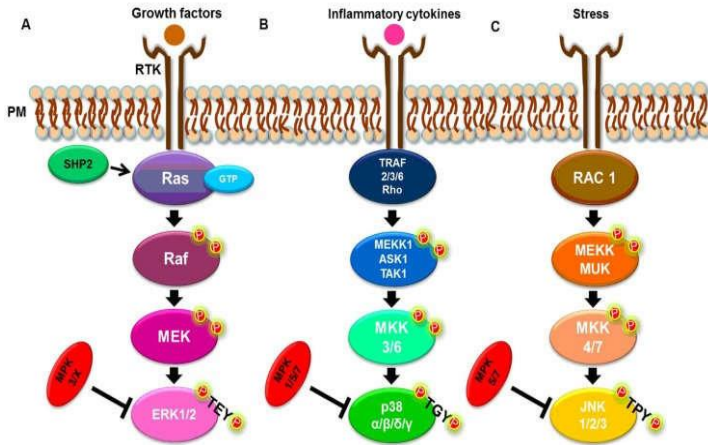
resveratrol, epigallokateşin gallat, kurkumin) PAM yolunun önemli düzenleyicileri arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerin, kanser hücrelerinde PI3K'nin fosforilasyon aktivitesini azaltarak Akt ve mTOR sinyallemesini baskıladığı, böylece hücre döngüsünü durdurarak apoptozun uyarılmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (Zughaibi et al., 2021; Omolekan et al., 2024). Resveratrol ve kurkumin gibi bileşikler ayrıca PTEN ekspresyonunu artırarak PI3K'nin aşırı aktivasyonunu sınırlamakta ve böylece tümör hücrelerinde proliferasyonun azalmasına yol açmaktadır (Glaviano et al., 2023). Silybum marianum (deve diki) tohumlarından elde edilen silimarin ve türevlerinin de PAM yoluna etki ettiği bildirilmiştir. Silimarin, özellikle mTORC1 kompleksinin aktivitesini baskılayarak protein sentezini ve hücre büyümesini azaltmakta; ayrıca Akt fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla hücre proliferasyonunu sınırlandırmaktadır. Bu etkiler, karaciğer, böbrek ve kanser modellerinde hem hücre koruyucu hem de antiproliferatif sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Gharagozloo et al., 2013). Bu çalışmaların genel olarak etki mekanizmaları PI3K ve Akt fosforilasyonunun azalması, PTEN ekspresyonunun artışı ve mTOR'un baskılanması üzerinden açıklanmaktadır. Ayrıca mevcut literatürlerin çoğunluğu hayvan ve in vitro modellemesi düzeyindedir; faz çalışmaları ve insan klinik çalışmaları sınırlıdır. Bunula birlikte karmaşık bitki ekstraktlarındaki bileşenlerin tespit edilmesinin ve standardizasyonun zorluğu da yer almaktadır.



Şekil 5. RTK'ların PI3K yolu üzerinden aşağı yönlü AKT aktivasyonu (Manning ve Cantley, 2007).

2.3. MAPK/ERK ve JNK Yolakları ve fitokimyasal etkiler

Mitogen Aktive Edilmiş Protein Kinaz (MAPK) ailesi, hücrenin çevresel uyarılara verdiği yanıtları düzenleyen en önemli sinyal iletim sistemlerinden biridir. MAPK ailesinin üç temel alt grubu ERK (Extracellular signal–regulated kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase) ve p38 MAPK'tır. Bunların içerisinde ERK ve JNK, hücre büyümesi, proliferasyon, stres yanıtı ve apoptoz gibi süreçlerde başat roller üstlenir. MAPK/ERK yolağı genellikle büyüme faktörleri, mitojenler, sitokinler ve hormonlar tarafından aktive edilir. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalma sinyallerinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir.

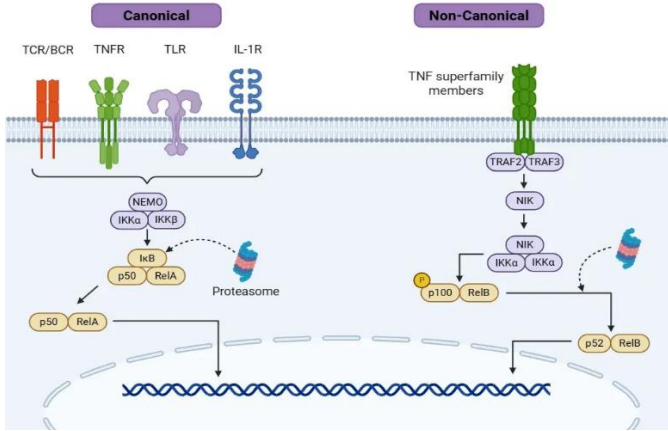


Şekil 6. Basitleştirilmiş MAPK sinyal yolları; ERK1/2 yolağını, p38'in α, β, δ ve γ alt tiplerine ait yolları ve JNK'nin 1, 2 ve 3 alt tiplerine ait yolları kapsamaktadır (Soares-Silva ve Diniz, 2016).

Fitokimyasallar (kurkumin, resveratrol, silymarin/silibinin, epigallocateşin gallat — EGCG, kersetin vb.) MAPK ailesinin üyeleri olan ERK1/2 ve JNK yollarını hem hücre tipi hem de doz/uygulama bağlamına bağlı olarak düzenler. Genel eğilim: kanser hücrelerinde sıklıkla ERK baskılanması ve/veya JNK aktivasyonu ile proapoptotik etki; normal hücrelerde veya oksidatif stres modellerinde JNK inhibisyonu ve/veya seçici ERK aktivasyonu ile sitoproteksiyon gözlenir (Ahmed ve ark., 2022).

2.4. NF-κB Yolağı ve fitokimyasal etkiler

NF-κB yolu, kanonik ve kanonik olmayan yollardan oluşur. Kanonik NF-κB, çeşitli uyaranlar tarafından aktive edilir ve hızlı fakat geçici bir transkripsiyonel aktivite oluşturarak çeşitli proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu düzenler ve aynı zamanda inflamatuvar yanıt için kritik bir aracı görevi görür. Bu arada, kanonik olmayan NF-κB yolunun aktivasyonu, bir avuç TNF reseptör süper ailesi üyesi aracılığıyla gerçekleşir. Bu yolun aktivasyonu protein sentezini içerdiğinden, kanonik olmayan NF-κB aktivasyonunun kinetiği, bağışıklık hücresi ve lenfoid organ gelişimi, bağışıklık homeostazı ve bağışıklık yanıtındaki biyolojik işlevleriyle uyumlu olarak yavaş fakat kalıcıdır. Kanonik ve kanonik olmayan NF-κB yolunun aktivasyonu sıkı bir şekilde kontrol edilir ve bu da ubiquitinasyonun bu yollardaki hayati rollerini vurgular. Yeni çalışmalar, düzensiz NF-κB aktivitesinin kanserlerin yanı sıra inflamasyonla ilişkili hastalıklara da neden olduğunu göstermektedir ve NF-κB uzun zamandır hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olarak önerilmektedir.



Şekil 7. Kanonik ve kanonik olmayan yollar üzerinden NF-κB sinyalizasyonu (Pérez-Medina-Carballo ve ark., 2025)

Fitokimyasalların (resveratrol, quercetin, kurkumin, silymarin/silibinin vb.) ortak özelliği, inflamasyonun temel düzenleyicisi olan NF-κB sinyal yolağını çok yönlü olarak inhibe etmeleridir. Bu bileşikler genel olarak IKK kompleksinin aktivasyonunu baskılayarak IκB'nin fosforilasyon ve

proteazomal yıkımını engeller, böylece NF- κ B'nin sitoplazmada tutulmasını ve çekirdeğe geçerek pro-inflamatuvar genleri (TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2, iNOS) aktive etmesini önler. Resveratrol ve quercetin özellikle TNF- α kaynaklı NF- κ B aktivasyonunu güçlü şekilde baskılayarak; kurkumin ve EGCG, p65 alt biriminin nükleer translokasyonunu ve DNA bağlanma kapasitesini azaltır. Antioksidan özellikleri baskın olan silymarin ve quercetin ise ROS seviyelerini düşürerek oksidatif stres aracılığıyla NF- κ B aktivasyonunu dolaylı olarak sınırlar. Bu nedenle fitokimyasallar, hücresel bağlama göre antioksidan, anti-inflamatuvar ve bazı modellerde proapoptotik sonuçlar doğuran bağlamaduyarlı (context-dependent) NF- κ B inhibisyonu sağlamaktadır (Ruiz ve ark., 2007; 32. Chimento ve ark., 2023).

2.5. Apoptozis ve Otofaji Mekanizmaları ve fitokimyasal etkileri

Apoptozis, hücrelerin programlı bir şekilde ölmesini sağlayan düzenlenmiş bir mekanizmadır. Bu süreç, hücre büyüklüğünün küçülmesi, kromatin yoğunlaşması, sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonu gibi karakteristik olayları içerir. Bcl-2 ailesi proteinleri, bu süreçte kritik rol oynar; anti-apoptotik üyeler (Bcl-2, Bcl-xL) hücreyi korurken, pro-apoptotik üyeler (Bax, Bak) apoptozu başlatır (Youle ve Strasser, 2008; Yılmaz ve ark., 2021). Otofaji, hücrenin hasarlı organelleri ve proteinleri lizozomlar aracılığıyla geri dönüştürmesini sağlayan bir hücresel adaptasyon mekanizmasıdır. Bu süreç, hücrenin stres koşullarında hayatta kalmasını destekler (Dede ve ark., 2019; Yüksek ve ark., 2025). Beclin-1 ve Atg proteinleri, otofajinin başlatılmasında anahtar rol oynar. Bcl-2 proteinleri ayrıca Beclin-1 aracılığıyla otofajiyi de inhibe edebilir, böylece apoptozis ve otofaji arasında bir denge sağlar (Levine & Kroemer, 2008). Fitokimyasallar, bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşikler olarak hücre sağlığı ve hastalık süreçlerinde önemli rol oynar. Polifenoller, flavonoidler ve terpenoidler gibi fitokimyasallar, hem apoptotik hem de otofajik yolları modüle ederek hücre canlılığı ve ölüm kararlarını etkileyebilir. Örneğin, resveratrol, ROS üretimini artırarak mitokondriyal yıkımı tetikler ve caspase-3 aktivasyonuna yol açarak apoptozu başlatır; aynı zamanda AMPK/mTOR yolunu inhibe ederek otofajiyi uyarır (Kroemer et al., 2010). Benzer şekilde, curcumin, AKT/mTOR sinyalini baskılayarak otofaji indüksiyonu sağlar ve anti-apoptotik Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak hücre

ölümünü kolaylaştırır (Shen et al., 2012). Quercetin ise Bcl-2/Bax dengesini değiştirip pro-apoptotik sinyalleri güçlendirirken, LC3-II ve Beclin-1 düzeylerini artırarak otofaji yolaklarını aktive eder (Zhang et al., 2015). Bu veriler, fitokimyasalların hem kanser hücrelerinde sitotoksik etki oluşturabileceğini hem de sağlıklı hücrelerde adaptif otofajiyi artırarak koruyucu rol oynayabileceğini göstermektedir (Görmez ve ark., 2024).

3. Sonuç

Fitokimyasallar, bitkilerin ikincil metabolit ürünleri olmalarına rağmen, insan sağlığı üzerinde geniş biyolojik etkiler oluşturan ve hücresel sinyal ağlarının birçok basamağını doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyen önemli biyoaktif bileşiklerdir. Bu bölümde polifenoller, terpenoidler ve alkaloidler gibi başlıca fitokimyasal sınıflar yapısal özellikleri, biyosentez yolları ve farmakolojik aktiviteleri açısından ele alınmış; bu bileşiklerin Nrf2/Keap1, PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK/JNK ve NF- κ B gibi temel hücresel yollarlar üzerindeki düzenleyici etkileri değerlendirilmiştir.

Mevcut literatür, fitokimyasalların antioksidan savunmanın güçlendirilmesi, inflamasyonun baskılanması, hücre proliferasyonunun kontrolü, apoptozis ve otofaji mekanizmalarının düzenlenmesi gibi çok yönlü etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Özellikle kurkumin, resveratrol, quercetin ve silimarın gibi bileşiklerin oksidatif stres yanıtında Nrf2'yi aktive ettiği; PAM yolunu inhibe ederek hücresel büyümeyi sınırladığı; MAPK ailesi üzerinde bağlama-duyarlı (context-dependent) modülasyon sağladığı ve NF- κ B'nin aktivasyonunu baskılayarak proinflamatuvar süreçleri azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiler, söz konusu bileşiklerin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar ve inflamatuvar durumlar gibi birçok patofizyolojik süreçte potansiyel terapötik ajanlar olabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, fitokimyasalların klinik kullanıma yönelik potansiyelleri henüz tam anlamıyla ortaya konmuş değildir. Biyoyararlanım düşüklüğü, metabolik dönüşümler, doz-yanıt farklılıkları, kompleks bitki ekstraktlarının standardizasyon güçlüğü ve insan çalışmalarının sınırlı olması önemli kısıtlayıcı faktörlerdir. Gelecek çalışmalarda, moleküler hedeflerin daha ayrıntılı aydınlatılması, saf bileşiklerin ya da standardize ekstraktların

biyoyararlanımını artırmaya yönelik formülasyon stratejileri ve kontrollü klinik araştırmalar kritik gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, fitokimyasallar hücresel sinyal yollarının çok bileşenli ve dinamik yapısına etki eden güçlü doğal düzenleyicilerdir. Bu bileşiklerin moleküler biyoloji, farmakoloji ve beslenme bilimleri açısından taşıdığı önem giderek artmakta olup, gelecekte terapötik ve koruyucu stratejilerin geliştirilmesinde daha geniş bir uygulama alanı bulmaları beklenmektedir.

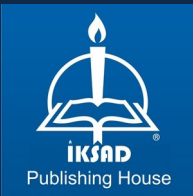
KAYNAKÇA

- Ahmed MB, Islam SU, Alghamdi AAA, Kamran M, Ahsan H, Lee YS. Phytochemicals as chemo-preventive agents and signaling molecule modulators: current role in cancer therapeutics and inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15765.
- Alessi DR, James SR, Downes CP, et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α . *Curr Biol.* 1997;7(4):261–269.
- Barreca D, Mandalari G, Calderaro A, et al. Citrus flavones: an update on sources, biological functions, and health promoting properties. *Plants (Basel).* 2020;9(3):288.
- Chimento A, D'Amico M, De Luca A, et al. Resveratrol, epigallocatechin gallate and curcumin for cancer therapy: challenges from their pro-apoptotic properties. *Life (Basel).* 2023;13(2):261.
- Cuevas-Cianca SI, Romero-Castillo C, Gálvez-Romero JL, Juárez ZN, Hernández LR. Antioxidant and anti-inflammatory compounds from edible plants with anti-cancer activity and their potential use as drugs. *Molecules.* 2023;28(3):1488.
- Cushnie TPT, Cushnie B, Lamb AJ. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):377–386.
- Dede, S., Yüsek, V., Yılmaz, O., Çetin, S., Usta, A., & Güney, M. (2019). İyonize radyasyondan kaynaklanan nekroz ve otofaji üzerine vitamin c'nin etkisinin in vitro olarak değerlendirilmesi. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(4), 169-172.
- Dewick PM. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. 3rd ed. Chichester: Wiley; 2009.
- Erşahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst.* 2015;11(7):1946–1954.
- Facchini PJ. Alkaloid biosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol.* 2001;52:29–66.
- Gharagozloo M, Javid EN, Rezaei A, Mousavizadeh K. Silymarin inhibits cell cycle progression and mTOR activity in activated human T cells:

- therapeutic implications for autoimmune diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013;112(4):251–256.
- Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer.* 2023;22:138.
- Görmez G., Yüksek V., Usta A., Dede S., Gümüş S. (2024). Phenolic contents, antioxidant activities, LC-MS profiles of *Mespilus germanica* leaf extract and effects on mRNA transcription levels of apoptotic, autophagic, and necrotic genes in MCF7 and A549 cancer cell lines. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 82(3): 2141–2155. doi:10.1007/s12013-024-01321-w.
- Griffiths K, Aggarwal BB, Singh RB, Buttar HS, Wilson D, De Meester F. Food antioxidants and their anti-inflammatory properties: a potential role in cardiovascular diseases and cancer prevention. *Diseases.* 2016;4(3):28.
- Hossain MS, Wazed MA, Asha S, Amin MR, Shimul IM. Dietary phytochemicals in health and disease: mechanisms, clinical evidence, and applications—a comprehensive review. *Food Sci Nutr.* 2025;13(3):e70101.
- Jahangeer M, Fatima R, Ashiq M, Basharat A, Qamar SA, Bilal M, Iqbal HMN. Therapeutic and biomedical potentialities of terpenoids—a review. *J Pure Appl Microbiol.* 2021;15(2):471–483.
- Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1–Nrf2–ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:89–116.
- Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial control of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(5):303–315.
- Kumar A, PN, Kumar M, et al. Major phytochemicals: recent advances in health benefits and extraction method. *Molecules.* 2023;28(2):887.
- Lee JM, Johnson JA. An important role of Nrf2–ARE pathway in the cellular defense mechanism. *J Biochem Mol Biol.* 2021;37(2):139–143.
- Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell.* 2008;132(1):27–42.
- Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell.* 2007;129(7):1261–1274.
- Omolekan TO, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling network in human health and disease. 2024.

- Pérez Medina Carballo R, Brown A, Bedell BJ. What is NF kappa B [Internet]. Biospective; 2025 Sep 30 [cited 2025 Dec 1]. Available from: <https://biospective.com/resources/what-is-nf-kappa-b>
- Roşian ŞH, Boarescu I, Boarescu PM. Antioxidant and anti-inflammatory effects of bioactive compounds in atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3):1379.
- Ruiz PA, Braune A, Hözlzwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr*. 2007;137(5):1208–1215.
- Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules*. 2020;25(22):5474.
- Shahcheraghi SH, Salemi F, Peirovi N, et al. Nrf2 regulation by curcumin: molecular aspects for therapeutic prospects. *Molecules*. 2021;27(1):167.
- Shen Y, Han Z, Zhang J. Curcumin induces autophagy and apoptosis through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in human cancer cells. *Oncol Rep*. 2012;28(3):1099–1106.
- Singh B, Sharma RA. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *3 Biotech*. 2015;5(2):129-151.
- Soares-Silva M, Diniz FF, Gomes GN, Bahia D. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway: role in immune evasion by trypanosomatids. *Front Microbiol*. 2016;7:183.
- Sun X, Liu Y, Li C, et al. Recent advances of curcumin in the prevention and treatment of renal fibrosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2418671.
- Tholl D. Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2015;148:63-106.
- Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(17):1727–1745.
- Vranová E, Coman D, Grussem W. Network analysis of the MVA and MEP pathways for isoprenoid synthesis. *Annu Rev Plant Biol*. 2013;64:665–700.
- Yılmaz, O., Yüksek, V., Çetin, S., Dede, S., & Tuğrul, T. (2021). The effects of thymoquinone on DNA damage, apoptosis and oxidative stress in an osteoblast cell line exposed to ionizing radiation. *Radiation Effects and Defects in Solids*, 176(5-6), 575-589.

- Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(1):47–59.
- Yüksek V., Dede S., Usta A., Koşal V. (2025). Sıçan testis dokusunda siklofosfamid ile tetiklenen apoptoz, nekroz ve otofaji yollarının modülasyonunda koenzim Q10'un koruyucu rolü. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 15(3): 798–808.
- Zhang X, Zhang Y, Zhang Y. Quercetin induces apoptosis and autophagy via modulation of Bcl-2/Bax ratio and activation of caspases in cancer cells. *Int J Oncol.* 2015;46(2):571–578.
- Ziegler J, Facchini PJ. Alkaloid biosynthesis: metabolism and trafficking. *Annu Rev Plant Biol.* 2008;59:735–769.
- Zughaibi TA, Suhail M, Tarique M, Tabrez S. Targeting PI3K/Akt/mTOR pathway by different flavonoids: a cancer chemopreventive approach. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12455.



ISBN: 978-625-378-494-2