

**BİYOLOJİ ALANINDA
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR**

Editör: Prof. Dr. Ebru YÜCE BABACAN

yaz
yayınları

Biyoloji Alanında Bilimsel Araştırmalar

Editör

Prof. Dr. Ebru YÜCE BABACAN

yaz
yayınları

2026

Biyoloji Alanında Bilimsel Araştırmalar

Editör: Prof.Dr. Ebru YÜCE BABACAN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8574-39-5

Mart 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

- Prelinik İlaç Geliştirmede Hücre Kültürü ve Kök
Hücre Uygulamaları1**
Berrin ÜSTÜNDAĞ
- High-Temperature Stress in Plants: Adaptation,
Tolerance, and Defense Mechanisms.....23**
Kamil ÖZTÜRK
- Volatile Oil Components of Endemic Hypericum
sorgherae Robson Collected From Turkey.....45**
Ebru YÜCE BABACAN, Eyüp BAĞCI
- Propolisin Hayvan Hastalıklarında İyileştirici Etkisi.....55**
Gülşah DOĞAN, Gülşah YIL

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

PREKLİNİK İLAÇ GELİŐTİRMEDE HÜCRE KÜLTÜRÜ VE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Berrin ÜSTÜNDAĞ¹

1. GİRİŞ

İnsanlarda fizyolojik veya patolojik süreçleri düzenlemek, hastalıkların önlenmesi, tanısı ya da tedavisini sağlamak veya biyolojik fonksiyonları deęiőtirmek amacıyla kullanılan; farmakolojik olarak aktif bir veya birden fazla etkin madde ile bu maddelerin stabilitesini, biyoyararlanımını ve uygulanabilirliğini destekleyen yardımcı bileşenlerden oluşan, belirli kalite, güvenilirlik ve etkililik kriterlerine göre üretilmiş farmasötik üründür (Gülsün et al., 2024). Bir maddenin “ilaç” olarak kabul edilebilmesi için etkinliğinin deneysel olarak kanıtlanmış olması, toksik özelliklerinin tanımlanması ve klinik yarar–risk dengesinin kanıta dayalı biçimde ortaya konması şarttır. Farmasötik açıdan ilaç yalnızca kimyasal bir bileşik değil; moleküler hedeflerle özgül etkileşim gösteren, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri tanımlanmış, klinik olarak doğrulanmış ve düzenleyici otoriteler tarafından onaylanmış biyolojik bir tedavi ajanıdır. (Visioli, 2022). İlaç formülünün tasarlanması, birlikte kullanılacak yardımcı maddelerin ve miktarlarının belirlenmesi, vücutta bulunması ve yararlı hale gelmesi, vücuttan atılım süresi, saklama koşulları, üretim metotları, üretim sırasında başvuru tüm yöntem ve işlemlerin değerlendirilmesi, üretimi, depolanma koşulları, dağıtımı, dağıtım sonrası takibi gibi tüm işlemler ilaç üretim teknolojisinin temel prensipleridir. Ayrıca üretimde görev

¹ Öğr. Gör. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Rektörlük, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, ORCID: 0000-0001-5211-7874.

yapan tüm personelin gerekli nitelikte olması, gerekli eğitimi alması, üretim alanlarının gerekli özellikleri taşması, malzeme ve hammaddelerin temin edildiği kuruluşların standartlara uygunluğu da ilaç teknolojisine kapsamına girmektedir (Garnier et al., 2023).

Biyokimyasal süreçlerin ve ilaçların etkilediği biyolojik sistemlerin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, modern yaklaşım bir ilacın keşfedilmesinden çok onun tasarlanması Őeklinindedir. Bir ilacın keşfinden ya da tasarlanmasından piyasaya verilmesine kadar geçen süreç oldukça uzun ve masraflıdır. Laboratuvarda tasarlanan ilaç olmaya aday yaklaşık 10,000 bileşikten yalnızca 5 tanesi insanlarda denebilecek aşamaya gelebilir. Bu 5 bileşiğin dışında kalanlar, toksisite ya da hücre kültürlerinde ve hayvanlarda etkisiz olmaları nedeniyle elenirler. Klinik çalışmaların tamamlamasından sonra ise bu 5 bileşiğin yalnızca bir tanesi ilaç olarak piyasaya verilebilmektedir (Arora et al., 2021)

Belli başlı klinik gereklilikleri karşılayabilecek yenilikçi atılımlar yapmak aşağıdaki özelliklerde ilaçların geliştirilmesine bağlıdır:

- Bilinen tedavilerin daha güvenli ve daha etkili varyantları.
- Yeni farmakolojik ya da biyokimyasal mekanizmalarla etki eden ilaçlar.

2. KLİNİK ÖNCESİ (PREKLİNİK) ALIşMALAR

Klinik ncesi aşama; aday ilacın insana uygulanmadan önce laboratuvar koşullarında ve deney hayvanlarında incelendiği dönemdir. Bu aşamada stabilite, farmakokinetik/farmakodinamik özellikler ve toksikolojik profil ayrıntılı Şekilde değerlendirilir. Tarama testleri, aday molekülün beklenen biyolojik etkiyi

gösterip göstermediğini (veya beklenmeyen etkilerinin olup olmadığını) saptamak için uygulanır. İzole organ sistemleri, reseptör/enzim açısından zengin hücre preparatları ve hücre temelli modeller sık kullanılan yöntemlerdir. Ayrıca otomasyon destekli yüksek kapasiteli tarama sistemleri sayesinde çok sayıda aday kısa sürede değerlendirilebilir. Yapısal modelleme olanakları varsa, bilgisayar destekli (in silico) yaklaşımlar da aday seçimini hızlandırır (Bajusz & Keserü, 2022).

Bir ilacın klinik başarısı yalnızca etkiye değil, aynı zamanda güvenlilik sınırlarına bağlıdır. Klinik öncesi dönemde toksisite değerlendirmeleri; farklı dozlarda tekli ve çoklu uygulamalarla yürütülür, hayvanların genel durumu izlenir ve biyokimyasal/hematolojik analizler yapılır. Süreç sonunda doku/organ düzeyinde histopatolojik incelemelerle organ toksisiteleri araştırılır. Geçmişte yaşanan ciddi farmakovijilans olayları sonrasında üreme toksisitesi ve mutajenite gibi alanlar da klinik öncesi değerlendirme paketinin standart unsurları haline gelmiştir (Sakat et al., 2022).

Tarama ve toksisite aşamasını geçen adaylar; hayvan modellerinde ayrıntılı etki profiline tabi tutulur. Doza bağlı etkiler, hedef dışı sistemlere yansımalar ve özellikle yaşam için kritik sistemlere (kardiyovasküler, solunum, renal, santral sinir sistemi vb.) olası etkiler değerlendirilir.

Farmakokinetik incelemelerde; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçleri; plazma proteinlerine bağlanma ve klirens gibi parametreler ele alınır. Oral biyoyararlanım yetersizse, aday molekül kimi zaman etkili görünse bile geliştirme dışına itilebilir (Rudrapal, 2023).

Klinikte kullanılacak dozaj formunun seçimi; biyoyararlanım ve stabilizeyi doğrudan etkilediği için klinik öncesi dönemin temel başlıklarındandır. Yardımcı maddeler, etkin maddenin çözünürlüğünü, emilimini ve raf ömrünü

değiştirebilir. Ürün geliştirme sürecinde farklı sıcaklık ve nem koşullarında stabilite testleri yapılır ve ürünün terapötik etkinliğini ne kadar süre koruduğu ortaya konur (Mohan et al., 2022).

3. KLİNİK ARAŞTIRMA FAZLARI

Klinik araştırmalar, aday ilacın insanlar üzerindeki güvenilirliğini, farmakokinetiğini, farmakodinamiğini ve terapötik etkinliğini sistematik biçimde değerlendirmek amacıyla kendi içinde ayrılan fazları içerir. Bu yapılandırılmış süreç, preklinik bulguların klinik faydaya dönüştürülmesini hedefler ve uluslararası rehberlerle standardize edilmiştir (özellikle International Council for Harmonisation tarafından yayımlanan GCP ve klinik geliştirme kılavuzları).

3.1. Faz I (First-in-Human, FIH)

Faz I alışmaları, ilacın ilk kez insanlarda kullanıldığı aşamadır. Grup sayısı olarak 20–100 arasında sağlıklı gönüllü insanlar üzerinde çalışılır. Onkoloji gibi alanlarda ise doğrudan hasta popülasyonu üzerinde denemeler yapılır. Bu fazın temel amacı:

1. Güvenlilik ve tolerabilitenin değerlendirilmesi,
2. Maksimum tolere edilen dozun (MTD) belirlenmesi,
3. Farmakokinetik (emilim, dağılım, metabolizma, eliminasyon) ve farmakodinamik profillerin ortaya konmasıdır.

Son yıllarda Faz I tasarımlarında adaptif protokoller, mikrodozlama yaklaşımları ve biyobelirteç destekli karar mekanizmaları giderek yaygınlaşmıştır. Bu sayede erken aşamada başarısız olma olasılığı yüksek adaylar elenebilmekte,

geliştirme süresi ve maliyeti azaltılabilmektedir (Vanderbeek et al., 2023).

3.2. Faz II

Faz II alışmaları (genellikle 100–300 hasta), ilacın hedef hastalık grubundaki ön etkililik sinyallerini ve kısa dönem güvenliliğini değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Bu aşamada:

Doz–yanıt ilişkisi analiz edilir,

Optimal terapötik doz aralığı belirlenir,

Klinik sonlanım noktaları (endpoint) standardize edilir.

Faz II, klinik geliştirme sürecinin en kritik karar noktalarından biridir. Burada elde edilen veriler, Faz III'e geçilip geilmeyeceğini belirleyen temel bilimsel dayanağı oluşturur (Torres-Saavedra & Winter, 2021).

3.3. Faz III

Faz III alışmaları, yüzlerce hatta binlerce hastayı içeren, çoğunlukla çok merkezli ve randomize kontrollü denemelerden oluşmaktadır. Bu kısımda amaç ilacın standart tedavi veya plaseboya karşı üstünlüğünü ya da eşdeğerliğini göstermek ve güvenlilik profilini geniş popülasyonda doğrulamaktır.

Bu fazdan elde edilen veriler, ruhsat başvurusunun temel dayanağını ortaya çıkarır. Faz III, istatistiksel güç, hasta çeşitliliği ve gerçek klinik koşullara yakınlık açısından düzenleyici otoriteler için en belirleyici aşama olarak görülmektedir (Spall et al., 2024).

3.4. Faz IV (Ruhsat Sonrası alışmalar)

Faz IV, ilacın pazara sunulmasının ardından yürütölen gözlemsel veya girişimsel çalışmaları içermektedir. Bu aşamada; nadir advers etkiler, uzun dönem güvenlilik, gerçek yaşam

verileri (real-world evidence) bir araya getirilmektedir. Faz IV aynı zamanda yeni endikasyon araştırmaları ve farmakoekonomik değerlendirmeler için de önemli bir altyapı oluşturmaktadır.

Klinik geliştirme sürecinin tüm aşamalarında risk–yarar dengesi dinamik olarak yeniden değerlendirmeye alınmaktadır. Devam ya da sonlandırma kararları yalnızca klinik verilere değil; üretilebilirlik, maliyet-etkinlik, rekabetçi tedaviler ve pazar erişimi gibi stratejik parametrelerin tümünü göz önüne alarak verilmektedir (Zhang et al., 2024).

3.5. Ruhsatlandırma Süreci

Faz I–III çalışmalarından elde edilen bütüncül veriler, kapsamlı bir ruhsat dosyası (Common Technical Document, CTD formatı) halinde düzenleyici otoritelere sunulur. Bu dosya üç ana başlık altında toplanır;

Kalite (CMC – Chemistry, Manufacturing and Controls): Etkin madde ve bitmiş ürünün üretim süreçleri, stabilite verileri, saflık profilleri.

Güvenlilik: Preklinik toksikoloji, klinik advers olaylar, özel popülasyon analizleri.

Etkililik: Faz II–III klinik sonuçları, istatistiksel analizler ve klinik anlamlılık değerlendirmeleri (Dong, 2022).

Dünyada başlıca düzenleyici otoriteler olarak U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency ve Türkiye’de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu sayılmaktadır. Bu kurumlar, başvuruları bilimsel komiteler aracılığıyla çok katmanlı bir inceleme yürüterek gerçekleştirmektedir.

Değerlendirme süreci; fayda-risk analizleri, üretim tesislerinin denetimi, klinik veri bütünlüğü ve farmakovijilans planlarının gözden geçirilmesi gibi aşamalara göre onaylanmaktadır. Geliştirici firmadan, onay sonrası Risk

Yönetim Planı (RMP) ve sürekli güvenilirlik raporlaması gibi talepleri karşılaması beklenmektedir.

Son yıllarda özellikle onkoloji ve nadir hastalık alanlarında klinik ihtiyaca hızlı yanıt verebilmek amacıyla; hızlandırılmış onay, koşullu ruhsat ve öncelikli inceleme gibi mekanizmalar yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, bu yaklaşımlar dahi Faz IV kapsamında ek veri üretme yükümlülüğünü ortadan kaldırmamaktadır (Vallano et al., 2023).

4. HÜCRE KÜLTÜRÜ

4.1. Hücre kültürünün ortaya çıkışı

Hücre kültürü çalışmaları 20. yüzyılın başlarında dokuların laboratuvar ortamında incelenmesiyle başlamış; farklı doku tiplerinde denemelerle hızla yaygınlaşmıştır. 1940'lı yıllarda viroloji alanında kullanımı artmış ve aşı geliştirme çalışmalarına güçlü katkılar sağlamıştır. İnsan kaynaklı en bilinen hücre hatlarından biri olan HeLa, 1950'li yıllarda elde edilmiş ve günümüzde de çok sayıda biyomedikal araştırmada model sistem olarak kullanılmaya devam etmiştir (Nessar et al., 2025). Hücre hatlarının standardize edilebilir olması, farklı laboratuvarların karşılaştırılabilir sonuçlar üretmesini kolaylaştırmıştır.

Hücre kültürü; doku veya organdan izole edilen hücrelerin, vücut dışı (in vitro) koşullarda yaşatılması, çoğaltılması ve sürdürülebilir biçimde devam ettirilmesidir. Hücreler; doku parçasından yüzeye göç ederek çoğalabileceği gibi, mekanik/enzimatik ayrıştırma yoluyla süspansiyon haline getirilip de kültüre alınabilir. Kültür koşulları uygun olduğunda hücreler yalnızca canlı kalmakla kalmaz; ihtiyaç duyulan miktarda çoğaltılabilir, seçici besiyerleriyle ayrıştırılabilir, klonlanabilir ve uzun süreli saklama için dondurulabilir (Parisi et al., 2021).

4.2. Hücre kültürünün yaygın kullanım alanları

- Kanser araştırmaları ve in vitro toksisite çalışmaları
- Sitogenetik ve moleküler analizler
- Doku/deri mühendisliği uygulamaları
- Aşı ve biyofarmasötik üretimi
- Kök hücre araştırmaları
- Üreme biyolojisi ve yardımcı üreme teknikleri (Ballav et al., 2021).

4.3. Hücre Kültüründe Temel Aşamalar

1. Besiyerinin hazırlanması (filtre sterilizasyonu; kullanım öncesi uygun sıcaklığa getirme)
2. Kültür kabına/flaska hücre ekimi
3. İnkübasyonda büyütme ve mikroskopik izlem
4. Pasajlama (çoğalan hücrelerin ayrılıp yeni kaplara aktarılması)
5. Kriyoprezervasyon (uygun kriyoprotektanlarla -196°C'de saklama)
6. Çözme ve yeniden kültüre alma (kriyoprotektanın uzaklaştırılması ve büyütmeye devam)

Besleme, pasajlama, dondurma ve çözme; hücre tipine (adherent/süspanse) göre farklı teknik ayrıntılar içerir. Pasajlama genellikle besin tüketimi artıp büyüme yavaşlamadan önce yapılır; böylece hücreler aşırı yoğunluğa bağlı stres yaşamaz (Çil & Soysal, 2024).

4.4. Primer Hücre Kültürü

Primer kültür; canlıdan yeni alınan doku/organ örneğinden doğrudan elde edilen ilk kültürdür. Doğal özellikleri koruma açısından avantajlı olsa da hazırlanması zahmetli olabilir

ve pasaj sayısı sınırlıdır. Kontaminasyon riski ve örnek gereksinimi, primer kültürün temel sınırlılıkları arasındadır (Killekar et al., 2022).

4.5. Diploid Hücre Kültürü

Primer kültürün subkültürüyle oluşan, sınırlı bölünme kapasitesine sahip hücreler diploid kültür olarak sınıflandırılabilir. Bu kültürler belirli pasaj sayısından sonra bölünme yeteneğini kaybeder. Bazı insan fibroblast kültürleri bu gruba örnek verilir (Duruel et al., 2021).

4.6. Devamlı (Sürekli) Hücre Hatları

Sürekli hücre hatları; uzun süre bölünebilen “ölümsüz” özellikte hücrelerden oluşur. Transformasyon süreçleriyle ortaya çıkabilir ve zamanla orijinal dokudan farklı morfolojik/biyokimyasal özellikler gösterebilir. Üreme hızları yüksek, kültüre başlama için gerekli hücre sayısı daha düşük olabilir (Richter et al., 2021).

4.7. Büyüme Dönemleri ve Etkileyen Faktörler

Kültüre alınan hücreler genellikle ayrılma, yapışma, çoğalma ve dejenerasyon gibi dönemlerden geçer. Gelişimi etkileyen başlıca parametreler:

- Sıcaklık: Çoğu memeli hücresi için ~37°C
- Osmotik basınç: Memeli hücreleri için ~300 mOsm
- pH: Genellikle 7.1–7.5 aralığı optimum kabul edilir
- Tampon sistemleri: HEPES, bikarbonat/CO₂ sistemi vb.
- İyonlar ve metabolitler: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ gibi iyonlar; aminoasitler, vitaminler, protein/peptidler, hormonlar (Klein et al., 2022).

4.8. Besiyerleri ve Çözeltiler

EMEM, DMEM, RPMI gibi besiyerleri; hücre tipine göre seçilir. Genellikle büyüme desteklemek için %5-10 serum eklenir; daha düşük aktivite koşullarında serum oranı azaltılabilir. Antibiyotik/antimikotik kullanımı kontaminasyon riskini azaltabilir, ancak tek başına yeterli bir güvenlik önlemi değildir (Kang et al., 2024).

5. KÖK HÜCRELER: KORDON KANI VE STROMAL HÜCRELERİN FARKLILAşMA YAKLAşIMI

Kendini yenileme “self-renewal” özelliği sayesinde uygun biyokimyasal ve fiziksel koşullar altında farklı hücre tiplerine dönüşebilme (farklılaşma) potansiyeline sahip kök hücreler, embriyonik dönemde pluripotent özellikte üç germ yaprağından (ektoderm, mezoderm, endoderm) köken alan tüm hücre tiplerine farklılaşabilmektedir. Doğum sonrası dönemde ise, kök hücre popülasyonları genellikle multipotent özellik göstermektedir ve bu hücreler doku homeostazının sürdürülmesi ile hasar onarımında rol oynamaktadır (Aprile et al., 2024). Benzersiz bir mikroçevreye sahip olan Umbilikal kord ve ilişkili dokular (kordon kanı, Wharton jeli, perivasküler alanlar ve kord epitel dokusu), farklı kök ve stromal hücre popülasyonlarını meydana getirmektedirler. Bu hücrelerin farklılaşma potansiyelinin anlaşılması hem gelişim biyolojisi hem de rejeneratif tıp uygulamaları açısından oldukça önemlidir. Wharton jeli, umbilikal kordun damarlarını çevreleyen jelimsi bağ dokusudur ve embriyonik mezenşimin kalıntısı olarak tanımlanmaktadır. Hyalüronik asit ve proteoglikanlardan zengin bir ekstrasellüler matriks içeren Wharton jeli, hücrelere mekanik koruma sağlamak ve hücre proliferasyonu ve migrasyonunu destekleyen biyokimyasal sinyaller göndermektedir. Wharton

jelinden izole edilen hücreler çoğunlukla mezenkimal stromal/kök hücre (MSH/MKH) davranıřları sergilemektedir. Bu hücreler osteojenik, kondrojenik ve adipojenik farklılařma kapasitesine sahiptirler (Stefańska et al., 2023).

5.1. Farklılaşmanın Moleküler ve Hücresel Düzenlenmesi

Kordon kanı ve stromal hücrelerin farklılaşması çok katmanlı bir düzenleyici ađ tarafından düzenlenmektedir. Bu süreçte rol oynayan belli başlı mekanizmalar aşağıdaki gibidir;

Büyüme faktörleri ve sitokinler: TGF- β , FGF, VEGF, BMP ve Wnt ailesi proteinleri hücre kaderinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır.

Transkripsiyon faktörleri: Sox9 (kondrojenik), Runx2 (osteojenik), PPAR- γ (adipojenik) gibi dokuya özđü faktörler farklılaşmanın yönünü belirlemektedir.

Epigenetik düzenlemeler: DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar gen ekspresyon profilini düzenleyerek hücresel kontrolü ele almaktadırlar.

Hücrel mikroçevre (niş): Hücre dışı matriks bileşenleri, mekanik kuvvetler ve oksijen düzeyi (hipoksi), farklılaşma sürecini önemli ölçüde etkileyen faktörlerdendir.

Özellikle üç boyutlu kültür sistemleri, biyobaskı (bioprinting) teknolojileri ve çeşitli biyomateryallerin kullanılmasıyla hücre-matriks etkileşimlerinin taklit edilmesi, in vitro farklılaşma modellerinin doğruluğunu artırmaktadır (Bassi et al., 2021).

5.2. Hastalık Modelleme ve İlaç Geliştirme Süreçlerinde Kullanımı

Kordon kaynaklı hücrelerin kontrollü biçimde hedef doku benzeri hücrelere farklılaştırılması, prelinik araştırmalarda

önemli avantajlar sağlamaktadır. Laboratuvar ortamında hepatosit benzeri hücreler, nöral hücreler, kardiyomiyosit benzeri hücreler gibi fenotiplerin elde edilmesi, hastalık modelleme ve ilaç toksisite testleri için alternatif seçenekler oluşturmaktadır. Bu süreçlerde sağladığı temel avantajlar arasında; insan hücrelerine dayalı modelleme sayesinde translasyonel değerin artması, hayvan modellerine bağımlılığın azalması, ilaç güvenilirlik ve etkinlik değerlendirmelerinde erken fazda daha güvenilir veri elde edilmesi sayılabilir. Bu hücrelerin moleküler düzeyde farklılaşma mekanizmalarının ayrıntılı biçimde anlaşılması; gelişim biyolojisi, hastalık patogenezi ve rejeneratif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Klinik uygulamaların standardizasyonu, uzun dönem güvenilirlik verileri ve düzenleyici çerçevelerin netleştirilmesi, bu hücre temelli yaklaşımların rutin klinik pratiğe entegrasyonu için henüz yeterli düzeye ulaşamamıştır (El-Kadiry et al., 2021).

5.3. Kök Hücreler ve Klinik Kullanım Alanları

Klinik uygulamada en yaygın ve standart kullanım alanı hematopoetik kök hücre naklidir buna ek olarak rejeneratif tıp, doku mühendisliği, hücresel immünoterapi ve hastalık modelleme alanlarında kullanım potansiyelleri son yıllarda giderek artan çalışmalarla geliştirilmektedir.

Embriyonik Kök Hücreler (EKH): Embriyonik kök hücreler, blastokist evresindeki embriyonun iç hücre kitlesinden elde edilen ve pluripotent özellik gösteren hücrelerdir. Üç germ yaprağından köken alan tüm hücre tiplerine farklılaşabilme davranışı göstermektedirler. Bu hücrelerin yüksek proliferasyon ve geniş farklılaşma potansiyeline rağmen; etik tartışmalar, immünojenik reddetme riski, teratom oluşumu potansiyeli gibi riskli durumları klinik uygulamalarını oldukça kısıtlamaktadır. Günümüzde retinal dejeneratif hastalıklar ve bazı nörolojik

durumlar için erken faz klinik çalışmalar sürdürülmektedir (Hinkle et al., 2021).

Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler (iPS Hücreler): Somatik hücrelerin belirli transkripsiyon faktörleri (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) aracılığıyla yeniden programlanması aracılığıyla oluşmaktadır. Embriyonik kök hücrelere benzer pluripotent özellik gösterirler ancak embriyonik kaynağa ihtiyaç duymamaktadırlar.

iPS teknolojisi: Hastaya özgü hücre üretimi, hastalık modelleme, ilaç geliştirme ve toksisite testleri, gen düzenleme ile kombine tedavi yaklaşımları açısından klinikte önemli bir yere sahiptir ancak genomik instabilite, epigenetik hafıza ve tümör potansiyeli gibi konular halen araştırılmaya devam etmektedir (Dhaiban et al., 2025).

Yetişkin (Somatik) Kök Hücreler: Farklı dokularda yaşam boyu bulunan ve genellikle multipotent özellik gösteren hücreleri tanımlar. Bu grubun en bilinen rneği hematopoetik kök hücrelerdir. Diğer örneklere; mezenkimal stromal hücreler, nöral kök hücreler, epidermal kök hücreler, bağırsak kript kök hücreleri gibi çeşitli dokuya özgü kök hücre poplasyonlarıdır.

Mezenkimal Stromal/Kök Hücreler (MKH): Kemik iliği, adipöz doku, göbek kordonu ve diğer bağ dokulardan izole edilebilen ve osteoblast, kondrosit ve adiposit gibi mezodermal hücre tiplerine farklılaşma özelliği gösteren hücrelerdir. Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği (ISCT) kriterlerine göre bu hücreler; plastik yzeeye yapışma özelliği göstermektedir ve CD73, CD90 ve CD105 yüzey belirteçlerini eksprese eder ancak CD34, CD45 ve HLA-DR gibi hematopoetik belirteçleri eksprese etmezler. MKH'lerin klinik önemini büyük lde immünomodülatör ve parakrin etkileri oluşturmaktadır (Altıkat & Tre, 2024). Graft-versus-host hastalığı, osteoartrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve bazı otoimmün durumlarda klinik

araştırmalar sürmektedir. Ancak, hücrenel heterojenite, doz standardizasyonu ve uzun dönem güvenilirlik gibi konular henüz tam olarak netleşmemiştir.

Kanser Kök Hücreleri (KKH): Bu konu henüz hipotez aşamasında olup, tümör dokusunun hiyerarşik bir organizasyona sahip olduğunu ve belirli bir hücre alt grubunun tümörün sürdürülmesinden sorumlu olduğunu öne sürmektedir. Kanser kök hücrelerinin özellikleri arasında kendini yenileme kapasitesine sahip olmaları, tümörü yeniden oluşturabilmeleri, kemoterapi ve radyoterapiye direnç gösterebilmeleri sayılmaktadır. Wnt/ β -katenin, Notch, Hedgehog ve PI3K/Akt/mTOR gibi sinyal yolakları kanser kök hücre biyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bu yolakları hedefleyen tedavi stratejileri, tedavi direncini azaltma ve nüks oranlarını düşürme amacıyla araştırılmaktadır (Yin et al., 2025). Kanser kök hücrelerinin moleküler ve fonksiyonel özelliklerinin daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş onkolojik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

6. SONUÇ

Hücre kültürü temelli çalışmalar, ilaç geliştirme süreçlerinde hem etkinlik hem de güvenilirlik değerlendirmelerini hızlandıran ve standardize eden araştırmalardır. Bu modeller aday moleküllerin biyolojik etkinliğinin, sitotoksisite profilinin ve mekanistik etkilerinin erken aşamada değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca klinik öncesi aşamada daha rasyonel aday seçimini mümkün kılarak başarısızlık oranlarını azaltmakta ve klinik fazlara geçişte bilimsel temelli karar alma süreçlerini kuvvetlendirmektedir. Özellikle iki ve üç boyutlu hücre kültür sistemleri, ko-kültür modelleri ve organoid platformları, tümör mikrosimülasyonu ve ilaç yanıt heterojenitesinin incelenmesi açısından klasik monolayer kültürlerle kıyasla daha etkili sonuçlar

sergilemektedir (Abuwatfa et al., 2024). Güncel düzenleyici yaklaşımlar, hücre kültürü verilerini klinik öncesi karar süreçlerine entegre eden çerçeveleri giderek daha fazla teşvik etmektedir (Fosse et al., 2023).

Kök hücre biyolojisi ve indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) teknolojilerindeki ilerlemeler, yalnızca ilaç tarama platformlarını değil, aynı zamanda hastalığa özgü modelleme, rejeneratif tıp ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını da geliştirmektedir. Hastaya özgü hücre hatlarının oluşturulabilmesi, farmakogenomik farklılıkların deneysel olarak test edilmesine olanak sağlamakta; böylece bireyselleştirilmiş doz optimizasyonu ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamaktadır (Feng et al., 2021).

Özellikle onkoloji alanında hücre kültürü tabanlı sistemler, moleküler hedef doğrulama, kombinasyon tedavilerinin n değerlendirilmesi ve tedavi direncinin mekanistik temellerinin ortaya konması açısından kritik öneme sahiptir. Son yıllarda hücre kültürü çalışmaları, hızlandırılmış klinik geliştirme ve erken ruhsat mekanizmaları kapsamında sunulan verilerin bilimsel altyapısını güçlendiren temel araçlardan biri haline gelmiştir (U.S. Food and Drug Administration; European Medicines Agency).

Sonuç olarak, hücre kültürü temelli yaklaşımlar günümüzde yalnızca yardımcı deneysel araçlar değil; ilaç keşfinden klinik öncesi doğrulamaya, biyobelirteç geliştirmeden kişiselleştirilmiş tedavilere uzanan çeşitli alanlarda stratejik öneme sahip bütüncül bir alana dönüşmüştür. Bu teknolojilerin kök hücre biyolojisi, biyomühendislik ve yapay zekâ destekli analizlerle entegrasyonu, gelecekte daha öngörülebilir, daha etik ve daha etkin ilaç geliştirme çalışmalarının temelini oluşturacaktır.

KAYNAKÇA

- Abuwatfa, W. H., Pitt, W. G., & Hussein, G. A. (2024). Scaffold-based 3D cell culture models in cancer research. *Journal of Biomedical Science*, 31(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-024-00994-y>
- Altıkat, K. M., & Töre, E. (2024). Periodontal Rejeneratif Tedavide Kök Hücre Uygulamalarının Değerlendirilmesi: 2003-2022 Yılları Arasında Güncel Bir Perspektif. *DergiPark* (Istanbul University). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/vdj/issue/86023/1451324>
- Aprile, D., Patrone, D., Peluso, G., & Galderisi, U. (2024). Multipotent/pluripotent stem cell populations in stromal tissues and peripheral blood: exploring diversity, potential, and therapeutic applications [Review of Multipotent/pluripotent stem cell populations in stromal tissues and peripheral blood: exploring diversity, potential, and therapeutic applications]. *Stem Cell Research & Therapy*, 15(1), 139. BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03752-x>
- Arora, A., Nain, P., Kumari, R., & Kaur, J. (2021). Major Causes Associated with Clinical Trials Failure and Selective Strategies to Reduce these Consequences: A Review [Review of Major Causes Associated with Clinical Trials Failure and Selective Strategies to Reduce these Consequences: A Review]. *Archives of Pharmacy Practice*, 12(2), 45. Medknow. <https://doi.org/10.51847/yjqdk2wtgx>
- Bajusz, D., & Keserü, G. M. (2022). Maximizing the integration of virtual and experimental screening in hit discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 17(6), 629. <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2085685>

- Ballav, S., Deshmukh, A. J., Siddiqui, S., Aich, J., & Basu, S. (2021). Two-Dimensional and Three-Dimensional Cell Culture and Their Applications. In Biochemistry. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100382>
- Bassi, G., Grimaudo, M. A., Panseri, S., & Montesi, M. (2021). Advanced Multi-Dimensional Cellular Models as Emerging Reality to Reproduce In Vitro the Human Body Complexity [Review of Advanced Multi-Dimensional Cellular Models as Emerging Reality to Reproduce In Vitro the Human Body Complexity]. International Journal of Molecular Sciences, 22(3), 1195. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijms22031195>
- Çil, E. N., & Soysal, Y. (2024). Creating An Effective Model with In Vitro Adipocyte Cell Culture for Obesity Research: Preliminary Study. DergiPark (Istanbul University). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tudod/issue/84353/1418459>
- Dhaiban, S., Chandran, S. P., Noshi, M., & Sajini, A. A. (2025). Clinical translation of human iPSC technologies: advances, safety concerns, and future directions [Review of Clinical translation of human iPSC technologies: advances, safety concerns, and future directions]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 13. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1627149>
- Dong, M. W. (2022). Drug Development Process: Nonclinical Development of Small-Molecule Drugs. LCGC North America, 484. <https://doi.org/10.56530/lcgc.na.lz5690w8>
- Duruel, H. E. E., Çağan, N. S., Işık, S., & Kayhan, F. E. (2021). Hücre Kültürlerine Genel Bakış. DergiPark (Istanbul

University).

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/sufefd/issue/65581/935531>

- El-Kadiry, A. E.-H., Rafei, M., & Shammaa, R. (2021). Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits [Review of Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits]. *Frontiers in Medicine*, 8. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.756029>
- Feng, F., Shen, B., Mou, X., Li, Y., & Li, H. (2021). Large-scale pharmacogenomic studies and drug response prediction for personalized cancer medicine [Review of Large-scale pharmacogenomic studies and drug response prediction for personalized cancer medicine]. *Journal of Genetics and Genomics/Journal of Genetics and Genomics*, 48(7), 540. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.03.007>
- Fosse, V., Oldoni, E., Biérix, F., Budillon, A., Daskalopoulos, E. P., Fratelli, M., Gerlach, B., Groenen, P., Hölder, S. M., Menon, J. M. L., Mobasheri, A., Osborne, N., Ritskes-Hoitinga, M., Ryll, B., Schmitt, E., Ussi, A., Andreu, A. L., McCormack, E., Banzi, R., ... López, T. M. T. (2023). Recommendations for robust and reproducible preclinical research in personalised medicine [Review of Recommendations for robust and reproducible preclinical research in personalised medicine]. *BMC Medicine*, 21(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02719-0>
- Garnier, A., Dubs, C., Haerder, C., Bonnabry, P., & Bouchoud, L. (2023). Game-based training to promote handwashing, handrub and gloving for hospital pharmacy operators. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 31(5), 423. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2022-003648>

- Gölsün, T., Demir, H., & Öner, L. (2024). İLAÇLARDA SANAL BİYOÖŞDEĞERLİK UYGULAMALARI. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 48(3), 30. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1456868>
- Hinkle, J. W., Mahmoudzadeh, R., & Kuriyan, A. E. (2021). Cell-based therapies for retinal diseases: a review of clinical trials and direct to consumer “cell therapy” clinics [Review of Cell-based therapies for retinal diseases: a review of clinical trials and direct to consumer “cell therapy” clinics]. Stem Cell Research & Therapy, 12(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02546-9>
- Kang, K.-M., Lee, D. B., & Kim, H.-Y. (2024). Industrial Research and Development on the Production Process and Quality of Cultured Meat Hold Significant Value: A Review [Review of Industrial Research and Development on the Production Process and Quality of Cultured Meat Hold Significant Value: A Review]. Food Science of Animal Resources, 44(3), 499. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2024.e20>
- Killekar, K., Puranik, S. I., A., A. A., Ghagane, S. C., Nerli, R. B., & Hiremath, M. B. (2022). Overview of Primary Cell Culture Models in Preclinical Research of Prostate and Bladder Cancer. In Biochemistry. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99493>
- Klein, S. G., Steckbauer, A., Alsolami, S., Arossa, S., Parry, A. J., Li, M., & Duarte, C. M. (2022). Toward Best Practices for Controlling Mammalian Cell Culture Environments [Review of Toward Best Practices for Controlling Mammalian Cell Culture Environments]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 10. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.788808>

- Mohan, A. R., Wang, Q., Dhapare, S., Bielski, E., Kaviratna, A., Han, L., Boc, S., & Newman, B. (2022). Advancements in the Design and Development of Dry Powder Inhalers and Potential Implications for Generic Development [Review of Advancements in the Design and Development of Dry Powder Inhalers and Potential Implications for Generic Development]. *Pharmaceutics*, 14(11), 2495. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112495>
- Nessar, A., Röhrs, V., Ziersch, M., Ali, A. S. M., Moradi, J., Kurreck, A., Berg, J., & Kurreck, A. (2025). Promoting ethical and reproducible cell culture: implementing animal-free alternatives to teaching in molecular and cell biology. *Frontiers in Toxicology*, 7. <https://doi.org/10.3389/ftox.2025.1670513>
- Parisi, L., Knapp, P. O., Girousi, E., Rihs, S., Scala, G. C. L., Schnyder, I., Stähli, A., Sculean, A., Bosshardt, D. D., Katsaros, C., & Degen, M. (2021). A Living Cell Repository of the Cranio-/Orofacial Region to Advance Research and Promote Personalized Medicine. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.682944>
- Richter, M., Piwócka, O., Musielak, M., Piotrowski, I., Suchorska, W. M., & Trzeciak, T. (2021). From Donor to the Lab: A Fascinating Journey of Primary Cell Lines [Review of From Donor to the Lab: A Fascinating Journey of Primary Cell Lines]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 711381. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.711381>
- Rudrapal, M. (2023). Drug Metabolism and Pharmacokinetics. In *Pharmaceutical science*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.111605>

- Sakat, S., Bagade, O. M., Mhaske, G., Taru, P., Sagar, M., & Rastogi, M. (2022). Significance of animal experimentation in biomedical research in the current era: Narrative review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/japs.2022.121002-1>
- Spall, H. G. C. V., Bastien, A., Gersh, B. J., Greenberg, B., Mohebi, R., Min, J. K., Strauss, K. M., Thirstrup, S., & Zannad, F. (2024). The role of early-phase trials and real-world evidence in drug development [Review of The role of early-phase trials and real-world evidence in drug development]. *Nature Cardiovascular Research*, 3(2), 110. *Nature Portfolio*. <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00420-4>
- Stefańska, K., Němcová, L., Blatkiewicz, M., Żok, A., Kaczmarek, M., Pieńkowski, W., Mozdziak, P., Piotrowska-Kempisty, H., & Kempisty, B. (2023). Expression Profile of New Marker Genes Involved in Differentiation of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells into Chondrocytes, Osteoblasts, Adipocytes and Neural-like Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12939. <https://doi.org/10.3390/ijms241612939>
- Torres-Saavedra, P. A., & Winter, K. (2021). An Overview of Phase 2 Clinical Trial Designs [Review of An Overview of Phase 2 Clinical Trial Designs]. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 112(1), 22. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1700>
- Vallano, A., Pontes, C., & Agustí, A. (2023). The challenges of access to innovative medicines with limited evidence in the European Union [Review of The challenges of access to innovative medicines with limited evidence in the

- European Union]. *Frontiers in Pharmacology*, 14. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1215431>
- Vanderbeek, A. M., Redd, R., Ventz, S., & Trippa, L. (2023). Looking ahead in early-phase trial design to improve the drug development process: examples in oncology. *BMC Medical Research Methodology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12874-023-01979-5>
- Visioli, F. (2022). Science and claims of the arena of food bioactives: comparison of drugs, nutrients, supplements, and nutraceuticals [Review of Science and claims of the arena of food bioactives: comparison of drugs, nutrients, supplements, and nutraceuticals]. *Food & Function*, 13(24), 12470. Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2fo02593k>
- Yin, L., Zhou, S., Zhang, H., Shang, Y., Wu, S., & Jin, T. (2025). Cancer stem cells in personalized therapy: mechanisms, microenvironment crosstalk, and therapeutic vulnerabilities [Review of Cancer stem cells in personalized therapy: mechanisms, microenvironment crosstalk, and therapeutic vulnerabilities]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1619597. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1619597>
- Zhang, Y., Zhang, X., Wang, P., Wu, Y., & Chow, S. (2024). A Proposed Confidence Ellipse Approach for Benefit-Risk Assessment in Clinical Trials. *Research Square (Research Square)*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5285025/v1>

HIGH-TEMPERATURE STRESS IN PLANTS: ADAPTATION, TOLERANCE, AND DEFENSE MECHANISMS

Kamil ÖZTÜRK¹

1. INTRODUCTION

With global climate change, rising temperatures have become one of the most important abiotic stress factors limiting plant production. High temperature adversely affects plant growth, development, reproduction, and yield processes, thereby threatening agricultural productivity. Therefore, understanding plant responses to high-temperature conditions is of great importance both for food security and for the development of heat-tolerant plant materials (IPCC, 2023; Hasanuzzaman et al., 2013).

High-temperature stress is not merely an environmental factor that causes growth retardation in plants; it also leads to multifaceted disruptions at the physiological, biochemical, and molecular levels. Under these conditions, cellular homeostasis may be impaired, the structure and function of proteins may be affected, membrane fluidity may change, and oxidative damage may occur due to the excessive accumulation of reactive oxygen species. As a result, reduced photosynthetic activity, impaired water relations, disruption of metabolic balance, and ultimately decreases in growth and yield may be observed (Sung et al., 2003).

¹ Öğr. Gör., Artvin Çoruh Üniversitesi, Rektörlük, Tıbbi-Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi, Artvin, ORCID:0000-0003-2036-9780.

Plants develop various defense mechanisms based on avoidance, acclimation, and adaptation in order to limit the adverse effects of high temperature (Öztürk, 2018). In addition to morphophysiological responses such as changes in leaf orientation, cooling through transpiration, and early maturation, the accumulation of compatible solutes such as proline, glycine betaine, and soluble sugars also plays an important role in stress tolerance. These compounds help plants maintain vital functions under high-temperature conditions by contributing to the preservation of cellular water balance, the maintenance of protein and membrane stability, and the support of cellular redox balance (Wahid, 2007).

The role of secondary metabolites in responses to high-temperature stress is also noteworthy. Phenolic compounds, flavonoids, and similar protective metabolites play important roles, particularly in reducing oxidative pressure and facilitating adaptation to stress conditions. Indeed, some studies have reported that high temperature increases the accumulation of phenolic compounds and that this accumulation may be considered a protective adaptation mechanism in plants (Rivero et al., 2001). In this context, a comprehensive evaluation of the effects of high-temperature stress on plants and of the physiological and biochemical responses developed against these effects is necessary for understanding thermotolerance and for developing sustainable plant production strategies (Bita & Gerats, 2013).

2. STRESS AND TYPES OF STRESS

Stress can be defined as the general term for environmental conditions that adversely affect normal growth, development, and production processes in plants and disrupt the existing physiological balance of the organism. More broadly,

stress includes external factors that prevent the plant from fully expressing its genetic potential and limit its functioning at the cellular or whole-plant level. Therefore, stress is not limited only to visible growth retardation, but also includes various disturbances at the physiological, biochemical, and metabolic levels (Levitt, 1980).

Throughout their life cycle, plants are exposed to numerous stress factors originating from their environment. These stress factors are generally classified into two main groups: abiotic and biotic. Abiotic stresses arise from non-living environmental factors such as high and low temperature, drought, salinity, excess water, radiation, heavy metals, deficiency or excess of mineral nutrients, and various chemical pollutants. Biotic stresses, on the other hand, result from interactions between plants and other living organisms; pathogens, insects, nematodes, herbivores, and weed competition are among the main factors included in this group (Ahuja et al., 2010).

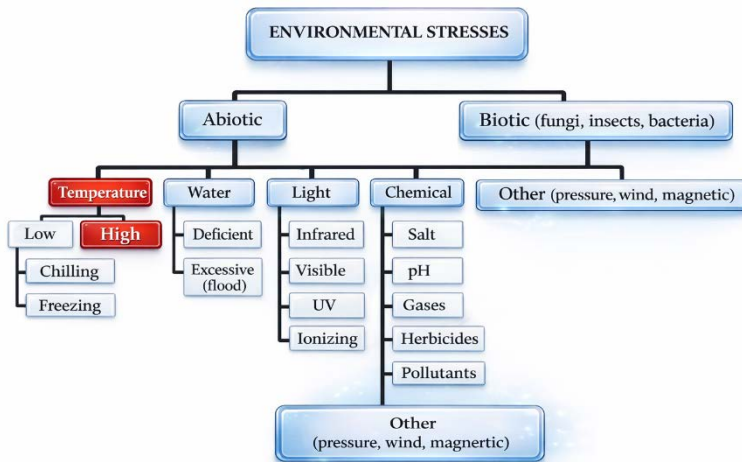


Figure 1. Types of environmental stress

Plants are often not exposed to stress due to a single factor alone; rather, under natural conditions, multiple stress factors

may act simultaneously or sequentially. For example, high temperature often intensifies the effects of drought by increasing water loss; similarly, abiotic pressures may also alter the sensitivity of plants to biotic factors. Therefore, although defining stress types separately is important, it should be taken into account that under real-life conditions, plants generally respond to combinations of multiple stresses (Du et al., 2024).

Plant responses to stress are generally evaluated within the framework of the concepts of escape, avoidance, and tolerance. Escape refers to the completion of the plant life cycle before unfavorable environmental conditions arise; avoidance refers to the development of internal or structural adjustments that reduce the effect of the stress factor; and tolerance refers to the ability of the plant to maintain its vital activities under stress conditions. This conceptual framework provides a fundamental approach for understanding the defense and adaptation strategies developed by plants against environmental pressures (Taiz & Zeiger, 2002).

3. HIGH-TEMPERATURE STRESS IN PLANTS AND RESPONSE MECHANISMS

With global climate change, rising temperatures have become one of the major abiotic stress factors limiting plant production. High-temperature stress adversely affects plant growth, development, germination, reproduction, and yield processes, thereby threatening both agricultural productivity and product quality. The severity of this effect depends not only on the intensity and duration of temperature, but also on plant species, genotype, and developmental stage. Therefore, high-temperature stress is considered not merely a temporary environmental pressure, but a complex stress factor affecting different stages of the plant life cycle.

High temperature can cause multifaceted structural and functional disruptions in plant cells. Under extreme heat conditions, disruption of cellular organization may rapidly lead to cellular damage and even cell death. Rising temperature affects protein structure, membrane integrity, RNA functions, and cytoskeleton-related processes, thereby disturbing metabolic balance. In addition, reduced photosynthetic activity, changes in respiratory balance, increased water loss, and oxidative stress due to the accumulation of reactive oxygen species may also occur. These multilayered effects result in impaired plant development and, ultimately, yield loss.

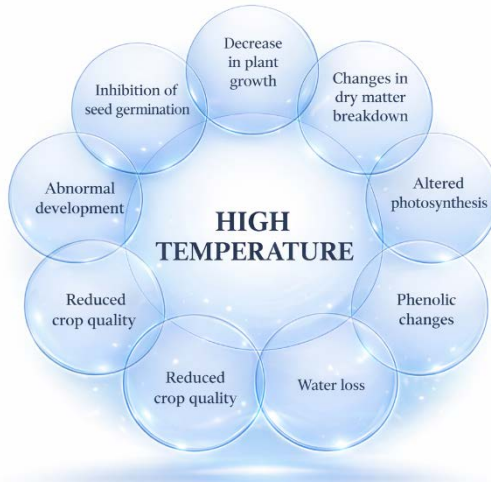


Figure 2. Effects of high temperature on plants

Plants develop various response mechanisms to reduce the harmful effects of high temperature. These mechanisms are generally considered within the framework of avoidance, acclimation, and tolerance development. Morphophysiological responses such as changes in leaf orientation, cooling through transpiration, leaf rolling, and early maturation help limit the direct effects of heat. In addition, the reorganization of membrane lipid composition, the accumulation of osmoprotectants such as proline and soluble sugars, the enhancement of antioxidant

defense systems, and the activation of molecular responses associated with heat shock proteins all play important roles in maintaining cellular stability under high-temperature conditions. Moreover, temperature perception, signal transduction, and transcriptional regulation processes ensure the coordination of these defense responses (Hasanuzzaman et al., 2013).

In conclusion, the response mechanisms developed by plants against high-temperature stress constitute a multilayered defense network in which morphological, physiological, biochemical, and molecular processes complement one another. Understanding these responses is important both for explaining stress physiology and for developing species and genotypes that are more resistant to high temperature. Therefore, a detailed investigation of the effects of high-temperature stress on plants and of the response mechanisms developed against it remains one of the key research areas for sustainable agricultural production.



Figure 3. Adaptations developed under high-temperature stress

3.1. Plant responses to high-temperature stress

Plant responses to high-temperature stress are highly complex and depend on several interacting factors, including the

intensity and duration of heat exposure, the developmental stage at which the stress occurs, species- and genotype-specific traits, and other environmental conditions such as water limitation. For this reason, plant responses to heat cannot be explained through a single mechanism, but instead should be considered in an integrated way across morphological, anatomical, developmental, water-related, membrane-based, and metabolic levels. In general, high temperature weakens vegetative growth, disrupts cellular and physiological balance, and causes particularly severe damage during the reproductive stage, making heat stress one of the major environmental constraints affecting plant performance and productivity (Bita & Gerats, 2013).

The responses developed by plants under high-temperature conditions mainly serve two purposes: reducing the direct damage caused by stress and maintaining sufficient physiological balance to sustain growth and reproduction. To achieve this, plants activate a broad range of adaptive strategies, including changes in leaf orientation, transpirational cooling, shortening of the developmental period, stabilization of membrane and protein structures, and increased accumulation of osmoprotectants and antioxidants. However, these defense mechanisms are not equally effective in all plants. Heat sensitivity varies substantially among species and genotypes and becomes especially pronounced in reproductive tissues, where pollen development, fertilization, and fruit or seed set are highly vulnerable to elevated temperatures (Hatfield & Prueger, 2015).

Among the first visible effects of heat stress are morphological changes such as leaf rolling, reduced leaf size, burn-like symptoms, premature senescence, flower and leaf shedding, suppressed shoot and root growth, biomass reduction, and an overall slowdown in development. Some of these changes reflect injury, whereas others represent adaptive strategies that help the plant minimize heat load. For example, changes in leaf

angle may reduce excess radiation, while enhanced transpiration can lower leaf temperature. A shorter developmental cycle may also allow plants to escape prolonged exposure to terminal heat stress. Nevertheless, the morphological consequences of heat stress often translate into reduced growth and lower yield. These losses are especially serious when heat stress occurs during reproduction, because flower bud development, pollen viability, fertilization success, and fruit or seed formation are all highly sensitive to temperature. Accordingly, many studies indicate that the most critical consequences of high temperature emerge during the reproductive phase, where disturbances in pollen development and pollen tube growth directly lead to fertility loss and reduced productivity (Rieu et al., 2017; Resentini et al., 2023).

In addition to visible morphological changes, high temperature also induces important anatomical alterations at tissue, cellular, and subcellular levels. These changes may be observed in stomatal characteristics, leaf surface properties, mesophyll organization, vascular tissues, and chloroplast ultrastructure. The direction and severity of anatomical responses vary depending on plant species, genotype, developmental stage, and stress duration, meaning that they may reflect either adaptive restructuring or direct cellular damage. Studies in different species have shown that high temperature can increase the thickness of certain leaf tissues, alter stomatal behavior, damage mesophyll cells, disturb vascular organization, and impair chloroplast and mitochondrial ultrastructure. In some heat-tolerant genotypes, stomatal regulation, preservation of chloroplast structure, and maintenance of vascular integrity appear to contribute to improved thermotolerance, whereas sensitive genotypes often display more severe plasmolysis and organelle damage. For this reason, anatomical responses are considered valuable indicators in understanding heat tolerance

and should be evaluated together with physiological and biochemical parameters (Zhang et al., 2005).

The developmental impact of heat stress is also strongly stage dependent. Even within the same species, vegetative and reproductive stages differ greatly in their sensitivity to elevated temperature. Therefore, the developmental effects of high temperature should be assessed not only according to the degree of heat exposure, but also according to the duration of stress and the phenological stage of the plant. Heat stress often has its most damaging effects during the reproductive phase, when flower bud formation, anther and pollen development, fertilization, and fruit or seed set are particularly sensitive. For example, short-term heat stress in pea has been shown to increase flower and bud shedding, while in tomato, high temperature reduces pollen number and viability and disrupts carbohydrate balance during anther development. Similar findings in cereals, including barley, confirm that reproductive processes such as meiosis, pollen mitosis, and seed setting are highly vulnerable to heat. On the other hand, in some species and genotypes, early flowering or early heading may function as a developmental escape mechanism, allowing plants to complete sensitive stages before severe terminal heat occurs. Thus, developmental responses to heat involve not only altered growth rates but also the protection of reproductive structures, maintenance of fertility, and adjustment of the life cycle to stressful environments (Callens et al., 2023).

Plant water status represents another major component of the high-temperature response. Under adequate moisture conditions, plants may maintain tissue water balance to some extent, but when water becomes limited, high temperature rapidly intensifies water deficit. Under such conditions, leaf water potential declines, transpirational water loss increases, and overall plant water relations are negatively affected. Heat stress

also influences root hydraulic conductivity, thereby reducing water uptake and internal transport. To counteract this imbalance, plants accumulate osmolytes such as proline, glycine betaine, soluble sugars, and other low-molecular-weight compounds that support osmotic adjustment and cellular water retention. At the same time, membrane systems, which are among the earliest cellular targets of heat stress, undergo substantial changes. High temperature affects membrane fluidity and permeability, disrupting selective transport, ion homeostasis, photosynthesis, and respiration. Plants may partially compensate for these effects by reorganizing membrane lipid composition, especially by modifying the degree of fatty acid saturation. Such adjustments help preserve membrane integrity and improve heat tolerance. Closely related to this is cell membrane stability, a widely used physiological indicator of thermotolerance. Increased electrolyte leakage and reduced membrane thermostability are commonly used to assess heat damage, and numerous studies have shown strong associations between membrane stability and heat resistance in crops such as wheat, soybean, and cowpea. Thus, the maintenance of membrane integrity and stability is a key adaptive component of plant survival under high temperature (Mazorra et al., 2002; Prasertthai et al., 2022; ElBasyoni et al., 2017).

At the metabolic level, high-temperature stress is frequently associated with the accumulation of secondary metabolites such as phenolics, flavonoids, anthocyanins, and certain terpenoids. These compounds are regarded as important components of plant defense because they help limit oxidative stress and protect cellular structures. In several studies, heat stress has been shown to stimulate phenolic synthesis in species such as tomato and watermelon, suggesting that phenolic accumulation plays a protective role during stress. Flavonoids also contribute to antioxidant defense, while anthocyanins may increase in vegetative tissues under certain heat conditions, although their

response appears to vary depending on species and tissue type. In addition, isoprenoids are particularly noteworthy because volatile terpenoids emitted from leaves can protect the photosynthetic apparatus. Plants with greater isoprene emission have been reported to maintain better photosynthetic performance under heat stress, and isoprene itself may help reduce oxidative injury caused by reactive oxygen species. Altogether, these findings indicate that the accumulation of secondary metabolites represents an important biochemical adaptation strategy that complements structural, physiological, and developmental responses to high temperature (Sharkey, 2005).

In summary, plant responses to high-temperature stress involve a coordinated network of changes spanning morphology, anatomy, development, water relations, membrane function, and metabolism. These responses are not isolated events, but interconnected processes that together determine whether a plant can avoid, withstand, or adapt to elevated temperatures. Because heat stress affects growth, reproduction, and productivity through multiple pathways, a comprehensive evaluation of plant responses is essential for understanding thermotolerance. Such an integrated perspective is also crucial for identifying heat-tolerant species and genotypes and for supporting future efforts to improve plant resilience under increasingly warm climatic conditions.

3.2. High temperature and signal transduction

In plants, for responses to high-temperature stress to occur, the stress signal must be perceived and appropriate defense mechanisms must be rapidly activated. In this process, ion transporters, osmoprotectants, free radical scavengers, late embryogenesis abundant proteins, and transcriptional control mechanisms play important roles. One of the first effects of high temperature is observed at the cell membrane; changes in

membrane fluidity contribute to the initiation of the stress signal and the triggering of intracellular responses (Maestri et al., 2002).

Changes in membrane properties associated with increasing temperature may affect Ca^{2+} influx and the related signaling steps. At this stage, regulatory structures such as mitogen-activated protein kinases and calcium-dependent protein kinases become involved, stimulating responses associated with antioxidant defense, osmotic adjustment, and the synthesis of protective metabolites. At the same time, reactive oxygen species generated in organelles such as chloroplasts and mitochondria may function not only as damaging compounds but also as signaling molecules involved in signal transduction. Thus, the cellular signaling network formed under temperature stress is closely related to the strengthening of antioxidant systems and the development of thermotolerance (Slesak et al., 2007).

In conclusion, signal transduction under high temperature is an integrated defense system that begins at the membrane level and proceeds through calcium flux, protein kinases, reactive oxygen species, and changes in gene expression. Through this system, plants attempt to maintain cellular balance and regulate protective responses under stress conditions. Heat shock proteins and other molecular chaperones are also important components of this process and support resistance to temperature stress, particularly by contributing to the protection of protein structure (Maestri et al., 2002).

3.3. Acquired thermotolerance

Acquired thermotolerance refers to the ability of plants to gain resistance to higher and normally harmful temperatures after exposure to a non-lethal preliminary heat treatment. In other words, a short-term and mild heat pre-treatment creates a protective preparation against severe heat stress that may be encountered later. This trait may also develop under natural

conditions where temperature rises gradually, allowing plants to suffer less damage from sudden increases in temperature (Vierling, 1991).

Heat shock proteins and other molecular chaperones play a central role in the development of acquired thermotolerance. These proteins contribute to the maintenance of cellular balance by assisting in the refolding of proteins whose structure has been disrupted under high-temperature conditions. In addition, with the perception of the heat signal, the expression levels of certain protective genes increase, thereby making the plant better prepared against heat stress. For this reason, acquired thermotolerance is considered not only a short-term physiological adjustment but also a strong molecular defense response (Sung et al., 2003).

In this process, certain heat shock proteins, particularly HSP101, have been shown to be decisive. Studies conducted on *Arabidopsis* have revealed that changes in HSP101 levels directly affect the plant's resistance to high temperature and that this protein is one of the key components of acquired thermotolerance. Therefore, acquired thermotolerance is one of the most important short-term protective strategies developed by plants against high temperature and is of particular importance in stress physiology and in studies aimed at developing heat-tolerant plants (Queitsch et al., 2000; Hong & Vierling, 2000).

4. BASIC STRESS PARAMETERS

One of the most fundamental indicators used to determine the level of stress in plants is leaf water potential. Water potential is an important parameter that reflects the water status of the plant and its physiological response to environmental pressure. Especially under conditions of high temperature and water loss, more negative values indicate that the plant's water balance has

been disrupted. Therefore, leaf water potential is widely used for the early and direct monitoring of stress (Nobel, 2005).

Cell membrane stability is also a commonly used criterion in the evaluation of stresses such as heat and drought in plants. Under high-temperature conditions, deterioration of membrane structure leads to increased electrolyte leakage, which is regarded as an indirect indicator of membrane damage. Therefore, cell membrane stability is considered one of the reliable physiological indicators for determining stress tolerance and for comparing different plant materials (Fokar et al., 1998).

Leaf dry weight is another basic parameter that provides information about the structural characteristics of the leaf and the accumulation of matter. The ratio of leaf dry mass to fresh mass is associated with the growth status of the plant as well as features such as leaf thickness, tissue density, and carbon accumulation. Changes in dry matter accumulation under stress conditions contribute to the evaluation of the developmental and physiological responses of the plant to environmental pressure (Syvertsen et al., 1995).

Lipid peroxidation is an important stress indicator used to determine oxidative damage occurring particularly in membrane lipids. This process is generally evaluated through the accumulation of malondialdehyde (MDA) and provides information about the level of cellular damage under stress conditions such as high temperature. Since an increase in MDA reflects the destructive effects of reactive oxygen species on membrane structure, it is widely used to determine the severity of stress in plants (Heath & Packer, 1968).

Hydrogen peroxide is one of the reactive oxygen species that may increase in plants under stress and is considered an important parameter in the evaluation of oxidative status. Although it may function in signal transduction at low levels, its

excessive accumulation can cause damage to cellular components. Therefore, determining H₂O₂ levels provides useful information for interpreting the oxidative burden of the plant under stress and its defense capacity (Velikova et al., 2000).

Photosynthetic pigments, particularly chlorophyll and carotenoids, are among the fundamental indicators that directly reflect the physiological status of the plant. Stress conditions may adversely affect chlorophyll synthesis and stability, whereas carotenoids function in defense by protecting photosynthetic structures. Therefore, total chlorophyll and carotenoid levels are used as important parameters for evaluating both photosynthetic efficiency and stress tolerance in plants (Wahid, 2007).

5. OTHER STRESS PARAMETERS

Phenolic compounds are among the important secondary metabolites that contribute to defense and adaptation processes in plants under stress conditions. These compounds help protect cellular structures, particularly by contributing to the neutralization of reactive oxygen species. Therefore, changes in total phenolic content are considered meaningful indicators in the evaluation of the biochemical responses developed by plants against environmental pressures such as high temperature (Sakihama et al., 2002).

Flavonoids are also phenolic compounds that may increase under stress conditions and play important roles in plant defense. Owing to their antioxidant properties, they are reported to limit the toxic effects of reactive oxygen species and to protect plants against unfavorable environmental conditions such as high or low temperature. In this respect, flavonoid accumulation is regarded as one of the biochemical components of stress tolerance in plants (Agati et al., 2012).

Anthocyanins are pigments that can accumulate in roots, stems, and especially leaf tissues in plants, and they perform protective functions under stress conditions. Various abiotic stresses have been reported to stimulate anthocyanin synthesis, and these compounds may act as antioxidants, particularly by reducing the harmful effects of reactive oxygen species such as H₂O₂. Therefore, changes in anthocyanin content are considered important indicators of the defense responses of plants to environmental stress (Hatier & Gould, 2009).

Proline is one of the main osmolytes that accumulates in plants under stress conditions and plays a protective role in many abiotic stresses, particularly high temperature. Proline accumulation contributes to stress tolerance through various mechanisms such as maintaining osmotic adjustment, preserving membrane and protein stability, supporting enzyme function, and scavenging free radicals. Therefore, proline level is one of the most frequently used biochemical parameters in evaluating the stress response in plants (Kadioğlu & Terzi, 2007; Türkan & Demiral, 2009).

Soluble sugars are not only fundamental components of plant metabolism but also important metabolites and signaling molecules involved in stress conditions. Sugars such as glucose, fructose, and sucrose may contribute to the maintenance of osmotic balance and the stabilization of biomolecules and membranes. Therefore, changes in soluble sugar content are among the useful parameters for understanding the metabolic adaptation processes developed by plants under stress (Rolland et al., 2006).

REFERENCES

- Agati, G., Azzarello, E., Pollastri, S., & Tattini, M. (2012). Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Plant Science*, 196, 67-76.
- Ahuja, I., de Vos, R. C. H., Bones, A. M., & Hall, R. D. (2010). Plant molecular stress responses face climate change. *Trends in Plant Science*, 15(12), 664-674. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2010.08.002>
- Bitá, C. E., & Gerats, T. (2013). Plant tolerance to high temperature in a changing environment: Scientific fundamentals and production of heat stress-tolerant crops. *Frontiers in Plant Science*, 4, Article 273. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00273>
- Callens, C., Fernandez-Goméz, J., Tucker, M. R., Zhang, D., & Wilson, Z. A. (2023). Heat stress responses vary during floret development in European spring barley cultivars. *Frontiers in Plant Science*, 13, 918730. DOI: 10.3389/fpls.2022.918730
- Du, B., Haensch, R., Alfarraj, S., & Rennenberg, H. (2024). Strategies of plants to overcome abiotic and biotic stresses. *Biological Reviews*, 99(4), 1524-1536. <https://doi.org/10.1111/brv.13079>
- ElBasyoni, I., Saadalla, M., Baenziger, S., Bockelman, H. ve Morsy, S. (2017). Cell membrane stability and association mapping for drought and heat tolerance in a worldwide wheat collection. *Sustainability*, 9, 1606-1622.
- Fokar, M., Nguyen, H. T., & Blum, A. (1998). Heat tolerance in spring wheat. I. Estimating cellular thermotolerance and its heritability. *Euphytica*, 104, 1-8. <https://doi.org/10.1023/A:1018346901363>

- Hasanuzzaman, M., Nahar, K., Alam, M. M., Roychowdhury, R., & Fujita, M. (2013). Physiological, biochemical, and molecular mechanisms of heat stress tolerance in plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(5), 9643-9684. <https://doi.org/10.3390/ijms14059643>
- Hatfield, J. L., & Prueger, J. H. (2015). Temperature extremes: Effect on plant growth and development. *Weather and Climate Extremes*, 10, 4-10. doi:10.1016/j.wace.2015.08.001.
- Hatier, J.-H. B., & Gould, K. S. (2009). Anthocyanin function in vegetative organs. In C. Winefield, K. Davies, & K. S. Gould (Eds.), *Anthocyanins: Biosynthesis, functions, and applications* (pp. 1-19). Springer.
- Heath, R. L., & Packer, L. (1968). Photoperoxidation in isolated chloroplasts. I. Kinetics and stoichiometry of fatty acid peroxidation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 125(1), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(68\)90654-1](https://doi.org/10.1016/0003-9861(68)90654-1)
- Hong, S. W., & Vierling, E. (2000). Mutants of *Arabidopsis thaliana* defective in the acquisition of tolerance to high temperature stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4392-4397. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.8.4392>
- Intergovernmental Panel on Climate Change. (2023). *Climate change 2023: Synthesis report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* (Core Writing Team, H. Lee, & J. Romero, Eds.). IPCC. <https://doi.org/10.59327/IPCC/AR6-9789291691647>

- Kadioğlu, A., & Terzi, R. (2007). A dehydration avoidance mechanism: Leaf rolling. *The Botanical Review*, 73, 290-302.
- Levitt, J. (1980). Responses of plants to environmental stresses: Volume 1. Chilling, freezing, and high temperature stresses (2nd ed.). Academic Press.
- Maestri, E., Klueva, N., Perrotta, C., Gulli, M., Nguyen, H. T. ve Marmiroli, N. (2002). Molecular genetics of heat tolerance and heat shock proteins in cereals. *Plant Molecular Biology*, 48(5-6), 667-681.
- Mazorra, L. M., Nunez, M., Echerarria, E., Coll, F., & Sanchez-Blanco, M. J. (2002). Influence of brassinosteroids and antioxidant enzymes activity in tomato under different temperatures. *Plant Biology*, 45, 593-596.
- Nobel, P. S. (2005). Physicochemical and environmental plant physiology (3rd ed.). Academic Press.
- Öztürk, K. (2018). Termofil *Heliotropium thermophilum* bitkisinin laboratuvar koşullarına adaptasyonunun araştırılması [Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi].
- Praserthai, P., Paethaisong, W., Theerakulpisut, P., & Dongsansuk, A. (2022). High temperature alters leaf lipid membrane composition associated with photochemistry of PSII and membrane thermostability in rice seedlings. *Plants*, 11(11), 1454. <https://doi.org/10.3390/plants11111454>
- Queitsch, C., Hong, S. W., Vierling, E., & Lindquist, S. (2000). Heat shock protein 101 plays a crucial role in thermotolerance in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, 12(4), 479-492. <https://doi.org/10.1105/tpc.12.4.479>

- Resentini, F., Orozco-Arroyo, G., Cucinotta, M., & Mendes, M. A. (2023). The impact of heat stress in plant reproduction. *Frontiers in Plant Science*, 14, Article 1271644. doi:10.3389/fpls.2023.1271644.
- Rieu, I., Twell, D., & Firon, N. (2017). Pollen development at high temperature: From acclimation to collapse. *Plant Physiology*, 173(4), 1967-1976. doi:10.1104/pp.16.01644.
- Rivero, R. M., Ruiz, J. M., Garcia, P. C., López-Lefebvre, L. R., Sánchez, E. ve Romero, L. (2001). Resistance to cold and heat stress: Accumulation of phenolic compounds in tomato and watermelon plants. *Plant Science*, 160, 315-321.
- Rolland, F., Baena-Gonzalez, E., & Sheen, J. (2006). Sugar sensing and signaling in plants: Conserved and novel mechanisms. *Annual Review of Plant Biology*, 57, 675-709.
- Sakihama, Y., Cohen, M. F., Grace, S. C., & Yamasaki, H. (2002). Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: Phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology*, 177, 67-80.
- Sharkey, T. D. (2005). Effects of moderate heat stress on photosynthesis: Importance of thylakoid reactions, Rubisco deactivation, reactive oxygen species, and thermotolerance provided by isoprene. *Plant, Cell and Environment*, 28, 269-277.
- Slesak, I., Libik, M., Karpinska, B., Karpinski, S. ve Miszalski, Z. (2007). The role of hydrogen peroxide in regulation of plant metabolism and cellular signalling in response to environmental stresses. *Acta Biochimica Polonica*, 54, 1-39.

- Sung, D.-Y., Kaplan, F., Lee, K.-J., & Guy, C. L. (2003). Acquired tolerance to temperature extremes. *Trends in Plant Science*, 8(4), 179-187. [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(03\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(03)00047-5)
- Syvertsen, J. P., Lloyd, J., McConchie, C., Kriedemann, P. E., & Farquhar, G. D. (1995). On the relationship between leaf anatomy and CO₂ diffusion through the mesophyll of hypostomatous leaves. *Plant, Cell & Environment*, 18(2), 149-157. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3040.1995.tb00348.x>
- Taiz, L., & Zeiger, E. (2002). *Plant physiology* (3rd ed.). Sinauer Associates.
- Türkan, İ., & Demiral, T. (2009). Recent developments in understanding salinity tolerance. *Environmental and Experimental Botany*, 67, 2-9.
- Velikova, V. ve Loreto, F. (2005). On the relationship between isoprene emission and thermotolerance in *Phragmites australis* leaves exposed to high temperatures and during the recovery from a heat stress. *Plant, Cell and Environment*, 28, 318-327.
- Velikova, V., Yordanov, I., & Edreva, A. (2000). Oxidative stress and some antioxidant systems in acid rain-treated bean plants: Protective role of exogenous polyamines. *Plant Science*, 151(1), 59-66. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(99\)00197-1](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(99)00197-1)
- Vierling, E. (1991). The roles of heat shock proteins in plants. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 42, 579-620. <https://doi.org/10.1146/annurev.pp.42.060191.003051>
- Wahid, A. (2007). Physiological implications of metabolite biosynthesis for net assimilation and heat-stress tolerance

of sugarcane (*Saccharum officinarum*) sprouts. *Journal of Plant Research*, 120(2), 219-228.
<https://doi.org/10.1007/s10265-006-0040-5>

Zhang, J. H., Huang, W. D., Liu, Y. P., & Pan, Q. H. (2005). Effects of temperature acclimation pretreatment on the ultrastructure of mesophyll cells in young grape plants (*Vitis vinifera* L. cv. Jingxiu) under cross-temperature stresses. *Journal of Integrative Plant Biology*, 47(8), 959-970. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7909.2005.00109.x>

VOLATILE OIL COMPONENTS OF ENDEMIC *Hypericum sorgerae* Robson COLLECTED FROM TURKEY

Ebru YÜCE BABACAN¹

Eyüp BAĞCI²

1. INTRODUCTION

The genus *Hypericum* L. is widely distributed globally, comprising numerous identified species. Beyond their nutritional value, plants within this genus are particularly noteworthy for their significant pharmacological properties.

Belonging to the family Hypericaceae, the genus *Hypericum* Linne is represented by nearly 500 species globally, distributed across 36 distinct sections (Robson, 2006). The genus is represented by approximately 110 species in Turkey, with an endemism rate of nearly 45%, comprising over 50 endemic taxa. *Hypericum sorgerae* Robson is classified within the section *Drosanthe* Robson. This section includes 23 taxa, the majority of which exhibit a distribution range centered in Central Anatolia, Turkey *H. sorgerae* is one of the endemic taxa in *Hypericum* genus (Davis et al., 1988; Güner et al., 2000, 2012; Yüce Babacan et al., 2017; Duman and Çakır-Dindar, 2020; Fırat and Eroğlu, 2023; Özgişi and Ocak, 2021).

Hypericum taxa are reported to contain a diverse range of bioactive compounds, including naphthodianthrones,

¹ Prof. Dr., Munzur Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Tunceli, Türkiye ORCID: 0000-0003-3128-3317

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü. Elazığ, Türkiye ORCID: 0000-0002-1824-9424

phloroglucinols, volatile oils, flavonoids, tannins, amino acids, and xanthenes along with other compounds that display a versatile range of bioactivities (Greenson et al., 2001; Kitanov, 2001; Smelcerovic et al.; 2006 Tanaka and Takaishi, 2006). Members of the genus *Hypericum* are traditionally used in the treatment of wounds, ulcers, and depression, owing to their documented antiseptic, antispasmodic, and antibacterial activities (Smelcerovic et al., 2007; H. Eroğlu, 2007; Sevimli, 2006). Anticancer research on *Hypericum* species has become increasingly prevalent in recent years (Agan et al., 2023; Javrushyan et al., 2025; Öner et al., 2025).

This study describes for the first time the volatile oil composition of *H. sorgerae* collected from its natural habitats.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Plant Source

Plant material consisting of *Hypericum sorgerae* was gathered from Sivas in 2008 (Collector No: Yüce-1088). The authentication of the species was performed, and the voucher specimens are deposited in the Firat University Herbarium (FUH)."

2.2. Isolation of the Essential Oils

The aerial parts of the plant material were air-dried at room temperature in the shade until a constant weight was achieved. The plant material (100 g) were subjected to hydrodistillation for 3 h using a Clevenger-type apparatus, yielding a pale yellow essential oil with a yield of % (v/w).

2.3. Gas Chromatographic (GC) Analysis

The essential oil was analyzed using an HP 6890 GC system equipped with a Flame Ionization Detector (FID) and an

HP-5 MS capillary column (30 m × 0.25 mm i.d., film thickness 0.25 µm). The oven temperature program and analysis conditions were identical to those employed for GC-MS. The relative percentage composition of the essential oil components was calculated from the GC-FID peak areas using electronic integration without response correction factors.

2.4. Gas Chromatography / Mass Spectrometry (GC-MS) Analysis

GC-MS analysis was performed using a Hewlett Packard 6890 GC system coupled with an Agilent 5973N Mass Selective Detector (MSD) at the Plant Products and Biotechnology Research Laboratory (BUBAL), Firat University. Chromatographic separation was achieved on an HP-5 MS capillary column (30 m × 0.25 mm i.d., film thickness 0.25 µm), with helium as the carrier gas at a flow rate of 1 mL/min. The injector temperature was maintained at 250°C. The GC oven temperature was initially held at 70°C for 2 min, then programmed to rise to 150°C at a rate of 10°C/min, held at 150°C for 15 min, and finally increased to 240°C at a rate of 5°C/min. Relative retention indices (RRI) were calculated using a homologous series of n-alkanes as reference points. Mass spectra were recorded at 70 eV over a mass range of m/z 35–425. Identification of the individual components was carried out by comparing their mass spectra with those stored in the Wiley and NIST electronic libraries. The identified constituents of the essential oils are summarized in Table 1.

3. RESULTS AND DISCUSSION

A pale yellowish essential oil was obtained from the aerial parts of *H. sorgerae* by hydrodistillation, with a yield of 0.10% (w/w). The obtained yields are comparable to those observed in other *Hypericum* species investigated in our

laboratory, such as *H. scabrum* and *H. scabroides* (Bagci and Bekci, 2010), *H. thymbrifolium*, *H. pseudolaeve* (Bagci and Yuce, 2010a), *H. salsolifolium* (Bagci and Yuce, 2010b), *H. capitatum* varieties (Bagci and Yuce, 2010c), *H. perforatum* L. and *H. lanuginosum* var. *lanuginosum* Lam. (Yüce, 2016).

The identified constituents, along with their relative retention indices (RRI) and percentage compositions, are summarized in Table 1. Chemical characterization of the essential oils revealed a complex profile dominated by monoterpenes, sesquiterpenes, and various non-terpenoid constituents. In total, 46 components were identified, representing 91.0% of the total oil content.

Monoterpenes were found to be the major group of constituents, occurring at significantly higher concentrations compared to sesquiterpenes. This profile contrasts sharply with the chemical compositions of five *Hypericum* species from Southern Brazil—namely *H. caprifoliatum*, *H. ternum*, *H. carinatum*, *H. polyanthemum*, and *H. myrianthum*—which are reported to be predominantly composed of sesquiterpenes (Ferraz et al., 2004).

A total of fifty-six components were identified in the essential oil of *H. sorgerae*. The most abundant constituents were undecane (17.9%), β -myrcene (11.4%), α -pinene (5.1%), nonacosane (5.1%), δ -cubebene (4.5%) and β -selinene (4.2%). The results showed that the first major compound of *H. sorgerae* were undecane. Undecane is determined as the second major compound in *H. cerastoides* and *H. maculatum* (Erken et al., 2001; Gudzic et al., 2002).

The three most abundant detected components undecane, β -myrcene and α -pinene, accounting for 34.4% of the oil, have been reported in the essential oils of other

Hypericum spp. but undecane and β -myrcene were significantly lower amounts.

The major compound of *H. sorgerae* is α -pinene, which is a major and characteristic constituent of many *Hypericum* species like *H. thymbrifolium*, *H. pseudolaeve*, (Bagci and Yuce, 2010a) *H. perforatum*, *H. forrestii*, *H. perfoliatum*, *H. triquetrifolium* (Javidnia et al., 2008), *H. hircinum*, *H. hyssopifolium*, and *H. heterophyllum*. In conclusion, this study demonstrates the occurrence of undecane / β -myrcene chemotype of *H. sorgerae* collected from Anatolian origin of Turkey.

The major compound identified in *H. sorgerae* was alpha-pinene, a characteristic constituent prevalent in numerous *Hypericum* species, including *H. thymbrifolium*, *H. pseudolaeve* (Bagci and Yuce, 2010a), *H. perforatum*, *H. forrestii*, *H. perfoliatum*, *H. triquetrifolium* (Javidnia et al., 2008), *H. hircinum*, *H. hyssopifolium*, and *H. heterophyllum*. In conclusion, this study establishes the occurrence of an undecane/beta-myrcene chemotype for *H. sorgerae* collected from Anatolia, Turkey.

Table 1. Volatile constituents identified in the essential oils of endemic *H. sorgerae*

No	Component	RRI	Content (%)
1	Nonane	996	1.8
2	α -pinene	1021	5.1
3	β -pinene	1055	2.7
4	β -myrcene	1064	11.4
5	Decane	1072	0.3
6	Limonene	1095	0.8
7	<i>Cis</i> ocimene	1100	1.4
8	δ -3-carene	1108	2.1
9	Undecane	1148	17.9
10	Nonanal	1151	0.2
11	<i>Trans</i> -pinocarveol	1178	1.5
12	Safranal	1218	0.1
13	Decanal	1222	0.6

14	E-citral	1267	0.3
15	Cyclodecane	1271	0.2
16	2-undecanone	1289	0.1
17	cycloheksaciloxane	1296	0.2
18	2,4-decadienal	1313	0.3
19	α -cubebene	1337	0.3
20	α -longipinene	1340	0.5
21	α -ylangene	1355	0.2
22	α -copaene	1360	1.1
23	β -borbonene	1366	0.1
24	İsocaryophyllene	1383	0.9
25	β -caryophyllene	1393	2.5
26	β -cubebene	1400	0.7
27	Aromadendrene	1406	0.4
28	β -farnesene	1416	2.0
29	α -humulene	1418	0.7
30	α -amorphene	1430	2.5
31	Germacren D	1436	3.5
32	β -selinene	1441	4.2
33	δ -cubebene	1446	4.5
34	Naphtalene	1456	1.5
35	δ -cadinene	1458	2.5
36	Spathulenol	1495	1.5
37	Caryophyllene oxide	1498	2.8
38	α -cadinol	1539	0.8
39	Viridiflorol	1541	2.4
40	Tetradecanoic acide	1592	0.7
41	2-Pentadekanol	1631	0.1
42	1-heptadekanol	1649	0.7
43	n-decanoic acide	1692	0.2
44	Fitol	1794	0.8
45	Tricosane	1903	0.8
46	Nonacosane	1942	5.1
Total			91.0

REFERENCES

- Agan, V., Koyuncu, I., Agan, F. Z., & Balos, M. M. (2023). Analysis of content profiles, antioxidant and anticancer properties in endemic *Hypericum salsolifolium*. *Applied Sciences*, 13(12), 7300.
- Bagci, E., & Bekci, F. (2010). Variation on essential oil of *Hypericum scabrum* L. and *H. scabroides* N. Robson & Poulter with the phenological stage. *Acta Botanica Gallica*, 157(4), 705-713.
- Bagci, E., & Yuce, E. (2010a). The essential oils of the aerial parts of two *Hypericum pseudolaeve* Robson and *H. thymbrifolium* Boiss. & Noe species from East Anatolian region of Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 13(1), 120-127.
- Bagci, E., & Yuce, E. (2010b). Composition of the essential oil of *Hypericum salsolifolium* Hand. Mazz. and *Hypericum retusum* Aucher. *Acta Botanica Gallica*. 157(3), 513-520.
- Bagci, E., & Yuce, E. (2010c). Constituents of the essential oils of two *Hypericum capitatum* Choisy varieties (var. *capitatum* and var. *luteum* Robson) from Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 13(5), 629-634.
- Davis, P. H., Mill, R. R., & Tan, K. (1988). *Flora of Turkey and the East Aegean Island* (Vol. 10). Edinburgh: Edinburgh University Press.
- Duman, H., & Çakır-Dindar, E. G. (2020). *Hypericum alacamdaglariense* (Hypericaceae), a new species from Turkey. *Phytotaxa*, 470(2), 176-185. doi:10.11646/phytotaxa.470.2.6
- Erken, S., Malyer, H., Demirci, F., Demirci, B., & Baser, K. H. C. (2001). Chemical investigations on some *Hypericum*

- species growing in Turkey-I. *Chemistry of Natural Compounds*, 37, 434-438.
- Eroğlu, E. (2007). *Hypericum pamphylicum* Robson & Davis türünün hiperisin miktarı ve biyolojik aktivite yönünden incelenmesi (Yüksek lisans tezi). İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Ferraz, A. B. F., Limberger, R. P., Bordignon, S. A. L., von Poser, G. L., & Henriques, A. T. (2005). Essential oil composition of six *Hypericum* species from southern Brazil. *Flavour and Fragrance Journal*, 20, 335-339.
- Fırat, M., & Eroğlu, H. (2023). *Hypericum celikaensis* (Hypericaceae), a new species from southeastern Anatolia (Adıyaman, Turkey). *Candollea*, 78(1), 79-87. doi:10.15553/c2023v781a8
- Greeson, J., Sanford, B., & Monti, D. A. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of the current pharmacological, toxicological and clinical literature. *Psychopharmacology*, 153, 402-414.
- Gudžic, B., Dorđević, S., Vajs, V., Palic, R., & Stojanovic, G. (2002). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Hypericum maculatum* Crantz. *Flavour and Fragrance Journal*, 17, 392-394.
- Güner, A., Ozhatay, N., Ekim, T., & Baser, K. H. C. (2000). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 11). Edinburgh: Edinburgh University Press.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., & Babaç, M. T. (Eds.). (2012). *Türkiye bitkileri listesi (Damarlı bitkiler)*. İstanbul, Turkey: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını.
- Javidnia, K., Miri, R., Soltani, M., Gholami, M., & Khosravi, A. R. (2008). Essential oil composition of four *Hypericum*

- species from Iran. *Chemistry of Natural Compounds*, 44(3).
- Javrushyan, H., Ginovyan, M., Harutyunyan, T., Gevorgyan, S., Karabekian, Z., Maloyan, A., ... & others. (2025). Elucidating the impact of *Hypericum alpestre* extract and L-NAME on the PI3K/Akt signaling pathway in A549 lung adenocarcinoma and MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells. *PLoS ONE*, 20(4), e0303736.
- Kitanov, G. M. (2001). Hypericin and pseudohypericin in some *Hypericum* L. species. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29, 171-178.
- Nogueira, T., Marcelo-Curto, M. J., Cristina Figueiredo, A., Barroso, J. G., Pedro, L. G., Rubiolo, P., & Bicchi, C. (2007). Chemotaxonomy of *Hypericum* genus from Portugal: Geographical distribution and essential oils composition of *Hypericum perforatum*, *Hypericum humifusum*, *Hypericum linarifolium* and *Hypericum pulchrum*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 36(1), 40-50.
- Öner, S., Kadi, A., Tekman, E., et al. (2025). Morphological, anatomical, and bioactive properties of *Hypericum scabrum* L.: Effects on diabetes mellitus, Alzheimer's disease, and HDFa fibroblasts and U87-MG cancer cells. *Protoplasma*, 262, 857–879. doi:10.1007/s00709-025-02037-1
- Özgişi, K., & Ocak, A. (2021). A new taxon of *Hypericum* (Hypericaceae) from southeastern Turkey. *Phytotaxa*, 479(1), 129-136. doi:10.11646/phytotaxa.479.1.10
- Robson, N. K. B. (2006). Studies in the genus *Hypericum* L. (Clusiaceae). 1 Section 9. *Hypericum* sensu lato (part 3): Subsection 1. *Hypericum* series 2. *Senanensia*,

subsection 2. *Erecta* and section 9b. *Graveolentia*. *Systematics and Biodiversity*, 4, 19–98.

- Sevimli, A. (2006). *Bazı Hypericum türlerinin antibakteriyel aktiviteleri* (Yüksek lisans tezi). Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Smelcerovic, A., Spiteller, M., Ligon, A. P., Smelcerovic, Z., & Raabe, N. (2007). Essential oil composition of *Hypericum* L. species from Southeastern Serbia and their chemotaxonomy. *Biochemical Systematics and Ecology*, 35, 99–113.
- Smelcerovic, A., Verma, V., Spiteller, M., Ahmad, M. S., Puri, S. C., & Qazi, G. N. (2006). Phytochemical analysis and genetic characterization of six *Hypericum* species from Serbia. *Phytochemistry*, 67, 171-177.
- Tanaka, N., & Takaishi, Y. (2006). Xanthones from *Hypericum chinense*. *Phytochemistry*, 67, 2146-2151.
- Yüce Babacan, E., Aytacı, Z., & Pınar, N. M. (2017). *Hypericum ekerii* (Hypericaceae), a new species from Turkey. *Pakistan Journal of Botany*, 49(5), 1763–1768.
- Yüce, E. (2016). Analysis of the essential oils of two *Hypericum* species *H. lanuginosum* var. *lanuginosum* Lam. and *H. perforatum* L. from Turkey. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 44(1), 29-34.

PROPOLİSİN HAYVAN HASTALIKLARINDA İYİLEŐTİRİCİ ETKİSİ

Gülşah DOĐAN¹

Gülşah YIL²

1. GİRİŞ

Propolis, iŐçi arıların ağağ kabukları ile bitkilerin dal ve tomurcuk gibi kısımlarından topladıkları reğinemi s maddeleri, arka bacaklarında bulunan polen sepetĐiklerinde kovana taŐıdıktan sonra ĐeŐitli enzimatik sĐreĐlerden geğirerek ve belirli oranda balmumu ile zenginleŐtirerek oluŐturdukları doğal bir Őrũndũr, bu sĐreĐte arıların salgı bezlerinden salınan enzimler, toplanan maddelerin biyokimyasal yapısında deĐiŐikliklere neden olmaktadır (Tutkun, 2000; Özkök ve Sorkun, 2001; Özcan et al.,2003). Toplanan propolis miktarı; iklime, mevsime, arıların yaşam dŕnemlerine gŕre deĐiŐikliĐe uğrar (Turhan et al., 2015). Propolis coğrafik ve botanik orijin, iklimsel koşullar, arıların genetik yapıları, fiziksel ve kimyasal yapılarına gŕre kategorize edilir (Nada et al. 2022). Propolis ũzerinde yapılacak palinolojik incelemeler propolisin botanik kŕkenini dolayısıyla kalitesini belirleyecektir. Propoliste bulunan polen spektrumunun belirlenmesi arıların propolisi oluŐtururken ziyaret ettikleri bitkiler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar (Silva et al 2013).

¹ ŐĐretim Gŕrevlisi, Malatya Turgut Őzal Őniversitesi, YeŐilyurt Meslek Yũksekokulu, Malzeme ve Malzeme İŐleme Teknoloğisi Bŕlũmũ, ORCID: 0000-0002-1551-1343

² Dr. ŐĐr. Őyesi, Malatya Turgut Őzal Őniversitesi, Battalgazi Meslek Yũksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Őretim Bŕlũmũ, ORCID: 0000-0001-5124-7239.

Propolis; arılar tarafından kovan içerisindeki boşlukların kapatılması, giriş açıklığının daraltılarak dış tehditlerin engellenmesi, koloni içi hijyenin sağlanması ve uzaklaştırılamayan canlı kalıntılarının izole edilmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılan doğal bir arı ürünüdür. Ayrıca kovan içi sıcaklık dengesinin korunmasında da önemli rol oynamaktadır. Propolisin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile üretim miktarı; bulunduğu çevrenin ekolojik koşulları, koloni yapısı, mevsimsel değişimler ve kullanılan toplama yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Usman et al., 2016; Vargas-Sánchez et al., 2016; Bogdanov, 2017; Popova et al., 2017; Silici, 2019).

Gıdaların tüketici algısına yönelik kalite özelliklerini iyileştirmek, besin değerini artırmak ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini güçlendirmek amacıyla geliştirilen ürünler ‘fonksiyonel gıda’ olarak tanımlanmaktadır. Bu kavram ilk kez 1984 yılında Japonya’da kullanılmaya başlanmıştır (Bigliardi and Galati, 2013).

Bal, arı sütü, polen ve propolis gibi arı ürünleri ise çok eski dönemlerden itibaren insanların beslenmesinde yer almakta; aynı zamanda sağlığın korunması ve bazı hastalıkların tedavisinde destekleyici amaçlarla kullanılmaktadır. Bu nedenle söz konusu arı ürünleri günümüzde fonksiyonel gıda kapsamında değerlendirilmektedir ve son yıllarda artan ilgi ile birlikte önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Kumova ve ark., 2002; Doğan ve Hayoğlu, 2012; Mehmetoğlu et al., 2017).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 yılında yayımlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” kapsamında apiterapi uygulamaları yer almakta olup, propolis sekonder immün yetmezlik durumlarında bağışıklık sistemini destekleyici bir ürün olarak ele alınmaktadır. Ayrıca yapılan bilimsel çalışmalar, propolisin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümöral ve antioksidan özelliklere sahip

olabileceğini ortaya koymaktadır (Doğan ve Hayoğlu, 2012; Anonim, 2014; Mollahaliloğlu et al., 2015).

Dünya genelinde yürütölen araştırmalar incelendiğinde, propolis üzerine yapılan çalışmaların büyük bölümünün farmakolojik özelliklere odaklandığı, bunun ardından gıda alanındaki kullanım ve etkilerini ele alan çalışmaların geldiği görölmektedir (Acun & Gül, 2020).

Geleneksel hekimlikte; Hipokrat, Herodot, Aristo ve diğer antik dönem bilginleri tarafından da övgü ile söz edilen propolis, çok eski çağlardan bu yana insanlar tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde ya da yaraların iyileştirilmesinde kullanılmıştır (Kutluca et al., 2006).

İnsanlarda sağlık üzerine faydalı bir katkı maddesi olan propolisin birçok biyolojik aktivitesi ve fonksiyonu üzerine odaklanılarak yapılmış sayısız bilimsel araştırma vardır. Bu derlemede propolisin hayvan hastalıklarını iyileştirici etkisi üzerine yapılan çalışmalar ele alınacaktır.

1.1. Büyükbaş Hayvancılık

Antibiyotikler, enfeksiyon kaynaklı hastalıkların kontrol altına alınmasında önemli rol oynamakla birlikte, hayvansal üretimde büyüme performansını ve verimliliği artırmak amacıyla da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kapsamda β -laktamlar, tetrasiklinler, makrolidler, sulfonamidler, kinolonlar ve benzeri birçok antimikrobiyal ajan sahada sıkça tercih edilmektedir. Bununla birlikte, söz konusu ilaçların bilinçsiz, kontrolsüz ya da mevzuata aykırı şekilde kullanımı; et, süt, yumurta, bal ve diğer yenilebilir hayvansal dokularda kalıntı oluşumuna neden olabilmektedir. Bu kalıntılar, insan sağlığı açısından alerjik reaksiyonlara yol açabilmekte ve daha ciddi sağlık sorunlarını tetikleyebilmektedir. Ayrıca antibiyotik kalıntılarının varlığı, özellikle fermente gıdalarda kalite kayıplarına da neden olabilmektedir (Yılbar & Soyutemiz, 2013).

Avrupa Birliği, hayvansal ürünlerde tespit edilen ilaç kalıntılarının insan ve hayvan sağlığı üzerindeki olası riskleri nedeniyle başta antibiyotikler olmak üzere birçok antimikrobiyal maddenin yem katkı maddesi olarak kullanımını yasaklamıştır (Resmî Gazete, 2022).

Mastitis, süt sığırıcılığı işletmelerinde önemli ekonomik kayıplara yol açan ve çoğunlukla bakteriyel kökenli gelişen bir hastalıktır. Bu hastalığın etiyolojisinde en sık karşılaşılan etkenlerden biri *Staphylococcus aureus* olup, söz konusu mikroorganizma hem hayvan hem de insan sağlığı açısından risk oluşturmaktadır. Ayrıca bu bakterinin birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilmesi, tedavi sürecini zorlaştırmaktadır (Santana et al., 2012). Alternatif yaklaşımlar kapsamında değerlendirilen propolis üzerine yapılan araştırmalar, bu doğal ürünün mastitis etkenlerine karşı belirli düzeyde antimikrobiyal etki gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Ancak süt bileşenlerinin varlığı, propolisin bu etkisini kısmen azaltabilmektedir (Santana et al., 2012; Hegazi et al., 2014). Mastitisli ineklerden elde edilen süt örnekleri üzerinde gerçekleştirilen mikrobiyolojik analizlerde, Gram pozitif bakteriler arasında *Staphylococcus aureus*'un baskın olduğu, Gram negatif grupta ise *Escherichia coli*'nin öne çıktığı belirlenmiştir. Yapılan antibiyogram testleri, bu bakterilere karşı bazı antibiyotiklerin etkili olduğunu gösterse de, doğal alternatiflerin araştırılması önemini korumaktadır. Bu kapsamda propolisin, izole edilen bakterilerin belirli bir kısmı üzerinde inhibe edici etki oluşturabildiği ve mastitisin kontrolünde destekleyici bir ajan olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir. Ayrıca farklı çalışmalarda hem keçi hem de sığır mastitisinde propolisin ekonomik olması ve antibakteriyel potansiyeli nedeniyle alternatif bir uygulama olarak öne çıktığı vurgulanmaktadır (Silva et al., 2012; Erski-Biljic & Dobric, 2003).

Yücel ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında, yeni doğan buzağılara %96 etil alkol çözeltisi ile hazırlanmış propolis uygulanmış ve ishale etkisi incelenmiştir. Araştırma bir aylık süre boyunca toplam 20 buzağı üzerinde yürütölmüş, doğumdan deneme sonuna kadar ağırlık ve diğler fiziksel parametreler düzenli olarak takip edilmiştir. Analizler, dişi buzağılarda toplam canlı ağırlık artışının propolis uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu; erkek buzağılarda ise artışın daha sınırlı ama yine de propolis grubunda hafif üstünlük sağladığını göstermiştir. Günlük ağırlık artışları da benzer eğilimleri ortaya koymuş, propolis uygulamasının buzağuların büyüme performansını desteklediği gözlenmiştir. Bulgular, propolisin özellikle ishale neden olan patojenleri baskılayıcı özelliği sayesinde yeni doğan buzağılarda hem önleyici hem de destekleyici bir rol oynayabileceğini ve hayvan gelişimini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, önceki çalışmalarla da uyumlu olarak, propolisin ekonomik ve etkili bir doğal alternatif olarak kullanılabilceğini ortaya koymaktadır.

Yeni doğan buzağılarda ishal görülme sıklığı üzerine propolisin potansiyel etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, buzağılara %96 etil alkol çözeltisi ile hazırlanmış 2 cc propolis uygulanmıştır. Bir aylık izlem süresinin sonunda, propolis verilen grupta neonatal ishal vakalarına rastlanmamış ve dışkı puanlamaları daha düşük seviyelerde kaydedilmiştir. Buna karşın, kontrol grubunda dışkı puanlamalarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiş, bu durum propolis uygulamasının ishali önleyici etkisini ortaya koymuştur (Tolon et al., 2002).

Yeni Doęan Buzağılara gündem 4 ml. Propolis etanol ekstraktı (EEP) verilmiş kontrol gruba göre genel sağlık durumun önemli düzeyde iyileştirdiği belirlendi. hematolojik etkisi üzerinde etki saptanamamasına rağmen, kandaki demir konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (Kupczyński et al.,2012).

Sakker ve arkadaşlarının (2010) alışmasında, sütten kesilmiş Hanwoo Kore buzağılarında propolisin doğal bir yem katkı maddesi olarak etkisi, antibiyotik olan Neomisin ile karşılaştırılmıştır. Propolis uygulanan grupta immünoglobulin G, A ve M seviyelerinde artış gözlemlenmiş; ayrıca büyüme potansiyeli, yem tüketimi ve kan biyokimyasal parametrelerinde iyileşmeler kaydedilmiştir.

Benzer şekilde, Chudoba ve çalışma arkadaşları (2003), 7 günlük dönemden 30 günlük döneme kadar uygulanan propolis takviyesinin, ishal semptomlarını azaltarak buzağıların canlı ağırlık kazanımlarını desteklediğini bildirmiştir. Bu bulgular, propolisin hem önleyici hem de destekleyici etkiler sağlayabileceğini göstermektedir.

Propolisin süt verimi ve kalitesi üzerindeki etkilerini inceleyen Aguiar ve arkadaşlarının (2014) alışmasında ise, propolis ile beslenen ineklerin süt protein içeriğinde artış ve toplam süt veriminde iyileşme gözlenmiştir. Benzer sonuçlar, Zeedan ve Komonna (2013) tarafından yapılan bir çalışmada da elde edilmiştir; propolis takviyesi, manda ineklerinde yemden yararlanma oranını yükseltmiş, üreme performansı ve süt verimini olumlu yönde etkilemiş, yavruların doğum ağırlığı ve bağışıklık düzeylerinde iyileşme sağlamıştır.

Bu alışmalar, propolisin hem geen buzağıların sağlığını hem de süt sığırcılığı ve manda yetiştiriciliğinde hayvan performansını destekleyici doğal bir katkı maddesi olarak potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

Sığırlarda yapılan bir çalışmada propolis solüsyonu oral yolla hayvanlara verilmiş ve *E. coli*, *Cryptosporidium* sp. ve rotavirse karşı standart oximicine tedavisinden daha iyi sonuçlar verdiği grlmştir (Bernal ,1991).

Zawadzki ve ark. (2011) besi sığırlarının rasyonlarına da propolis ekstraktı ilavesinin besi sonu canlı ağırlığı, ortalama

günlük canlı ağırlık artışı, sıcak karkas ağırlığı ve yemden faydalanmanın monensin ve kontrol grubuna göre önemli düzeyde pozitif yönde etkilendiği belirtmişlerdir.

Valero ve ark. (2011) besi sığırlarının konsantre yemlerine propolis etanol ekstraktının linoleik asit (C18:2 n-6) düzeyini etkilediğini böylece hayvansal ürünlerin kalitesinin arttırılmasında önemli bir potansiyele sahip olduğu belirlenmiştir.

1.2. Küçükbaş Hayvancılık

Küçükbaş hayvanlarda propolisin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri üzerine sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Bir çalışmada, kızgınlık dönemindeki Santa Inês koyunlarına, Brezilya kırmızı propolisinin etanolik ekstraktı oral yolla uygulanmıştır. Uygulama sonucunda bazı kan parametrelerinde değişiklikler gözlemlenmiş; toplam lökosit, toplam protein ve globulin seviyelerinde düşüş, trigliserit ve karaciğer enzim aktivitelerinde ise artış tespit edilmiştir (Zawadzki et al., 2011).

Morsy ve ark. (2013) tarafından yürütölen çalışmada, Santa Inês koyunlarında Brezilya kırmızı propolisinin uygulanmasının hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, propolis uygulamasının bazı kan parametrelerinde değişimlere neden olduğunu ve özellikle bağışıklık ile ilişkili göstergeler üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, propolisin paraziter yük üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve hayvan sağlığını destekleyici potansiyel taşıdığı belirtilmiştir. Bu sonuçlar, propolisin küçükbaş hayvanlarda bağışıklık sistemi ve genel fizyolojik durum üzerinde etkili olabileceğini ve doğal bir destekleyici olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Ismael ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, listeriosisden şüphenilen koyun ve keçilerde antibiyotiklerin propolisle birlikte daha yüksek düzeyde klinik iyileşme sağladığını belirlemişlerdir.

Koyunlardaki *Fasciola gigantica* ve *Clostridium novyi* Tip B enfeksiyonlarında propolisin terapötik etkileri araştırılmış bunun için koyunlara kg başına 50 mg propolis ekstraktı oral yolla verilmiş, 15 günlük tedavi sonrası koyunların ağırlığında artış ve dışkıdaki yumurta sayısında azalma görülmüştür (Fouad et al. 2021).

1.3. Kümes Hayvancılığı

Propolisin kanatlıların performansı, sağlığı ve refahı üzerindeki etkileri, kaynağı, kullanılan doz, aktif bileşen miktarı, besleme süresi, hayvanın yaşı, ağırlığı, ırkı ve türü gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Arslan et al., 2016). Literatürde bildirilen farklı sonuçlar, propolisin etkisinin uygulama koşullarına, özellikle stres düzeyine ve stres türüne göre değişebileceğini ortaya koymaktadır (Seven et al., 2010). Bununla birlikte, propolisin antioksidan, antibakteriyel, bağışıklık sistemi destekleyici ve büyümeyi teşvik edici özellikleri, onun performans ve sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini ve doğal bir katkı maddesi olarak umut verici olduğunu göstermektedir (Mahmoud et al., 2016).

Etlik piliçlerde propolis takviyesinin, özellikle karkasta göğüs et oranını artırdığı ve büyüme performansını iyileştirdiği bildirilmiştir (Sadarman et al., 2021). Eyng ve arkadaşlarının (2014) alışmasında ise, etanolik propolis ekstraktının 1–21 günlük yaş aralığındaki erkek civcivlerde ince bağırsak morfolojisi ve sindirim enzimleri aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Araştırmada farklı doz seviyeleri uygulanmış ve düşük dozların skraz aktivitesini azaltarak performansı sınırladığı; buna karşın orta dozda (3000 ppm) uygulamanın 21 günlük piliçlerde ince bağırsak morfofizyolojisini iyileştirdiği, ancak 42. gün sonunda performans ve karkas verimi üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, propolisin kanatlılarda performans, sindirim ve sağlık üzerinde

doz ve uygulama koşullarına bağlı olarak değişen etkiler gōsterebileceęini vurgulamaktadır.

Abdel-Kareem ve El-Sheikh (2015), 28 haftalık yumurtacı tavuklarda propolisin ūreme performansı, yumurta kalite ūzellikleri ve bazı hematolojik parametreler ūzerindeki etkilerini incelemiřlerdir. Tavuk yemlerine 12 hafta boyunca 250, 500 ve 1000 mg/kg propolis eklenmiř ve bulgular, gūnlük yem tūketiminin propolis dozlarından etkilenmedięini gōstermiřtir. Bununla birlikte, en dūřuk (250 mg/kg) ve en yūksek (1000 mg/kg) dozlarda propolisin yumurta verimi ve yumurta aęırlıęını artırdıęı; iç kalite ūzelliklerinin ise albūmin ve yumurta sarısı yūzdesi dıřında iyileřtięi bildirilmiřtir. Ayrıca, artan propolis dozlarının toplam protein ve globūlin seviyelerini yūkseltirken, kolesterol ve bazı karacięer enzimlerini azalttıęı; heterofil/lenfosit oranında olumlu deęiřiklikler saęladıęı belirtilmiřtir. Bu sonuçlar doęrultusunda, ūzellikle 250 mg/kg propolisin yumurta ūretimi ve hematolojik parametrelerin iyileřtirilmesinde ūnerildięi ifade edilmektedir.

Benzer řekilde, Ziaran ve arkadařları (2005) etlik piliçlerde farklı dūzeylerde propolis ekstraktı uygulayarak performans ve baęıřıklık sistemi ūzerindeki etkilerini deęerlendirmiřlerdir. Çalıřma sonucunda propolisin, canlı aęırlık artıřı, yem dōnūřūm oranı ve karkas randımanını ūzerinde belirgin bir etkisi olmadıęı bildirilmiřtir. Bu alıřmalar, propolisin etkilerinin hem doz hem de hayvan tūrūne baęlı olarak deęiřebileceęini ve yumurtacı ile etlik piliçlerde farklı yanıtlar ortaya çıkabileceęini gōstermektedir.

Etlik piliçlerde propolis alkol ekstraktının yemlere katılmasının performans ūzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, propolis uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla canlı ağırlık artışının, yem tūketiminin ve yem

dönüşüm oranının yükseldiği, aynı zamanda ölüm oranının azaldığı bildirilmiştir (Shalmany & Shivazad, 2006).

Benzer şekilde, Seven ve arkadaşları (2007) sıcaklık stresi altında bulunan etlik piliçlerde, antioksidan özelliklere sahip propolisin performans ve antioksidan enzimler üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Denemede farklı uygulama grupları oluşturulmuş; propolis uygulanan gruplarda canlı ağırlık kazancı ve yem tüketiminde belirgin artışlar gözlemlenmiş, ancak yem dönüşüm oranının uygulamalardan etkilenmediği belirlenmiştir. Bu bulgular, propolisin hem stresli hem de normal koşullarda etlik piliçlerin performansını destekleyebileceğini ve ölüm oranlarını azaltıcı potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Türk propolisinin, sıcaklık stresi altında büyüyen etlik piliçlerin yemlerine ilavesinin performans ve karkas özellikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonuçları, eterde çözümlenerek hazırlanan propolis ekstraktının yeme eklenmesinin, sıcaklık stresine maruz kalan piliçlerde besi performansını ve karkas özelliklerini artırmada, aynı koşullarda kullanılan C vitamini ilavesinden daha etkili olduğunu göstermiştir (Tatlı Seven et al., 2008).

Benzer şekilde, Tekeli (2010) etlik civciv rasyonlarında doğal büyüme uyarıcı olarak bitkisel ekstraktlar ve propolisin kullanım potansiyelini incelemiştir. Bu çalışmada *Yucca schidigera*, *Oreganum vulgare*, *Thymus vulgaris*, *Syzygium aromaticum* ve *Zingiber officinale* gibi bitkisel ekstraktlar ile farklı düzeylerde propolis yem katkısı olarak uygulanmıştır. Elde edilen bulgular, özellikle 240 ppm *Zingiber officinale* esans yağı ve 1000 ppm propolis kombinasyonunun, antibiyotik kullanımına alternatif olarak hayvan performansını desteklemede önemli avantaj sağladığını ortaya koymuştur.

Bu veriler, propolisin ve bazı bitkisel ekstraktların etlik piliçlerde doğal ve etkili bir performans artırıcı olarak

kullanılabileceğini ve özellikle stres koşullarında olumlu etkiler gösterebileceğini desteklemektedir.

1.4. Balıkçılık

Pestisitlerin balık beyinde oksidatif strese yol ağtığı bilinmektedir. Propolisin pestisitlerin balık beyin ve sinir hücrelerinde yarattığı dejenerasyon üzerindeki etkisini belirlemek için yapılmış bir çalışmada propolis gıda takviyesi olarak gökkuşağı alabalığı rneklemine (*Oncorhyncus mykiss* Valdaum) verilmiş ve bu uygulamanın pestisitlerin yarattığı bazı etkileri pozitif yönde tersine çevirdiği gözlemlenmiştir (Kakoolaki et al., 2013).

Drc ve ark., (2005) gökkuşağı alabalıklarında sentetik bir immunostimulan olan levamisoln hematokrit değerinde bir artış yaratmış olsa da, bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Talas ve Gulhan (2009), propolisin banyo yöntemiyle uygulandığı alabalıklarda konsantrasyonun artmasıyla hematokrit değerinin düştüğünü ifade etmişlerdir.

Bubic ve arkadaşlarının (2013) alışmasında, işlenmemiş toz propolisin (HTP) düşük sıcaklık ve stres koşullarında *Dicentrarchus labrax* (deniz levreği) yavrularının büyüme ve plazma biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Araştırma sonucunda, 10 hafta boyunca yeme eklenen HTP'nin, kontrol grubuna kıyasla bazı büyüme performans göstergelerini artırdığı; buna karşın glukoz ve kortizol düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, propolis uygulamasının hem büyüme hem de stres yanıtını olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Benzer şekilde, Bae ve arkadaşları (2012), *Anguilla japonica* (yavru yılan balığı) diyetlerine propolis takviyesi eklemenin büyüme performansı, bağışıklık tepkileri, hastalık direnci ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışma, optimum büyüme ve yem verimi

için propolis düzeylerinin düşük oranlarda yeterli olduğunu; bağışıklık ve hastalık direnci için ise biraz daha yüksek dozların gerekli olabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar, propolisin su ürünlerinde hem büyüme performansını destekleyici hem de bağışıklık ve stres yanıtını iyileştirici potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Beyraghdar Kashkooli ve arkadaşları (2011), *Oncorhynchus mykiss* (gökkuşağı alabalığı) zerinde propolis uygulamasının serum biyokimyasal parametreleri ve büyüme performansı üzerindeki uzun süreli etkilerini incelemişlerdir. Denemede yemlere farklı propolis düzeyleri eklenmiş ve 8 haftalık uygulama sonunda, serum biyokimyasal ve büyüme parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Araştırma ayrıca, propolisin gökkuşağı alabalığı için toksik olmadığını ve uzun süreli kullanımda herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

1.5. Ev ve Süs Hayvancılığı

2021 yılında yapılan bir çalışmada Chlorhexidine maddesine karşı propolis tentr ağız içi uygulama ile evcil köpeklerin periodontal rahatsızlıklarında denenmiş propolisin ağız içi bakterilere karşı etkinliği % 80 oranındayken Chlorhexidine % 3,4 oranında kalmıştır (Medina-Valarezo et al., 2021).

Eröksüz ve ark., (2008) Tavşanlarda tam kalınlıkta deri yaralarında propolis ve silver sulfadiazine'in yara iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırmışlar ve propolisin diğer gruplara göre daha iyi bir yara iyileşmesi sağladığını saptamışlardır.

Durgun ve Durmuş (2004) propolis' in %10'luk dietil eter ekstraktını anal kese yangılarında kese içeriği boşaltıldıktan sonra günde 3-4 defa antibiyotikli pomad sürülmesi ve 3-4 gün süreyle parenteral antibiyotik yapılmasının uygun olacağı, tavşanlarda

anal kese yangılarında kullanmış ve olumlu sonuç aldıklarını göstermişlerdir.

Lee ve arkadaşlarının (2013) sağlıklı farelerde yaptıkları çalışmada etanolik propolis ekstresinin 100 mg/kg tek doz uygulanmasının antidepresan benzer faktörlere yol açtığı tespit edilmiştir.

Abdel-Rahman et al. (2013), bir günlük 40 adet Muscovy ördek yavrusunu ele alarak propolisin doğal bir yem katkı maddesi olarak kullanılmasının, stres davranışındaki azalma, büyüme performansı, bağışıklık tepkisi ve direnç artışı aynı zamanda fiziksel sağlık durumunu iyileştirerek ördeklere etki ettiği belirtmişlerdir.

Sıçanlarda yaraların tedavisi için Brezilya mikronize propolis özütü içeren topikal formülasyonun etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, propolis içeren merhemlerin hasarlı bölgenin altındaki nemi muhafaza etme yeteneği ile herhangi bir tedavi uygulanmayan lezyonlara kıyasla iyileşmeler sağladığı, antiinflamatuvar aktivite gösterdiği, fibroplazi ve hidroksprolin üretimi ile yara iyileşmesini hızlandırıldığı ve daha sağlıklı bir cildin oluşumuna faydası görülmüştür (Nani et al., 2018).

1.6. Arıcılık

Kireç hastalığı etmeni *Ascosphaera apis* üzerine yapılan bir çalışmada isole edilmiş *A. apis* kültüre alınmış ve %5 'lik propolis ekstraktı ile inkübe edilmiştir. Propolis ekstraktının in vitro koşullarda *A. apis* patojenine karşı gelişmeyi engelleyici etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Sahinler et al., 2003).

Varroa arılarda görülen bir ektoparazitir ve bulunduğu koloniye oldukça zarar vermektedir. Yapılan in vitro çalışmada ham propolisin *Varroa* ile enfekte olmuş arıların ömür uzunluğunu pozitif yönde etkilediği görülmüştür, ayrıca *Varroa*

ile enfekte olan kolonideki arıların reçine toplama eğilimlerinin yüksek olduğu görülmüştür (Pusceddu, 2018).

Nosema ceranae mikrosporidiumu arı kolonilerinde ölüme yol açmaktadır, yapılan çalışmada propolis ekstarktı muamelesi gören arıların daha yüksek hayatta kalma oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir (Yemor et al., 2015)

Propoliste 38 farklı bileşeni bulunan flavonoidler, farmakolojik olarak daha yüksek etkiye sahip olup yüksek anti mikrobiyal etkiye sahiptir ve propoliste bu bileşenlerin bir arada bulunması etkisinin artmasını sağlamaktadır (Yücel et al., 2014).

Propolis, sahip olduğu antibakteriyel özellikleri sayesinde hem hayvan sağlığı hem de gıda güvenliği açısından ilgi gören bir doğal üründür. Bu özelliği üzerine yapılan araştırmalar, propolisin çeşitli patojenik mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Santana et al., 2012; Hegazi et al., 2014; Babaei et al., 2016).

Birçok çalışmada Propolisin tedavi edici özelliğinden bahsedilmektedir. Antibakteriyel (Sforcin et al., 2000), antifungal (Ota ve ark., 2001; Herrera et al., 2010), antiinflamatuvar (Borrelli et al., 2002), antikanser (Sawicka et al., 2012), antioksidant (Perveen and Qaiser, 2007; Silva et al., 2013), antitümör (Orsolice and Basic, 2003; Sobocanec et al., 2011) özellikleri vardır. Bütün bunların yanında potansiyel olarak sağlığın iyileştirilmesi ve çeşitli hastalıklarının önlenmesi için 4 doğal bir terapötik madde olarak kullanılabilir (Bankova et al., 2000; Banskota et al., 2001; Castalado et al., 2002).

Yapılan çalışmalar, propolis bileşiklerinin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan aktivite gibi çeşitli biyolojik özellikleri sayesinde, hastalıklarının tedavisinde, korunmasında ve iyileştirilmesinde olumlu katkılar sağlayan bir alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2. SONUÇ

Propolis, flavonoid, fenolik asit ve terpenoidler gibi biyolojik olarak aktif bileşenler bakımından oldukça zengin bir doğal ekstrattır. Bu bileşenler sayesinde propolis, antikarsinojen, antioksidan, antibakteriyel, antifungal ve antiviral özellikler sergileyerek hem hayvan sağlığını destekleyen hem de çeşitli üretim sistemlerinde performans artırıcı bir rol oynayan çok yönlü bir katkı maddesi olarak öne çıkmaktadır. Propolisin bu çok yönlü etkileri, özellikle organik hayvancılık, alternatif büyütme yöntemleri ve hayvan sağlığını iyileştirmeye yönelik stratejiler açısından önemli bir araştırma ve uygulama alanı sunmaktadır.

Elde edilen farklı sonuçlar, genellikle propolisin bitkisel köken, kullanılan doz, ekstraksiyon yöntemi ve üretim koşulları gibi değişkenlerden kaynaklanmaktadır. Arılar tarafından toplanan nektar ve reçinelerin bitkisel kaynakları, propolisin kimyasal bileşimini doğrudan etkiler; flavonoid, fenolik asit ve terpenoid içeriklerinde gözlenen farklılıklar, propolisin biyolojik aktivitelerindeki değişkenliği açıklayan temel faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca kovanın bulunduğu iklim ve çevresel koşullar, toprak özellikleri, arı ırkı ve hatta sezon gibi etmenler de propolisin antioksidan kapasitesini ve dolayısıyla sağlık üzerinde gösterebileceği potansiyel etkileri şekillendirmektedir. Bu bağlamda, propolisin bitkisel kökeni ile hayvan sağlığı ve performans üzerindeki etkileri arasındaki ilişki, araştırmacılar için dikkatle değerlendirilmesi gereken kritik bir faktördür.

Ülkemizde arıcılık sektörü oldukça gelişmiş olup propolis, ucuz ve kolay erişilebilir bir ürün olarak önem kazanmaktadır. Yan etkisi olmayan bu doğal ürün, pahalı ilaçlar, immünostimulanlar ve bazı antioksidanların yerine alternatif olarak kullanılabilir. Propolisin antimikrobiyal ve bağışıklık destekleyici özellikleri, özellikle enfeksiyon riskinin yüksek

olduğu üretim ortamlarında, hayvan sağlığını koruma ve hastalıkları önleme açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, propolisin besi performansına, büyüme hızına ve ürün kalitesine olumlu etkileri, hayvancılık üretiminde sürdürülebilir ve doğal bir katkı maddesi olarak kullanım potansiyelini artırmaktadır.

Sonuç olarak, propolisin çok yönlü biyolojik aktiviteleri, hayvan sağlığına ve üretim performansına olan katkıları nedeniyle, hem araştırmacıların hem de yetiştiricilerin dikkate alması gereken değerli bir doğal üründür. Doz, köken ve kullanım koşullarına dikkat edildiğinde propolis, sağlıklı, ekonomik ve etkili bir alternatif katkı maddesi olarak hayvancılıkta önemli bir yer tutabilir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Rahman, M. A., & Mosaad, G. M. (2013). Effect of propolis as additive on some behavioural patterns, performance and blood parameters in Muscovy broiler ducks. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 3(2), 64–68.
- Acun, S., & Gül, H. (2020). Fonksiyonel bir ürün olan propolisin sağlık üzerine etkisi. *Uludağ Bee Journal*, 2.
- Aguiar, S. C., Cottica, S. M., Boeing, J. S., et al. (2014). Effect of feeding phenolic compounds from propolis extracts to dairy cows on milk production, milk fatty acid composition, and the antioxidant capacity of milk. *Animal Feed Science and Technology*, 193, 148–154.
- Anonim. (2014). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği. *TC Resmi Gazete*, 29158. 27 Ekim 2014.
- Arslan, A. S., et al. (2016). Arı ürünleri ve hayvan beslemede kullanımı. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 17(2), 93–104.
- Babaei, S., Rahimi, S., Torshizi, M. A. K., Tahmasebi, G., & Miran, S. N. K. (2016). Effects of propolis, royal jelly, honey and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. *Veterinary Research Forum*, 7(1), 13–20.
- Bae, J. Y., Park, G. H., Lee, J. Y., Okorie, O. E., & Bai, S. C. (2012). Effects of dietary propolis supplementation on growth performance, immune responses, disease resistance and body composition of juvenile eel, *Anguilla japonica*. *Aquaculture International*, 20(3), 513–523.
- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 114–117.

- Bernal, M. (1991). Circulaci3n de agentes pat3genos and usos de prop3leo en el tratamiento del s3ndrome diarr3ico infeccioso del ternero: Estudio comparativo. 1er Taller Int. Apiterap3uticos, II Simp. Apiterapia and II Simposio Prop3leos. La Habana, Cuba.
- Beyraghdar Kashkooli, O., Ebrahimi Dorcheh, E., Mahboobi-Soofiani, N., & Samie, A. (2011). Long-term effects of propolis on serum biochemical parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(3), 315–318.
- Bigliardi, B., & Galati, F. (2013). Innovation trends in the food industry: the case of functional foods. *Trends in Food Science and Technology*, 31(2), 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2013.03.006>
- Bogdanov, S. (2017). Propolis: Composition, health, medicine. A review. In *Bee Product Science* (Chapter 1).
- Chudoba-Drozdowska, B., Kupczyński, R., & Roman, A. (2003). Application of Humowitan preparation or propolis extract to calves with diarrhoea symptoms. *Acta Scientiarum Polonorum - Medicina Veterinaria*, 2(2), 73–83.
- Doğan, N., & Hayoğlu, İ. (2012). Propolis ve kullanım alanları. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 16(3), 39–48.
- Durgun, T., & Durmuş, A. S. (2004). K3peklerde anal kese yangılarının sağaltımında propolis ekstraktının kullanımı. *Doğu Anadolu Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 159–161.
- Eyng, C., Murakami, A. E., Duarte, C. R., & Santos, T. C. (2014). Effect of dietary supplementation with an ethanolic extract of propolis on broiler intestinal morphology and digestive enzyme activity. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 98(2), 393–401.

- Eröksüz, Y., Canpolat, İ., & Silici, S. (2008). Comparison of healing effects of propolis to silver sulfadiazine on full thickness skin wounds in rabbits. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(1), 17–20.
- Erski-Biljic, M., & Dobric, D. (2003). The efficacy of propolis to causative agents of mastitis of dairy cows. 38th International Apicultural Congress, 24–29 August, Ljubljana, Slovenia.
- Gargouri, W., Oses, S. M., Fernandez-Muino, M. A., & Sancho, M. T. (2019). Evaluation of bioactive compounds and biological activities of Tunisian propolis. *Food Science and Technology*, 111, 328–336. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.05.044>
- Han, M. C., Durmus, A. S., Karabulut, E., & Yaman, I. (2005). Effects of Turkish propolis and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Revue Médicale Vétérinaire*, 156(12), 624–627.
- Hashem, N. M., El-Hady, A., & Hassan, O. (2013). Effect of propolis supplementation on semen quality, oxidative status and hemato-biochemical changes of rabbit bucks during hot season. *Livestock Science*, 157(2), 520–526.
- Hegazi, A., Abdou, A. M., & Abd Allah, F. (2014). Antimicrobial activity of propolis on the bacterial causes of mastitis. *Life Science Journal*, 11(5), 572–576.
- Ismael, A. B., El-Sayed, E. M., & Sameh Mohammed, E. N. (2019). Potential clinical role of propolis in treatment of clinical ovine and caprine listeriosis. *Journal of Veterinary Medicine*, 57, 301–309.
- Kakoolaki, S., Talaş, Z. S., Çakır, O., Çiftçi, O., & Özdemir, İ. (2013). Role of propolis on oxidative stress in fish brain. *Basic and Clinical Neuroscience*, 4(2), 153–158.

- Kumova, U., Korkmaz, A., Avcı, B. C., & Ceyran, G. (2002). Önemli bir arı ürünü: Propolis. *Uludağ Arıcılık Dergisi*.
- Kupczyński, R., Adamski, M., Falta, D., & Roman, A. (2012). The efficiency of propolis in post-colostrual dairy calves. *Archiv fur Tierzucht*, 55(4), 315–324.
- Kutluca, S., Genç, F., & Korkmaz, A. (2006). Propolis. Samsun Valiliği, Tarım İl Müdürlüğü, Baskı: Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şube Müdürlüğü, Samsun, ss. 1–57.
- Lee, M. S., Kim, Y. H., Park, W. S., et al. (2013). Novel antidepressant-like activity of propolis extract mediated by enhanced glucocorticoid receptor function in the hippocampus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 217853. <https://doi.org/10.1155/2013/217853>
- Mahmoud, U. T., Cheng, H. W., & Applegate, T. J. (2016). Functions of propolis as a natural feed additive in poultry. *World's Poultry Science Journal*, 1(1), 1–2.
- Mehmetoğlu, S., Tarakçı, Z., Demirkol, M., Çakıcı, N., & Güney, F. (2017). Gıda katkı maddesi olarak propolis. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 9(1), 32–39.
- Mollahaliloğlu, S., Uğurlu, F. G., Kalaycı, M., & Öztaş, D. (2015). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında yeni dönem. *Ankara Medikal Journal*, 15(2), 102–105. <https://doi.org/10.17098/amj.44789>
- Morsy, A. S., Abdalla, A. L., Soltan, Y. A., et al. (2013). Effect of Brazilian red propolis administration on hematological, biochemical variables and parasitic response of Santa Inés ewes during and after flushing period. *Tropical Animal Health and Production*, 45(7), 1609–1618.
- Nani, M., Leone, A., Bom, V. P., Buszinski, A. F., Oliveira de Souza, R., Pinheiro, V. A., & Nogueira, R. J. L. (2018).

Evaluation and comparison of wound healing properties of an ointment (Alpawash) containing Brazilian micronized propolis and Peucedanum ostruthium leaf extract in skin ulcer in rats. *International Journal of Pharmaceutical Compounds*, 22(2), 154–163.

Nolkemper, S., Reichling, J., Sensch, K. H., & Schnitzler, P. (2010). Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine*, 17(2), 132–138.

Özcan, M., Ceylan, D. A., Ünver, A., & Yetişir, R. (2003). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden sağlanan polen ve propolis ekstraktlarının antifungal etkisi. *Uludağ Bee Journal*, 3(3), 27–34.

Özkök, A., & Sorkun, K. (2001). Apiterapide kullanılan önemli arı ürünlerinden: Bal, polen ve propolis. *Teknik Arıcılık*, 72, 4–10.

Pessolato, A. G. T., Martins, D. S., Ambrosio, C. E., Mancanares, C. A. F., & Carvalho, A. F. (2016). Propolis and amnion reepithelialise second-degree burns in rats. *Burns*, 37, 1192–1201.

Prabhakar, A. R., Balehosur, D. V., & Basappa, N. (2016). Comparative evaluation of shear bond strength and fluoride release of conventional glass ionomer with 1% ethanolic extract of propolis incorporated glass ionomer cement – in vitro study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(5), 88–91.

Popova, M., Silici, S., Kaftanoğlu, O., & Bankova, V. (2005). Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*, 12, 221–228.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.09.007>

- Pusceddu, M., Floris, I., Mura, A., Theodorou, P., Cirotto, G., Piluzza, G., Bullitta, S., Angioni, A., & Satta, A. (2018). The effects of raw propolis on Varroa-infested honey bee (*Apis mellifera*) workers. *Parasitology Research*, 117(11), 3527–3535.
- Resmi Gazete. (2022, February 18). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/02/20220218-3.htm> (Erişim tarihi: 12.03.2022)
- Šegvić-Bubić, T., Boban, J., Grubišić, L., Trumbić, Ž., Radman, M., Perčić, M., & Čož-Rakovac, R. (2013). Effects of propolis enriched diet on growth performance and plasma biochemical parameters of juvenile European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) under acute low-temperature stress. *Aquaculture Nutrition*, 19(6), 877–885.
- Sahinler, N., Kurt, Ş., & Kaftanoğlu, O. (2003). Propolisin kireç hastalığı üzerine etkileri. *Uludağ Bee Journal*, 37, 40.
- Sarker, M. S. K., & Yang, C. J. (2010). Propolis and illite as feed additives on performance and blood profiles of pre-weaning Hanwoo calves. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(19), 2526–2531.
- Santos, D. A., Munari, F. M., Silva Frozza, C. O., Moura, S., Barcellos, T., Henriques, J. A. P., & Roesch-Ely, M. (2019). Brazilian red propolis extracts: Study of chemical composition by ESIMS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotechnology Research and Innovation*, 3, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.02.001>
- Santana, H. F., Barbosa, A. A., Ferreira, S. O., & Mantovani, H. C. (2012). Bactericidal activity of ethanolic extracts of propolis *Staphylococcus aureus* isolated from mastitic

cows. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28(2), 485–491.

Shalmany, S. K., & Shivazad, M. (2006). The effect of diet propolis supplementation on Ross broiler chicks performance. *International Journal of Poultry Science*, 5(1), 84–88.

Sadarman, S., Ervan, E., İran, A., Sholikin, M. M., Solfain, R., Harahap, R. P., İran, A. C., Sofyan, A., Nahrowi, N., & Jayanegara, A. (2021). Propolis takviye etkiler verim, bağırsak morfoloji ve bakteriyel nüfus ile ilgili piliç tavuklar. *South African Journal of Animal Science*, 51, 477–487.

Seven, İ. (2008). Oksidatif strese maruz etçi piliçlerde antioksidan etkili vitamin C ve propolis katkılı yemlerin performans, sindirilebilirlik, karkas özellikleri, kan parametreleri, lipit peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzim düzeyleri üzerine etkileri (Doktora Tezi). Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.

Seven, İ., Aksu, T., & Tatlı Seven, P. (2007). Propolis ve hayvan beslemede kullanımı. *YÜÜ Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18, 79–84.

Silici, S. (2019). Bal arısı ürünleri ve apiterapi. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry Science and Technology*, 7(9), 1249–1262.

Silva, C. S. R., Villaça, C. L. P. B., Peixoto, B., et al. (2012). Antibacterial effect of Brazilian brown propolis in different solvents against *Staphylococcus* spp. isolated from caprine mastitis. *Ciência Animal Brasileira*, 13(2), 247–251.

Şahinler, N., vd. (2003). Propolisin kireç hastalığı üzerine etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 3(4), 37–39.

- Tatlı Seven, P., Seven, İ., Yılmaz, M., & ŐimŐek, G. (2008). Türk propolisinin ısı stresi altındaki broylerlerde büyüme ve karkas özellikleri üzerine etkileri. *Hayvan Yemi Bilimi ve Teknolojisi*, 146, 137–148.
- Tekeli, A., Kutlu, H. R., Celik, L., & Doran, F. (2010). Determination of the effects of *Zingiber officinale* and propolis extracts on intestinal microbiology and histological characteristics in broilers. *International Journal of Poultry Science*, 9(9), 898–906.
- Tolon, B., Öneç, A., Kaya, A., & Altan, Ö. (2002). Effects of propolis on growth of calves. 1st German Congress for Bee Products and Apitherapy, 23–24 March, Passau, Germany, p. 71.
- Turhan, M., Söğüt, B., & İnci, H. (2015). Bal arılarında propolis toplama ve hijyen davranışı. 9. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 3–5 Eylül, Konya, 569.
- Tutkun, E. (2000). *Teknik Arıcılık El Kitabı*. Türkiye Kalkınma Vakfı Yayın No:6, Ankara. ISBN 975-93747-2000
- Usman, Z. U., Bakar, A. B. A., & Mohamed, M. (2016). Phytochemical screening and comparison of antioxidant activity of water and ethanol extract propolis from Malaysia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(5), 413–415.
- Vargas-Sánchez, R. D., Penalba-Garmendia, M. C., Sánchez-Escalante, J. J., Torrescano-Urrutia, G. R., & Sánchez-Escalante, A. (2016). Pollen profile of propolis produced on the eastern edge of the Sonoran Desert in central Sonora, Mexico. *Acta Botanica Mexicana*, 114, 69–86.
- Valero, M. V., Zawadzki, F., Françoço, M. C., Farias, M. S., Rotta, P. P., Prado, I. N., Visatiner, J. V., & Zeoula, L. M. (2011). Sodium monensin or propolis extract in the diet of

crossbred ($\frac{1}{2}$ Red Angus \times $\frac{1}{2}$ Nellore) bulls finished in feedlot: Chemical composition and fatty acid profile of the longissimus muscle. *Semina: Ciências Agrárias*, 32(4), 1617–1626.

Valarezo, E., Rosillo, M., Cartuche, L., Malagón, O., Meneses, M., & Morocho, V. (2013). *Baccharis latifolia* (Ruiz & Pav.) Pers'den elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi, antifungal ve antibakteriyel aktivitesi (Asteraceae) Loja, Ekvador'dan. *Journal of Essential Oil Research*, 25, 233–238.

Yemor, T., Phiancharoen, M., Benbow, M. E., & Suwannapon, G. (2015). Effects of stingless bee propolis on *Nosema ceranae*-infected Asian honey bees, *Apis ceranae*. *Journal of Apicultural Research*, 54(5), 468–473.

Yıbar, A., & Soyutemiz, E. (2013). Gıda değeri olan hayvanlarda antibiyotik kullanımı ve muhtemel kalıntı riski. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8(1), 97–104.

Yücel, B., Topal, E., Akçiçek, E., & Köseoğlu, M. (2014). Propolisin insan sağlığına etkisi. *Anadolu Journal of Aegean Agriculture Research Institute*, 24(2), 41–49.

Yücel, B., Önenç, A., Kaya, A., & Altan, O. (2015). Effects of propolis administration on growth performance and neonatal diarrhea of calves. *SOJ Veterinary Sciences*, 1(1), 102–106.

Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., & Lobaccaro, J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and Physics of Lipids*, 207, 214–222.

<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.04.005>

- Zawadzki, F., Prado, I. N., Marques, J. A., et al. (2011). Sodium monensin or propolis extract in the diets of feedlot-finished bulls: Effects on animal performance and carcass characteristics. *Journal of Animal Feed Science*, 20, 16–25.
- Zeedan, K. I. I., & Komonna, O. F. (2013). Improvement of immunological and productive performance for buffaloes by using some natural additives: Effect of propolis as feed additive on productive and reproductive performance. *Egyptian Journal of Nutrition and Feeds*, 16(2 Special Issue), 35–54.
- Ziaran, H. R., Rahmani, H. R., & Pourreza, J. (2005). Effect of dietary oil extract of propolis on immune response and broiler performance. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 8(10), 1485–1490.

**BİYOLOJİ ALANINDA
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com