



T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***DAREVSKIA OBSCURA*'NIN YAĞI VE DERİ EKSTRAKTININ**
İN VİTRO ANTİDİABETİK, ANTİOKSİDAN VE
NÖROPROTEKTİF AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILARAK
ZOOTERAPÖTİK POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Cem Can CEBECİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Behlül KOÇ BİLİCAN

AKSARAY, 2025

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 192362002 numaralı Doktora öğrencisi Cem Can CEBECİ tarafından hazırlanan “**DAREVSKİA OBSCURA**’NIN **YAĞI VE DERİ EKSTRAKTININ İN VİTRO ANTİDİABETİK, ANTİOKSİDAN VE NÖROPROTEKTİF AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILARAK ZOOTERAPÖTİK POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Murat KAYA

İstanbul Teknik Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Serkan GÜL

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Gökhan ZENGİN

Selçuk Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Doç. Dr. Tuğçe KARADUMAN YEŞİLDAL

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 13/06/2025

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Fazliye KARABÖRK

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduĐum bu çalıřmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı dűşecek bir yol ve yardıma bařvurmaksızın yazdıĐımı, yararlandıĐım eserlerin kaynakçada gűsterilenlerden oluřtuĐunu, çalıřmamda kullandıĐım verilerin orijinalliĐini ve her tűrlű intihalden uzak olduĐunu beyan ederim.

Enstitű tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tűm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Cem Can CEBECİ

TEŞEKKÜR

Doktora sürecim boyunca bilgi ve deneyimini esirgmeden benimle paylaşan, akademik birikiminden ve fikirlerinden her zaman faydalandığım, bana gösterdiği anlayış, sabır ve manevi destekle bu süreci daha değerli kılan danışman hocam Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK ve kıymetli eşi Doç. Dr. Emel ÇAKMAK'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında rehberliğiyle yanımda olan, desteğini ve katkılarını esirgemeyen değerli ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Behlül KOÇ BİLİCAN'a da şükranlarımı sunarım.

Tez İzleme Komitemde yer alan, akademik rehberliği ve manevi desteğiyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Murat KAYA'ya teşekkür ederim. Komitemin bir diğer üyesi Prof. Dr. Serkan GÜL'e ise özellikle arazi çalışmalarında ve tezimin temelini oluşturan kertenkele örneklerinin teminindeki katkıları için özel bir teşekkür borçluyum.

Tez Savunma Jürimde yer alarak deneyimi ve yönlendirmeleriyle katkı sunan, aynı zamanda laboratuvar olanaklarını cömertçe paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gökhan ZENGİN'e teşekkür ederim.

Tez Savunma Jürimde yer alarak kıymetli değerlendirmeleri, yapıcı katkıları ve bilimsel yaklaşımıyla çalışmama değer katan Doç. Dr. Tuğçe KARADUMAN YEŞİLDAL'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında değerli yardımlarıyla yanımda olan İsmail ŞEN'e, bu sürecin görünmeyen emekçisi olarak minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Akademik yolculuğumun en zorlu anlarında bile karşılıklı destek ve bilgi paylaşımıyla bana güç veren, her zaman yanımda hissettiğim kıymetli arkadaşım Betül AKTAŞ'a samimi teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca bana inanan, hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, sabırları ve sevgileriyle bugünlere ulaşmamda büyük pay sahibi olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime gönülden teşekkür ederim. Sadece bu doktora sürecinde değil, hayatımın her döneminde yanımda olan, desteği, anlayışı ve sevgisiyle her adımında bana güç veren can yoldaşım, eşim Sultan CEBECİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Başarıya giden bu yolun en kıymetli ortağı sensin.

Bu çalışma, yaşamıma anlam ve derinlik katan sevgili kızlarım Doğa ve Duru'ya ithaf edilmiştir. Sizler, bu uzun ve zorlu sürecin her anında bana ilham oldunuz. Her adımda sizi düşünmek, bu çalışmayı tamamlamamdaki en değerli motivasyonum oldu. Hayatın her alanında size güzel bir iz bırakmak dileğiyle; bu emek, size adanmıştır.

Cem Can CEBECİ

AKSARAY, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	9
2.1 Sürüngeleler	9
2.2 Kertenkeleler	12
2.3 Cins: Darevskia	13
2.4 Tür: Darevskia Obscura.....	14
2.5 Antioksidanlar	17
2.6 Enzimler	18
2.7 Enzimlerin Sınıflandırılması	20
2.7.1 Oksidoredüktazlar (EC 1).....	21
2.7.2 Transferazlar (EC 2)	21
2.7.3 Hidrolazlar (EC 3)	21
2.7.4 Liyazlar (EC 4)	21
2.7.5 İzomerazlar (EC 5)	21
2.7.6 Ligazlar (EC 6)	22
2.8 Enzim EC Numarası Sistemi	22
2.9 Enzim İnhibisyonu ve Uygulamaları.....	22
2.9.1 Geri dönüşümlü inhibisyon (Reversible inhibition)	22
2.9.2 Geri dönüşümsüz inhibisyon (Irreversible inhibition).....	23
2.10 Enzim İnhibitörlerinin Uygulamaları	23
2.11 Enzim İnhibisyonu ile İlişkili Hastalıklar	24
2.11.1 Alzheimer hastalığı	24
2.11.1.1 Asetilkolinesteraz (AChE, E.C. 3.1.1.7) inhibisyonu	25
2.11.1.2 Butirilkolinesteraz (BChE, EC 3.1.1.8) inhibisyonu	26
2.12 Melanogenez	27
2.12.1 Tirozinaz inhibisyonu	28
2.13 Diabetes mellitus	29
2.13.1 α -amilaz inhibisyonu	30
2.13.2 α -glukozidaz inhibisyonu	31
2.14 Yağ Asitleri	32
3. MATERYAL VE METOT	34
3.1 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması	34
3.2 DPPH Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	35
3.3 Enzim İnhibisyon Testleri.....	35
3.3.1 α -amilaz inhibisyonu	35
3.3.2 α -glukozidaz inhibisyonu	36
3.3.3 Tirozinaz inhibisyonu	36
3.3.4 Kolinesteraz inhibisyonu	36
3.4 Yağ Asidi Analizi	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	38
4.1 Antioksidan Kapasite.....	38

4.1.1 DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi	38
4.2 Enzim İnhibisyonu Testleri.....	41
4.2.1 AChE inhibisyonu.....	41
4.2.2 BChE inhibisyonu.....	42
4.2.3 Tirozinaz inhibisyonu	44
4.2.4 α -amilaz inhibisyonu	47
4.2.5 α -glukozidaz inhibisyonu	49
4.3 Yağ Asidi Analizleri.....	52
4.3.1 Doymuş yağ asitleri dağılımı.....	52
4.3.2 Tekli doymamış yağ asitleri dağılımı.....	54
4.3.3 Çoklu doymamış yağ asitleri dağılımı.....	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	78



DOKTORA TEZİ

DAREVSKIA OBSCURA'NIN YAĞI VE DERİ EKSTRAKTININ İN VİTRO ANTİDİABETİK, ANTİOKSİDAN VE NÖROPROTEKTİF AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILARAK ZOOTERAPÖTİK POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cem Can CEBECİ

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Behlül KOÇ BİLİCAN

ÖZET

Bu tez çalışmasında, *Darevskia obscura* türüne ait erkek ve dişi bireylerden elde edilen vücut ve deri örneklerinden izole edilen yağ ekstraktlarının antioksidan kapasiteleri ile asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE), tirozinaz, α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca ekstraktların yağ asidi profilleri belirlenmiş ve cinsiyetle ilişkili farklılıklar karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Antioksidan aktivite DPPH yöntemi ile belirlenmiş olup, en yüksek aktivite dişi bireylerin vücut ekstraktında (%94,22± 0,03) gözlemlenmiştir. Erkek bireylerin vücut ekstraktı %90,63±0,13 ile benzer şekilde yüksek bir kapasiteye sahiptir. Enzim inhibisyon analizlerinde, erkek bireylerin ekstraktları AChE ve BChE enzimlerine karşı anlamlı inhibisyon gösterirken, dişi bireylerde AChE inhibisyonu saptanmamıştır. α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerinde ise cinsiyete bağlı farklılıklar tespit edilmiş, dişi bireylerin vücut ekstraktı en güçlü α -amilaz inhibisyonunu, erkek bireylerin vücut ekstraktı ise en güçlü α -glukozidaz inhibisyonunu sergilemiştir. Tirozinaz inhibitör aktivite en yüksek düzeyde erkek bireylerin deri ekstraktında gözlemlenmiştir (%99,89 ± 0,08).

Yağ asidi analizlerinde, erkek bireylerde çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) daha yüksek (%65), dişi bireylerde ise tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) daha yüksek oranda (%55) tespit edilmiştir. Her iki cinsiyette de palmitik asit (C16:0) en baskın doymuş yağ asidi, oleik asit (C18:1 ω 9) ise başlıca MUFA bileşiği olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, *D. obscura* türüne ait biyolojik ekstraktların yüksek antioksidan kapasite ve önemli enzim inhibisyon özellikleri taşıdığını ortaya koymakta, bu türün biyoaktif bileşiklerin doğal bir kaynağı olarak değerlendirilme potansiyelini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan Aktivite, Biyolojik Aktivite, Enzim İnhibisyonu, *Darevskia obscura*, Yağ Asidi Profili.

Haziran, 2025; 78 sayfa

PhD. THESIS

EVALUATION OF THE ZOOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF THE OIL AND SKIN EXTRACT OF *DAREVSKIA OBSCURA* BY INVESTIGATING ITS IN VITRO ANTIDIABETIC, ANTIOXIDANT AND NEUROPROTECTIVE ACTIVITIES

Cem Can CEBECİ

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology and Molecular Biology

Supervisor: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

Second Supervisor: Asst. Prof. Dr. Behlül KOÇ BİLİCAN

ABSTRACT

In this thesis, the antioxidant capacities and inhibitory effects of oil extracts isolated from the body and skin tissues of male and female *D. obscura* individuals were evaluated against acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase (BChE), tyrosinase, α -amylase, and α -glucosidase enzymes. Additionally, the fatty acid profiles of the extracts were determined and gender-related differences were comparatively analyzed.

Antioxidant activity was assessed using the DPPH method, with the highest activity observed in the body extract of female individuals ($94,22 \pm 0,03\%$). The body extract of male individuals also exhibited similarly high activity ($90,63 \pm 0,13\%$). In enzyme inhibition assays, the extracts from male individuals showed significant inhibition against AChE and BChE, while AChE inhibition was not detected in female extracts. Gender-dependent differences were also identified in α -amylase and α -glucosidase inhibition: the strongest α -amylase inhibition was found in the female body extract, whereas the male body extract exhibited the highest α -glucosidase inhibition. The most potent tyrosinase inhibitory activity was observed in the skin extract of male individuals ($99,89 \pm 0,08\%$).

Fatty acid analysis revealed that polyunsaturated fatty acids (PUFAs) were higher in males (~65%), whereas monounsaturated fatty acids (MUFAs) were higher in females (~55%). In both sexes, palmitic acid (C16:0) was identified as the predominant saturated fatty acid, and oleic acid (C18:1 ω 9) as the major MUFA component.

These findings demonstrate that *D. obscura* biological extracts possess strong antioxidant capacity and significant enzyme inhibitory properties, supporting the potential of this species as a natural source of bioactive compounds.

Keywords: Antioxidant Activity, Biological Activity, Enzyme Inhibition, *Darevskia obscura*, Fatty Acid Profile.

June, 2025; 78 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Latin Amerika'da ilaç olarak kullanılan hayvanlara örnekler (A: <i>Chelonoidis carbonaria</i> , B: <i>Podocnemis expansa</i> , C - <i>Tupinambis meriana</i> , D - <i>Iguana iguana</i> , E - <i>Boa constrictor</i> , F - <i>Caudisona durissa</i> , G - <i>Cariama cristata</i> , H - <i>Cerdocyon thous</i>).	5
Şekil 2.1.	<i>Darevskia obscura</i> 'ya ait resimler (solda yer alan erkek, sağda yer alan dişi tür).....	14
Şekil 2.2.	Arribas vd. (2013)'in çalışmasına göre <i>D. obscura</i> türünün Dünya ve Türkiye genelindeki yayılımı.	15
Şekil 3.1.	Örneğin diseksiyon ve yağ eldesi için hazırlık aşamaları.	34
Şekil 4.1.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen yağın DPPH inhibisyon oranları.....	39
Şekil 4.2.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın AChE inhibisyon oranları.....	41
Şekil 4.3.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın BChE inhibisyon oranları.....	43
Şekil 4.4.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın Tirozinaz inhibisyon oranları.....	45
Şekil 4.5.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -amilaz inhibisyon oranları.....	47
Şekil 4.6.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -glukozidaz inhibisyon oranları.	49
Şekil 4.7.	<i>D. obscura</i> 'nın erkek bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.	53
Şekil 4.8.	<i>D. obscura</i> 'nın dişi bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.	54
Şekil 4.9.	<i>D. obscura</i> 'nın erkek bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.	55
Şekil 4.10.	<i>D. obscura</i> 'nın dişi bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.	56
Şekil 4.11.	<i>D. obscura</i> 'nın erkek bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.	57
Şekil 4.12.	<i>D. obscura</i> 'nın dişi bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.	58

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Enzim aktivitesini etkileyen faktörler.....	20
Çizelge 2.2.	Önemli bazı yağ asitlerinin yapı özellikleri ve biyolojik rolleri.....	33
Çizelge 4.1.	<i>D. obscura</i> vücut ve derisinden elde edilen yağın DPPH inhibisyon oranları.....	38
Çizelge 4.2.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın AChE inhibisyon oranları.....	41
Çizelge 4.3.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın BChE inhibisyon oranları.....	43
Çizelge 4.4.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın Tirozinaz inhibisyon oranları.....	44
Çizelge 4.5.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -amilaz inhibisyon oranları.....	47
Çizelge 4.6.	<i>D. obscura</i> 'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -glukozidaz inhibisyon oranları.....	49
Çizelge 4.7.	<i>D. obscura</i> 'nın erkek bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.....	52
Çizelge 4.8.	<i>D. obscura</i> 'nın dişi bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.....	54
Çizelge 4.9.	<i>D. obscura</i> 'nın erkek bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.....	55
Çizelge 4.10.	<i>D. obscura</i> 'nın dişi bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.....	56
Çizelge 4.11.	<i>D. obscura</i> 'nın erkek bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.....	57
Çizelge 4.12.	<i>D. obscura</i> 'nın dişi bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACAЕ	Akarboz Eşdeğerleri
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
ATP	Adenozin Trifosfat
BChE	Bütirilkolinesteraz
CAT	Katalaz
DNJ	1-deoksinojiriminin
DPPH	Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi, (2,2-difenil-1- pikrilhidrazil)
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
FAHFA	Fatty Acid Esters of Hydroxy Fatty Acids
GALAE	Galathamine
GDM	Gestasyonel Diyabet
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid - 1
GPx	Glutasyon Peroksidaz
HMG-CoA	3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim A
IC₅₀	İnhibisyon Konsantrasyonu
KAE	Kojik Asit Eşdeğeri
LCFA	Uzun Zincirli Yağ Asidi
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asidi
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SFA	Doymuş Yağ Asidi
SOD	Süper Oksit Dismutaz
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar

1. GİRİŞ

Hayvanlardan elde edilen veya sonuç olarak onlardan türetilen tedavi edici bileşenler kullanılarak insan hastalıklarının iyileştirilmesine zooterapi denir (Costa-Neto, 2005). İlk atalarımızın doğal bileşiklerden yararlanarak yaşamlarını iyileştirmek ve zenginleştirmeye başlamasından bu yana, doğal kimyasallar insan uygarlığının önemli bir parçası olmuştur (Agosta, 1996). Günümüzde insanların faydalandığı pek çok terapi uygulaması vardır. Bu terapilere örnek olarak apiterapi, maggot terapi, ihtiyoterapi, hirudoterapi gibi tedavi yöntemleri verilebilir (Grassberger vd., 2013).

Apiterapide, bakteriyel, viral ve fungal hastalıkları azaltmaktan yara iyileştirmeye ve akne tedavilerine kadar insan sağlığını iyileştirmek için bal arısı ürünleri kullanılır. Bal arısı ürünleri arasında zehir, propolis, arı sütü, balmumu, arı ekmeği ve bal bulunur. Bir kolonide 20.000 ila 80.000 işçi arı vardır. Genel olarak oldukça uysaldırlar ve zehirli yılanlar gibi tıbbi faydaları olan diğer hayvanlara kıyasla çalışılması daha güvenli ve kolaydır. Bal arısı ürünleri insan sağlığı için son derece faydalıdır. Bu hayvanlar, arı zehrinden balmumuna kadar, genel sağlığı iyileştirmek ve hastalıkları önlemek için terapötik ve profilaktik olarak kullanılabilen birçok ürün sağlar. Arılar çok çeşitli ürünler üretir, ancak son zamanlarda birçok çalışma arıların insanlar için terapötik özellikleri olduğunu göstermektedir (Easton-Calabria vd., 2019). Propolis, bal arılarının, genellikle ağaçların tomurcuğundan ve öz suyundan elde edilen reçinelerle, salyalarını karıştırarak ürettiği reçineli bir maddedir (Simone-Finstrom ve Spivak, 2010). Propolis, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antioksidan özelliklere sahip flavonoidlerden oluşur (Shruthi ve Suma, 2012). Yüksek flavonoid konsantrasyonları içeren propolis örneklerinin, özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı in vitro antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu birçok çalışmada ifade edilmiştir (Cushnie ve Lamb, 2005). Balmumunun etanol ve metanol çözeltilerinde antibiyotik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Çözeltilerin, Avrupa ve Amerikan yavru çürüklüğü ile ilişkili *Paenibacillus alvei* ve *P. larvae* isimli bakterilerin, bakteri direncine karşı etkili olduğu gözlenmiştir (Lavie, 1960; Erler ve Moritz, 2016). Bal arısının zehir kesesinde üretilen zehir, yalnızca arıları avcılardan korumak için değil, aynı zamanda yuvanın peteğini temizlemek için de kullanılabilir (Baracchi vd., 2011). Bal arısı zehri, birçok bileşenden oluşmakla birlikte arı zehrinin kuru ağırlığının %50'sini oluşturan bir polipeptit olan melittinden oluşur. Melittin antiseptik özelliklere

sahip bir maddedir (Kuhn-Nentwig, 2003). Arı sütü, işçi arıların hipofaringeal ve mandibular bezlerinin salgıları olup larvalara hem beslenme kaynağı hem de patojenlere karşı koruma sağlar (Yang vd., 2017). Arı sütü besin takviyesi olarak pazarlanmakta olup insanlar tarafından tüketilmesi önerilen birçok olumlu etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda, antifungal ve antibakteriyel özellikleri gözlenmiş ve bunun yanında arı sütünün anti-peroksidasyon, süperoksit anyon radikallerini ve hidroksil radikallerini temizleme ve antioksidan özellikleri bulunduğu gösterilmiştir (Liu vd., 2008; Nagai vd., 2006; Guo vd., 2009). "Kovan havası veya arı havası" tedavisini ilk kullanan ülke Almanya olmuştur. Bu yeni tedavi, apiterapi çalışmalarında kullanılan mevcut arı ürünlerine eklenmiştir. Günümüzde, arı kovanı tedavisi Avusturya, Slovenya ve Macaristan'da da onaylanmıştır. Bu tedavinin astım, bronşit, akciğer fibrozu ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisine potansiyel olarak katkıda bulunması sayesinde sürekli olarak kullanıldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, bilimsel veriler yetersizdir ve bu tedavinin ek kimyasal ve biyolojik analizlerle desteklenmesi gerekmektedir. Kovanın içindeki havanın bir fan mekanizması tarafından düzenli ve yavaş bir şekilde alınarak solunması, kovan havası uygulamasının temelini oluşturur. Bu uygulamada, kapak tahtası üzerinde bulunan bir fan düzeneği, kovan içindeki havanın bir hortum-maskeye iletilmesini sağlar. Hava debisi bir regülatör tarafından ayarlanabilir. Her hasta, hortum-maske aparatı yardımıyla kovan içindeki havayı solur (Topal vd., 2021). Kovan havasında izoprenoidler, karotenoidler, terpenler ve uçucu yağlar, diğer arı ürünlerinde farklı seviyelerde bulunabilir. Mikro iklim ayrıca hormonlar, fitohormonlar, feromonlar, uçucu mum bileşenleri, yüksek değerli alkoller, aerosol, propolisten kaynaklanan aerosol, eser elementler, enzimler ve kolin içerir. Katı faz mikro-ekstraksiyon gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (SPME GC-MS) kullanılarak arı kovanında bulunan uçucu bileşiklerde tespit edilerek bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve çoklu ilaca dirençli *S. aureus* (MRSA) bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmiştir. N-kaprilik asitler, yağ asitleri ve geranik asitler (sırasıyla %14,4 ve %10,5) arı kovanı havasında bol miktarda bulunmuştur. Aldehitlerin oranı %16,4 idi ve 5-hidroksimetilfurfural en yüksek içeriğe sahiptir (%5,2). Yonca çiçeği tomurcuğu aromasından sorumlu olan metil salisilat ve öjenolün önemli konsantrasyonları da rapor edilmiştir. β -Linalool (%4,9) baskın terpen olup, bunu sırasıyla copaene (%3,6), germacrene D (%2,7) ve β -Cayophyllene (%1,8) takip etmiştir. Dodekanoik asit, izopropil alkol, piranon ve α -

farnesen düşük konsantrasyonlarda rapor edilmiştir. Antibakteriyel aktivite ile ilgili olarak, arı kovani havasının sadece *S. aureus* ve MRSA'ya karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu sonuçlar, arı kovani havası aromaterapisinin solunum yolu enfeksiyonlarına karşı kullanımını desteklemekle birlikte, uçucuların mekanistik işlevi ve çoklu hastalıkların tedavisindeki rolü için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Abd El-Wahed vd., 2021).

Ülkemizde pek bilinmeyen bal arısı ürünlerinden biri de erkek arı larvası veya apilarnildir. Apilarnil, erkek arı larvalarının peteklerden alınmasından sonra liyofilize edilerek elde edilen bir arı ürünüdür. Homojen acı bir tada sahiptir ve sarımsı-gri bir renktedir (Akçiçek ve Yücel, 2015). İn vivo çalışmalar, apilarnilin östrojenik aktivitesini göstererek halk sağlığında kullanılmasını desteklemiştir. Bu çalışmalar ayrıca östrojen eksikliğinde kullanılması konusunda yeni fikirler getirmiştir (Seres vd., 2013). Apilarnil, progesteron, östradiol, prolaktin ve testosteron gibi steroid hormonları içerir (Isidorov vd., 2016; Mărgăoan vd., 2017; Sawczuk vd., 2019).

Maggot (Kurtçuk/Larva) terapisinde *Lucilia sericata* (Yeşil Şişe Sineği) larvaları kullanılarak inatçı kronik yaralar tedavi edilmektedir (Mumcuoglu vd., 1999). Biyocerrahi için yetiştirilen *L. sericata* yumurtalarından 12-24 saat içinde larvalar çıkış yapmaya başlar. Bu larvalar 1-2 mm uzunluğundadır ve burada hızla büyürler. 200 larvanın günde 15 g nekrotik doku tükettiği belirlenmiştir (Robinson ve Norwood, 1933). Larvalar yaklaşık dört ila beş gün sonra 10 mm uzunluğa ulaştıklarında olgunluğa erişirler. Bu süreden sonra beslenmek yerine puparyumu geliştirirler ve yetişkin bir sineğe dönüşürler. Bu süreç, iklim ve sıcaklığa bağlı olarak günlerden aylara kadar değişebilmektedir (Lane ve Crosskey, 2012). Bu larvaların salgılarında metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, metisiline dirençli *S. aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* dahil olmak üzere Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir (Bexfield vd., 2004).

İhtiyoterapi (balık terapisi) ise havuz ortamlarında doğal besin kaynaklarının kısıtlı olması nedeniyle *Garra rufa* (sıklıkla “doktor balık” olarak anılır) türü balıkların, insan epidermisini alternatif bir besin kaynağı olarak benimseyip tüketmeleri sayesinde meydana gelmektedir. Bu durumdan terapötik amaçla yararlanılan balneoterapi uygulamalarında, özellikle sedef hastalığı gibi dermatolojik rahatsızlıkların semptomatik tedavisinde, hastalar *Garra rufa*'nın hiperkeratotik ve

lezyonlu cilt bölgelerindeki ölü deri tabakalarını uzaklaştırmasına olanak sağlamaktadır (Grassberger ve Hoch, 2006; Özçelik vd., 2000). Yapılan gözlemler, bu balıkların birkaç saatlik uygulama süresince epidermisin yüzeysel tabakalarını etkin biçimde temizleyebildiğini ve hastalarda geçici rahatlama sağladığını göstermektedir (Grassberger ve Hoch, 2006).

Hirudoterapi, tıbbi sülükler (*Hirudo medicinalis*) kullanılarak uygulanan ve antik dönemlerden bu yana çeşitli hastalıkların destekleyici tedavisinde kullanılan geleneksel bir yöntemdir. Sülüklerin tükürük bezlerinden salınan biyolojik olarak aktif maddeler, antikoagülan, analjezik, vazodilatör ve anti-inflamatuvar özellikler taşımaktadır (Baskova ve Zavalova, 2001; Porshinsky vd., 2011). Bu maddeler arasında hirudin, destabilaz, eglin ve bdellin gibi protein yapılı inhibitörler öne çıkmaktadır. Hirudoterapi, günümüzde kronik venöz yetmezlik, varikoz venler, osteoartrit, hematomlar ve bazı dermatolojik problemler gibi çeşitli endikasyonlarda tamamlayıcı veya palyatif tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir (Abdualkader vd., 2013; Michalsen vd., 2003). Klinik uygulamalarda sülükler, hedeflenen anatomik bölgeye doğrudan uygulanarak hem lokal kan dolaşımını artırmakta hem de inflamatuvar cevabın düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Modern çalışmalar, hirudoterapinin belirli durumlarda farmakolojik tedavilerle benzer ölçüde etkinlik gösterebildiğini ve minimal invaziv özellikleri nedeniyle hasta konforunu artırdığını bildirmektedir (Michalsen vd., 2003).

İnsanlık tarihi boyunca doğada bulunan canlılar, yalnızca beslenme ya da barınma gibi temel gereksinimlerin karşılanmasında değil, aynı zamanda sağlıkla ilgili uygulamalarda da önemli roller üstlenmiştir. Doğada yaşayan birçok hayvan, tarih boyunca hem besin kaynağı hem de doğal ilaç olarak değerlendirilmiştir. Hayvanların ve hayvansal ürünlerin tıbbi amaçla kullanılması, yani zooterapi, farklı coğrafyalarda gelişmiş pek çok toplumun sağlık kültüründe önemli bir yer tutmaktadır (Alves ve Rosa, 2005; Mahawar ve Jaroli, 2007). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre dünya nüfusunun yaklaşık %80'i temel sağlık hizmetlerini karşılamak için geleneksel yöntemlere başvurmaktadır ve bu yöntemler arasında hayvan kökenli tedavi uygulamaları da yer almaktadır (Şekil 1.1) (Alves ve Alves, 2011).



Şekil 1.1. Latin Amerika'da ilaç olarak kullanılan hayvanlara örnekler (A: *Chelonoidis carbonaria*, B: *Podocnemis expansa*, C - *Tupinambis merianae*, D - *Iguana iguana*, E - *Boa constrictor*, F - *Caudisona durissa*, G - *Cariama cristata*, H - *Cerdocyon thous*.) (Alves ve Alves, 2011).

Zooterapide kullanılan hayvansal ürünler oldukça çeşitlidir. Yılan yağı, ayı safrası, kaplumbağa kabuğu, kertenkele eti ve timsah yağı ürünleri gibi birçok biyolojik materyal geleneksel tedavi yaklaşımlarında kullanılmaktadır. Bu uygulamalar, yalnızca fiziksel hastalıkları iyileştirmek için değil, aynı zamanda ruhsal ve spiritüel şifalanma amacıyla da uygulanmaktadır. Kimi toplumlarda belirli hayvanlara atfedilen mistik veya sembolik değerler, bu türlerin tedavi edici olarak kullanımını da şekillendirmiştir. Zooterapötik tedaviler, halk arasında genellikle düşük maliyetli, kolay erişilebilir ve doğal oldukları gerekçesiyle tercih edilmektedir (Jugli vd., 2020; Mahawar ve Jaroli, 2007).

Brezilya, Hindistan ve Nijerya gibi ülkelerde yapılan etnozoolojik araştırmalar, zoterapi uygulamalarının sadece geçmişe ait bir gelenek olmadığını, günümüzde de canlı biçimde sürdürüldüğünü göstermektedir (Alves vd., 2012; Jugli vd., 2020; Pandey, 2015; Soewu, 2012). Örneğin Hindistan'ın farklı etnik topluluklarında kertenkeleler, bukalemunlar ve yılan türleri hem deri hastalıklarının hem de solunum problemlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Benzer biçimde Brezilya'da *Tupinambis spp.* gibi türlerin yağ ve etlerinden yararlanıldığı grlmektedir. Bu eşitlilik, hayvan türlerinin yalnızca biyolojik özelliklerine değil, aynı zamanda toplumların kültürel geçmişine ve doğayla kurduğu ilişkiye göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (Alves ve Alves, 2011; Mahawar ve Jaroli, 2007; Pandey, 2015).

Geleneksel bilgi sistemleri yalnızca sağlık alanında değil, doğa koruma, topluluk hafızası ve kültürel kimliğin sürdürülmesi bakımından da önem taşır. Bu sistemler aracılığıyla bilgi kuşaktan kuşağa sözlü aktarım yoluyla geçer. Ancak bu geleneksel pratiklerin önemli bir kısmı modernleşmenin etkisiyle kaybolma riski altındadır. Ayrıca, bazı hayvan türlerinin aşırı kullanımı biyolojik çeşitliliği tehdit etmekte, yerel türlerin neslini riske atmaktadır. Bu nedenle zoterapi, sağlık bilimlerinin yanında koruma biyolojisi, antropoloji, halk sağlığı ve etik disiplinlerinin de araştırma konusudur (Alves ve Rosa, 2005). Farklı coğrafyalarda yürütülen etnozoolojik çalışmalar, yerel halkların zoteraptik bilgi sistemlerinin halen aktif ve kültürel olarak önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, Tanzanya'da Sukuma kabilesi, 42 farklı hayvan türünü 30'dan fazla hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu türler arasında zebra tırnağı, kirpi dikenini, sırtlan dışkısı ve su aygırı kanı gibi alışılmadık ürünler yer almaktadır (Vats ve Thomas, 2015). Mozambik'te yapılan pazar araştırmalarında, geleneksel tedavi amacıyla kullanılan sürüngenler arasında timsah, piton ve bukalemun gibi sürüngen türleri, özellikle kas ağrıları gibi fiziksel rahatsızlıkların tedavisi için satılmakta ve kullanılmaktadır (Williams vd., 2016). Arjantin'in Patagonya bölgesinde, yerel halkın zoteraptik uygulamaları kapsamında lama yağı, puma yağı ve armadillo kabuğu gibi ürünler, fiziksel rahatsızlıkların tedavisinin yanı sıra sembolik ve kültürel anlamlar taşıyarak 'yetenek aktarımı' inancı çerçevesinde değerlendirilmektedir (Castillo ve Ladio, 2019). Arnavutluk, Nepal ve İtalya gibi ülkelerde gerçekleştirilen çalışmalarda yumuşakçalar, memeliler, sürüngenler ve böcekler gibi çeşitli hayvanların tedavi edici kullanımları belirlenmiştir (Quave vd., 2010).

Son yıllarda, geleneksel ilaçları doğrulama ve standartlaştırma ihtiyacından hareketle, hayvan kaynaklı maddelerdeki biyoaktif bileşiklerin değerlendirilmesine yönelik bilimsel ilgi artmıştır (Daimari ve Dutta, 2023; Friant vd., 2022). Zookimyasallar üzerine yapılan araştırmalar birçok hayvan dokusunun alkaloidler, saponinler polifenoller, potansiyel antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelere sahip diğer bileşikleri içerdiğini ortaya koymuştur (Thamizharasan ve Ravichandran, 2023; Villabeto, 2023). Yılan zehirleri, doğada sadece öldürücü etkileriyle değil, aynı zamanda modern tıp için değerli biyolojik moleküllerin kaynağı olmalarıyla da dikkat çekmektedir. Brezilya çukur engereği *Bothrops jararaca* zehrinden izole edilen bradikinin, hipertansiyon tedavisinde devrim yaratan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir (Bakhle ve Flower, 2017). Bu keşif sürecinde Sergio Henrique Ferreira'nın biyokimyasal izolasyon çalışmaları ve John Vane'in fizyolojik mekanizmalar üzerine yaptığı araştırmalar belirleyici rol oynamış, böylece kaptopril gibi ilk nesil ACE inhibitörlerinin geliştirilmesi mümkün olmuştur. John Vane, prostaglandinlerin etkisini keşfetmesi nedeniyle 1982 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görülmüş ve bu süreçte doğal moleküllerin farmasötik ürünlere dönüşmesinde bilimsel temel oluşturmuştur (Banerjee vd., 2010). Günümüzde ACE inhibitörleri, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve diyabetik nefropati gibi hastalıkların tedavisinde klinik bir standart haline gelmiştir. Böylece yılan zehirinden doğan bu keşfin insan sağlığı üzerindeki etkisi net bir şekilde ortaya konmuştur (Ferrari vd., 2023).

Gila canavarı (*Heloderma suspectum*)'nın tükürük bezlerinden elde edilen exendin-4 adlı peptid, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tedavisinde kullanılan Byetta (exenatide) ilacının geliştirilmesine öncülük etmiştir (Furman, 2012). Exendin-4, vücutta kan şekeri düzenleyen Glukagon Benzeri Peptid – 1 (GLP-1) reseptörlerine bağlanarak insülin salımını artırır, glukagon hormonunu baskılar ve midenin boşalmasını yavaşlatır. Doğal GLP-1 hormonuna göre enzimlerle daha yavaş parçalandığı için vücutta daha uzun süre etkili olur (Yap ve Misuan, 2019). Hücrelerde yapılan gen ifade analizleri, exendin-4'ün yalnızca kan şekerini düşürmekle kalmayıp, diyabete bağlı sinir ve böbrek hasarları gibi komplikasyonlarda da faydalı olabileceğini göstermiştir (Aramadhaka vd., 2013). Bu özellikleri, hayvanlardan elde edilen doğal moleküllerin ilaç geliştirmede ne kadar değerli olabileceğini kanıtlamaktadır.

Geleneksel hayvan kökenli tedavi uygulamaları, bitkisel tedaviye kıyasla akademik çalışmalarda daha az yer bulmuştur (Solavan vd., 2004). Oysa hayvansal ürünlerin tıbbi kullanımı, farmasötik bilimler kadar, ekoloji, antropoloji, halk sağlığı ve doğal kaynak yönetimi gibi alanlarla da yakından ilişkilidir (Costa-Neto, 2004). Gelişmekte olan ülkelerde geleneksel tıbbın yaygın kullanımı ve bu yöntemlere yönelik küresel ilginin artması, zooterapötik uygulamaların sürdürülebilir, bilimsel ve etik yönlerinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır (Labadie, 1986; Puri, 2000). Özellikle bazı türlerin nadirliği, avlanma sürecindeki acı verici yöntemler ve bu ürünlerin yanlış kullanımına bağlı sağlık riskleri gibi hususlar göz önüne alındığında, bu alana çok disiplinli bir yaklaşımla eğilmek büyük önem taşımaktadır (Chivian, 1997). Bu bağlamda zooterapi, günümüzün sağlık politikalarında ve biyolojik çeşitliliğin korunmasına yönelik stratejilerde dikkate alınması gereken, giderek daha fazla önem kazanan bir geleneksel bilgi alanı haline gelmiştir (Alves ve Rosa, 2005).

Bu tez çalışmasının temel amacı, *Darevskia obscura* türüne ait vücut ve deri dokularından elde edilen yağların potansiyel biyolojik aktivitelerini araştırarak, bu türün zooterapi alanındaki olası terapötik katkılarını bilimsel olarak ortaya koymaktır. Bu kapsamda, söz konusu yağların antidiyabetik, antioksidan ve nöroprotektif etkileri, çeşitli in vitro enzim inhibisyon testleri ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular aracılığıyla, hem türün farmakolojik açıdan biyolojik değerinin belirlenmesi hem de geleneksel halk hekimliğinde hayvan kökenli ürünlerin rasyonel kullanımına bilimsel dayanak oluşturulması hedeflenmektedir. Ayrıca, bu çalışma sürüngen türlerine yönelik biyolojik kaynak araştırmalarına katkı sağlamayı ve doğaya duyarlı, sürdürülebilir biyomedikal uygulamalara zemin hazırlamayı amaçlamaktadır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Sürüngenler

Sürüngenler sınıfı için kullanılan Reptilia terimi, Latince kökenlidir ve “sürünmek” anlamına gelen repere fiili ile “sürünerek hareket eden” anlamındaki reptum sözcüğünden türetilmiştir. Bu terim, sınıfın karakteristik hareket biçimini yansıtarak bilimsel sınıflandırmada yerini almıştır (Demirsoy, 1996). Sürüngenler (Reptilia), yaklaşık 320 milyon yıl önce Karbonifer döneminde ortaya çıkmış olup, amniyotların evrimsel tarihinde önemli bir basamağı temsil eder (Benton, 2005; Pough vd., 1999). Bu sınıf, kaplumbağalar (Testudines), timsahlar (Crocodilia), kertenkeleler ve yılanlar (Squamata) ile tuataraları (Rhynchocephalia) kapsar (Pough, 1999). Günümüzde yaklaşık 12.000 kadar sürüngen türü tanımlanmıştır (Uetz vd., 2024). Sürüngenlerin sınıflandırılması, moleküler filogenetik yöntemler ve morfolojik analizler kullanılarak sürekli olarak yenilenmektedir (Pyron ve Burbrink, 2014).

Sürüngenler (Reptilia), omurgalı hayvanlar arasında Tetrapoda (dört üyeli kara omurgalıları) grubunun ikinci büyük sınıfını oluşturur. Bu canlıların çoğu dört üyeye sahiptir ve her bir ekstremitte genellikle beş parmaklı bir yapıya sahiptir. Parmakların uçları ise keratinize tırnaklarla sonlanır. Bununla birlikte, yılanlar gibi bazı gruplarda hem yaşayan hem de fosil türlerde ekstremiteler tamamen kaybolmuştur. Benzer şekilde, bazı kertenkele türlerinde de bacaklar evrimsel olarak körelmiş ya da tamamen ortadan kalkmıştır. Örneğin *Ophisaurus* cinsi buna tipik bir örnektir. Sürüngenler aynı zamanda Amniota grubuna dâhildir. Bu grup, embriyonun gelişimini çevreleyen ve koruyan amniyon zarına sahip organizmaları kapsar. Amniyon yapısı, bu canlıların suya bağlı olmadan karasal ortamda embriyonik gelişimlerini tamamlayabilmelerini sağlamıştır. Bu nedenle, sürüngen yumurtaları genellikle kuş yumurtalarında olduğu gibi sert ve kalsiyum karbonat içeren bir kabukla çevrilidir. Bu yapı, embriyoyu hem kuraklığa hem de mekanik etkilere karşı korur. Sürüngen derisi, keratinize epidermal pullar ve plaklarla örtülüdür. Bu yapı hem fiziksel koruma sağlar hem de vücuttaki su kaybını azaltarak karasal yaşama uyumu artırır. Derileri, salgı bezleri yönünden oldukça fakirdir. Ter ya da mukus bezleri hemen hemen hiç bulunmaz. Dermis tabakası esas olarak bağ dokusundan oluşur. Burada pigment hücreleri, damarlar, sinir lifleri ve bazen farklı gelişim derecelerinde dermal kemikleşmeler (osteodermiler) yer alabilir. Solunum, tüm sürüngenlerde akciğerlerle gerçekleştirilir. Gelişmiş solunum sistemleri

karasal yaşam için elverişlidir. Diş yapısı incelendiğinde, kaplumbağalar dışındaki çoğu türde çenelerde gerçek dişler bulunduğu görülür. Sürüngenler ayrı eşeylidir (dişi ve erkek bireyler ayrıdır) ve türlere göre değişen sayıda çiftleşme organına sahiptir. Örneğin, bazı türlerde çift hemipenis bulunurken, *Sphenodon* cinsinde bu yapı tamamen yoktur. Döllenme her zaman iç döllenme şeklinde gerçekleşir. Gelişim süreçlerinde larva evresi veya metamorfoz evresi bulunmaz. Bu yönüyle sürüngenler, kuşlar ve memelilerle ortaklık gösterir. Üreme biçimi çoğunlukla oviparidir (yumurtlayarak çoğalma), ancak bazı türlerde doğrudan yavru doğurma (gerçek viviparite) de gözlenebilir (Budak vd., 2010).

Sürüngenlerde solunum organı olarak görev yapan akciğerler, türlere göre değişiklik göstermekle birlikte, bazı gruplarda amfibilerdeki gibi basit yapılı, bazılarında ise oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Ses üretimi bu sınıfta genellikle ya çok zayıf düzeydedir ya da hiç gelişmemiştir. Kalp yapısı incelendiğinde, iki kulakçığın tamamen ayrılmış olduğu, ancak karıncığın septumla tam olarak bölünmediği görülür. Bu durumun istisnası olarak timsahlarda karıncık bölmesi tamamlanmış ve dört odacıklı yapı oluşmuştur. Kalpten çıkan üç büyük damar (truncus pulmonalis ile sağ ve sol aort yayları) kanın vücut organlarına taşınmasında görev alır. Olgun bireylerde böbrekler, üreterle ilişkili bir opistonefroz (metanefroz) tipi yapı gösterir. Bu sistemde Wolff kanalı yalnızca sperm kanalının görevini üstlenmekte ve erkek bireylerde yardımcı genital bezlerin gelişiminde rol oynamaktadır (Demirsoy, 1996).

Sürüngenler ektotermik yani soğukkanlı canlılardır. Vücut sıcaklıkları buldukları çevreden etkilenmektedir. Isınmak için güneşlenir, sıcaktan korunmak için gölgelere sığınır. Ektotermi sürüngenlere daha az yiyecek ve hayatta kalma ve daha az su tüketme gibi avantajlar sağlar. Çoğu sürüngen yumurtlayarak (ovipar) çoğalsa da bazı kertenkele ve yılanlar canlı doğum yapabilmektedir (Benton, 2005). Birçok kertenkele ve yılan türü, tarımsal ekosistemlerde kemirgen popülasyonlarını kontrol altına almaları nedeniyle ekolojik açıdan faydalı organizmalar olarak değerlendirilmektedir. Özellikle bu türlerin, zararlı hayvanların yavrularını veya yumurtalarını tüketerek doğal dengeyi koruyucu rolleri öne çıkmaktadır. Orta ve büyük boyutlu yılanlar (örneğin boa, piton ve koluber türleri) ile timsahların derileri, yüksek ticari değere sahip olup lüks tekstil ürünleri, ayakkabı, çanta ve benzeri eşyaların üretiminde kullanılmaktadır. Bu sürüngenler aynı zamanda bazı laboratuvar çalışmaları için deney

hayvanı olarak tercih edilmekte ve egzotik hayvan ticareti kapsamında evcil hayvan olarak da beslenmektedir. Ayrıca, özellikle zehirli yılanlardan elde edilen toksinler, farmakolojik araştırmalarda değerlendirilmektedir. Bu toksinlerin bazı hematolojik hastalıkların tedavisinde potansiyel kullanımları üzerine çeşitli bilimsel çalışmalar yürütölmektedir (Demirsoy, 1996).

Süröngenlerin ekosistemdeki yerleri genellikle faydalı olmakla birlikte, bazı türlerin yerel düzeyde sınırlı zararları da rapor edilmiştir. Örneğin, bazı tatlı su kaplumbağalarının balık yavrularını avlaması ya da bazı kara türlerinin sebze ve tarım ürünlerine zarar vermesi, bu gruba yönelik olumsuz algının sebeplerinden biridir. Ancak bu etkiler, genellikle lokal düzeyde kalmakta ve geniş çaplı zararlardan söz edilmemektedir. Süröngene yönelik yaygın toplumsal korkunun temelinde, bazı yılan türlerinin taşıdığı yüksek toksisiteye sahip zehirler yer almaktadır. Bu özellik, hem onları tipik kılan belirgin bir biyolojik adaptasyon olarak kabul edilmekte, hem de tıpta yararlanılabilecek önemli biyokimyasal potansiyel taşımaktadır. Bu nedenle, süröngenlerin toksik özellikleri yalnızca bir tehdit unsuru değil, aynı zamanda tıbbi araştırmalarda değerlendirilebilecek farmakolojik bir kaynak olarak görölmektedir (Demirsoy, 1996).

Süröngen zehirlerinin farmakolojik potansiyeli üzerine yapılan araştırmalar, doğal toksinlerin yalnızca ölümcül etkiler değil, aynı zamanda tedavi edici özellikler taşıyabileceğini ortaya koymuştur. Bu kapsamda, Brezilya'ya özgü çukur engerek türü *Bothrops jararaca*'nın zehrinden izole edilen bradikinin artırıcı peptitlerin, ACE inhibitörlerinin geliştirilmesine ilham verdiği bildirilmektedir (Bakhle ve Flower, 2017). Bu biyokimyasal keşif, özellikle Sergio H. Ferreira'nın izolasyon çalışmaları ve John Vane'in fizyolojik katkılarıyla birleşerek kaptopril gibi ilk nesil ACE inhibitörlerinin farmasötik geliştirilmesine öncülük etmiştir (Banerjee vd., 2010). Bu ilaçlar günümüzde hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati gibi hastalıkların tedavisinde klinik standart hâline gelmiştir (Ferrari vd., 2023). Benzer şekilde, Kuzey Amerika'ya özgü Gila canavarı (*Heloderma suspectum*)'nın tükürüğünden izole edilen Exendin-4 peptidi, T2DM tedavisinde kullanılan Exenatide (Byetta) adlı ilacın geliştirilmesine temel oluşturmuştur (Furman, 2012). Exendin-4, GLP-1 reseptörleri aracılığıyla insülin salınımını artırmakta, glukagonu baskılamakta ve mide boşalmasını yavaşlatarak glisemik kontrolü sağlamaktadır (Yap ve Misuan,

2019). Ayrıca bazı prelinik çalışmalarda, bu peptidin diyabete bağlı n6ropati ve nefropati gibi komplikasyonlarda da potansiyel fayda sağladığı g6sterilmiştir (Aramadhaka vd., 2013). Bu bulgular, zootoksinlerin modern ilaç geliştirme s6recinde ne derece değerli biyomolek6ller barındırabileceğini ortaya koymaktadır.

2.2 Kertenkeleler

Kertenkeleler (*Lacertilia*), Squamata takımının bir alt grubu olarak d6nya genelinde yaklaşık 6.000 t6rle temsil edilen, son derece adaptif ve yaygın bir s6r6ngen grubudur. Genellikle d6rt ayaklı olan bu canlılar, bazı t6rlerde ekstremitelerin k6relmesiyle bacaksız formda da bulunabilirler (6rneğin *Ophisaurus* t6rleri). V6cutları keratinize pullarla kaplıdır. Bu yapı su kaybını 6nleyerek kurak ortamlarda yaşamlarını kolaylaştırır. Kafatası yapısındaki "kinesis", çenelerin daha geniş aırlarla açılmasına ve farklı beslenme stratejilerine olanak tanır (Bayram, 2015; Pough, 2013).

Fizyolojik olarak, kertenkeleler ektoterm organizmalardır. Yani v6cut sıcaklıklarını çevresel koşullara bağlı olarak d6zenlerler. Bu durum, d6ř6k metabolik hız ve enerji gereksinimi ile birleşerek 6l, y6ksek rakımlı dağlık alanlar ve d6ř6k 6retkenliğe sahip habitatlarda hayatta kalmayı m6mk6n kılar (Acosta vd., 2020; Y6cel, 2010). Kertenkeleler habitat kullanımında y6ksek plastisiteye sahiptir. Karasal, arboreal (ağaçta yaşayan), fosoryal (toprak altı) ve yarı-sucul alanlarda yaşayan t6rleri vardır. Bu adaptasyonlar, çeşitli mikrohabitatlarda etkin varlık g6stermelerini sağlar (Bayram, 2015; Zamora-Camacho ve Comas, 2022). T6rkiye'de, Van Kertenkelesi (*Darevskia sapphirina*) gibi t6rler belirli mikroklimatik alanlara adaptasyon geliştirmiştir (Akman vd., 2016).

Kertenkelelerin en dikkat çeken 6zelliklerinden biri tehlike anında kuyruklarını bırakabilmeleri (ototomi) ve bu kaybedilen kuyruğu zaman içinde yeniden oluşturabilmeleridir. Bu 6zellik, yırtıcılardan kaçış sırasında yaşamsal 6nem taşır. Rejenerasyon s6reci, metabolik kaynaklar kullanılarak doku ve kıkırdak yapının yeniden oluşturulmasıyla gerçekleşir (Bayram, 2015). Bazı kertenkele t6rleri soğuk d6nemlerde metabolik faaliyetlerini azaltarak geçici bir hareketsizlik evresine girerler. Bu s6re, memelilerdeki hibernasyona benzer şekilde tanımlanmakla birlikte, bilimsel literat6rde "brumasyon" olarak adlandırılır. Brumasyon, 6zellikle mevsimsel sıcaklık dalgalanmalarının belirgin olduğu b6lgelerde, t6rlerin enerji tasarrufu yaparak hayatta

kalmalarını sağlar. Örneğin, *Varanus nebulosus* ve *Eremias argus* gibi türlerde bu fizyolojik adaptasyon açıkça belgelenmiştir (Goodyear, 2022; Zhang vd., 2024b). Bu gözlemler, kertenkelelerin sadece fizyolojik değil, aynı zamanda davranışsal olarak da iklimsel stres faktörlerine uyum sağlayabildiğini göstermektedir.

Kertenkeleler genellikle gündüz aktiftir ve sosyal iletişimlerinde görsel ve kimyasal sinyaller kullanırlar. Erkeklerdeki renkli boğaz keseleri, göz lekeleri ve yanal bantlar bu sinyallerin örneklerindedir. Bu yapılar bireyler arası rekabet ve çiftleşme seçiminde önemli rol oynar (Zamora-Camacho ve Comas, 2022). Üreme biçimleri ovipar (yumurtlayarak) ve vivipar (canlı doğurarak) şeklinde çeşitlilik gösterir. Yumurtlama sıklıkla sığ topraklara olur ve ebeveyn bakımı nadiren gözlenir. Derin yuva yapma gibi ileri davranışlar bazı türlerde görülmüştür (Van Dyke vd., 2020). Cinsiyet belirleme hem genetik hem de sıcaklığa bağlı olabilir. Ayrıca partenogenez yani eşeysiz üreme de bazı kertenkele türlerinde belgelenmiştir (Bayram, 2015).

2.3 Cins: *Darevskia*

Kaya kertenkeleleri, genellikle 55 ila 80 mm arasında değişen vücut uzunluğuna sahip, küçükten orta boyuta kadar olan türleri kapsayan bir gruptur. Bu kertenkeleler, özellikle baş bölgesinde bulunan özgün kalkan yapıları ile ayırt edilir. Bazı türlerde bu kalkanların veya belirgin desenlerin bulunmadığı da rapor edilmiştir. Supraocular ve supraciliate kalkanlar arasında, genellikle bir sıra siliyat granül yer alır. Sırt bölgesinde görülen renkler çoğunlukla yeşil, kahverengi ya da grimsi tonlardadır. Erkek bireylerde göğüs bölgesinde parlak ve yuvarlak biçimli mavi, açık mavi veya mor renkli ocelli gözlenebilirken, karın altı (ventral) renkleri pembe, kırmızı ve turuncu gibi canlı tonlarda değişiklik gösterebilir. Bu grup, diğer bazı kertenkele türlerinden omur sayısı gibi morfolojik kriterlerle de ayrılır. Cins içerisinde hem biseksüel hem de uniseksüel üreme biçimine sahip türler yer almakta olup, türlerin dağılımı başta Anadolu olmak üzere, Kafkasya'nın dağlık bölgeleri ve Kuzey Avrasya'nın çeşitli alanlarını kapsamaktadır (Ananjeva, 2006). Bugüne dek yaklaşık 42 tür tanımlanmıştır (URL-1).

2.4 Tür: *Darevskia obscura*

Darevskia obscura'nın yapısal özelliklerine bakacak olursak, vücut uzunluğu yaklaşık 26 cm'ye ulaşabilen bu türde baş kısmı belirgin şekilde basıktır. Rostral pul ile burun delikleri arasında doğrudan temas bulunmaz. Postnasal pul tek bir yapı halindedir. Supraciliar bölgedeki granüller, düzenli veya kesintili bir sıra oluşturabilir. Birinci supratemporale pul, arkaya doğru incelerek uzanır. Sırt bölgesindeki pullar genellikle yuvarlak ve konveks yapıdadır, üzerlerinde hafif kabartılar ya da karinalar görülebilir. Arka bacakların tibia bölümünde yer alan pullar, belirgin şekilde büyük ve güçlü karinalıdır. Sırt bölgesinin zemini yeşil, gri ya da kahverengi tonlarında değişiklik gösterirken, bu zemin üzerinde yer alan koyu lekeler sıklıkla enine dizili veya çift boyuna sıralar şeklinde düzenlenmiştir. Gövdenin yan yüzeylerinde ise küçük, yuvarlak ve beyaz lekeler dikkat çeker. Karın altı genellikle sarımsı, yeşilimsi beyaz ya da hafif mavi tonlarındadır. Üreme döneminde erkek bireylerde, karın bölgesinin yan taraflarındaki plaklar canlı mavi ya da menekşe rengine dönüşerek belirginleşir (Şekil 2.1) (Baran vd., 2021).



Şekil 2.1. *Darevskia obscura*'ya ait resimler (solda yer alan erkek, sağda yer alan dişi tür) (URL-2).

Kayalıklarda, çakıllı ılıman ormanlarda, bazen de dağlık bozkırlarda yaşarlar (Baran ve Atatür, 1998). Koruma ihtiyaçları açısından, bu tür "en az endişe verici" olarak sınıflandırılmıştır çünkü geniş dağılımı, tahmin edilen büyük popülasyonu ve daha tehdit altındaki bir kategoriye girme olasılığı düşüktür (Şekil 2.2) (Tok vd., 2009).



Şekil 2.2. Arribas vd. (2013)'in çalışmasına göre *D. obscura* türünün Dünya ve Türkiye genelindeki yayılımı (URL-3).

Arribas vd. (2022) morfolojik ve moleküler verileri birleştirerek *D. rudis* ve *D. valentini* tür komplekslerini yeniden değerlendirmiştir. Bu kapsamlı revizyonla bazı alttürlerin tür seviyesine yükseltilmesi ve *D. josefschmidtleri* sp. nov. ve *D. spitzenbergerae wernermayeri* ssp. nov. adlı iki yeni takson önerilmiş olup *D. rudis* türünün ismi *Darevskia obscura* olarak değişmiştir (Arribas vd., 2022).

Yahya Tayhan'ın yüksek lisans tezinde, *Darevskia rudis bithynica* ve *D. rudis tristis* altt ve *D. rudis tristis* alttürleri morfolojik olarak karşılaştırılmış, her iki alttürün 50'den fazla bireyinden elde edilen vücut ölçümleri istatistiksel analizlere tabi tutulmuştur. Bulgular, her iki alttür arasında anlamlı morfolojik farklılıklar olduğunu ve alttür düzeyinde ayrımların geçerli olduğu ortaya koyulmuştur (Tayhan, 2008).

Böhme ve Budak (1977) *Darevskia rudis bischoffi* alttürünü tanımlayarak, Türkiye'deki *rudis* grubunun morfolojik çeşitliliğini detaylandırmışlardır. Tanımlanan bu yeni alttür, özellikle dorsal pullar ve skalyer sayılarıyla diğer alttürlerden ayırt edilmiştir (Böhme ve Budak, 1977).

Budak ve Böhme (1978) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, *Lacerta saxicola* kompleksinin Türkiye'deki *rudis* grubuna odaklanılmış, morfolojik verilerle alttür düzeyinde ilk ayrımlar tanımlanmıştır. Bu çalışma, ileride yapılacak detaylı taksonomik incelemelere öncülük etmiştir (Budak ve Böhme, 1978).

Darevsky ve Eiselt (1980) tarafından yürütülen bu taksonomik çalışmada, Kafkasya ve Türkiye'den yeni tür ve alttürler tanımlanmıştır. Özellikle *D. rudis svanetica* alttürü, morfolojik karakterlerine dayanarak ilk kez bu çalışmayla literatüre kazandırılmıştır (Darevsky ve Eiselt, 1980).

Eiselt ve Darevsky (1991) Çeçenistan bölgesinden topladıkları örneklerle *Darevskia rudis chechenica* alttürünü tanımlamışlardır. Çalışma, yeni alttürün dorsal pullar, ventral desen ve vücut oranları açısından farklılıklar taşıdığını göstermiştir (Eiselt ve Darevsky, 1991).

Gül vd. (2014) Türkiye'nin farklı rakımlarında yaşayan *D. rudis* popülasyonlarının yaş yapısı ve vücut boyutlarını karşılaştırmıştır. Osteolojik incelemeler, rakım arttıkça birey boyutlarının ve yaşam süresinin azaldığını göstermiştir (Gül vd., 2014).

Arribas vd. (2013) *D. rudis* kompleksini dış morfoloji ve osteoloji bakımından inceleyerek, Kaçkar ve Bolkar Dağları'ndan yeni alttürler tanımlamışlardır. Ayrıca *D. r. bithynica*'nın tür seviyesine çıkarılması önerilmiştir (Arribas vd., 2013).

Koç (2015) *D. rudis* ve *D. bithynica* alttürleri arasında mikrosatellit belirteçlerle genetik ilişkiyi araştırmış ve sonuçlar, morfolojik olarak ayrı görülen bu taksonların genetik olarak yüksek oranda benzer olduğunu ortaya koymuştur (Koç, 2015).

Roca vd. (2016) Karadeniz Bölgesi'nden toplanan *D. rudis* bireylerinde helmint parazitlerini araştırmış ve düşük parazit yükü ile sınırlı tür çeşitliliği tespit etmiştir. Bu bulgular, türün genel sağlık durumunun iyi olduğuna işaret etmektedir (Roca vd., 2016).

Birlik vd. (2018) farklı illerden toplanan *D. rudis* bireylerinde helmint faunası üzerine yaptıkları araştırmada, birçok nematod, sestod ve dikenli kurt türünü tespit ederek bu türleri *D. rudis* için ilk kayıtlar olarak rapor etmiştir (Birlik vd., 2018).

Afsar vd. (2018) Orta Karadeniz Bölgesi'nde yaptıkları gözlemlerle, normalde gündüzcül olan *Darevskia rudis*'in yapay ışık kaynakları altında gece de aktif olabildiğini ortaya koymuştur. Bu durum, türün davranışsal esnekliğini ve ışık kirliliğine olası tepkilerini ortaya koyması açısından önem taşımaktadır (Afsar vd., 2018).

Koç'un (2019) doktora tezinde, *D. rudis* ve *D. bithynica* türlerinin mitokondriyal DNA (16S ve cytb) ile mikrosatellit lokusları (Du215, Du281, Du323) kullanılarak filogenetik ilişkileri incelenmiştir. Bulgular, morfolojik farklılıkların genetik temele dayanmadığını, bu iki taksonun tür düzeyinde ayırımının geçersiz olabileceğini göstermiştir (Koç, 2019).

Doronin (2017) *D. rudis* kompleksine ait tüm alt türlerin tip örneklerini inceleyerek, lektotip tayinleriyle nomenklatürel netlik sağlamıştır. Çalışma, taksonomik istikrarın sağlanması açısından müze kayıtlarının önemine dikkat çekmiş ve bazı alttürlerin tanımlayıcı materyallerine ilk kez ulaşılmıştır (Doronin, 2017).

Bülbül ve Sarıkurt (2022) Türkiye'nin Doğu Karadeniz Bölgesi'nde *Darevskia rudis* türüne ait bir erkek bireyde kuyruk çatallanması (bifurkasyon) gözlemlemiştir. Bu anomali, kuyruk ototomisi sonrası rejenerasyon sürecinde meydana gelen bir komplikasyon olarak değerlendirilmektedir. Çalışma, bu türde ilk defa rapor edilen bu durumun, bireyin hareket kabiliyeti, avlanma ve çiftleşme davranışları üzerinde potansiyel etkileri olabileceğini vurgulamaktadır (Bülbül ve Sarıkurt, 2022).

Tez çalışması için koruma ihtiyaçları açısından, "en az endişe verici" olarak sınıflandırılması ve literatürdeki bilgi eksikliği nedeniyle çalışmada kullanılan organizma *Darevskia obscura* (Trabzon kertenkelesi) olarak belirlenmiştir. Trabzon kertenkelesinin morfolojik, taksonomik, osteolojik, genetik, parazitik ve davranışsal özellikleri üzerine yapılan çalışmalar bulunmasına rağmen zooterapötik potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik hiçbir çalışma bulunmamaktadır (Afsar vd., 2018; Arribas vd., 2022; Arribas vd., 2013; Birlik vd., 2018; Böhme ve Budak, 1977; Budak ve Böhme, 1978; Bülbül ve Sarıkurt, 2022; Darevsky ve Eiselt, 1980; Doronin, 2017; Gül, 2014; Koç, 2015, 2019; Roca vd., 2016; Tayhan, 2008).

2.5 Antioksidanlar

Hayvansal organizmalar, çevresel stres faktörleri, enfeksiyonlar, metabolik süreçler ve üretimle ilişkili zorluklar sonucunda oluşan serbest radikallere karşı güçlü ve entegre antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) biyolojik sistemlerde birikmesiyle oluşur ve hücre zarları, proteinler, lipitler ve nükleik asitler üzerinde zararlı etkiler göstererek dejeneratif bozukluklara ve verim

kayıplarına neden olabilir (Hussain, 2023). Bu sürece karşı organizmalarda görev yapan başlıca enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. Bu enzimler ROS'u daha az zararlı bileşiklere dönüştürerek hücrel bütünlüğü korur (Xue vd., 2022). Enzimatik olmayan antioksidanlar ise C ve E vitamini, melatonin, flavonoidler ve glutatyon gibi doğrudan serbest radikallerle etkileşerek zararlı zincir reaksiyonlarını durdurur (Zhong ve Zhou, 2013).

Hayvansal gıdaların işlenmesi ve saklanması sürecinde de oksidatif stres önemli bir kalite belirleyicisidir. Lipid peroksidasyonu, renk bozulmaları ve aroma kaybı gibi olumsuzluklar, ürünlerin raf ömrünü ve tüketici kabulünü azaltabilir. Bu nedenle doğal antioksidan kaynakları, gıdaların korunmasında fonksiyonel katkı maddeleri olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda deniz ürünlerinden elde edilen peptitler, hem antioksidan etkileri hem de fonksiyonel gıda bileşeni potansiyelleri ile dikkat çekmektedir. Deniz kaynaklı peptitlerin serbest radikal süpürücü, lipid oksidasyonunu önleyici ve metal şelatlayıcı etkiler gösterdiğini ve bu özelliklerin hem insan sağlığına hem de gıda stabilitesine katkı sağladığını belirtmiştir (Ngo ve Kim, 2013). Ayrıca hayvan yemlerine doğal antioksidanların ilavesi, stres altında bulunan hayvanlarda bağışıklık sistemini desteklemekte ve ürün kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Polifenoller, vitaminler ve biyoaktif peptitler gibi doğal bileşikler, üretim hayvanlarında verimlilik ve sağlık göstergelerini artırmak için etkili ve sürdürülebilir araçlar olarak kullanılmaktadır (Nayyar ve Jindal, 2010; Sikiru, 2018).

2.6 Enzimler

Enzimler, canlı sistemlerde biyokimyasal tepkimelerin hızını artıran biyolojik katalizörlerdir. Genellikle protein yapısında olup, reaksiyonların aktivasyon enerjisini düşürerek metabolik süreçlerin fizyolojik koşullarda sürdürülebilirliğini sağlarlar (Berg vd., 2015). Bu özellikleriyle, enzimler hem organizma içinde düzenleyici bir rol oynar hem de biyoteknolojik ve endüstriyel uygulamalarda kilit bir yere sahiptir.

Enzimlerin temel özelliği, yüksek özgüllük derecesine sahip olmalarıdır. Bir enzim, yalnızca belirli bir substrata veya substrat grubuna etki eder. Bu durum, enzim ve substrat arasındaki yapısal uyumla açıklanır. Michaelis ve Menten (1913) tarafından geliştirilen kinetik modele göre, enzimler substratları ile geçici bir "enzim-substrat

kompleksi" oluşturur ve bu kompleks üzerinden reaksiyon gerçekleşir (Michaelis ve Menten, 1913). Bu süreç, Fischer'in "kilit-anahtar modeli" ile açıklanmış, daha sonra Koshland tarafından "indüklenmiş uyum modeli" olarak güncellenmiştir (Koshland Jr, 1958). Özellikle indüklenmiş uyum modeli, enzim aktif bölgesinin substrat varlığında konformasyonel değişikliğe uğradığını ifade eder.

Enzimlerin büyük çoğunluğu saf proteinlerden oluşurken, bazıları kofaktör veya koenzim adı verilen yardımcı moleküllerle birlikte çalışır. Metal iyonları (örneğin Mg^{2+} , Fe^{2+}) kofaktör olarak görev yaparken, Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD^+), Flavın Adenin Dinükleotid (FAD) gibi organik moleküller koenzim olarak enzimin aktifliğini düzenler (Voet ve Voet, 2010). Holoenzim, enzimin aktif hâli olup apoenzim (enzimin protein kısmı) ve kofaktör/koenzim birleşiminden oluşur.

Enzimlerin aktivitesi çevresel faktörlerden doğrudan etkilenir. Özellikle sıcaklık, pH ve substrat konsantrasyonu, enzimlerin işlevselliğinde belirleyici rol oynar. Her enzimin optimum bir sıcaklık ve pH aralığı vardır, bu sınırlar aşıldığında enzim yapısında denatürasyon meydana gelebilir (Nelson vd., 2017). Örneğin insan vücudunda çalışan çoğu enzim $37^{\circ}C$ civarında ve pH 6,8–7.4 aralığında maksimum etkinlik gösterir.

Enzimlerin bir diğer dikkat çekici özelliği, reaksiyon sonunda kimyasal olarak değişmeden kalmalarıdır. Bu durum, aynı enzim molekülünün birçok kez tekrar kullanılmasına olanak tanır. Ayrıca enzimler reaksiyonun denge konumunu değiştirmez, yalnızca dengeye ulaşma süresini kısaltırlar (Garrett ve Grisham, 2010).

Moleküler biyoloji ve biyokimya alanlarındaki ilerlemeler, enzimlerin üç boyutlu yapılarının çözülmesiyle birlikte, aktif bölge konformasyonlarının ve katalitik mekanizmalarının daha net anlaşılmasını sağlamıştır (Brändén ve Tooze, 1999). X-ışını kristalografisi ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi gibi yöntemler, enzim-mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılmasında önemli katkılar sunmuştur. Ayrıca modern enzimolojide, enzim inhibitörlerinin (örneğin kompetitif, nonkompetitif, geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz inhibitörler) metabolik kontrol mekanizmalarında nasıl görev aldıkları da büyük önem taşımaktadır. Bu inhibitörler, özellikle ilaç endüstrisinde terapötik hedeflerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Copeland, 2013). Enzim aktivitesini

etkileyen faktörler şu şekilde belirtilmiştir (Çizelge 2.1) (Michaelis ve Menten, 1913; Garrett ve Grisham, 2010; Voet ve Voet, 2010; Copeland, 2013; Berg, vd., 2015; Nelson ve Cox, 2017).

Çizelge 2.1. Enzim aktivitesini etkileyen faktörler.

Faktör	Açıklama	Etki Şekli
Sıcaklık	Enzim aktivitesi belirli bir sıcaklıkta maksimum seviyeye ulaşır.	Optimum sıcaklığın üstünde denatürasyon; altında düşük aktivite
pH	Her enzimin optimum bir pH aralığı vardır.	Aşırı asidik ya da bazik ortam enzimi denatüre edebilir
Substrat Konsantrasyonu	Substrat miktarı arttıkça aktivite artar; doyum noktasında sabitlenir.	Belirli bir noktaya kadar doğrusal artış
Enzim Konsantrasyonu	Enzim miktarı arttıkça ürün oluşumu da artar (substrat yeterliyse).	Doğrudan orantılı artış
İnhibitörler	Enzimin çalışmasını geçici veya kalıcı olarak engelleyen moleküller.	Rekabetçi, rekabet dışı ve geri dönüşümsüz inhibisyon
Aktivatörler	Enzimin aktivitesini artıran iyonlar veya moleküller.	Enzimin yapısını stabilize eder veya aktif bölgeyi açığa çıkarır
Kofaktör/Koenzim Varlığı	Enzimin çalışabilmesi için gerekli olan yardımcı moleküller.	Eksiklik durumunda enzim inaktif olur

2.7 Enzimlerin Sınıflandırılması

Enzimler, biyolojik katalizörler olarak canlı organizmalarda birçok hayati kimyasal tepkimenin gerçekleşmesini sağlar. Bu moleküller, gerçekleştirdikleri tepkimenin türüne göre belirli sınıflara ayrılmıştır. En yaygın sınıflandırma sistemi, Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği (IUBMB) tarafından geliştirilmiş ve her enzime özel bir EC (Enzyme Commission) numarası verilmiştir (Berg vd., 2015; Nelson ve Cox, 2017).

Bu sınıflandırmaya göre enzimler altı ana sınıfa ayrılır. Her bir sınıf, gerçekleştirdiği reaksiyon türüne göre tanımlanmıştır.

2.7.1 Oksidoredüktazlar (EC 1)

Bu enzimler, bir molekülden elektron (veya hidrojen) transferini katalizleyen enzim grubudur. Genellikle oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alırlar. Örnek olarak alkol dehidrogenaz ve laktat dehidrogenaz gibi enzimler gösterilebilir (Voet ve Voet, 2010). Bu enzimler, hücre sel solunum gibi enerji üretiminde kilit rol oynar.

2.7.2 Transferazlar (EC 2)

Transferazlar, bir kimyasal grubu (örneğin metil, fosfat veya amino grubu) bir molekülden diğerine aktaran enzimlerdir. Örnek olarak kinazlar, yani fosfat grubu transferi yapan enzimler verilebilir. Bu enzimler sinyal iletim yollarında hayati işlevlere sahiptir (Garrett ve Grisham, 2010).

2.7.3 Hidrolazlar (EC 3)

Hidrolazlar, bir molekülü su yardımıyla parçalayan enzimlerdir. Bu enzimler özellikle sindirim sisteminde, protein, yağ ve karbonhidratların yıkımında görev yaparlar. Örneğin, amilaz, lipaz ve proteazlar bu sınıfa dâhildir (Berg vd., 2015).

2.7.4 Liyazlar (EC 4)

Bu enzim grubu, bir substrattan grup ayırarak çift bağ oluşturan ya da çift bağ içeren bir yapıya grup ekleyen enzimlerdir. Genellikle CO₂, NH₃ gibi küçük moleküllerin uzaklaştırılmasında rol oynarlar. Piruvat dekarboksilaz bu gruba örnek verilebilir (Nelson ve Cox, 2017)

2.7.5 İzomerazlar (EC 5)

İzomerazlar, bir molekülün izomerleri arasında dönüşüm sağlayan enzimlerdir. Bu dönüşümler genellikle yapısal ya da optik izomerler arasında gerçekleşir. Örneğin, fosfoglukoz izomeraz, glikoz-6-fosfat ile fruktoz-6-fosfat dönüşümünü katalizler (Voet ve Voet, 2010).

2.7.6 Ligazlar (EC 6)

Ligazlar, iki molekülü kovalent bağ ile birleştiren ve bu işlem için Adenozin Trifosfat (ATP) gibi enerji sağlayıcı moleküllere ihtiyaç duyan enzimlerdir. DNA ligaz, DNA onarımı ve replikasyonu sırasında DNA parçalarını birleştirir (Brändén ve Tooze, 1999). Bu enzimler biyoteknolojik uygulamalarda geniş yer bulur.

2.8 Enzim EC Numarası Sistemi

Her enzime IUBMB tarafından verilen EC numarası, dört basamaklıdır ve şu şekilde tanımlanır:

Örnek: EC 2.7.1.1

- 2 → Transferaz
- 7 → Fosfat grubunun transferi
- 1 → Alkol grubu alıcı
- 1 → Bu alt sınıftaki ilk enzim (örn. heksokinaz)

Bu sistematik yapı sayesinde enzimler evrensel olarak tanımlanabilir ve bilimsel çalışmalarda karşılaştırılabilir hale gelir (Copeland, 2013).

2.9 Enzim İnhibisyonu ve Uygulamaları

Enzim inhibitörleri, enzimlerin katalitik aktivitelerini geçici veya kalıcı olarak azaltan veya tamamen durduran maddelerdir. Bu moleküller, enzimin aktif bölgesine ya da başka bir spesifik bölgesine bağlanarak substratın bağlanmasını engeller ya da enzimin yapısal bütünlüğünü bozar (Copeland, 2013). Enzim inhibisyonu, biyolojik sistemlerde metabolik yolların düzenlenmesinde doğal bir mekanizma olduğu gibi, ilaç geliştirme ve toksikoloji alanlarında da geniş uygulamalara sahiptir (Nelson ve Cox, 2017).

2.9.1 Geri dönüşümlü inhibisyon (Reversible inhibition)

Geri dönüşümlü inhibisyonda, inhibitör molekül enzime zayıf bağlarla (hidrojen bağı, iyonik bağı vb.) bağlanır ve bu bağlanma tersine çevrilebilir niteliktedir. Bu tür inhibisyon üç alt grupta incelenir:

- **Kompetitif İnhibisyon:** İnhibitör, substratla aynı bölgeye (aktif bölge) bağlanır ve substrat ile yarışır. Bu durumda, yüksek substrat konsantrasyonu inhibitörün etkisini azaltabilir. Michaelis sabiti (K_m) artarken maksimum hız (V_{max}) değişmez (Berg vd., 2015).
- **Nonkompetitif İnhibisyon:** İnhibitör, enzimin aktif bölgesi dışında bir yere bağlanarak enzimin konformasyonunu değiştirir. Bu bağlanma substratın bağlanmasını engellemez ancak katalizi durdurur. Bu durumda V_{max} azalırken K_m değişmez (Garrett ve Grisham, 2010).
- **Unkompetitif İnhibisyon:** İnhibitör yalnızca enzim-substrat kompleksine bağlanır. Hem K_m hem de V_{max} azalır. Bu tip inhibisyon özellikle çok substratlı reaksiyonlarda gözlemlenir (Voet ve Voet, 2010).

2.9.2 Geri dönüşümsüz inhibisyon (Irreversible inhibition)

Geri dönüşümsüz inhibitörler, enzimle kovalent bağlar oluşturarak kalıcı inaktivasyon sağlar. Enzim molekülü yapısal olarak değiştiği için geri kazanılamaz. Bu tür inhibitörler genellikle toksiktir. Örneğin, sinir gazları asetilkolinesteraz (AChE) enzimine kalıcı olarak bağlanarak sinir iletimini durdurur (Brändén ve Tooze, 1999). Ancak bu özellikleri sayesinde bazı geri dönüşümsüz inhibitörler, hedef enzime karşı yüksek özgüllük sağladıkları için kemoterapi ilaçlarında da kullanılmaktadır (Copeland, 2013).

2.10 Enzim İnhibitörlerinin Uygulamaları

Enzim inhibitörleri, birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların temelini oluşturur. Örneğin:

- AChE inhibitörleri, Alzheimer hastalığında sinaptik asetilkolin (ACh) seviyesini artırmak amacıyla kullanılır (Colovic vd., 2013).
- Proteaz inhibitörleri, HIV tedavisinde viral replikasyonu durdurmak için kullanılır (Flexner, 1998).
- Statinler, kolesterol biyosentezini katalizleyen 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek LDL seviyelerini düşürür (Istvan ve Deisenhofer, 2001).

Bu uygulamalar, enzim inhibisyonunun biyomedikal araştırmalarda ve ilaç tasarımında ne kadar stratejik bir araç olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

2.11 Enzim İnhibisyonu ile İlişkili Hastalıklar

2.11.1 Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), sinaptik kayıpla karakterize edilen ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur ve bilişsel bozulmanın temel belirleyicisidir. Sinaptik işlevdeki bozulmalar, beyindeki amiloid beta ($A\beta$) peptidlerinin ve hiperfosforile tau proteinlerinin birikimiyle ilişkilidir. Bu patolojik proteinlerin etkisiyle nöronlar arasında bilgi iletimi aksar, sonuç olarak bellek ve diğer bilişsel işlevlerde belirgin dūřuřler ortaya çıkar (Tönnies ve Trushina, 2017). Sinaptik bozulma Alzheimer hastalığının erken dönemlerinde ortaya çıkar ve nöron kaybından önce başlar. $A\beta$ oligomerlerinin sinapslara bağlanarak reseptör içselleştirmesini ve kalsiyum dengesini bozduğu, bu yolla nöronal ađ aktivitesini zayıflattığı gsterilmiştir. Ayrıca, tau proteinlerinin sinaptik bölgelere translokasyonu, hücre iskeleti yapılarının bozulmasına ve aksonal transportun kesintiye uğramasına neden olur. Bu süreç, sinaptik bağlantıların sürdürülmesini engelleyerek ilerleyici bir sinaptik yıkıma yol açar (Alkhalifa vd., 2024; Aran, 2023). Bu nöropatolojik değişikliklerle yakından ilişkili olan bir diğer önemli mekanizma ise oksidatif strestir. Reaktif oksijen türleri (ROS), normal metabolik süreçlerin yan ürünleri olarak oluşur ancak Alzheimer hastalığında ROS üretimi artarken antioksidan savunma sistemleri zayıflar. Bu dengesizlik, lipitler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde oksidatif hasara yol açarak sinaptik yapıların bütünlüğünü bozar. Ayrıca, ROS birikimi, mitokondrilerin zarar görmesine neden olarak ATP üretimini azaltır ve nöronal enerji yetersizliğiyle sonuçlanır (Tönnies ve Trushina, 2017; Woo vd., 2021).

Mitokondriyal disfonksiyon, Alzheimer hastalığında hem ROS üretimini artıran hem de enerji metabolizmasını zayıflatan kritik bir bileşendir. Özellikle mitokondriyal kompleks I'in fonksiyon kaybı, elektron taşıma zincirinin etkinliğini azaltır ve hücre içi enerji üretimini ciddi şekilde sınırlar. Dahası, mitokondriyal kalsiyum dengesizliği, apoptoz sinyallerini aktive ederek nöronal kaybı tetikleyebilir. Bu patolojik döngüde, hasar görmüş mitokondrilerin uzaklaştırılmaması (eksik mitofaji) da oksidatif stresin kronikleşmesine katkıda bulunur (Alkhalifa, 2024; Aran, 2023). Bunlara ek olarak,

Alzheimer hastalığında gözlenen kolinerjik sistem bozukluğu da bilişsel kaybın başlıca nedenlerinden biridir. Beyindeki ACh düzeylerinin azalması, öğrenme ve hafıza süreçlerinin sekteye uğramasına neden olur. Bu nedenle, kolinesteraz inhibitörleri (Kİ'ler), Alzheimer tedavisinde temel farmakolojik ajanlar olarak kullanılmaktadır. AChE ve bütirilkolinesteraz (BChE), ACh'i parçalayan enzimlerdir. Hastalığın ileri evrelerinde AChE aktivitesinin azalmasına karşın BChE aktivitesi sabit kalabilir ya da artabilir. Bu nedenle her iki enzimi de inhibe eden ilaçlar geliştirilmiştir (Borges, 2018). Ancak kolinesteraz inhibitörlerinin klinik etkileri sınırlıdır ve bu ilaçlar hastalığın seyrini yavaşlatmakla birlikte tamamen durduramazlar. Bu nedenle, oksidatif stresin azaltılması ve mitokondriyal işlevin yeniden yapılandırılması gibi çok yönlü tedavi stratejileri üzerine çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Son yıllarda, doğal kökenli antioksidanlar ve mitokondriye özgü hedefleyicilerle birlikte çift işlevli Kİ türevleri geliştirilmiş, hem sinaptik ACh düzeylerini artırmak hem de oksidatif hasarı azaltmak hedeflenmiştir (Borges, 2018; Woo vd., 2021).

2.11.1.1 Asetilkolinesteraz (AChE, E.C. 3.1.1.7) inhibisyonu

Asetilkolinesteraz (AChE; EC 3.1.1.7), kolinerjik sinapslarda görev yapan ve ACh'i hızla asetat ve koline parçalayan bir hidrolaz enzimidir. AChE, sinaptik boşlukta ACh düzeyini düzenleyerek sinir impulslarının süresini sınırlar ve kolinerjik iletimin sonlanmasını sağlar. Bu özelliğiyle merkezi ve periferik sinir sistemlerinde homeostazın korunmasında kritik bir rol oynar (Soreq ve Seidman, 2001). AChE inhibitörleri (AChEIs), enzimin aktif bölgesine bağlanarak ACh'in yıkımını engeller ve böylece sinaptik boşlukta ACh düzeyini artırır. Bu inhibitörler, bağlanma biçimlerine göre iki gruba ayrılır: geri dönüşümlü inhibitörler (örneğin donepezil, rivastigmin) ve geri dönüşümsüz inhibitörler (örneğin organofosfatlar, sinir gazları) (Colovic vd., 2013). Geri dönüşümlü inhibitörler, geçici olarak enzimle etkileşir ve terapötik olarak Alzheimer hastalığı gibi bilişsel bozuklukların tedavisinde kullanılır (Birks vd., 1996). Geri dönüşümsüz inhibitörler ise enzime kovalent bağ ile bağlanarak kalıcı inaktivasyon sağlar. Bu tür inhibitörler genellikle toksiktir ve pestisit ya da kimyasal silah olarak kullanılır (Taylor, 2017). AChE inhibitörleri, özellikle Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Alzheimer hastalarında kolinerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ACh düzeyi azalır. AChE inhibitörleri bu düşüşü dengelemeyi amaçlar (Lane vd.,

2004). Donepezil, galantamin ve rivastigmin gibi ilaçlar bu amaçla FDA tarafından onaylanmıştır. AChE inhibitörleri ayrıca: Myastenia gravis tedavisinde (örneğin neostigmin), Postoperatif barsak atonisi ve idrar retansiyonu gibi durumlarda, Zehirlenmelere karşı antidot olarak (örneğin fizostigmin) da kullanılır (Katzung, 2017).

Organofosfat pestisitler (örn. parathion, malathion) ve sinir gazları (örn. sarin), AChE'nin geri dönüşümsüz inhibitörleri arasında yer alır. Bu bileşikler enzimin serin rezidüsü ile kovalent bağ kurarak enzimi kalıcı olarak etkisiz hâle getirir. Bu durum, sinir sisteminde aşırı uyarıya ve ölümcül kas spazmlarına yol açar. Bu nedenle, bu tür maddelerle maruziyet, acil medikal müdahale gerektiren ciddi bir toksik durumdur (Eddleston vd., 2008). AChE'nin kristal yapısı, aktif bölgede bir katalitik triad (Ser200, His440, Glu327) içerdiğini ve bu bölgenin inhibitör bağlanması için kritik olduğunu göstermektedir (Sussman vd., 1991).

2.11.1.2 Butirilkolinesteraz (BChE, EC 3.1.1.8) İnhibisyonu

BChE, AChE'ye yapısal olarak benzeyen ancak daha geniş substrat özgüllüğüne sahip olan bir serin hidrolazdır. Genellikle plazma, karaciğer ve glial hücrelerde yüksek miktarda bulunur ve ACh, butirilkolin, kokain gibi esterlere karşı aktivite gösterir (Masson ve Lockridge, 2010). EC 3.1.1.8 olarak sınıflandırılan BChE, sinir iletiminden çok, dolaşımdaki ester bileşiklerinin detoksifikasyonunda görev alır.

AChE ve BChE benzer katalitik triadlara (Ser-His-Glu) sahip olmalarına rağmen, aktif bölgelerinin yapısı ve substrat bağlama cepleri farklıdır. Bu fark, BChE'nin daha geniş bir substrat ve inhibitör yelpazesine etkileşmesine olanak tanır (Lockridge, 2015). Ayrıca BChE, AChE'nin yokluğunda ACh yıkımını telafi edebilir ve Alzheimer hastalığının geç evrelerinde daha fazla rol üstlenir (Darvesh vd., 2003).

BChE inhibitörleri, enzimin aktif bölgesine bağlanarak substratların hidrolizini engeller. Bu inhibitörler spesifik BChE inhibitörleri ve dual (AChE/BChE) inhibitörlerdir. Spesifik BChE inhibitörleri yalnızca BChE üzerinde etkili olup minimal AChE aktivitesi gösterir (örneğin ethopropazine). Dual (AChE/BChE) inhibitörler her iki enzimi hedef alarak özellikle Alzheimer hastalığında etkili olur (örneğin rivastigmin) (Greig vd., 2001). Geri dönüşümlü BChE inhibitörleri,

Alzheimer tedavisine yönelik ilaç tasarımlarında AChE ile birlikte değerlendirilmektedir. Çünkü hastalığın ilerleyen evrelerinde AChE düzeyi düşerken BChE aktivitesi artış gösterir (Mesulam vd., 2002). BChE inhibitörlerinin klinik önemi giderek artmaktadır. Alzheimer hastalığında Rivastigmin gibi dual inhibitörler hem AChE'yi hem de BChE'yi inhibe ederek kolinerjik eksiklikleri telafi eder (Lane vd., 2004). Organofosfat zehirlenmelerinde rekombinant BChE, serbest dolaşımdaki organofosfatları bağlayarak "biyolojik sünger" görevi görebilir (Masson ve Lockridge, 2010). Moleküler modelleme çalışmaları, BChE inhibitörlerinin tasarımında aktif bölge derinliği ve genişliği gibi faktörlerin belirleyici olduğunu göstermektedir. Örneğin, takaslanabilir aromatik halkalar ve hidrofilik uç gruplar sayesinde inhibitörlerin enzime bağlanma süresi ve özgülüğü artırılabilir (Koşak vd., 2016). Ayrıca BChE için seçici inhibitörler geliştirilerek, sadece periferik etkiler değil, nöroinflamatuvar süreçler gibi Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde yer alan mekanizmalar da hedeflenebilir (Darvesh vd., 2003; Lane vd., 2004).

2.12 Melanogenez

Melanogenez, cilt, saç ve göz rengini belirleyen melanin pigmentinin üretildiği bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, ciltte bulunan melanosit adı verilen hücrelerde gerçekleşir. Melanin üretiminin başlamasında ve devamında kilit rol oynayan enzim ise tirozinazdır. Tirozinaz, amino asit olan tirozin'i önce L-DOPA'ya, ardından da dopaquinone adlı bileşiğe dönüştürerek melanin sentezinin ilk adımlarını başlatır. Bu yüzden tirozinaz, melanin üretiminin hızını ve miktarını belirleyen temel kontrol noktasıdır (Videira vd., 2013).

Tirozinaz enziminin üretimi ve aktivitesi, vücut içinde çeşitli sinyallerle kontrol edilir. Bunların başında MITF (Microphthalmia-associated Transcription Factor) adı verilen bir protein gelir. MITF, tirozinaz ve benzeri enzimlerin üretimini başlatan genleri aktive eder. MITF'in kendisi de vücuttaki farklı sinyal yolları tarafından etkilenir. Örneğin, stres, güneş ışığı veya hormonlar bu yolları aktive ederek MITF aracılığıyla tirozinaz üretimini artırabilir (Serre vd., 2018). Bunlara ek olarak, epigenetik adı verilen genetik dışı mekanizmalar da tirozinaz genini etkiler. DNA üzerindeki bazı kimyasal işaretler (örneğin metil grupları) veya histon adı verilen proteinlerdeki değişiklikler, tirozinaz geninin çalışmasını artırabilir veya azaltabilir (Zhou vd., 2021).

Ayrıca, bazı küçük RNA molekülleri (özellikle mikroRNA'lar) tirozinaz üretimini durdurmak için ilgili gen mesajlarını bloke edebilir (Hushcha vd., 2021).

Tirozinaz, yalnızca vücudun içindeki sinyallerle değil, aynı zamanda dış çevreden gelen etkenlerle de düzenlenir. Örneğin ultraviyole (UV) ışığı, ciltteki hücrelerde tirozinaz üretimini artıran hormonların salgılanmasına neden olur. Bu da cildin güneşten korunmak için daha fazla melanin üretmesine yol açar (Videira, 2013). Ayrıca, bazı hücreler arası mesaj taşıyan moleküller (örneğin endotelin-1 ve SCF) de tirozinaz aktivitesini destekler (Zhou vd., 2021). Tirozinaz, aynı zamanda çeşitli cilt hastalıklarında tedavi hedefi olarak da kullanılır. Özellikle melazma ve lekelenme gibi hiperpigmentasyon bozukluklarında, tirozinazın çalışmasını engelleyen maddeler (örneğin hidrokinon, kojik asit) içeren kremler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ürünler, melanin üretimini yavaşlatarak cilt tonunun eşitlenmesine yardımcı olur (Maddaleno vd., 2021).

2.12.1 Tirozinaz inhibisyonu

Tirozinaz (EC 1.14.18.1) melanin biyosentezinde yer alan, bakır içeren bir oksidoredüktaz enzimidir. L-tirozin'in orto-hidroksilasyonu ile L-DOPA'ya ve ardından o-kinonlara oksidasyonu, pigment oluşumunun temelini oluşturur. Bu çift basamaklı reaksiyonlar, tirozinazın biyolojik sistemlerdeki pigmentasyon süreçlerinin merkezinde yer almasını sağlar (Pretzler ve Rompel, 2024).

Enzimin aktif bölgesinde iki bakır iyonu bulunur ve bu yapı, tirozinazın hem monofenolaz hem de difenolaz aktivite gösterebilmesini sağlar. Rekombinant teknolojilerin gelişimi sayesinde doğal kaynaklardan elde edilmesi zor olan tirozinazın yüksek saflıkta üretimi mümkün hale gelmiştir. Bu da hem araştırmalarda hem de endüstriyel uygulamalarda kullanılabilirliğini artırmıştır (Fan vd., 2021). Tirozinazın uygulama alanları oldukça geniştir. Gıda sanayisinde meyve ve sebzelerdeki enzimatik kararmayı önlemek, kozmetikte cilt tonu düzenleyici ürünler geliştirmek ve çevre biyoteknolojisinde atık sulardan fenol türevlerini uzaklaştırmak gibi işlevlerde aktif rol oynamaktadır (Agarwal vd., 2016). Klinik dermatoloji ve kozmetik alanlarında ise tirozinaz inhibitörleri ciltteki hiperpigmentasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle bitkilerden, deniz organizmalarından ve mantarlardan elde edilen doğal bileşikler güvenli alternatifler olarak ön plana çıkmaktadır (Wu, 2014).

Doğal kaynaklı tirozinaz inhibitörlerine ek olarak, son yıllarda yapılan patent taramaları, sentetik inhibitörlerin sayısında ciddi bir artış olduğunu göstermektedir. Özellikle benzaldehit ve antrakinin türevleri gibi yapılar tirozinaz inhibisyonunda yüksek potansiyel sunmaktadır (Novoa vd., 2023).

Yeni nesil inhibitörler arasında heterosiklik yapılar taşıyan bileşikler özel bir yere sahiptir. Bu moleküller, fonksiyonel gruplarının çeşitliliği sayesinde enzime özgü bağlanma kapasitelerini artırarak inhibitör etkinliği göstermektedir (Rubab vd., 2024).

2.13 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) pankreasta insülin üreten β -hücrelerin düzgün çalışmaması ya da vücut hücrelerinin insüline yanıt vermemesi sonucu ortaya çıkan, kronik yüksek kan şekeri ile seyreden bir hastalık grubudur. Tip 1 Diyabet, bağışıklık sisteminin bu hücrelere zarar vermesiyle oluşurken, T2DM genellikle insülin direnci ve hücre yetersizliğinin birlikte görülmesiyle gelişir (Abel vd., 2024).

T2DM, tüm dünyada en sık görülen diyabet türüdür. Artan obezite, yaşlanma ve hareketsiz yaşam tarzı bu yaygınlığı daha da artırmaktadır. 2014'te 422 milyon kişi diyabetliyen, bu sayının 2035'te 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Park, 2021). Gebelikte ortaya çıkan geçici diyabet türü olan gestasyonel diyabet (GDM) ise hem annenin hem de doğacak bebeğin sağlığını uzun vadede etkileyebilir (Gajera vd., 2023).

Diyabet yalnızca kan şekeri düzeylerini değil, aynı zamanda yağ metabolizmasını, damar sağlığını ve bağışıklık sistemini de etkileyen bir hastalıktır. Sürekli yüksek kan şekeri, damarların iç yüzeyini bozarak oksidatif stresin artmasına, damar sertliğine ve kalp krizi gibi ciddi sorunlara yol açabilir (Beckman vd., 2002).

Diyabet tedavisinde farklı yöntemler kullanılır. Tip 1 diyabetli bireyler yaşam boyu insülin tedavisine ihtiyaç duyar. T2DM'de ise önce sağlıklı beslenme, egzersiz ve kilo kontrolü gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Son yıllarda, hem kan şekeri kontrolü sağlayan hem de kalp sağlığına katkı sunan GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörleri gibi ilaçlar ön plana çıkmıştır (Abel vd., 2024; Park, 2021).

GDM, gelecekte T2DM yakalanma riskini artıran bir sinyal niteliğindedir. Bu nedenle doğum sonrası düzenli kontrol büyük önem taşır (Gajera vd., 2023). Diyabetin kalp ve damar sistemi üzerindeki etkileri arasında damar sertliği, kan pıhtılaşmasında artış ve damar içi iltihaplanma gibi durumlar sayılabilir (Siam vd., 2024).

2.13.1 α -amilaz inhibisyonu

Postprandiyal (yemek sonrası) hiperglisemi, T2DM kontrolünde karşılaşılan temel zorluklardan biridir. Bu sürecin yönetiminde hedeflenen enzimlerden biri de α -amilazdır. Bu enzim, pankreasta üretilerek nişasta gibi kompleks karbonhidratları daha küçük glukoz birimlerine parçalar. Bu parçalanma, bağırsaklarda glukoz emilimini hızlandırarak yemek sonrası kan şekeri seviyelerinde ani artışlara neden olur.

Bu nedenle α -amilazın inhibisyonu, sindirilen karbonhidrat miktarını azaltarak glukoz emilimini yavaşlatır ve postprandiyal glisemik yanıtı düşürür. Bu yaklaşım, diyabet tedavisinde önemli bir destekleyici strateji olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak kullanılan akarboz gibi α -amilaz inhibitörleri bu mekanizmaya dayanır. Ancak bu ilaçlar, gastrointestinal yan etkiler (örneğin şişkinlik, gaz ve ishal) nedeniyle hastalar tarafından her zaman iyi tolere edilmez (Kalinovskii vd., 2023). Doğal ve düşük yan etki profiline sahip inhibitörlere yönelik araştırmalar bu bağlamda öne çıkmaktadır. Özellikle bitki bazlı polifenoller, flavonoidler, alkaloidler ve kısa peptitler α -amilazı çeşitli mekanizmalarla baskılayabilir. Yapısal analizler, α -amilazın substrat bağlanma bölgesinin birden fazla alt bölgeden (sub-site) oluştuğunu ve bu bölgelerin, çoklu şeker birimlerini tanıyarak enzim-substrat etkileşimini güçlendirdiğini göstermektedir. Bu yapı, küçük moleküllu inhibitörlerin enzime etkili bağlanmasını zorlaştırmaktadır. Ancak DNJ (1-deoksinojirimisin) gibi glukoz benzeri yapıların uygun konfigürasyonla enzime bağlanarak inhibisyon oluşturabildiği bulunmuştur (Kato vd., 2011).

Moleküler modelleme çalışmaları, örneğin *newboulaside B* gibi doğal ürünlerin, insan pankreatik α -amilazın aktif bölgesine güçlü bağlanma potansiyeline sahip olduğunu ve bu sayede glukoz emilimini geciktirebildiğini göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin toksisite düzeylerinin düşük olduğu ve farmakokinetik açıdan uygun özellikler taşıdığı da belirtilmiştir (Basnet vd., 2023). α -amilazın inhibisyonu, mevcut tedavi rejimlerine biyolojik temelli ve potansiyel olarak daha az yan etkili bir destek sunmaktadır.

Özellikle doğal kaynaklı inhibitörlerin geliştirilmesi, diyabet yönetiminde farmakolojik çeşitliliği artırmak açısından umut vericidir.

2.13.2 α -glukozidaz inhibisyonu

T2DM tedavisinde postprandiyal hiperglisemi kontrol altına almak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve komplikasyonları önlemek açısından büyük önem taşır. Bu hedef doğrultusunda, karbonhidatların sindiriminde görev alan α -glukozidaz enzimi önemli bir terapötik hedef olarak öne çıkmaktadır. Bu enzim, ince bağırsakların fırçamsı kenar epitelinde bulunur ve disakkaritleri ve oligosakkaritleri monosakkaritlere çevirerek glukoz emilimini sağlar (Kumari vd., 2024). Bu enzimin baskılanması, glukozun kana geçiş hızını yavaşlatarak postprandiyal glisemik yanıtı azaltır. Akarboz, miglitol ve vogliboz gibi α -glukozidaz inhibitörleri bu mekanizma ile etki eder. Ancak bu ilaçlar, genellikle mide-barsak sistemiyle ilişkili şişkinlik, gaz ve diyare gibi yan etkiler nedeniyle sınırlı kullanılabilirliğe sahiptir (Cai vd., 2023). Bu sebeple, doğal veya sentetik olarak geliştirilmiş, daha güvenli ve etkili α -glukozidaz inhibitörleri büyük ilgi görmektedir. *Potentilla anserina* bitkisinden elde edilen prodelphinidin C ve B3 gibi flavonoid bileşikler, α -glukozidaz üzerinde güçlü inhibitör etkiler göstermiştir. Bu bileşiklerin özellikle non-kompetitif inhibisyon yoluyla etkili oldukları ve Lineweaver–Burk kinetik analizleriyle doğrulandığı bildirilmiştir (Wang vd., 2020). Sentetik yaklaşımlarda ise indol türevli moleküller dikkat çekmektedir. Bu türevlerin hem inhibitör etkinliği hem de yapısal çeşitliliği, ilaç tasarımında kullanılabilir potansiyellerini artırmaktadır (Wang vd., 2020). Ayrıca, son yıllarda asetilfenol türevlerinin α -glukozidaz enzimiyle güçlü ve seçici bağlanmalar gerçekleştirebildiği, bazı bileşiklerin İnhibisyon Konsantrasyonu (IC₅₀) değerlerinin akarboz değerinden çok daha düşük olduğu saptanmıştır (Yu vd., 2020). Buna ek olarak, moleküler modelleme ve dinamik simülasyonlarla yapılan çalışmalar, α -glukozidaz inhibitörlerinin bağlanma bölgeleri ve inhibitör-enzim komplekslerinin stabilitesi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bu sayede daha etkili bileşiklerin tasarlanması mümkün olabilmektedir (Dirir vd., 2022).

Sonuç olarak, α -glukozidazın inhibitörleri, T2DM glisemik kontrolünde etkili ve tamamlayıcı bir araç olup, doğal ve sentetik seçeneklerin geliştirilmesiyle farmakolojik çeşitlilik artırılmaktadır.

2.14 Yağ Asitleri

Yağ asitleri, karbon, hidrojen ve oksijen atomlarından oluşan organik bileşiklerdir ve lipid metabolizmasının temel yapı taşlarıdır. Bu moleküller, genellikle gliserol iskeletine bağlanarak trigliseridleri oluşturur ve vücutta enerji depolama, hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü sağlama ve biyosinyal iletimi gibi birçok kritik işlevde rol oynar. Karbon zincirlerinde bulunan çift bağlara göre yağ asitleri üç ana sınıfa ayrılır: Doymuş Yağ Asitleri (SFA), Tekli Doymamış Yağ Asitleri (MUFA) ve Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFA).

Doymuş yağ asitleri, karbon zincirinde çift bağ içermeyen lineer moleküllerdir ve çoğunlukla hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunurlar. Palmitik asit (C16:0) ve stearik asit (C18:0) en yaygın türleridir. Bu yağ asitleri, hücre zarlarının mekanik dayanıklılığını ve kararlılığını artırır, fakat yüksek düzeyde tüketilmeleri plazma LDL kolesterolünü yükselterek kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir. 2024 yılında yapılan bir inceleme, doymuş yağ tüketiminin azaltılmasının bazı kardiyovasküler olaylarda azalma sağladığını, ancak mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir (Aramburú vd., 2024).

MUFA, zincirlerinde yalnızca bir çift bağ taşır. En yaygın temsilcisi oleik asittir (C18:1 ω9) ve zeytinyağı, avokado, fındık, badem ve yer fıstığı gibi gıdalarda yüksek miktarda bulunur. MUFA'ların sağlığa faydaları, özellikle Akdeniz diyeti bağlamında geniş çapta incelenmiştir. LDL kolesterolü düşürürken HDL kolesterolü koruyabilmeleri, glisemik kontrolü desteklemeleri ve insülin duyarlılığını artırmaları nedeniyle diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir (Nicklas, 2004; Uçar vd., 2024).

PUFA ise birden fazla çift bağ içerir ve omega-6 (ω6) ve omega-3 (ω3) olmak üzere iki temel alt gruba ayrılır. Omega-3 grubu ALA (C18:3), EPA (C20:5) ve DHA (C22:6) içerirken, omega-6 grubu linoleik asit (C18:2) ve araşidonik asit (C20:4) içerir. Bu yağ asitleri esansiyeldir ve diyetle mutlaka bulunmaları gerekir. Balık yağı, keten tohumu ve ceviz omega-3'ün; ayçiçek yağı ve soya yağı ise omega-6'nın başlıca kaynaklarıdır. PUFA'lar hücre zarının akışkanlığını düzenler, beyin gelişimini destekler ve inflamasyon süreçlerini kontrol eder. Balık yağından alınan PUFA'ların

kardiyoprotektif, anti-obezite, anti-kanser ve nöroprotektif etkileri olduğu ortaya konmuştur (Ahmad vd., 2024; Das vd., 2024).

Son yıllarda lipidomik analizlerin gelişmesiyle Fatty Acid esters of Hydroxy Fatty Acids (FAHFA) gibi yeni sınıf yağ asitlerinin endokrin, inflamatuvar ve metabolik süreçleri etkilediği görülmüştür. Bu moleküller, özellikle deri sağlığı ve bağırsak bariyerinde görev alarak bağışıklık fonksiyonlarını düzenlemektedir (Nicolaou ve Kendall, 2024; Zhu vd., 2024). Ayrıca, uzun zincirli yağ asitlerinin (LCFA) biyolojik arıtma sistemlerinde, özellikle anaerobik biyoreaktörlerde toksik etkileri olabileceği ve mikroorganizmaların substratları metabolize etmesini engelleyerek biyogaz üretiminde verim düşüklüğüne yol açabileceği gösterilmiştir (Kahar ve Khoiroh, 2024). Öte yandan, bitkisel kökenli bazı besinlerin içerdiği omega-3 yağ asitleri, metabolik sendromun önlenmesinde umut vaat etmektedir (Al-Faki ve Alnoumesi, 2024). Önemli bazı yağ asitlerinin yapı özellikleri ve biyolojik rolleri belirtilmiştir (Çizelge 2.2) (Ahmad vd., 2024; Das vd., 2024; Uçar vd., 2024; Zhu vd., 2024).

Çizelge 2.2. Önemli bazı yağ asitlerinin yapı özellikleri ve biyolojik rolleri.

Kısaltma	Kimyasal Adı	Yapı Özelliği	Grup	Biyolojik Rol
C12:0	Laurik Asit	12 karbonlu, düz zincirli doymuş	SFA	Antimikrobiyal özellikte, enerji kaynağı
C14:0	Miristik Asit	14 karbonlu, doymuş	SFA	Hücre zarı viskozitesine katkı sağlar, sinyal iletimini etkileyebilir
C16:0	Palmitik Asit	16 karbonlu, doymuş	SFA	LDL kolesterolü yükseltici etkisi olabilir
C18:0	Stearik Asit	18 karbonlu, doymuş	SFA	Nötr etkili olup kolesterol profiline minimal etkide bulunur
C16:1 ω 7	Palmitoleik Asit	16 karbonlu, tekli doymamış	MUFA	Hücre büyümesini ve lipogenezi düzenleyebilir
C18:1 ω 9	Oleik Asit	18 karbonlu, tekli doymamış	MUFA	Kardiyovasküler koruma sağlar, LDL düşürücüdür
C18:2 ω 6	Linoleik Asit	18 karbonlu, çoklu doymamış	PUFA	Hücre zarı akışkanlığı, inflamasyon yanıtları
C18:3 ω 3	Alfa-Linolenik Asit (ALA)	18 karbonlu, çoklu doymamış	PUFA	Beyin sağlığı, kardiyoprotektif
C20:5 ω 3	Eikosapentaenoik Asit (EPA)	20 karbonlu, çoklu doymamış	PUFA	Antiinflamatuvar ve anti-trombotik etkiler
C22:6 ω 3	Dokosaheksaenoik Asit (DHA)	22 karbonlu, çoklu doymamış	PUFA	Retinal fonksiyon ve nörogelişim açısından elzemdir

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Rize ili ve çevresinde 40,99 enlem, 40,57 boylam civarında yapılan arazi çalışmalarında 26 adet *D. obscura* toplanmış, örnekler olası toz ve kirlere arındırılmak için %96 etil alkol içerisinde fikse edilerek deney çalışmalarına kadar saklandı. Laboratuvarında örneklerin kafa ve kuyruk kısmı ayrılarak ve cinsiyet ayrımı ve etiketlenmesi (17 Adet erkek + 9 adet dişi) yapılarak serin ve gölge bir ortamda kurumaya bırakılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Örneğin diseksiyon ve yağ eldesi için hazırlık aşamaları.

Kuruyan vücut örneklerinden erkek ve dişi bireyler için 3'er gram, deri örnekleri içinde 1'er gram ticari blender (Waring 8011ES, USA) yardımıyla toz haline getirilmiştir. Örneklerin üzerine hekzan (%98,5) eklenerek karıştırıcı ile 30 dakika karıştırılmıştır. Ardından karışım süzülerek katı bölümlerden ayrıldı. Hekzan 80 °C'de evaporatör (Hei-VAP Advantage) vasıtasıyla uçurulmuş ve saf yağ elde edilmiştir. Çalışma boyunca distile su kullanılmış ve kimyasalların tamamı Sigma-Aldrich' ten temin edilmiştir.

3.2 DPPH Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

D. obscura örneklerinden elde edilmiş olan yağ örneklerinin antioksidan aktiviteleri daha önce bildirilen 2,2-difenil-1- pikrilhidrazil (DPPH) metodunda küçük modifikasyonlarla uygulanmıştır (Sarikurkcu vd., 2008). Metot için ilk önce DPPH'nin 6×10^{-5} M'lık çözeltisi hazırlanmıştır. Örnekler için 1 mg yağ üzerine 1 ml DPPH eklenmiş ve oda sıcaklığında, karanlık bir ortamda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda 517 nm'de örneklerin, kontrol ve standartların absorbansları spektrofotometre BECKMAN COULTER, DU 730 UV ile ölçülmüştür. Absorbans değerleri göz önüne alınarak örneklerin DPPH radikali inhibe oranları Denklem 3.1'e göre hesaplanmıştır.

$$\%I = 100 \times (A_0 - A_1) / A_0 \quad (3.1)$$

(%I:DPPH Radikal temizleme aktivitesi, A_0 :Kontrolün absorbansı, A_1 :Özütün absorbansı).

3.3 Enzim İnhibisyon Testleri

3.3.1 α -amilaz inhibisyonu

α -amilaz inhibitör etkinliği Caraway-Somogyi iyodin/potasyum iyodid (IKI) yöntemi kullanılarak yapılmıştır (Yang vd., 2012). 1 mg/mL konsantrasyonunda metanol ile hazırlanmış örnek çözeltileri (50 μ L), fosfat tamponu (pH 6,9, 6 mM sodyum klorür) ve (25 μ L) α -amilaz çözeltisi 96 kuyucuklu mikropate içerisinde karıştırılmıştır. Karışım 37 °C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Örnek ve kör absorbans değerleri 630 nm'de okundu. α -amilaz inhibitör etkinliği sonuçları akarboz eşdeğeri (ACAE) olarak verilmiştir.

3.3.2 α -glukozidaz inhibisyonu

Palanisamy vd. (2011) tarafından bildirilen yöntem temel alınarak α -glukozidaz inhibitör aktivitesi belirlenmiştir. 1 mg/mL derişiminde metanol ile hazırlanmış örneklerden 50 μ L alınarak, α -glukozidaz çözeltisi, glutasyon, PNPG ve pH 6,8 fosfat tamponu ile 96 kuyucuklu mikropklarda karıştırılmıştır. Karışım 37 °C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyonun durdurulması için her kuyucuğa 0,2 M sodyum karbonattan 50 μ L ilave edilmiştir. 400 nm'de ölçülen absorbands değerlerine göre inhibitör etkinlik hesaplanmış ve sonuçlar ACAE olarak sunulmuştur.

3.3.3 Tirozinaz inhibisyonu

Tirozinaz inhibitör aktivitesi, Orhan vd. (2012) tarafından bildirilen dopachrome yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyonda metanol ile hazırlanan örneklerden 25 μ L, 100 μ L pH 6,8 fosfat tamponu ve 40 μ L tirozinaz çözeltisiyle mikropkl kuyucuklarında karıştırılmış ve karışım 25 °C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyonun başlatılması için 40 μ L L-DOPA eklenmiştir. Enzim içermeyen körler de aynı şekilde hazırlanmıştır. 10 dakika sonunda absorbandslar 492 nm'de ölçülmüş, inhibitör etkinlik Kojik Asit Eşdeğeri (KAE) olarak ifade edilmiştir.

3.3.4 Kolinesteraz inhibisyonu

Kolinesteraz inhibitör aktivitesi, Ellman yöntemine göre belirlenmiştir (Aktumsek vd., 2013). 1 mg/mL derişiminde metanol ile hazırlanmış örneklerden 50 μ L alınarak, 25 μ L AChE veya BChE çözeltisi ve 125 μ L DTNB ile birlikte pH 8,0 Tris-HCl tamponunda karıştırılmıştır. Karışım mikropkl kuyucuklarında 25 °C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon, asetilkolin iyodid veya bütirilkolin klorür eklenmesiyle başlatılmıştır. Enzim içermeyen körler her örnek için hazırlanmıştır. Absorbandslar 405 nm'de 10 dakikalık inkübasyon sonunda ölçülmüş, sonuçlar galantamin eşdeğeri (GALAE) olarak ifade edilmiştir.

3.4 Yağ Asidi Analizi

Gaz Kromatografik analizler için şartlar Ledoux vd. (2005)' nin kullandığı metodun modifiye edilmesi ile aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir. GC'de injektör bloğu sıcaklığı 250 °C, dedektör bloğu sıcaklığı 280 °C olarak ayarlanmıştır. Kolona sıcaklık programı

uygulanmıştır. Kolonun başlangıç sıcaklığı 60 °C olarak ayarlanmış, bu sıcaklıkta 1 dakika bekletilmiş daha sonra dakikada 20 °C artarak 190 °C 'ye ulaşılmıştır. Bu sıcaklıkta 60 dakika bekletilmiştir. Bu sıcaklığı takiben dakikada 1 °C artarak 220 °C 'ye ulaşılmış ve bu sıcaklıkta 10 dakika bekletilmiştir. Sonuçta analizler 107,5 dakikada tamamlanmıştır. Taşıyıcı gaz olarak Helyum (1 ml/min) kullanılmıştır.

Yağ asiti metil esterleri standartları Nu-Check Prep. Inc. USA, Sigma-Aldrich ve Accu firmasından elde edilmiştir. Standartların bağıl alıkonma zamanları (relative retention time) gaz kromatografi cihazında analizlenerek belirlenmiştir. Böylece elde edilen standartların bağıl alıkonma zamanları yardımı ile kromatogramlardaki piklere karşılık gelen yağ asitlerinin hangileri olduğu belirlenmiştir. Üç tekrarlı olarak elde edilen kromatogramlardaki piklerin yüzde (%) alanlarının aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanarak tablolar halinde verilmiştir (Ledoux vd., 2005).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu tez kapsamında *D. obscura* türünden elde edilen vücut yağı ve deri ekstraktlarının enzim inhibisyon potansiyelleri ile yağ asidi bileşimleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla, metanol kullanılarak hazırlanan özütlerin in vitro analizleri gerçekleştirilmiştir.

4.1 Antioksidan Kapasite

D. obscura'nın antioksidan aktivitesini belirlemek için DPPH testi uygulanmıştır. Ekstraktlarda çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

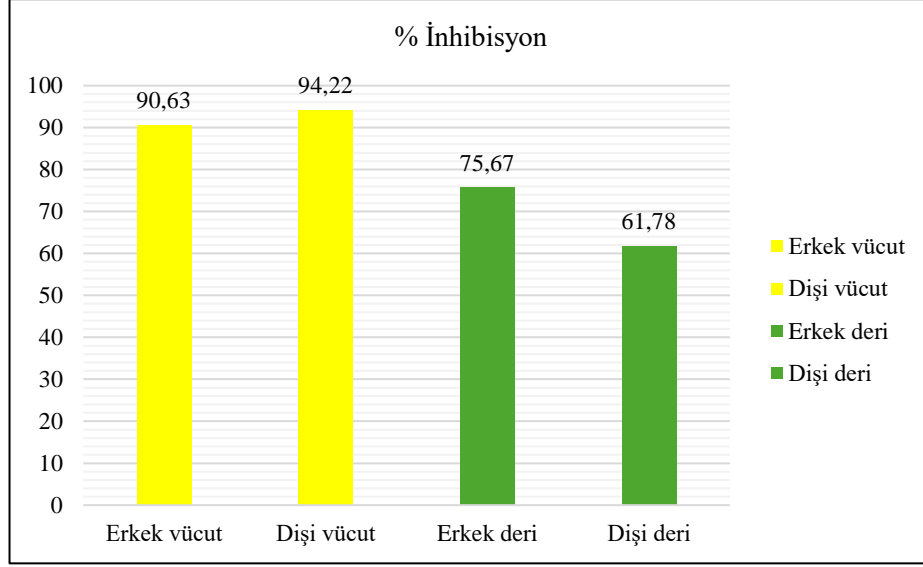
4.1.1 DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi

Elde edilen verilere göre *D. obscura* erkek bireylerin vücut parçalarından izole edilen yağın antioksidan aktivitesi $90,63 \pm 0,13$ olarak kaydedilmiştir. *D. obscura* dişi bireylerin vücut parçalarından izole edilen yağın antioksidan aktivitesi $94,22 \pm 0,03$ olarak kaydedilmiştir. *D. obscura* örneklerinin deri parçalarından izole edilen yağın antioksidan aktivitesi ise erkek bireyler için $75,67 \pm 0,07$, dişi bireyler için $61,78 \pm 0,32$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen antioksidan değerleri oldukça yüksek oranda tespit edilmiştir (Çizelge 4.1, Şekil 4.1).

Çizelge 4.1. *D. obscura* vücut ve derisinden elde edilen yağın DPPH inhibisyon oranları.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Hazırlanan parça	% İnhibisyon
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	Vücut	$90,63 \pm 0,13^*$
			Deri	$75,67 \pm 0,07^*$
		Dişi	Vücut	$94,22 \pm 0,03^*$
			Deri	$61,78 \pm 0,32^*$

*Üç paralel analizin ortalaması \pm standart sapma



Şekil 4.1. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen yağın DPPH inhibisyon oranları.

Daha önce yapılan kurutulmuş *Chamaeleo chamaeleon* tozunun fiziksel-kimyasal analizi ve sulu ekstresinin antioksidasyon ve antianjiyogenez aktivitesinin değerlendirilmesi çalışmasında $IC_{50} = 0,45 \pm 0,08 \text{ mg/ml}$ bulunmuştur (Boudebria vd., 2023). Yapılan başka bir çalışmada *Semele cordiformis*'ten elde edilen protein hidrolizatının DPPH metodu kullanılarak antioksidan aktivitesi 1000 ppm konsantrasyonu inhibisyon yüzdesi %72,69 olmuştur (Kalsum vd., 2020). Orta Afrika'da yaşayan Dört Parmaklı Kirpi'nin kömürleşmiş ve kömürleşmemiş derisi üzerine yapılan bir çalışmada $IC_{50} = 210,43 \pm 32,63$ ve $IC_{50} = 138,93 \pm 28,13$ bulunmuştur (Ameade vd., 2025). Conomurex cinsi deniz salyangozu üzerine yapılan bir çalışmada örneğin metanol ekstraktının antioksidan aktivitesi $1055,8 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir (Wulandari, 2021). *Amusium pleuronectes* türü üzerine yapılan çalışmada Tarak etinin metanol özütü $1648,45 \text{ ppm}$ antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Yanuarizki, 2013). Amfibilerin metanol ekstraktlarının fare makrofajları üzerindeki antioksidan aktivitesi ve anti-inflamatuar etkileri konulu çalışmada en yüksek antioksidan aktivite *Rana dybowskii* türü tespit edilmiştir (Kim vd., 2012). Bazı kurtçukların metanol ekstraktlarının antioksidan aktivitelerini karşılaştıran çalışmada $103,13 \text{ IC}_{50} \text{ mg/ml}$ değer ile *Musca domestica* ön plana çıkmıştır (Hasaballah vd., 2019). Yapılan diğer bir çalışmada *Rhynchophorus palmarum* larva yağının antioksidan aktivitesi $46,15 \text{ mg.ml}^{-1}$ olarak tespit edilmiştir (Vilharva vd., 2021). *Varanus griseus* yağının metanol özütünün inhibisyon oranı ise

%57,7 olarak belirlenmiştir (Ahmad vd., 2022). *Crossobamon orientalis* türü ile yapılan bir çalışmada ise kertenkelenin ventral yağlarından elde edilen metanol çözeltilisi, DPPH radikallerinin miktarını %63,3 oranında azalttığı görülmüştür (Ahmad vd., 2024). Gir sıgırından elde edilen taze idrar örneğinin 3 IC₅₀ mg/ml mg ml.¹/*µg ml.¹ serbest radikal temizleme aktivitesi gösterdiği kaydedilmiştir (Jarald vd., 2008).

Bombyx mori türünün beş varyetesiyle yapılan bir çalışmada, pupalardan elde edilen ekstraktların SC₅₀ değerlerinin 10,08 ile 19,40 arasında değiştiği, kozadan elde edilen ekstraktların SC₅₀ değerlerinin ise 13,65 ile 54,49 arasında olduğu belirlenmiştir (Manosroi vd., 2010). Aslan balığı (*Pterois volitans*)'nın diken zehirlerinden elde edilen ekstraktın antioksidan aktivitesi IC₅₀ değeri 1,56 mg/mL olarak belirlenmiştir. Ham ekstraktın etanol ile saflaştırılması sonucunda ise, benzer protein içeriği korunarak IC₅₀ değeri 309,83 µg/mL olarak tespit edilmiştir (Rodriguez vd., 2025). Hylidae familyasında yer alan *Hypsiboas cordobae* ve *Pseudis minuta* isimli kurbağaların deri ekstraktları ile yapılan bir çalışmada EC₅₀ değerleri sırası ile 198 ve 370 µg ml⁻¹ olarak belirlenmiştir (Spinelli vd., 2019). Sanchis vd. (2022) tarafından *Boana pulchella* türü bir kurbağadan elde edilen W3 peptidinin antioksidan etkisi, DPPH radikal süpürme testi ile değerlendirilmiştir. W3 peptidi, 400 µM konsantrasyonda %93,47, 50 µM'de ise %47,00 oranında radikal inhibisyonu göstermiştir. En yüksek antioksidan etki ise, yapısında iki aromatik amino asit bulunan W3W7 analogunda gözlemlenmiş ve bu peptit 400 µM konsantrasyonda %95'in üzerinde DPPH süpürme kapasitesine ulaşmıştır.

DPPH testi, doğal kaynaklı ürünlerin, özellikle bitki ve gıda özütlerinin antioksidan özelliklerini belirlemede yaygın olarak başvurulan bir yöntemdir. Bu çalışmada ise ilk kez *D. obscura* türüne ait vücut yağı ve deri ekstraktlarının radikal süpürme kapasiteleri bu test aracılığıyla değerlendirilmiş olup radikal süpürme kapasitesi bakımından önemli bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve gelecekte fonksiyonel biyomalzeme veya doğal antioksidan kaynağı olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

4.2 Enzim İnhibisyonu Testleri

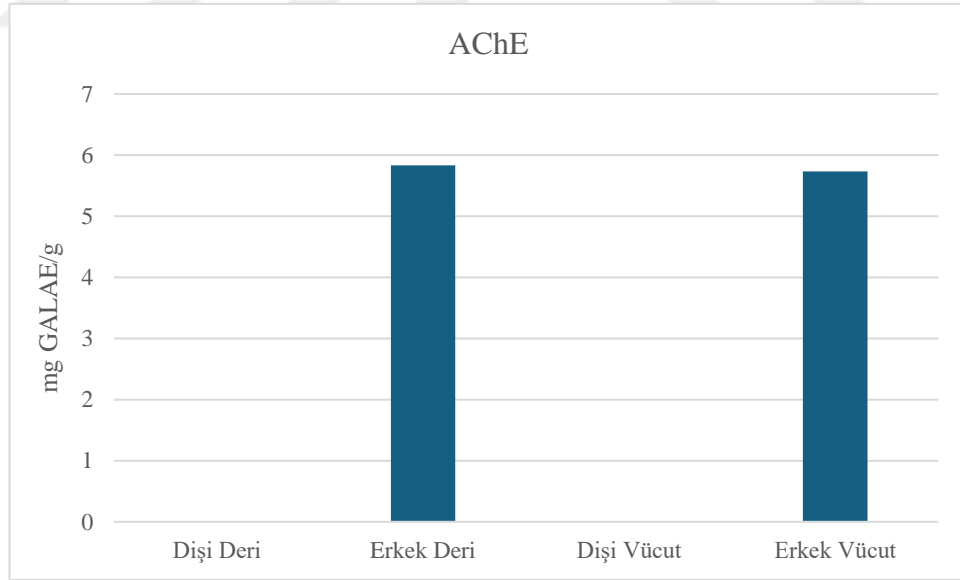
4.2.1 AChE inhibisyonu

Analiz sonuçlarına göre, erkek bireylerden elde edilen deri ve vücut özütleri sırasıyla $5,83\pm 0,12$ – $5,73\pm 0,35$ mg GALAE/g inhibitör aktivite gösterirken, dişi bireylere ait deri ve vücut özütlerinde herhangi bir inhibitör etki ölçülememiştir (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).

Çizelge 4.2. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın AChE inhibisyon oranları.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Hazırlanan parça	ACHE İnhibisyonu (mg GALAE/g ekstrakt)
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	Vücut	$5,73\pm 0,35^*$
			Deri	$5,83\pm 0,12^*$
		Dişi	Vücut	NA
			Deri	NA

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma; GALAE: Galathamine eşdeğeri; NA: aktivite yok.



Şekil 4.2. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın AChE inhibisyon oranları.

Gastropoda sınıfında yer alan *Turbo marmorata* türü ile yapılan bir çalışmada türden izole edilen turbotoxin A molekülünün AChE'yi 28 mM IC₅₀ ile inhibe ettiği tespit edilmiştir (Kigoshi vd., 2000). Yapılan diğer bir çalışmada *Salmo salar* yumurtası

proteininden elde edilen WIR peptidinin, $43,32 \pm 1,22 \mu\text{M}$ 'lik IC_{50} değeriyle AChE üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Yu vd., 2020). Brezilya'nın Cear kıyılarında yakalanan on bir deniz balığı türünün yağlarıyla yapılan çalışmada, AChE enzimini inhibe edici aktiviteleri değerlendirilmiş, *Lutjanus synagris* ve *Scomberomorus cavala* türlerinin sırasıyla 2,84 ve 2,60 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerleriyle en yüksek AChE inhibisyon aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir (Moura vd., 2021). Murray vd. (2024) tarafından yapılan çalışmada *Bufo gargarizans* türü kurbağadan izole edilen Bufalin bileşenin IC_{50} değeri 0,12, *Buthus martensii* türü akrepten izole edilen Buthutin A bileşenin IC_{50} değeri ise 7,83 olarak kaydedilmiştir. Hylidae familyasında yer alan *Hypsiboas cordobae* ve *Pseudis minuta* isimli kurbağaların deri ekstraktları ile yapılan bir çalışmada IC_{50} değerleri sırası ile 375 ve 507 $\mu\text{g ml}^{-1}$ olarak belirlenmiştir (Spinelli, 2019). *Boana pulchella* türü bir kurbağadan elde edilen LL peptidinin AChE inhibitör etkisi, aromatik amino asit eklenerek artırılmıştır. Özellikle Pro3 yerine Trp içeren W3 analogu, 10,42 μM IC_{50} değeriyle en yüksek inhibitör etkiyi göstermiştir. Bu sonuçlar, W3 peptidinin doğal kaynaklı güçlü bir AChE inhibitörü olduğunu ortaya koymaktadır (Sanchis vd., 2022).

Elde edilen bulgular, çeşitli hayvansal kaynaklardan elde edilen doğal AChE inhibitörleriyle karşılaştırıldığında mütevazı fakat anlamlı bir biyolojik etki ortaya koymaktadır. Özellikle deniz balığı yağları (IC_{50} : 2,60–2,84 $\mu\text{g/mL}$), kurbağa toksinleri (IC_{50} : 0,12 μM) ve peptid bileşikleri (örneğin WIR: 43,32 μM) gibi örneklerle kıyaslandığında *D. obscura* erkek bireylerinden elde edilen ekstraktların, doğal kaynaklı, güvenli ve potansiyel olarak etkili AChE inhibitörleri arasında değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, ileri çalışmalarla desteklenmesi halinde, *D. obscura*'nın nöroprotektif amaçlı doğal ürün araştırmalarında dikkate değer bir tür olabileceğini göstermektedir.

4.2.2 BChE inhibisyonu

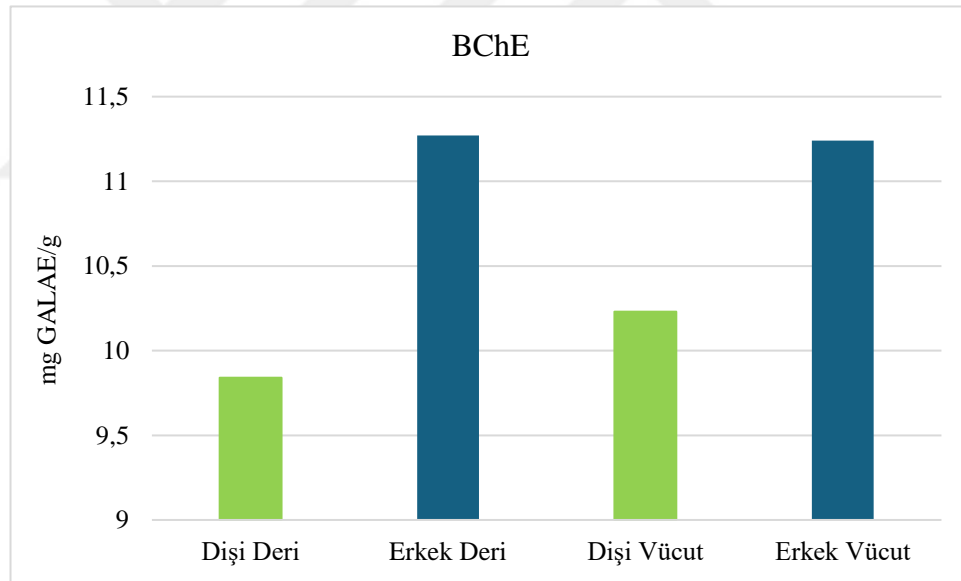
Elde edilen verilere göre, erkek bireylerin deri ve vücut dokularından elde edilen ekstraktlar, sırasıyla $11,27 \pm 0,15 \text{ mg GALAE/g}$ ve $11,24 \pm 0,5 \text{ mg GALAE/g}$ değerleriyle en yüksek BChE inhibisyon aktivitesini göstermiştir. Buna karşılık, dişi bireylere ait deri ve vücut ekstraktlarının inhibitör etkisi sırasıyla $9,84 \pm 1,43 \text{ mg GALAE/g}$ ve $10,23 \pm 0,4 \text{ mg GALAE/g}$ olarak ölçülmüştür.

Bu sonuçlar, erkek bireylerden elde edilen özütlerin BChE enzimini inhibe etme potansiyelinin dişi bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle erkek bireylerin deri ve yağ ekstraktlarının benzer ve yüksek inhibitör etki profili göstermesi, bu doku kaynaklarının enzim baskılama açısından güçlü adaylar olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, dişi bireylere ait yağ ekstraktı da dikkate değer düzeyde BChE inhibisyonu göstermiştir (Çizelge 4.3, Şekil 4.3).

Çizelge 4.3. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın BChE inhibisyon oranları.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Hazırlanan parça	BChE İnhibisyonu (mg GALAE/g ekstrakt)
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	Vücut	11,24±0,5*
			Deri	11,27±0,15*
		Dişi	Vücut	10,23±0,4*
			Deri	9,84±1,43*

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma GALAE: Galathamine eşdeğeri



Şekil 4.3. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın BChE inhibisyon oranları.

Latrunculia biformis ve *Acanthodendrilla sp.* gibi deniz süngerlerinden izole edilen çeşitli alkaloid bileşikler, BChE enzimi üzerine inhibitör etkileri bakımından değerlendirilmiştir. Bu bileşikler arasında homoaerotionin ve discorhabdin G, sırasıyla $6,2 \pm 0,9 \mu\text{M}$ ve $7,0 \pm 1,0 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile orta düzeyde inhibitör etki göstermiştir. Buna karşılık, *Didemnum sp.* türünden elde edilen lepadin I bileşiği, $3,1 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile daha güçlü bir inhibitör etki sergilemiştir. Tanımlanmamış Karayip

mercanından izole edilen pseudozoanthoxanthin bileşiği $14,6 \pm 5,4 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile aktivite göstermiştir. Bazı bileşiklerin (örneğin discorhabdin B ve stevensine) IC_{50} değerleri $100 \mu\text{M}$ 'nin üzerinde tespit edilmiş, bu da BChE inhibisyon etkinliklerinin düşük olduğunu ortaya koymuştur (Murray vd., 2024).

Sonuç olarak, *D. obscura*'dan elde edilen özellikle erkek birey kaynaklı özütler, güçlü BChE inhibisyonu sergileyerek doğal inhibitör kaynakları arasında yer alabileceğini göstermektedir. Bu durum, söz konusu türün zoterapötik potansiyelini destekler niteliktedir ve ileri biyoyararlanım, izolasyon ve yapısal tanımlama çalışmalarıyla desteklenmelidir.

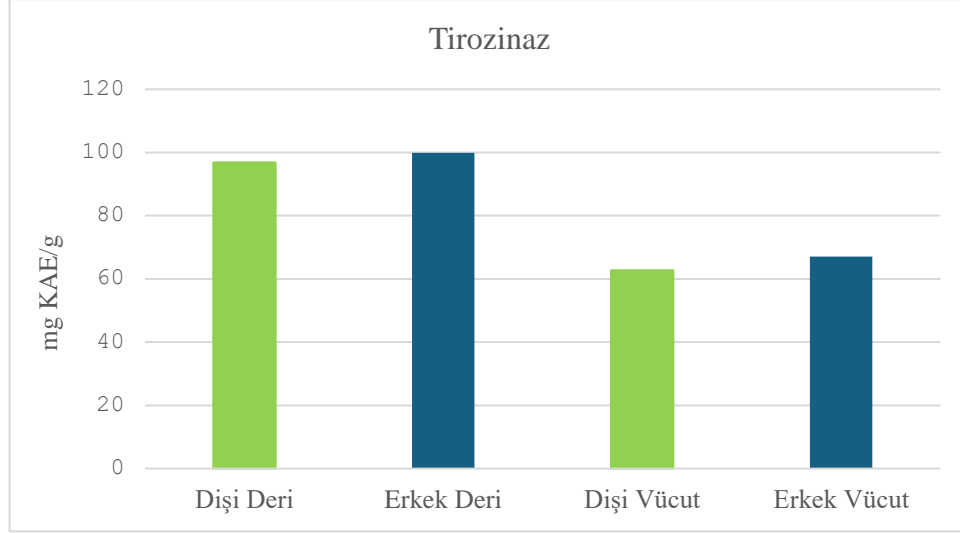
4.2.3 Tirozinaz inhibisyonu

Analiz sonuçlarına göre, erkek bireylerin deri ekstraktı $99,89 \pm 0,08$ mg KAE/g ile en yüksek tirozinaz inhibitör aktiviteyi göstermiştir. Bu değeri $96,87 \pm 3$ mg KAE/g ile dişi bireylerin deri ekstraktı takip etmiştir. Vücut dokularına ait örneklerde ise erkek bireylerin vücut ekstraktı $67,05 \pm 3,01$ mg KAE/g, dişi bireylerin vücut ekstraktı ise $62,75 \pm 2,61$ mg KAE/g tirozinaz inhibisyon kapasitesi sergilemiştir. Bu veriler, her iki cinsiyette de deri ekstraktlarının, vücut ekstraktlarına kıyasla tirozinaz enzimi üzerinde daha güçlü inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle erkek bireylere ait deri örneklerinin en yüksek etkiyi göstermesi, bu ekstraktların melanogenez sürecine etki eden enzimleri baskılamada potansiyel aday olabileceğini göstermektedir. Vücut ekstraktı örneklerinde gözlenen daha düşük değerler ise bu dokuların inhibitör bileşikler açısından nispeten daha az zengin olabileceğini düşündürmektedir (Çizelge 4.4, Şekil 4.4).

Çizelge 4.4. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın Tirozinaz inhibisyon oranları.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Hazırlanan parça	Tirozinaz inhibisyonu (mg KAE/g ekstrakt)
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	Vücut	$67,05 \pm 3,01$
			Deri	$99,89 \pm 0,08$
		Dişi	Vücut	$62,75 \pm 2,61$
			Deri	$96,87 \pm 3$

*Üç paralel analizin ortalaması \pm Standart sapma.** KAE: Kojik asit eşdeğeri



Şekil 4.4. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın Tirozinaz inhibisyon oranları.

Mamadalieva vd. (2022) ecdysteroid bileşikleriyle yaptığı çalışmada *viticosterone E* türevinin $79,88 \pm 1,36$ mg KAE/g ile en yüksek tirozinaz inhibitör aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Mamadalieva vd., 2022). Yapılan diğer bir çalışmada *Spotted babylon* salyangozundan elde edilen protein hidrolizatının tirozinaz enzimi üzerinde etkili bir inhibitör olduğu belirlenmiştir. En iyi sonuç, 60 dakika boyunca proteaz G6 enzimi ile yapılan hidroliz işlemi sonrasında elde edilen ve molekül ağırlığı 3 kDa'dan küçük ($MW < 3$ kDa) olan fraksiyonda görülmüştür. Bu fraksiyon, tirozinazın iki farklı aktivitesi üzerinde de yüksek etki göstermiştir. Monofenolaz aktivitesi için IC_{50} değeri $1,758 \pm 0,038$ μ g/mL, difenolaz aktivitesi için ise $8,995 \pm 2,033$ μ g/mL olarak bulunmuştur. Bu değerler, tirozinaz inhibitörü olarak bilinen kojik asit ile benzer düzeydedir (Prakot vd., 2018). Yapılan diğer bir çalışmada *Lobonema smithii* türü denizanasından elde edilen enzimatik protein hidrolizatlarının tirozinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. İnhibisyon verilerine göre, en etkili inhibisyon, Alkalaz enzimiyle, 60 dakika hidroliz süresi ve %3 enzim konsantrasyonu kullanılarak elde edilen örnekte gözlenmiş ve bu koşulda tirozinaz inhibisyonu için IC_{50} değeri $13,7 \pm 1,0$ mg/mL olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada, 210 dakikalık hidroliz süresiyle hazırlanan bir örnekte IC_{50} değeri $11,4 \pm 0,2$ mg/mL'ye kadar düşmüş olsa da, bu farkın işlem süresindeki önemli artışla birlikte değerlendirildiğinde biyoteknolojik ve ekonomik açıdan optimal koşul olarak 60 dakikalık hidroliz süresiyle elde edilen örnek öne çıkmaktadır. Kısa sürede ve nispeten düşük enzim

miktarıyla elde edilen bu yüksek inhibisyon, pratik uygulamalara daha uygun bir çözüm olarak değerlendirilebilir (Upata vd., 2022).

Manosroi vd. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, Tayland'a özgü beş farklı ipekböceği türünden elde edilen yağ ve serisin örneklerinin tirozinaz enzimini inhibe etme potansiyelleri değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, Noneruesee türünden bazik hidroliz yöntemiyle elde edilen serisin, $1,20 \pm 0,07$ mg/mL IC_{50} değeriyle en yüksek tirozinaz inhibitör etkiyi göstermiştir. Bu değer, çalışmada kullanılan diğer örneklerden ve bazı ticari kontrol bileşiklerinden (kojik asit ve askorbik asit) daha yüksek olsa da, doğal kaynaklı bir inhibitör olarak önemli potansiyel taşımaktadır. Ayrıca, sıcak ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen yağ örnekleri arasında en etkili olanın yine Noneruesee türünden elde edilen örnek olduğu ve bu örneğin IC_{50} değerinin $7,36 \pm 0,20$ mg/mL olduğu bildirilmiştir. Bu veriler, serisinlerin ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişen tirozinaz inhibitör aktivite gösterebildiğini ve bazik hidroliz yönteminin biyolojik etkinliği artırmada daha başarılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Kwathai vd. (2025) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, *Crocodylus siamensis* serumundan elde edilen protein hidrolizatlarının tirozinaz enzimini inhibe etme potansiyeli değerlendirilmiştir. Alkalin hidrolizle hazırlanan serum peptid hidrolizatının IC_{50} değeri $0,4323 \pm 0,049$ $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüş olup, bu değer kojik aside kıyasla yaklaşık 2,25 kat daha güçlü bir inhibisyon etkisi göstermiştir (Pongkai vd., 2017) yaptığı bir çalışmada ise tavuk tüyü unundan (chicken feather meal) elde edilen pepsin-pankreatin hidrolizatları farklı moleküler ağırlık fraksiyonlarına ayrılarak mantar tirozinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. MW < 3 kDa fraksiyonu, monofenolaz aktivitesi için $IC_{50} = 5,780 \pm 0,188$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ve difenolaz aktivitesi için $IC_{50} = 0,040 \pm 0,024$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ değeri ile en yüksek inhibitör etkinliği göstermiştir.

Sonuç olarak, *D. obscura* bireylerinin özellikle deri dokularından elde edilen ekstraktlar, tirozinaz enzimine karşı güçlü bir inhibitör aktivite sergilemiş ve melanogenez ile ilgili biyolojik süreçlerde kullanılabilecek doğal inhibitör kaynakları arasında değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur. Bu veriler, biyoteknolojik uygulamalar için ileri düzey izolasyon ve karakterizasyon çalışmalarıyla desteklenmelidir.

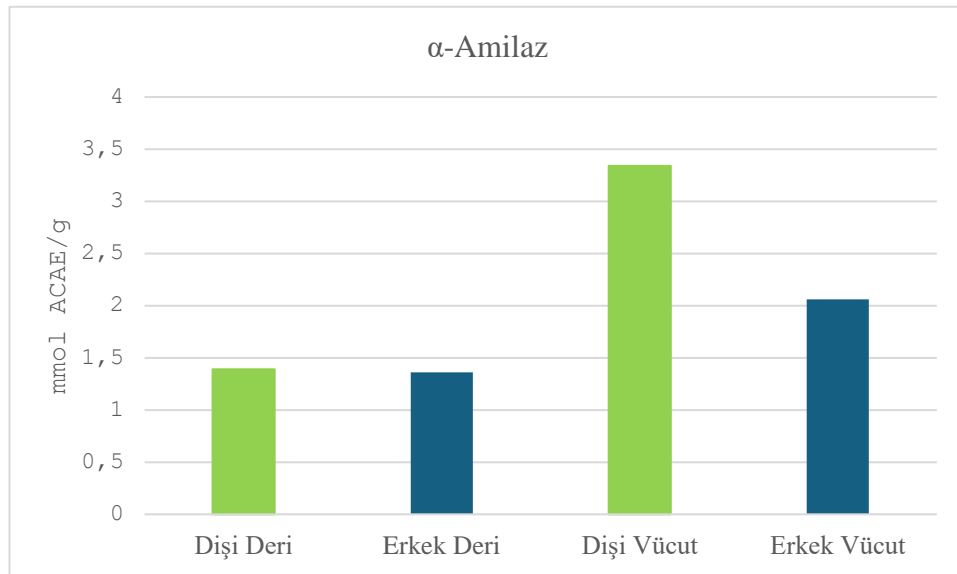
4.2.4 α -amilaz inhibisyonu

Analiz sonuçlarına göre, dişi bireylerin vücut dokusundan elde edilen ekstrakt en yüksek inhibisyon kapasitesine sahip olup, $3,34\pm 0,09$ mmol ACAE/g değerinde aktivite göstermiştir. Bu değeri erkek bireylerin vücut dokusu örneği $2,06\pm 0,03$ mmol ACAE/g ile takip etmiştir. Deri ekstraktlarına ait veriler ise daha düşük olup, dişi ve erkek bireylerden elde edilen deri örneklerinde sırası ile $1,39\pm 0,03$ ve $1,36\pm 0,02$ mmol ACAE/g inhibisyon değeri ölçülmüştür. Bu bulgular, amilaz inhibisyon aktivitesinin örneğin doku tipi ve cinsiyetine bağlı olarak değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle dişi bireylerin vücut ekstraktlarının en yüksek inhibisyon potansiyeline sahip olması, bu örneklerin antienzimatik aktivite açısından zengin bileşikler içerdiğini düşündürmektedir (Çizelge 4.5, Şekil 4.5).

Çizelge 4.5. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -amilaz inhibisyon oranları.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Hazırlanan parça	α -amilaz inhibisyonu (mg ACAE/g ekstrakt)
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	Vücut	$2,06\pm 0,03$
			Deri	$1,36\pm 0,02$
		Dişi	Vücut	$3,34\pm 0,09$
			Deri	$1,39\pm 0,03$

*Üç paralel analizin ortalaması \pm Standart sapma.** ACAE: Akarboz eşdeğeri



Şekil 4.5. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -amilaz inhibisyon oranları.

Yenilebilir böcek kaynaklı özütlerin incelendiği çalışmalarda da α -amilaz inhibisyon düzeyleri belirgin olmakla birlikte, IC_{50} düzeyinde ve çoğunlukla miligram/mL ölçeğinde raporlanmıştır. Örneğin, Wechakorn vd. (2025) *Bombyx mori* gibi türlerden elde edilen hekzan özütlerinin α -amilazı $IC_{50} = 3,43$ mg/mL düzeyinde inhibe ettiğini raporlamıştır (Wechakorn vd., 2025).

Zhang vd. (2024a) tarafından yapılan bir çalışmada keçi sütü proteinlerinin enzimatik hidroliziyle elde edilen peptitlerin α -amilaz enzimi üzerindeki etkisi incelenmiş, tüm hidrolizatların, α -amilaz aktivitesini inhibe etme kapasitesinin olduğu ve bu etkinin konsantrasyon arttıkça yükseldiği belirlenmiştir. Beş mg/mL protein konsantrasyonunda yapılan ölçümlerde, papain ile elde edilen hidrolizatın α -amilaz enzimini yüzde 70,52 oranında inhibe ettiği, alkalazla elde edilen hidrolizatın ise yüzde 65,1 oranında inhibisyon sağladığı saptanmıştır. Bu oranlar, hidrolize edilmemiş keçi sütüne kıyasla oldukça yüksek çıkmıştır (yüzde 30,54). Referans inhibitör olan akarbozun inhibisyon oranı ise yüzde 80,45 olarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar, papain ve alkalaz ile hidrolize edilen keçi sütü proteinlerinin α -amilaz enzimini etkili biçimde baskıladığını ortaya koymuştur.

Yapılan diğer bir çalışmada, *Perionyx excavatus* (toprak solucanı) proteinlerinden elde edilen hidrolizatların α -amilaz enzimine karşı inhibitör etkisi araştırılmış, Protamex enzimi ile gerçekleştirilen hidroliz işlemi sonucunda elde edilen hidrolizatın %73,91 oranında α -amilaz inhibisyonu sağladığı tespit edilmiştir (Bui vd., 2023).

Çin dev semenderinden (*Andrias davidianus*) elde edilen protein hidrolizatlarından saflaştırılan beş farklı peptidin α -amilaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri üzerine yapılan bir çalışmada elde edilen peptitlerin tümü α -amilaz aktivitesini belirli oranlarda baskılamış, en etkili inhibitör ise Leu-Gly-Gly-Gly-Asn (LGGGN) peptidi olmuştur. Bu peptidin IC_{50} değeri $2,86 \times 10^3$ μ g/mL olarak ölçülmüş diğer dört peptidin IC_{50} değerleri sırasıyla 4,23, 4,46, 10,82 ve $13,76 \times 10^3$ μ g/mL olarak belirlenmiştir (Ramadhan vd., 2017).

Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, *D. obscura* dişi bireylerinin vücut dokularından elde edilen ekstraktların, α -amilaz enzimini inhibe etme potansiyelinin anlamlı düzeyde olduğu ve doğal antidiyabetik ajan geliştirme çalışmalarında dikkate değer bir biyolojik kaynak olabileceği ortaya konmuştur.

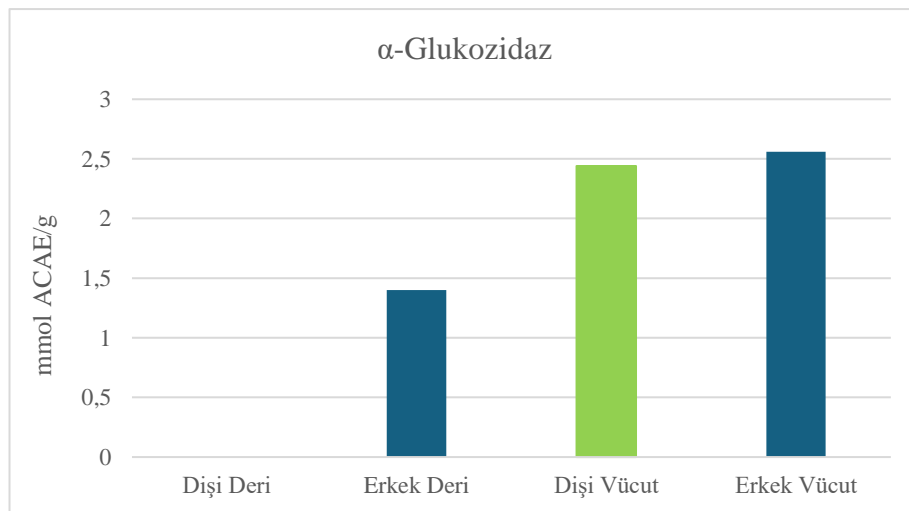
4.2.5 α -glukozidaz inhibisyonu

Analiz sonuçlarına göre, en yüksek α -glukozidaz inhibisyonu $2,56\pm 0,03$ mmol ACAE/g ile erkek bireylerin vücut ekstraktında gözlemlenmiştir. Bu değeri $2,44\pm 0,04$ mmol ACAE/g ile dişi bireylerin vücut ekstraktı takip etmiştir. Deri ekstraktlarına ait veriler incelendiğinde ise yalnızca erkek bireylerde anlamlı düzeyde inhibisyon tespit edilmiş ve bu değer $1,4\pm 0,44$ mmol ACAE/g olarak kaydedilmiştir. Dişi bireylerin deri ekstraktlarında ise enzim inhibisyonu saptanamamıştır. Elde edilen bulgular, α -glukozidaz enzim aktivitesinin baskılanmasında vücut dokusu kaynaklı ekstraktların, deri dokusuna kıyasla daha etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle erkek bireylerden elde edilen vücut ekstraktı, glukozidaz enzimine karşı en yüksek inhibitör etkiyi göstermiştir. Bu durum, dokuya ve cinsiyete bağlı biyokimyasal farklılıkların enzimatik aktivite üzerindeki etkisini desteklemektedir (Çizelge 4.6, Şekil 4.6).

Çizelge 4.6. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -glukozidaz inhibisyon oranları.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Hazırlanan parça	α -glukozidaz inhibisyonu (mg ACAE/g ekstrakt)
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	Vücut	$2,56\pm 0,03$
			Deri	$1,40\pm 0,44$
		Dişi	Vücut	$2,44\pm 0,04$
			Deri	NA

*Üç paralel analizin ortalaması \pm Standart sapma.** ACAE: Akarboz eşdeğeri; NA: aktivite yok.



Şekil 4.6. *D. obscura*'nın vücut ve derisinden elde edilen ekstraktın α -glukozidaz inhibisyon oranları.

Literatür incelendiğinde, Wechakorn vd. (2025) tarafından *Bombyx mori* ve *Omphisa fuscidentalis* türlerinden elde edilen çeşitli hekzan ekstraktlarının α -glukozidaz inhibitör kapasiteleri değerlendirilmiştir. *Bombyx mori*'ye ait ekstraktlar için α -glukozidaz inhibitörlüğü, IC₅₀ değeri $0,78 \pm 0,03$ mg/mL olarak rapor edilmiştir (Wechakorn vd., 2025).

Xiao vd. (2018) tarafından *Bufo bufo gargarizans* türüne ait zehirden izole edilen bufadienolit bileşikler, α -glukozidaz enzimi üzerine inhibitör etki açısından değerlendirilmiştir. Bu bileşikler arasında resibufagenin (4) ve telocinobufagin (8), sırasıyla $0,25 \mu\text{M}$ ve $0,26 \mu\text{M}$ IC₅₀ değerleriyle güçlü inhibitör etkiler göstermiştir. Her iki bileşik de pozitif kontrol olan akarboz (IC₅₀: $0,42 \mu\text{M}$) ile karşılaştırılabilir düzeyde etki göstermiştir. Bu sonuçlar, bazı bufadienolitlerin potansiyel anti-diyabetik ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Zhang vd. (2016) yaptığı bir araştırmada ipekböceği pupası kaynaklı dört farklı peptit için α -glukozidaz inhibisyon potansiyeli hesaplanmıştır. En yüksek potansiyele sahip olan Ser-Gln-Ser-Pro-Ala peptidi, IC₅₀ değeri yaklaşık $20 \mu\text{mol/L}$ ile dikkat çekmiştir. Diğer peptitlerin IC₅₀ değerleri sırasıyla $65,8$, 205 ve $560 \mu\text{mol/L}$ olarak raporlanmıştır.

Yu vd. (2011) yumurta akı proteininden elde edilen sekiz hidrolizatın içerisindeki bazı peptitlerin α -glukozidaz enzimini inhibe etme potansiyelini değerlendirmiş, hidroliz sonrası elde edilen peptitler arasında yapılan taramalarda, RVPSLM adlı peptidin en yüksek inhibisyon etkisini gösterdiği belirlenmiştir. Bu peptidin α -glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon gücü, $23,07 \mu\text{mol/L}$ IC₅₀ değeri ile tanımlanmıştır. Diğer yedi peptidin inhibisyon etkisi ise bu düzeye ulaşamamıştır.

Yapılan diğer bir çalışmada E5K6 ipek kozası peptidinden elde edilen fraksiyonlar incelenmiş ve F4 fraksiyonu, α -glukozidaz inhibisyonu açısından en yüksek aktivite gösteren grup olarak tanımlanmıştır. F4 fraksiyonunun IC₅₀ değeri yaklaşık $37,1 \text{ mg/mL}$ olarak ölçülmüştür (Lee vd., 2011).

Yapılan başka bir çalışmada, *Perionyx excavatus* protein hidrolizatlarının α -glukozidaz enzimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, deneysel sonuçlara göre, Alkalaz enzimi ile hazırlanan hidrolizatlar %37,66 oranında α -glukozidaz inhibisyonu göstermiştir (Bui vd., 2023).

Çin dev semenderinden (*Andrias davidianus*) elde edilen protein hidrolizatlarından saflaştırılan beş farklı peptidin α -glukozidaz enzimi üzerinde test edilmiş, en yüksek inhibisyon LGGGN peptidine ait olup, bu peptidin IC₅₀ değeri 42,93 μ g/mL olarak ölçülmüştür (Ramadhan vd., 2017).

Un kurdu (*Tenebrio molitor*) proteinlerinden elde edilen peptitlerin α -glukozidaz enzimi üzerindeki etkisi incelenmiş, en güçlü etki, 500 daltonun altındaki en küçük peptit grubunda görülmüştür. Bu grubun IC₅₀ değeri 2,58 mg/mL olarak bulunmuştur (Rivero-Pino vd., 2021).

Grylloides sigillatus, *Tenebrio molitor* ve *Schistocerca gregaria* olmak üzere üç farklı yenilebilir böcek türü üzerine yapılan çalışmada, elde edilen sindirilmiş proteinlerden izole edilen peptitlerin α -glukozidaz enzimini inhibe etme potansiyeli değerlendirilmiştir. En güçlü inhibitör etki, *Schistocerca gregaria*'nın fırınlanmış örneğinden elde edilen FDPFPK peptidinde gözlemlenmiş ve bu peptit, 5,95 μ g/mL IC₅₀ değeri ile enzim aktivitesini en yüksek düzeyde baskılamıştır (Zielińska vd., 2020).

Yumurta sarısı proteinlerinin enzimatik hidroliziyle elde edilen peptitlerin biyolojik aktiviteleri konusunda yapılan bir çalışmada özellikle α -glukozidaz enzimini inhibe etme potansiyelleri araştırılmış ve çalışma sonucunda izole edilen peptitler arasında VTGRFAGHPAAQ dizisine sahip peptit, en yüksek inhibisyon aktivitesini göstermiştir. Bu peptidin α -glukozidaz üzerindeki IC₅₀ değeri 365,4 μ g/mL olarak belirlenmiştir (Zambrowicz vd., 2015)

Bufo bufo gargarizans türünün zehrinden izole edilen 21 farklı bufadienolid bileşiğinin enzim inhibisyon aktiviteleri üzerine yapılan bir çalışmada α -glukozidaz enzimi üzerine yapılan in vitro testler sonucunda, özellikle resibufagenin (bileşik 4) ve telocinobufagin (bileşik 8) dikkat çekici düzeyde inhibitör etki göstermiştir. Bu iki bileşik, sırasıyla 0,25 μ M ve 0,26 μ M IC₅₀ değerleriyle, pozitif kontrol olarak kullanılan akarbozun (IC₅₀: 0,42 μ M) inhibisyon etkisinden daha güçlü sonuçlar vermiştir (Xiao vd., 2018).

Bu çalışma kapsamında *D. obscura*'nın vücut ekstraktlarından elde edilen α -glukozidaz inhibisyonu düzeylerinin, bazı hayvansal peptitlere kıyasla daha düşük

konsantrasyonlarda etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, elde edilen inhibitör etkilerin moleküler karakterizasyonla desteklenmesi, bileşenlerin saflaştırılması ve yapısal açıdan tanımlanması, bu potansiyelin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. *D. obscura* gibi alternatif hayvansal kaynakların antidiyabetik ajan geliştirilmesinde kullanılabilirliği gelecekteki çalışmalar için umut vaat etmektedir.

4.3 Yağ Asidi Analizleri

Bu çalışmada *D. obscura* türü erkek ve dişi bireylerin vücut yağ dokularından izole edilen yağ asidi profilleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Özellikle SFA, MUFA ve PUFA dağılımlarındaki cinsiyete bağlı farklılıklar değerlendirilmiştir. Bulgular, bu türün enerji metabolizması ve ekolojik adaptasyonlarına ışık tutabilecek niteliktedir.

4.3.1 Doymuş yağ asitleri dağılımı

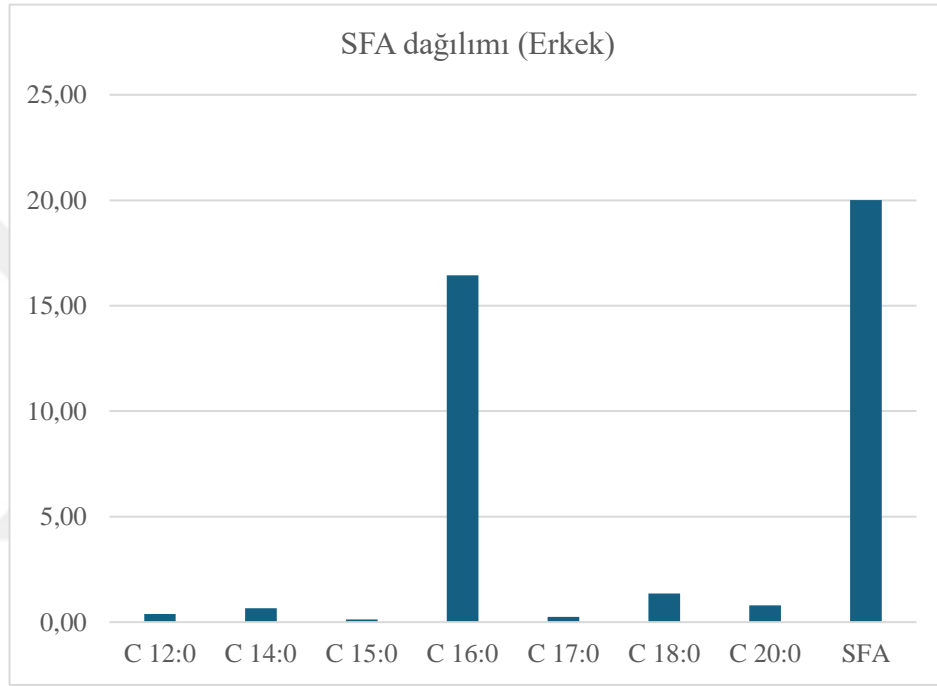
Bu çalışmada *D. obscura*'nın erkek bireylerinden elde edilen metanolik ekstraktlarda toplam SFA oranı $20,02 \pm 0,23$ olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.7). Yağ asidi kompozisyonunda en baskın bileşen palmitik asit (C16:0) olup oranı $16,44 \pm 0,12$ düzeyindedir. Bunu sırasıyla stearik asit (C18:0, $1,36 \pm 0,11$), arakidik asit (C20:0, $0,80 \pm 0,16$) ve miristik asit (C14:0, $0,66 \pm 0,03$) takip etmektedir.

Santativongchai vd. (2020) tarafından *Crocodylus siamensis* (Tayland timsahı) türü üzerinde yapılan çalışmada, farklı ekstraksiyon yöntemlerine göre palmitik asit oranları $19,48$ ile $20,71$ arasında değişmiş ve toplam ortalama $20,11 \pm 0,53$ olarak bildirilmiştir. Bu bulgu, *D. obscura*'daki $16,44$ 'lük palmitik asit oranının, *C. siamensis*'e göre yaklaşık $3,7$ daha düşük olduğunu göstermektedir.

Öte yandan, *D. obscura*'da tespit edilen stearik asit oranı ($1,36$), *C. siamensis*'teki ortalama $4-5$ civarındaki C18:0 oranına göre önemli ölçüde daha düşüktür. Bu durum, türler arasında palmitik/stearik oranı bakımından ciddi bir metabolik fark olduğunu ortaya koymaktadır. *D. obscura*'da bu oran yaklaşık 12:1 iken, *C. siamensis* için bu oran 4-5:1 düzeyindedir. Bu fark, *D. obscura*'nın enerji depolama konusunda palmitik asite daha fazla bağımlı olduğunu düşündürülebilir (Çizelge 4.7 ve Şekil 4.7) (Santativongchai vd., 2020).

Çizelge 4.7. *D. obscura*'nın erkek bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Yağ asitleri	Ortalama
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	C 12:0	0,39±0,03
			C 14:0	0,66±0,03
			C 15:0	0,13±0,01
			C 16:0	16,44±0,12
			C 17:0	0,25±0,05
			C 18:0	1,36±0,11
			C 20:0	0,8±0,16
			SFA	20,02±0,23

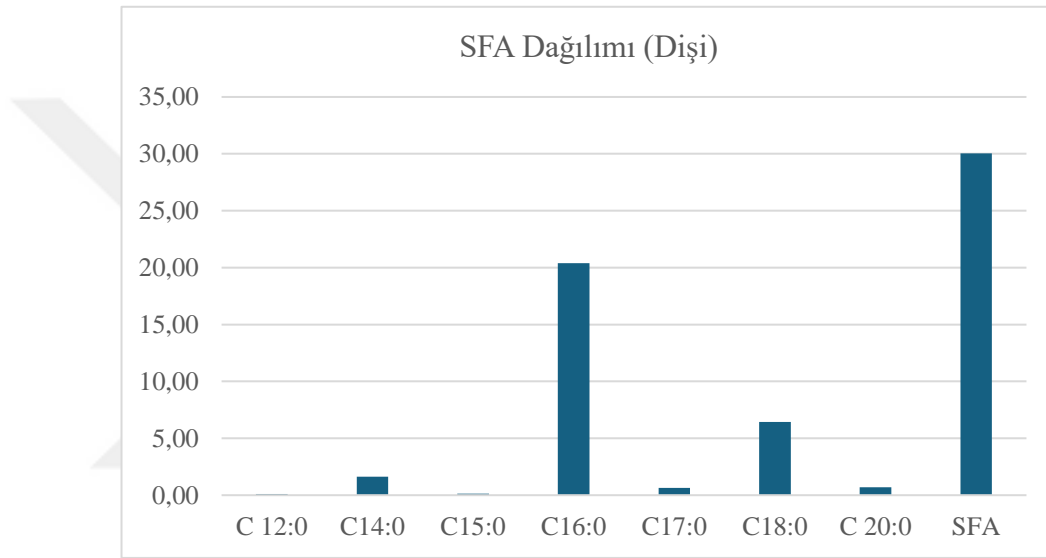


Şekil 4.7. *D. obscura*'nın erkek bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.

Bu yağ asidi kompozisyonu, *D. obscura*'nın habitatına, metabolik hızına ve taksonomik özelliklerine bağlı olarak evrimleşmiş olabilir. Ayrıca, çalışmamızda dişi bireylerde saptanan %30 düzeyindeki toplam SFA oranı, cinsiyetler arası lipid metabolizması farklarının da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu farkların, özellikle dişilerin enerji rezervlerini üreme gibi biyolojik süreçler için daha fazla kullanma gerekliliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Çizelge 4.8, Şekil 4.8).

Çizelge 4.8. *D. obscura*'nın dişi bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Yağ asitleri	Ortalama
<i>D. obscura</i>	Metanol	Dişi	C 12:0	0,11±0,03
			C 14:0	1,63±0,02
			C 15:0	0,13±0,01
			C 16:0	20,39±0,08
			C 17:0	0,65±0,03
			C 18:0	6,45±0,02
			C 20:0	0,7±0,16
			SFA	30,05±0,01



Şekil 4.8. *D. obscura*'nın dişi bireylerinin vücut yağının SFA dağılımı.

4.3.2 Tekli doymamış yağ asidi dağılımı

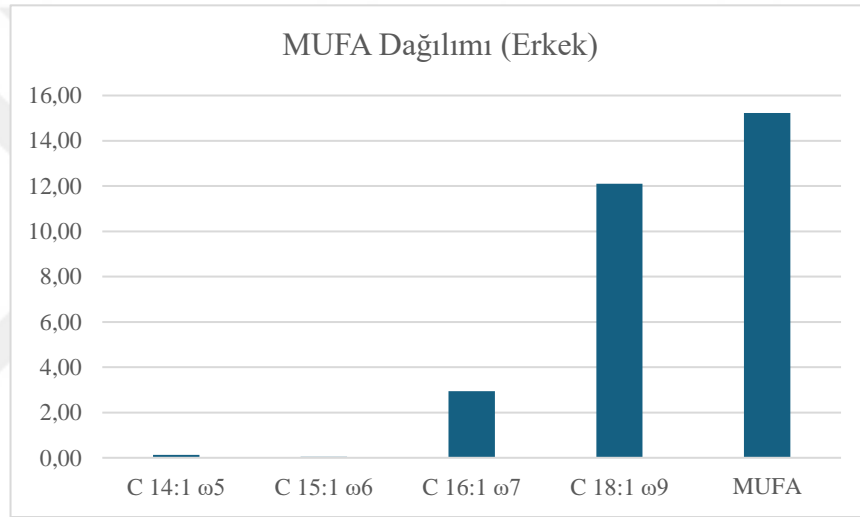
D. obscura bireylerinden elde edilen metanolik vücut ekstraktları incelendiğinde, MUFA açısından belirgin cinsiyet farkları tespit edilmiştir. Erkek bireylerde toplam MUFA oranı $15,23 \pm 0,01$ düzeyinde saptanırken, dişi bireylerde bu oran $53,14 \pm 0,03$ olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.9-4.10). Bu farklılık, cinsiyete özgü lipid metabolizması, yağ asidi sentezi ve enerji depolama mekanizmalarının önemli ölçüde farklılaştığını düşündürmektedir.

Her iki cinsiyette de en baskın MUFA, oleik asit (C18:1 ω 9) olup, erkek bireylerde $12,11 \pm 0,34$, dişi bireylerde ise $45,50 \pm 0,10$ oranında saptanmıştır. Bu fark yaklaşık 3,8 kat olup, dişilerdeki oleik asit ağırlıklı yağ profili, özellikle enerji yoğunluğu yüksek lipid bileşiklerinin birikimine işaret etmektedir. Diğer önemli

MUFA bileşenleri olan palmitoleik asit (C16:1 ω7) ve pentadekanoik asit (C15:1 ω6), erkeklerde sırasıyla %2,94 ve %0,05 düzeyinde, dişilerde ise %7,27 ve %0,27 oranlarında bulunmuştur (Çizelge 4.9 ve Şekil 4.9).

Çizelge 4.9. *D. obscura*'nın erkek bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Yağ asitleri	Ortalama
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	C 14:1 ω5	0,13±0,04
			C 15:1 ω6	0,05±0,02
			C 16:1 ω7	2,94±0,37
			C 18:1 ω9	12,11±0,34
			MUFA	15,23±0,01



Şekil 4.9. *D. obscura*'nın erkek bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.

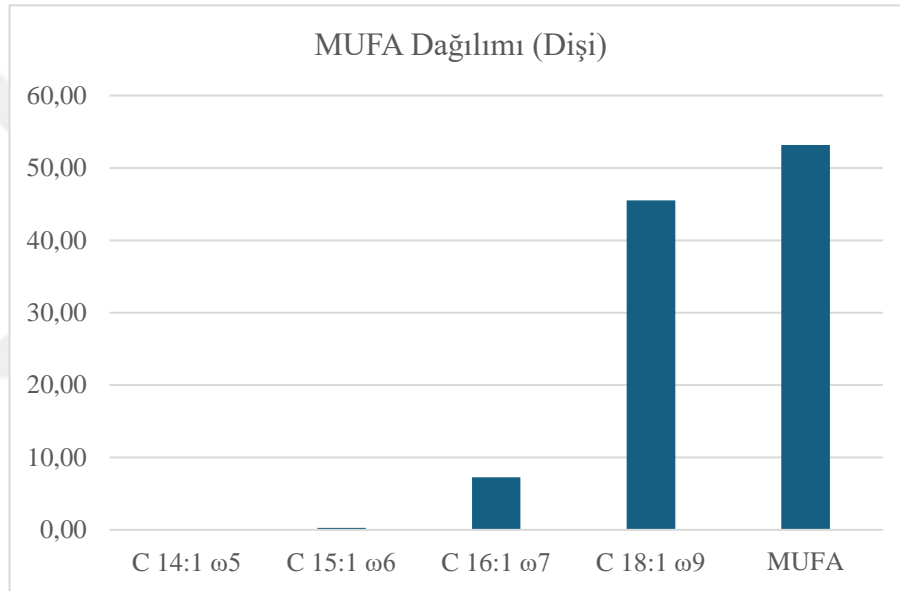
Bu bulgular, Santativongchai vd. (2020) *Crocodylus siamensis* üzerine yapılan çalışması ile karşılaştırıldığında dikkat çekicidir. Söz konusu çalışmada, farklı ekstraksiyon yöntemlerine göre *C. siamensis* yağında oleik asit (C18:1 ω9) oranı %39,68 ± 0,49 ile %41,65 ± 1,07 arasında değişmiş ve ortalama %40,22 ± 0,78 olarak bildirilmiştir *D. obscura*'nın dişi bireylerinde tespit edilen %45,50'lik oleik asit oranı, *C. siamensis* verilerinin üzerindedir ve türler arasında oleik asit metabolizmasına dair genetik veya fizyolojik farklılıklara işaret edebilir (Santativongchai vd., 2020).

Dişi bireylerde gözlenen yüksek MUFA oranı, enerji verimliliği yüksek bileşiklerin (özellikle C18:1 ω9) depolanmasına dayalı metabolik adaptasyonları destekleyebilir. Bu durum, üreme dönemi veya enerji talebinin arttığı dönemlerde metabolik

rezervlerin mobilizasyonu açısından avantaj sağlayabilir. Erkek bireylerdeki daha düşük MUFA düzeyleri ise farklı bir enerji kullanım yöntemini veya lipid biyosentez yollarındaki cinsiyete özgü regülasyonları yansıtabilir (Çizelge 4.10 ve Şekil 4.10).

Çizelge 4.10. *D. obscura*'nın dişi bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Yağ asitleri	Ortalama
<i>D. obscura</i>	Metanol	Dişi	C 14:1 ω5	0,10±0,01
			C 15:1 ω6	0,27±0,01
			C 16:1 ω7	7,27±0,10
			C 18:1 ω9	45,50±0,10
			MUFA	53,14±0,03



Şekil 4.10. *D. obscura*'nın dişi bireylerinin vücut yağının MUFA dağılımı.

4.3.3 Çoklu doymamış yağ asitleri dağılımı

D. obscura bireylerinin vücut yağlarında PUFA dağılımı incelendiğinde, erkek ve dişi bireyler arasında dikkat çekici düzeyde farklılıklar saptanmıştır. Erkek bireylerde toplam PUFA oranı %64,76 ± 0,24 gibi oldukça yüksek bir düzeyde belirlenirken, dişi bireylerde bu oran yalnızca %16,82 ± 0,01 düzeyindedir (Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12).

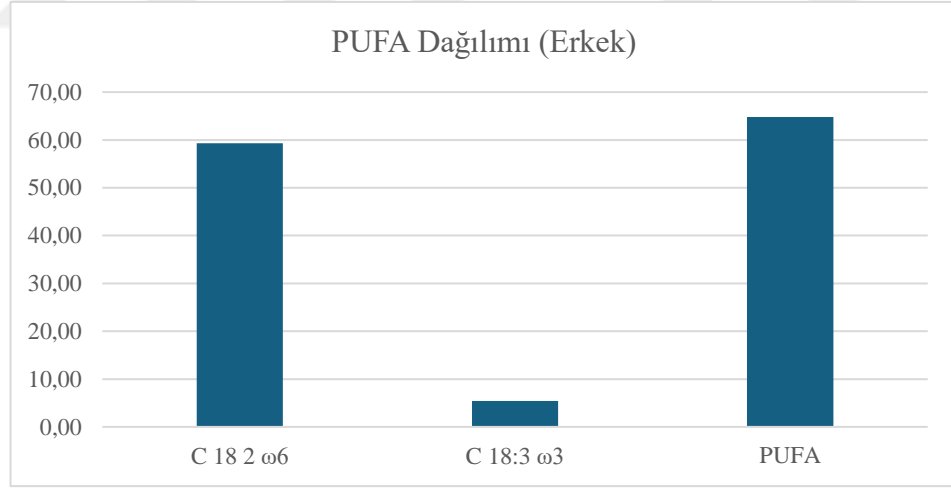
PUFA bileşenleri içerisinde her iki cinsiyette de baskın yağ asidi linoleik asit (C18:2 ω6) olup, erkek bireylerde %59,32 ± 0,22 dişilerde ise %12,02 ± 0,06 oranında

saptanmıştır. İkinci en baskın PUFA olan alfa-linolenik asit (C18:3 ω3) oranları ise erkeklerde $5,45 \pm 0,02$, dişilerde $4,80 \pm 0,05$ ile sınırlı düzeydedir. Bu veriler, erkek bireylerin PUFA bileşiminde linoleik asit ağırlıklı bir profile sahip olduğunu ve doymamışlık derecesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, Santativongchai vd. (2020) tarafından *Crocodylus siamensis* üzerinde yapılan yağ asidi kompozisyon analizleri ile karşılaştırıldığında türler arası anlamlı farklılıkları ortaya koymaktadır. *C. siamensis* örneklerinde PUFA oranı $19,74 \pm 0,47$ ile $22,06 \pm 0,70$ arasında değişmiştir. *D. obscura*'nın erkek bireylerinde tespit edilen $64,76$ PUFA oranı, hem *C. siamensis* verilerinden yaklaşık üç kat daha yüksek PUFA düzeyine örnek teşkil etmektedir (Çizelge 4.11 ve Şekil 4.11).

Çizelge 4.11. *D. obscura*'nın erkek bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Yağ asitleri	Ortalama
<i>D. obscura</i>	Metanol	Erkek	C 18 2 ω6	59,32±0,22
			C 18:3 ω3	5,45±0,02
			PUFA	64,76±0,24

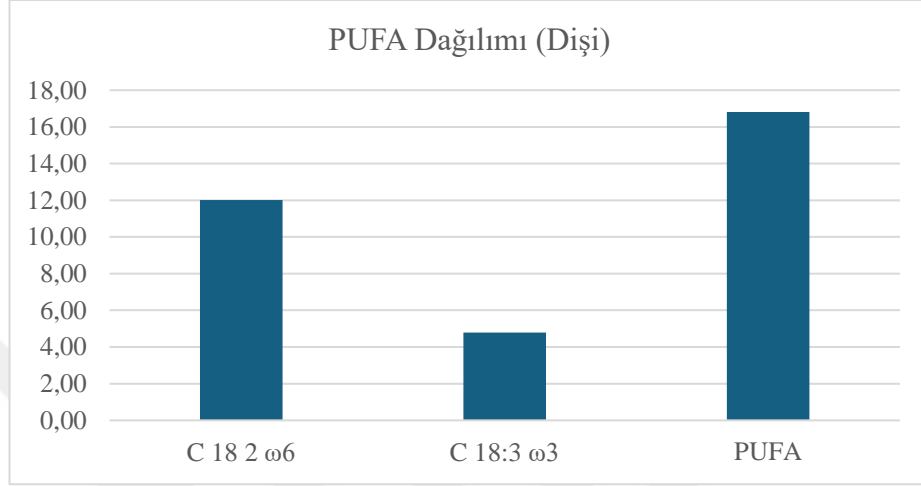


Şekil 4.11. *D. obscura*'nın erkek bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.

Dişi bireylerde gözlemlenen düşük PUFA düzeyi ise, lipid sentezi ve depo bileşenlerinin farklılaşmasına dayalı cinsiyete özgü metabolik stratejilerin bir yansıması olabilir. Özellikle MUFA düzeylerinin dişilerde baskın, PUFA düzeylerinin ise düşük olması, enerji depolama mekanizmalarının cinsiyet bazlı farklı yollarla optimize edildiğini göstermektedir (Çizelge 4.12 ve Şekil 4.12).

Çizelge 4.12. *D. obscura*'nın dişi bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.

Örneğin adı	Çözücü ekstrakt	Cinsiyet	Yağ asitleri	Ortalama
<i>D. obscura</i>	Metanol	Dişi	C 18 2 ω6	12,02±0,06
			C 18:3 ω3	4,80±0,05
			PUFA	16,82±0,01



Şekil 4.12. *D. obscura*'nın dişi bireylerinin vücut yağının PUFA dağılımı.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada *D. obscura* türüne ait erkek ve dişi bireylerden elde edilen vücut ve deri örneklerinden izole edilen yağ ekstraktlarının antioksidan kapasiteleri ile birlikte AChE, BChE, tirozinaz, α -amilaz ve α -glukozidaz gibi biyolojik açıdan önemli enzimler üzerindeki inhibitör etkileri belirlenmiş olup ayrıca ekstraktların SFA, MUFA ve PUFA yağ asidi profilleri detaylı olarak analiz edilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre, en yüksek antioksidan aktivite, %94,22 ile dişi bireylerin vücut ekstraktında belirlenmiş, onu %90,63 ile erkek bireylerin vücut ekstraktı takip etmiştir. Deri ekstraktları ise nispeten daha düşük antioksidan kapasite göstermiştir. Bu durum, vücut dokularının antioksidan bileşikler açısından daha zengin olduğunu ortaya koymaktadır.

AChE ve BChE inhibisyon analizlerinde, erkek bireylerin deri ve vücut ekstraktlarının anlamlı düzeyde inhibitör etki gösterdiği, dişi bireylerde ise AChE aktivitesinin ölçülemediği ancak BChE inhibisyonunun daha düşük düzeyde olsa da var olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, inhibitör etkilerin cinsiyet farklılıkları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tirozinaz inhibisyonunda en yüksek aktivite, erkek bireylerin deri ekstraktında gözlemlenmiş olup (%99,89) bu özelliğiyle *D. obscura* türünün, melanin sentezine karşı potansiyel doğal inhibitör kaynaklarından biri olabileceğini göstermektedir.

α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon analizlerinde, en etkili aktivite sırasıyla dişi bireylerin vücut ekstraktı (%3,34 mmol ACAE/g) ve erkek bireylerin vücut ekstraktı (%2,56 mmol ACAE/g) ile elde edilmiştir. Bu veriler, çalışmanın antidiyabetik potansiyel açısından da önemli bulgular sunduğunu göstermektedir.

Yağ asidi profil analizleri sonucunda, erkek bireylerde PUFA (%65) baskınken, dişi bireylerde MUFA (%55) oranı öne çıkmıştır. Her iki cinsiyette de palmitik asit (C16:0) en baskın doymuş yağ asidi olarak belirlenmiş, MUFA ise oleik asit (C18:1 ω 9) önemli bir bileşen olmuştur. PUFA bileşenleri arasında ise erkek bireylerde linoleik asit (C18:2 ω 6) oranı oldukça yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, *D. obscura*'nın türüne ait biyolojik örnekler hem enzim inhibisyonu hem de antioksidan kapasite açısından dikkat çekici biyolojik aktivite göstermektedir. Ayrıca yağ asidi profillerinin cinsiyet bazlı farklılıklar göstermesi, bu türün fizyolojik ve metabolik adaptasyon kapasitesine dair önemli ipuçları sunmaktadır. Elde edilen bulgular, bu türden elde edilen ekstraktların potansiyel farmakolojik uygulamalar için değerlendirilmesini mümkün kılmakta ve yeni biyoaktif madde kaynakları araştırmalarına katkı sağlamaktadır.



KAYNAKLAR

- Abd El-Wahed, A. A., Farag, M. A., Eraqi, W. A., Mersal, G. A., Zhao, C., Khalifa, S. A. ve El-Seedi, H. R., 2021. Unravelling the beehive air volatiles profile as analysed via solid-phase microextraction (SPME) and chemometrics, *Journal of King Saud University-Science*, 33, 5, 101449.
- Abdualkader, A., Ghawi, A., Alaama, M., Awang, M. ve Merzouk, A., 2013. Leech therapeutic applications, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75, 2, 127.
- Abel, E. D., Gloyn, A. L., Evans-Molina, C., Joseph, J. J., Misra, S., Pajvani, U. B., Simcox, J., Susztak, K. ve Drucker, D. J., 2024. Diabetes mellitus—Progress and Opportunities in the Evolving Epidemic, *Cell*, 187, 15, 3789-3820.
- Acosta, J. C., Gómez Alés, C. R., Blanco, G. M., Escudero, P. C. ve Avila, L. J., 2020. *General Ecology of Patagonian Lizards*.
- Afsar, M., Sahin, M. K., Afsar, B., Çiçek, K. ve Tok, C. V., 2018. Data on nocturnal activity of *Darevskia rudis* (Bedriaga, 1886)(Sauria: Lacertidae) in central black sea region, Turkey, *Ecologica Montenegrina*, 19, 125-129.
- Agarwal, P., Gupta, R. ve Agarwal, N., 2016. A review on enzymatic treatment of phenols in wastewater, *Journal of Biotechnology & Biomaterials*, 6, 4, 4.
- Agosta, W. C., 1996. *Bombardier beetles and fever trees: a close-up look at chemical warfare and signals in animals and plants*, Helix Books (USA).
- Ahmad, S., Ali, K., Ahmad, K., Ruby, T., Majeed, H., Saeed, M. Q., Awan, M. F., Ahmad, I., Farooq, M. ve Shahzad, M. I., 2024. Chemical composition and antimicrobial study of *Crossobamon orientalis* body oil, *Heliyon*, 10, 6, 1-12.
- Ahmad, S., Ali, M. D., Khardali, A., Ali, M. S., Khan, G., Alam, N., Thaibah, H., Khatun, A., Anwer, T. ve Alam, M. S., 2024. Incredible Use of Omega-3 Fatty Acids: A Review on Current Use and Future Prospective, *Journal of Young Pharmacists*, 16, 2, 177.
- Ahmad, S., Ruby, T., Shahzad, M. I., Rivera, G., Carriola, D. V. N. ve Khan, A. A., 2022. Antimicrobial, antioxidant, antiviral activity, and gas chromatographic analysis of *Varanus griseus* oil extracts, *Archives of Microbiology*, 204, 8, 531, 1-12.
- Akçiçek, E. ve Yücel, B., 2015. *Arı Ürünleri ve Sağlık: Apiterapi*, Ü Yayınları.
- Akman, B., Yıldız, M. Z., İğci, N., Tel, A. Z., Adızel, Ö. ve Bulum, E., 2016. Van Kertenkelesi (*Darevskia sapphirina*)'nin bazı ekolojik özellikleri, *Adyutayam Dergisi*, 4, 1, 20-32.

- Aktumsek, A., Zengin, G., Guler, G. O., Cakmak, Y. S. ve Duran, A., 2013. Antioxidant potentials and anticholinesterase activities of methanolic and aqueous extracts of three endemic *Centaurea L.* species, *Food and Chemical Toxicology*, 55, 290-296.
- Al-Faki, W. A. ve Alnoumesi, A. A., 2024. *Portulaca oleracea L.* (Purslane): protective properties against metabolic syndrome (A review), *Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 8, 1, 37-53.
- Alkhalifa, A. E., Alkhalifa, O., Durdanovic, I., Ibrahim, D. R. ve Maragkou, S., 2025. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in alzheimer's disease: insights into pathophysiology and treatment, *Journal of Dementia and Alzheimer's Disease*, 2, 2, 17, 1-29.
- Alves, R. R. N., Vieira, K. S., Santana, G. G., Vieira, W. L. S., Almeida, W. O., Souto, W. M. S., Montenegro, P. F. G. P. ve Pezzuti, J. C. B., 2012. A review on human attitudes towards reptiles in Brazil, *Environmental Monitoring and Assessment*, 184, 6877-6901.
- Alves, R. R. ve Alves, H. N., 2011. The faunal drugstore: Animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 7, 1-43.
- Alves, R. R. ve Rosa, I. L., 2005. Why study the use of animal products in traditional medicines?, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 1, 1-5.
- Ameade, E. P. K., Aidoo, A. M. Y., Amankwah, F. K. D. ve Adom, E., 2025. Antimicrobial and antioxidant activity of ethanolic extracts of charred and uncharred skins of four-toed hedgehog, *atelerix albiventris* (erinaceidae) used in traditional management of boils in Ghana, *Biorxiv*, 2025.2004. 2002.646865.
- Ananjeva, N. B., 2006. *The reptiles of Northern Eurasia: taxonomic diversity, distribution, conservation status*, Pensoft Publishers, Sofia, Bulgaria.
- Aramadhaka, L. R., Prorock, A., Dragulev, B., Bao, Y. ve Fox, J. W., 2013. Connectivity maps for biosimilar drug discovery in venoms: the case of Gila monster venom and the anti-diabetes drug Byetta®, *Toxicon*, 69, 160-167.
- Aramburu, A., Dolores-Maldonado, G., Curi-Quinto, K., Cueva, K., Alvarado-Gamarra, G., Alcalá-Marcos, K., Celis, C. R. ve Lanata, C. F., 2024. Effect of reducing saturated fat intake on cardiovascular disease in adults: an umbrella review, *Frontiers in Public Health*, 12, 1396576, 1-12.
- Aran, K., 2023. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease - A step towards mitochondria-based therapeutic strategies, *Aging and Health Research*, 100169.

- Arribas, O., Candan, K., Kornilios, P., Ayaz, D., Kumlutaş, Y., Gül, S., Yılmaz, C., Caynak, E. Y. ve Ilgaz, Ç., 2022. Revising the taxonomy of *Darevskia valentini* (Boettger, 1892) and *Darevskia rudis* (Bedriaga, 1886)(Squamata, Lacertidae): a morpho-phylogenetic integrated study in a complex Anatolian scenario, *Zootaxa*, 5224, 1, 1-68.
- Arribas, O., Ilgaz, C., Kumlutaş, Y., Durmuş, S. H., Avcı, A. ve Üzüm, N., 2013. External morphology and osteology of *Darevskia rudis* (Bedriaga, 1886), with a taxonomic revision of the Pontic and Small-Caucasus populations (Squamata: Lacertidae), *Zootaxa*, 3626, 4, 401-428.
- Bakhle, Y. ve Flower, R., 2017. Sergio Henrique Ferreira (1934–2016), *British Journal of Pharmacology*, 174, 4, 341.
- Banerjee, Y., Bayoumi, R. ve Farook, S. M., 2010. Could deadly snake venom save lives?, *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 10, 1, 142.
- Baracchi, D., Francese, S. ve Turillazzi, S., 2011. Beyond the antipredatory defence: honey bee venom function as a component of social immunity, *Toxicon*, 58, 6-7, 550-557.
- Baran, İ. ve Atatür, M., 1998. Türkiye Herpetofaunası (Kurbağa ve Sürüngenler), Çevre Bakanlığı, Ankara, 1-214.
- Baran, İ., Avcı, A., Kumlutaş, Y., Olgun, K. ve Ilgaz, Ç., 2021. Türkiye amfibi ve sürüngenleri, Palme Yayınevi.
- Baskova, I. ve Zavalova, L., 2001. Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*, *Biochemistry (Moscow)*, 66, 703-714.
- Basnet, S., Ghimire, M. P., Lamichhane, T. R., Adhikari, R. ve Adhikari, A., 2023. Identification of potential human pancreatic α -amylase inhibitors from natural products by molecular docking, MM/GBSA calculations, MD simulations, and ADMET analysis, *Plos One*, 18, 3, e0275765.
- Bayram, G., 2015. Herpetoloji, Ege Üniversitesi Yayınları.
- Beckman, J. A., Creager, M. A. ve Libby, P., 2002. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management, *Jama*, 287, 19, 2570-2581.
- Benton, M., 2005. Reptilia (Reptiles), *Encyclopedia of life sciences*, In: John Wiley & Sons.
- Berg, J., Tymoczko, J., Gatto Jr, G. ve Stryer, L., 2015. Chapter 7: Hemoglobin: Portrait of a protein in action, *Biochemistry*, 8th edition, New York: WH Freeman and Co, 191-214.

- Bexfield, A., Nigam, Y., Thomas, S. ve Ratcliffe, N. A., 2004. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Microbes and Infection*, 6, 14, 1297-1304.
- Birks, J. S., Dementia, C. ve Group, C. I., 1996. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 3, 1-69.
- Birlik, S., Yildirimhan, H. S., Ilgaz, C. ve Kumlutaş, Y., 2018. Helminth fauna of spiny tailed lizard, *Darevskia rudis* (Bedriaga, 1886)(Sauria: Lacertidae) from Turkey, *Helminthologia*, 55, 1, 45-51.
- Böhme, W. ve Budak, A., 1977. Über die rudis-Gruppe des *Lacerta saxicola*-Komplexes in der Türkei, II, *Salamandra*, 13, 3-4, 141-149.
- Borges, F., 2018. Restoring mitochondria (dys) function and acetylcholine levels as a prospective therapeutic strategy for Alzheimer's disease.
- Boudebia, O., Medila, I. ve Toumi, I., 2023. Physical-chemical analysis of dried *Chamaeleo chamaeleon* powder and evaluation of its aqueous extract antioxidation and antiangiogenesis activity, *Pak, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36, 2, 507-514.
- Brändén, C. I. ve Tooze, J., 1999. *Introduction to Protein Structure*, Garland Pub.
- Budak, A. ve Böhme, W., 1978. Über die rudis-Gruppe des *Lacerta saxicola*-Komplexes in der Türkei, I, *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien*, 81, 273-281.
- Budak, A., Göçmen, B., Mermer, A. ve Kaya, U., 2010. *Omurgalılar Sistematiği* (5. Baskı ed.), Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları.
- Bui, P. T., Pham, K. T. ve Vo, T. D., 2023. Earthworm (*Perionyx excavatus*) protein hydrolysate: hypoglycemic activity and its stability for the hydrolysate and its peptide fractions, *Processes*, 11, 8, 2490.
- Bülbül, U. ve Sarıkurt, S., 2022. First Observation of Tail Bifurcation in the Clark's Lizard, *Darevskia clarkorum* (Darevsky & Vedmederja, 1977) and the Spiny-Tailed Lizard, *Darevskia rudis* (Bedriaga, 1886)(Squamata: Lacertidae), *Commagene Journal of Biology*, 6, 1, 119-121.
- Cai, Y.-S., Xie, H.-X., Zhang, J.-H., Li, Y., Zhang, J., Wang, K.-M. ve Jiang, C.-S., 2023. An updated overview of synthetic α -glucosidase inhibitors: chemistry and bioactivities, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 23, 26, 2488-2526.
- Castillo, L. ve Ladio, A. H., 2019. Zooterapy and rural livestock farmers in semiarid Patagonia: the transfer of animal aptitudes for health, *Ethnobiology and Conservation*, 8, 1-24.

- Chivian, E., 1997. Global environmental degradation and biodiversity loss: implications for human health, *Biodiversity and Human Health*, 1, 7-38.
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M. ve Vasic, V. M., 2013. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology, *Current Neuropharmacology*, 11, 3, 315-335.
- Copeland, R. A., 2013. Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists, John Wiley & Sons.
- Costa-Neto, E. M., 2004. Implications and applications of folk zootherapy in the state of Bahia, Northeastern Brazil, *Sustainable Development*, 12, 3, 161-174.
- Costa-Neto, E. M., 2005. Animal-based medicines: biological prospection and the sustainable use of zootherapeutic resources, *An Acad Bras Cienc*, 77, 1, 33-43.
- Cushnie, T. T. ve Lamb, A. J., 2005. Antimicrobial activity of flavonoids, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26, 5, 343-356.
- Daimari, E. ve Dutta, U., 2023. Ethnotherapeutic uses of aquatic animals in the north eastern region of India: a preliminary observation, *Current Traditional Medicine*, 9, 4, 153-166.
- Darevsky, I. S. ve Eiselt, J., 1980. Neue Felseneidechsen aus dem Kaukasus und aus der Türkei, *Amphibia-Reptilia*, 1, 29-40.
- Darvesh, S., Hopkins, D. A. ve Geula, C., 2003. Neurobiology of butyrylcholinesterase, *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 2, 131-138.
- Das, P., Dutta, A., Panchali, T., Khatun, A., Kar, R., Das, T., Phoujdar, M., Chakrabarti, S., Ghosh, K. ve Pradhan, S., 2024. Advances in therapeutic applications of fish oil: A review. *Measurement: Food*, 13, 100142.
- Demirsoy, A., 1996. Türkiye Omurgalilari, Sürüngenler, Meteksen, Ankara.
- Dirir, A. M., Daou, M., Yousef, A. F. ve Yousef, L. F., 2022. A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes, *Phytochemistry Reviews*, 21, 4, 1049-1079.
- Doronin, I. V., 2017. Review of type specimens of the rock lizards of Darevskia (rudis) complex, *Proceedings of the Zoological Institute RAS*, 321, 3, 339-361.
- Easton-Calabria, A., Demary, K. C. ve Oner, N. J., 2019. Beyond pollination: honey bees (*Apis mellifera*) as zootherapy keystone species, *Frontiers in Ecology and Evolution*, 6, 161, 1-16.
- Eddleston, M., Buckley, N. A., Eyer, P. ve Dawson, A. H., 2008. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning, *The Lancet*, 371, 9612, 597-607.

- Eiselt, J. ve Darevsky, I. S., 1991. *Lacerta rudis chechenica* ssp. n. aus dem Kaukasus, *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien*, 92, 15–29.
- Erler, S. ve Moritz, R. F., 2016. Pharmacophagy and pharmacophory: mechanisms of self-medication and disease prevention in the honeybee colony (*Apis mellifera*), *Apidologie*, 47, 389-411.
- Fan, Y.-F., Zhu, S.-X., Hou, F.-B., Zhao, D.-F., Pan, Q.-S., Xiang, Y.-W., Qian, X.-K., Ge, G.-B. ve Wang, P., 2021. Spectrophotometric assays for sensing tyrosinase activity and their applications, *Biosensors*, 11, 8, 290.
- Ferrari, R., Guardigli, G. ve Bozkurt, B., 2023. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In *Oxford Textbook of Medicine* (pp. Chapter 40). Oxford University Press.
- Flexner, C., 1998. HIV-protease inhibitors, *New England Journal of Medicine*, 338, 18, 1281-1293.
- Friant, S., Bonwitt, J., Ayambem, W. A., Ifebueme, N. M., Alobi, A. O., Otukpa, O. M., Bennett, A. J., Shea, C., Rothman, J. M. ve Goldberg, T. L., 2022. Zootherapy as a potential pathway for zoonotic spillover: a mixed-methods study of the use of animal products in medicinal and cultural practices in Nigeria, *One Health Outlook*, 4, 1, 5, 1-21.
- Furman, B. L., 2012. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent, *Toxicon*, 59, 4, 464-471.
- Gajera, D., Trivedi, V., Thaker, P., Rathod, M. ve Dharamsi, A., 2023. Detailed review on gestational diabetes mellitus with emphasis on pathophysiology, epidemiology, related risk factors, and its subsequent conversion to type 2 diabetes mellitus, *Hormone and Metabolic Research*, 55, 05, 295-303.
- Garrett, R. ve Grisham, C., 2010. *Biochemistry*; Brooks/Cole: Boston, MA, USA, Google Scholar.
- Goodyear, J., 2022. Brumation of the clouded monitor lizard (*Varanus nebulosus*) in north-eastern Thailand, *The Herpetological Bulletin*, 159, 12-17.
- Grassberger, M. ve Hoch, W., 2006. Ichthyotherapy as alternative treatment for patients with psoriasis: a pilot study, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 3, 4, 483-488.
- Grassberger, M., Sherman, R. A., Gileva, O. S., Kim, C. M. ve Mumcuoglu, K. Y., 2013. *Biotherapy—history, principles and practice*, Springer Dordrecht Heidelberg New York London, 37, 38-39.
- Greig, N. H., Utsuki, T., Yu, Q.-S., Zhu, X., Holloway, H. W., Perry, T., Lee, B., Ingram, D. K. ve Lahiri, D. K., 2001. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase, *Current Medical Research and Opinion*, 17, 3, 159-165.

- Gul, S., Ozdemir, N., Kumlutas, Y. ve Ilgaz, C., 2014. Age structure and body size in three populations of *Darevskia rudis* (Bedriaga, 1886) from different altitudes, *Herpetozoa*, 26, 151-158.
- Guo, H., Kouzuma, Y. ve Yonekura, M., 2009. Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein, *Food Chemistry*, 113, 1, 238-245.
- Hasaballah, A. I., Shehata, A. Z. ve Shehab, A. M., 2019. Antioxidant and anticancer activities of some maggots methanol extracts, *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. A, Entomology*, 12, 1, 111-119.
- Hushcha, Y., Blo, I., Oton-Gonzalez, L., Mauro, G. D., Martini, F., Tognon, M. ve Mattei, M. D., 2021. microRNAs in the Regulation of Melanogenesis, *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 11, 6104.
- Hussain, T., 2023. Antioxidant strategies to improve female reproduction. In *Recent Developments in Antioxidants from Natural Sources*, IntechOpen.
- Isidorov, V. A., Bakier, S. ve Stocki, M., 2016. GC-MS investigation of the chemical composition of honeybee drone and queen larvae homogenate, *Journal of Apicultural Science*, 60, 1, 111-120.
- Istvan, E. S. ve Deisenhofer, J., 2001. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase, *Science*, 292, 5519, 1160-1164.
- Jarald, E., Edwin, S., Tiwari, V., Garg, R. ve Toppo, E., 2008. Antioxidant and antimicrobial activities of cow urine, *Global journal of pharmacology*, 2, 2, 20-22.
- Jugli, S., Chakravorty, J. ve Meyer-Rochow, V. B., 2020. Zootherapeutic uses of animals and their parts: an important element of the traditional knowledge of the Tangsa and Wancho of eastern Arunachal Pradesh, North-East India, *Environment, Development and Sustainability*, 22, 4699-4734.
- Kahar, A. ve Khoiroh, I., 2024. Effect of long chain fatty acids on biogas production and biochemical kinetics in anaerobic bioreactors: a review, *Konversi*.
- Kalinovskii, A. P., Sintsova, O. V., Gladkikh, I. N. ve Leychenko, E. V., 2023. Natural inhibitors of mammalian α -amylases as promising drugs for the treatment of metabolic diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 22, 16514.
- Kalsum, U., Hafizah, I., Aritrina, P. ve Sulastrianah, S., 2020. Uji Aktivitas Antioksidan Hidrolisat Protein Kerang Pasir (*Semele cordiformis*) dengan Metode DPPH, *Medula*, 7, 2, 97-106.
- Kato, E., Iwano, N., Yamada, A. ve Kawabata, J., 2011. Synthesis and α -amylase inhibitory activity of glucose–deoxynojirimycin conjugates, *Tetrahedron*, 67, 40, 7692-7702.

- Katzung, B. G., 2017. In Basic & Clinical Pharmacology, 14e. McGraw-Hill Education.
- Kigoshi, H., Kanematsu, K., Yokota, K. ve Uemura, D., 2000. Turbotoxins A and B, novel diiodotyramine derivatives from the Japanese gastropod *Turbo marmorata*, *Tetrahedron*, 56, 46, 9063-9070.
- Kim, S.-B., Chang, M.-H., Han, S.-H. ve Oh, H.-S., 2012. Antioxidative Activity and Anti-inflammatory Effects on the Murine Macrophages of Methanol Extracts of Amphibians, *Korean Journal of Environmental Biology*, 30, 3, 157-163.
- Koç, H., 2015. *Türkiye'deki D. rudis ve D. bithynica türlerinin mikrosatellit belirteçleri ile sistematığının incelenmesi* Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Koç, H., 2019. *Türkiye'deki D. rudis ve D. bithynica türlerinin sistematığının bazı mikrosatellit ve mtDNA bölgeleri sekansları üzerine bir araştırma*, Doktora tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Košak, U., Brus, B., Knez, D., Šink, R., Žakelj, S., Trontelj, J., Pišlar, A., Šlenc, J., Gobec, M. ve Živin, M., 2016. Development of an in-vivo active reversible butyrylcholinesterase inhibitor, *Scientific Reports*, 6, 1, 39495.
- Koshland Jr, D. E., 1958. Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 44, 2, 98-104.
- Kuhn-Nentwig, L., 2003. Antimicrobial and cytolytic peptides of venomous arthropods, *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60, 2651-2668.
- Kumari, S., Saini, R., Bhatnagar, A. ve Mishra, A., 2024. Exploring plant-based alpha-glucosidase inhibitors: promising contenders for combatting type-2 diabetes, *Archives of Physiology and Biochemistry*, 130, 6, 694-709.
- Kwathai, M., Taemaitree, L., Roytrakul, S., Daduang, S., Klaynongsruang, S. ve Jangpromma, N., 2025. Siamese crocodile serum hydrolysate peptides: Potent tyrosinase inhibitors and melanogenesis regulators for hyperpigmentation, *International Journal of Biological Macromolecules*, 303, 140582.
- Labadie, R., 1986. Problems and possibilities in the use of traditional drugs, *Journal of Ethnopharmacology*, 15, 3, 221-230.
- Lane, R. M., Kivipelto, M. ve Greig, N. H., 2004. Acetylcholinesterase and its inhibition in Alzheimer disease, *Clinical Neuropharmacology*, 27, 3, 141-149.
- Lane, R. P. ve Crosskey, R. W., 2012. *Medical insects and arachnids*. Springer Science & Business Media.
- Lavie, P., 1960. Les substances antibactériennes dans la colonie d'abeilles (*Apis mellifica* L.), *Les Annales de l'Abeille*, 3, 2, 103-183.

- Ledoux, M., Chardigny, J.-M., Darbois, M., Soustre, Y., Sébédio, J.-L. ve Laloux, L., 2005. Fatty acid composition of French butters, with special emphasis on conjugated linoleic acid (CLA) isomers, *Journal of Food Composition and Analysis*, 18, 5, 409-425.
- Lee, H. J., Lee, H.-S., Choi, J. W., Ra, K. S., Kim, J.-M. ve Suh, H. J., 2011. Novel tripeptides with α -glucosidase inhibitory activity isolated from silk cocoon hydrolysate, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 21, 11522-11525.
- Liu, J.-R., Yang, Y.-C., Shi, L.-S. ve Peng, C.-C., 2008. Antioxidant properties of royal jelly associated with larval age and time of harvest, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 23, 11447-11452.
- Lockridge, O., 2015. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses, *Pharmacology & Therapeutics*, 148, 34-46.
- Maddaleno, A. S., Camargo, J., Mitjans, M. ve Vinardell, M. P., 2021. Melanogenesis and melasma treatment, *Cosmetics*, 8, 3, 82, 1-11
- Mahawar, M. M. ve Jaroli, D., 2007. Traditional knowledge on zootherapeutic uses by the Saharia tribe of Rajasthan, India, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3, 1-6.
- Mamadalieva, N. Z., El-Esawi, M. A., Zengin, G., Bhat, M. A., Mubarak, M. S., Yili, A., Sharopov, F. ve Aisa, H. A., 2022. Ecdysteroids as Potent Enzyme Inhibitors and Verification of Their Activity Using In Vitro and In Silico Docking Studies, *Life*, 12, 6, 824.
- Manosroi, A., Boonpisuttinant, K., Winitchai, S., Manosroi, W. ve Manosroi, J., 2010. Free radical scavenging and tyrosinase inhibition activity of oils and sericin extracted from Thai native silkworms (*Bombyx mori*), *Pharmaceutical Biology*, 48, 8, 855-860.
- Mărgăoan, R., Mărghițaș, L. A., Dezmirean, D. S., Bobiș, O., Bonta, V., Cătană, C., Urcan, A., Mureșan, C. I. ve Margın, M. G., 2017. Comparative study on quality parameters of royal jelly, apilarnil and queen bee larvae triturate, *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science & Biotechnologies*, 74, 1, 51-58.
- Masson, P. ve Lockridge, O., 2010. Butyrylcholinesterase for protection from organophosphorus poisons: catalytic complexities and hysteretic behavior, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 494, 2, 107-120.
- Mesulam, M.-M., Guillozet, A., Shaw, P., Levey, A., Duysen, E. ve Lockridge, O., 2002. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine, *Neuroscience*, 110, 4, 627-639.

- Michaelis, L. ve Menten, M. L., 1913. Die kinetik der invertinwirkung, *Biochem. z.*, 49, 333-369, 352.
- Michalsen, A., Klotz, S., Ldtke, R., Moebus, S., Spahn, G. ve Dobos, G. J., 2003. Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, 139, 9, 724-730.
- Moura, S. M. A., de Morais, S. M., Carioca, J. O. B., Rodrigues, A. L. M., Alves, D. R., da Silva, F. F. M., e Silva, A. C. S., Amaral, S. M. B. ve Silva, Y. Y. V., 2021. Fatty acids profile and anticholinesterase activity of fish lipids from Brazilian Northeast, *Research, Society and Development*, 10, 10, e450101018968-e450101018968.
- Mumcuoglu, K. Y., Ingber, A., Gilead, L., Stessman, J., Friedmann, R., Schulman, H. ve Bichucher, H., 1999. Maggot therapy for the treatment of intractable wounds, *International journal of Dermatology*, 38, 8, 623-627.
- Murray, A. P., Biscussi, B., Cavallaro, V., Donozo, M. ve Rodriguez, S. A., 2024. Naturally occurring cholinesterase inhibitors from plants, fungi, algae, and animals: a review of the most effective inhibitors reported in 2012-2022, *Current Neuropharmacology*, 22, 10, 1621-1649.
- Nagai, T., Inoue, R., Suzuki, N. ve Nagashima, T., 2006. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly, *Journal of Medicinal Food*, 9, 3, 363-367.
- Nayyar, S. ve Jindal, R., 2010. Essentiality of antioxidant vitamins for ruminants in relation to stress and reproduction, *Iranian Journal of Veterinary Research*, 11, 1, 1-9.
- Nelson, D. L., Lehninger, A. L. ve Cox, M. M., 2017. *Lehninger principles of biochemistry (7th ed.)*, Macmillan.
- Ngo, D.-H. ve Kim, S.-K., 2013. Marine bioactive peptides as potential antioxidants, *Current protein and peptide science*, 14, 3, 189-198.
- Nicklas, T. A., 2004. Monounsaturated fatty acid intake by children and adults: nutritional and health implications, *Nutrition Reviews*.
- Nicolaou, A. ve Kendall, A. C., 2024. Bioactive lipids in the skin barrier mediate its functionality in health and disease, *Pharmacology & therapeutics*.
- Novoa, D. M. A., Jimenez, E. B., Serafini, M. R. ve Alves, I. A., 2023. Novel Synthesized Tyrosinase Inhibitors: A Systematic Patent Review (2012–Present), *Current Medicinal Chemistry*.
- Orhan, I. E., Senol, F. S., Gulpinar, A. R., Sekeroglu, N., Kartal, M. ve Sener, B., 2012. Neuroprotective potential of some terebinth coffee brands and the unprocessed fruits of *Pistacia terebinthus* L. and their fatty and essential oil analyses, *Food Chemistry*, 130, 4, 882-888.

- Özçelik, S., Polat, H. H., Akyol, M., Yalçın, A. N., Özçelik, D. ve Marufihah, M., 2000. Kangal hot spring with fish and psoriasis treatment, *The Journal of Dermatology*, 27, 6, 386-390.
- Palanisamy, U. D., Ling, L. T., Manaharan, T. ve Appleton, D., 2011. Rapid isolation of geraniin from *Nephelium lappaceum* rind waste and its anti-hyperglycemic activity, *Food Chemistry*, 127, 1, 21-27.
- Pandey, A., 2015. Use of animal as traditional medicine in India, *J Environ Sci Toxicol Food Technol*, 1, 48-52.
- Park, J. J., 2021. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes, *Diabetes & Metabolism Journal*, 45, 2, 146-157.
- Pongkai, P., Saisavoey, T., Sangtanoo, P., Sangvanich, P. ve Karnchanatat, A., 2017. Effects of protein hydrolysate from chicken feather meal on tyrosinase activity and melanin formation in B16F10 murine melanoma cells, *Food Science and Biotechnology*, 26, 5, 1199-1208.
- Porshinsky, B., Saha, S., Grossman, M., Beery, P. ve Stawicki, S., 2011. Clinical uses of the medicinal leech: a practical review, *Journal of Postgraduate Medicine*, 57, 1, 65-71.
- Pough, F. H., 2013. Reptiles, biodiversity of, In *Encyclopedia of Biodiversity: Second Edition*, 400-413.
- Pough, F. H., Janis, C. M. ve Heiser, J. B., 1999. *Vertebrate life (Vol. 733)*. Prentice Hall Upper Saddle River, NJ.
- Prakot, P., Chaitanawisuti, N., Sangtanoo, P., Saisavoey, T. ve Karnchanatat, A., 2018. Inhibitory activities of protein hydrolysates from spotted Babylon snails on tyrosinase and melanogenesis, *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 27, 7, 811-829.
- Pretzler, M. ve Rompel, A., 2024. Tyrosinases: A Family of Copper-Containing Metalloenzymes, *ChemTexts*.
- Puri, K., 2000. Is traditional or cultural knowledge a form of Intellectual Property?, *Oxford Electronic Journal of Intellectual Property Rights*, 15-16.
- Pyron, R. A. ve Burbrink, F. T., 2014. Early origin of viviparity and multiple reversions to oviparity in squamate reptiles, *Ecology Letters*, 17, 1, 13-21.
- Quave, C. L., Lohani, U., Verde, A., Fajardo, J., Rivera, D., Obón, C., Valdés, A. ve Pieroni, A., 2010. A Comparative assessment of zootherapeutic remedies from selected areas in albania, Italy, Spain and Nepal, *Journal of Ethnobiology*, 30, 1, 92-125.

- Ramadhan, A. H., Nawas, T., Zhang, X., Pembe, W. M., Xia, W. ve Xu, Y., 2017. Purification and identification of a novel antidiabetic peptide from Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*) protein hydrolysate against α -amylase and α -glucosidase, *International Journal of Food Properties*, 20, sup3, S3360-S3372.
- Rivero-Pino, F., Guadix, A. ve Guadix, E. M., 2021. Identification of novel dipeptidyl peptidase IV and α -glucosidase inhibitory peptides from *Tenebrio molitor*, *Food & Function*, 12, 2, 873-880.
- Robinson, W. ve Norwood, V. H., 1933. The role of surgical maggots in the disinfection of osteomyelitis and other infected wounds, *JBJS*, 15, 2, 409-412.
- Roca, V., Jorge, F., Ilgaz, Ç., Kumlutaş, Y., Durmuş, S. ve Carretero, M., 2016. The intestinal helminth community of the spiny-tailed lizard *Darevskia rudis* (Squamata, Lacertidae) from northern Turkey, *Journal of Helminthology*, 90, 2, 144-151.
- Rodriguez, C., Carrasco, J., Bruner-Montero, G., Pires Júnior, O. R., Gutiérrez, M. ve Díaz-Ferguson, E., 2025. Components and Biological Activities of Venom from Lionfishes (Scorpaenidae: Pterois), *Marine Drugs*, 23, 2, 55, 1-15.
- Rubab, L., Irfan, A., Raish, M., Hameed, H., Ghumman, S. A., Aslam, S., Perveen, S., Ahmad, A., Amin, Z. S. ve Bin Jordan, Y. A., 2024. Targeting Tyrosinase: Heterocyclic Compounds in the Spotlight, In *IntechOpen Book Chapter*.
- Sanchis, I., Spinelli, R., Aschemacher, N. ve Siano, A. S., 2022. Rational design and synthesis of modified natural peptides from *Boana pulchella* (anura) as acetylcholinesterase inhibitors and antioxidants, *Amino Acids*, 54, 2, 181-192.
- Santativongchai, P., Fungfuang, W., Boonyawiwat, V., Pongchairerk, U. ve Tulayakul, P., 2020. Comparison of physicochemical properties and fatty acid composition of crocodile oil (*Crocodylus siamensis*) extracted by using various extraction methods, *International Journal of Food Properties*, 23, 1, 1465-1474.
- Sarikurkcü, C., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M. ve Harmandar, M., 2008. Studies on the antioxidant activity of the essential oil and methanol extract of *Marrubium globosum* subsp. *globosum* (lamiaceae) by three different chemical assays, *Bioresource Technology*, 99, 10, 4239-4246.
- Sawczuk, R., Karpinska, J. ve Miltky, W., 2019. What do we need to know about drone brood homogenate and what is known, *Journal of ethnopharmacology*, 245, 111581.
- Seres, A. B., Ducza, E., Báthori, M., Hunyadi, A., Béni, Z., Dékány, M. ve Gáspár, R., 2013. Raw drone milk of honeybees elicits uterotrophic effect in rats: evidence for estrogenic activity, *Journal of medicinal food*, 16, 5, 404-409.
- Serre, C., Busuttill, V. ve Botto, J. M., 2018. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation, *International Journal of Cosmetic Science*, 40, 4, 328-347.

- Shruthi, E. ve Suma, B., 2012. Health from the hive: potential uses of propolis in general health, *International Journal of Clinical Medicine*, 3, 3, 159-162.
- Siam, N. H., Snigdha, N. N., Tabasumma, N. ve Parvin, I., 2024. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: exploring epidemiology, pathophysiology, and treatment strategies, *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 25, 12, 436.
- Sikiru, A., 2018. Oxidative stress and reproductive inefficiencies: The science, evidences, and solutions, *Agricultural Extension Journal*.
- Simone-Finstrom, M. ve Spivak, M., 2010. Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees, *Apidologie*, 41, 3, 295-311.
- Soewu, D. A., 2012. Zootherapy and biodiversity conservation in Nigeria, In *Animals in Traditional Folk Medicine: Implications for Conservation* (pp. 347-365), Springer.
- Solavan, A., Paulmurugan, R., Wilsanand, V. ve Sing, A., 2004. Traditional therapeutic uses of animals among tribal population of Tamil Nadu.
- Soreq, H. ve Seidman, S., 2001. Acetylcholinesterase—new roles for an old actor, *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 4, 294-302.
- Spinelli, R., Sanchis, I., Aimaretti, F. M., Attademo, A. M., Portela, M., Humpola, M. V., Tonarelli, G. G. ve Siano, A. S., 2019. Natural multi-target inhibitors of cholinesterases and monoamine oxidase enzymes with antioxidant potential from skin extracts of *hypsiboas cordobae* and *pseudis minuta* (Anura: Hylidae), *Chemistry & Biodiversity*, 16, 1, e1800472.
- Sussman, J. L., Harel, M., Frolow, F., Oefner, C., Goldman, A., Toker, L. ve Silman, I., 1991. Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein, *Science*, 253, 5022, 872-879.
- Tayhan, Y., 2008. *Darevskia rudis bithynica* ile *D. rudis tristis* alttürlerinin taksonomik durumlarının incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Taylor, P., 2017. Anticholinesterase Agents. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. McGraw-Hill Education.
- Thamizharasan, R. ve Ravichandran, R., 2023. Zoo-Chemical Profile Analysis of Ten Marine Mollusca Shells Using Different Solvents From Vedaranyam, South-East Coast of Tamilnadu, India, *Uttar Pradesh Journal Of Zoology*, 44, 19, 46-52.
- Tok, V., Ugurtas, I., Sevinç, M., Böhme, W., Crochet, P.-A., Turiyev, B. ve Kaya, U., 2009. *Darevskia rudis*, The IUCN Red List of Threatened Species 2009: e. T164633A5913665. In.

- Tönnies, E. ve Trushina, E., 2017. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57, 4, 1105–1121.
- Topal, E., Adamchuk, L., Negri, I., Kösoğlu, M., Papa, G., Dârjan, M. S., Cornea-Cipcigan, M. ve Mărgăoan, R., 2021. Traces of honeybees, api-tourism and beekeeping: From past to present, *Sustainability*, 13, 21, 11659.
- Uçar, B., Gholami, Z., Svobodová, K., Hradecká, I. ve Hönig, V., 2024. A comprehensive study for determination of free fatty acids in selected biological materials: a review. *Foods*, 13, 12, 1-21.
- Uetz, P., Freed, P. ve Hošek, J., 2024. The reptile database, <http://www.reptile-database.org>
- Upata, M., Siriwoharn, T., Makkhun, S., Yarnpakdee, S., Regenstein, J. M. ve Wangtueai, S., 2022. Tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of enzymatic protein hydrolysate from jellyfish (*Lobonema smithii*), *Foods*, 11, 4, 615, 1-18.
- Van Dyke, J. U., Thompson, M. B., Burridge, C. P., Castelli, M. A., Clulow, S., Dissanayake, D. S. B., Dong, C. M., Doody, J. S., Edwards, D. L., Ezaz, T., Friesen, C. R., Gardner, M. G., Georges, A., Higgie, M., Hill, P. L., Holleley, C. E., Hoops, D., Hoskin, C. J., Merry, D. L., Riley, J. L., Wapstra, E., While, G. M., Whiteley, S. L., Whiting, M. J., Zozaya, S. M. ve Whittington, C. M., 2021. Australian lizards are outstanding models for reproductive biology research. *Australian Journal of Zoology*, 68, 4, 168–199.
- Vats, R. ve Thomas, S., 2015. A study on use of animals as traditional medicine by Sukuma Tribe of Busega District in North-western Tanzania, *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 11, 1-11.
- Videira, I. F. d. S., Moura, D. F. L. ve Magina, S., 2013. Mechanisms regulating melanogenesis, *Anais brasileiros de dermatologia*, 88, 76-83.
- Vilharva, K. N., Leite, D. F., Santos, H. F. d., Antunes, K. Á., Rocha, P. d. S. d., Campos, J. F., Almeida, C. V., Macedo, M. L. R., Silva, D. B. ve Ramalho de Oliveira, C. F., 2021. *Rhynchophorus palmarum* (Linnaeus, 1758)(Coleoptera: Curculionidae): Guarani-Kaiowá indigenous knowledge and pharmacological activities, *Plos one*, 16, 4, e0249919.
- Villabeto, S., 2023. Yields, zoochemical profiles, and antioxidant activities of extracts from freshwater clam (*Corbicula fluminea*) using different solvents, Available at SSRN 4363984.
- Voet, D. ve Voet, J. G., 2010. *Biochemistry*, John Wiley & Sons.
- Wang, J., Lu, S., Sheng, R., Fan, J., Wu, W. ve Guo, R., 2020. Structure-activity relationships of natural and synthetic indole-derived scaffolds as α -glucosidase inhibitors: a mini-review, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20, 17, 1791-1818.

- Wang, Y., Meng, Y.-q., Wang, D., Wu, P.-F., Zhao, A.-H., Si, Y.-P. ve Guo, T., 2020. α -Glucosidase inhibitor isolated from *Potentilla anserina*, *Chemistry of Natural Compounds*, 56, 743-744.
- Wechakorn, K., Payaka, A., Masoongnoen, J., Wattanalaorsomboon, S. ve Sansenya, S., 2025. Inhibition potential of n-hexadecanoic and oleic acids from edible insects against α -glucosidase, α -amylase, tyrosinase, and acetylcholinesterase: in vitro and in silico studies, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 105, 7, 3701-3711.
- Williams, V. L., Moshoeu, T. J. ve Alexander, G. J., 2016. Reptiles sold as traditional medicine in Xipamanine and Xiquelene Markets (Maputo, Mozambique), *South African Journal of Science*, 112, 7-8, 1-9.
- Woo, J., Cho, H., Seol, Y., Kim, S. H., Park, C., Yousefian-Jazi, A., Hyeon, S. J., Lee, J., ve Ryu, H., 2021. Power Failure of Mitochondria and Oxidative Stress in Neurodegeneration and Its Computational Models, *Antioxidants*, 10, 2, 229.
- Wu, B., 2014. Tyrosinase inhibitors from terrestrial and marine resources, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14, 15, 1900–1913.
- Wulandari, D. A., 2021. Komponen bioaktif dan aktivitas antioksidan kerang balelo (*Conomurex* sp.), *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24, 1, 11-19.
- Xiao, J., Zhao, X., Zhong, W.-T., Jiao, F.-R., Wang, X.-L., Ma, L., Duan, D.-Z., Yang, D.-S. ve Tang, S.-Q., 2018. Bufadienolides from the venom of *bufo bufo gargarizans* and their enzyme inhibition activities and brine shrimp lethality, *Natural Product Communications*, 13, 7, 1934578X1801300710.
- Xue, M., Zhang, J., Du, Z., Wang, J. ve Si, W., 2022. Antioxidants in Animal Feed. MDPI-Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Yang, W., Tian, Y., Han, M. ve Miao, X., 2017. Longevity extension of worker honey bees (*Apis mellifera*) by royal jelly: optimal dose and active ingredient, *PeerJ*, 5, e3118.
- Yang, X.-W., Huang, M.-Z., Jin, Y.-S., Sun, L.-N., Song, Y. ve Chen, H.-S., 2012. Phenolics from *Bidens bipinnata* and their amylase inhibitory properties, *Fitoterapia*, 83, 7, 1169-1175.
- Yanuarizki, O., 2013. Aktivitas antioksidan dan komponen bioaktif Kerang Simpson (*Amusium pleuronectes*).
- Yap, M. K. K. ve Misuan, N., 2019. Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124, 5, 513-527.

- Yu, X., Zhang, F., Liu, T., Liu, Z., Dong, Q. ve Li, D., 2020. Exploring efficacy of natural-derived acetylphenol scaffold inhibitors for α -glucosidase: Synthesis, in vitro and in vivo biochemical studies, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30, 23, 127528.
- Yu, Z., Ji, H., Shen, J., Kan, R., Zhao, W., Li, J., Ding, L. ve Liu, J., 2020. Identification and molecular docking study of fish roe-derived peptides as potent BACE 1, AChE, and BChE inhibitors, *Food & Function*, 11, 7, 6643-6651.
- Yu, Z., Yin, Y., Zhao, W., Yu, Y., Liu, B., Liu, J. ve Chen, F., 2011. Novel peptides derived from egg white protein inhibiting alpha-glucosidase, *Food Chemistry*, 129, 4, 1376-1382.
- Yücel, E., 2010. Genel Ekoloji, Nobel Yayınları.
- Zambrowicz, A., Pokora, M., Setner, B., Dąbrowska, A., Szołtysik, M., Babij, K., Szewczuk, Z., Trziszka, T., Lubec, G. ve Chrzanowska, J., 2015. Multifunctional peptides derived from an egg yolk protein hydrolysate: isolation and characterization, *Amino Acids*, 47, 2, 369-380.
- Zamora-Camacho, F. J. ve Comas, M., 2022. Evolutionary ecology of lizards (p. 88). MDPI-Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Zhang, W., Al-Wraikata, M., Li, L. ve Liu, Y., 2024a. Physicochemical properties, antioxidant and antidiabetic activities of different hydrolysates of goat milk protein, *Journal of Dairy Science*, 107, 12, 10174-10189.
- Zhang, Y., Wang, N., Wang, W., Wang, J., Zhu, Z. ve Li, X., 2016. Molecular mechanisms of novel peptides from silkworm pupae that inhibit α -glucosidase, *Peptides*, 76, 45-50.
- Zhang, Y., Zhou, Z., Nie, Y., Yu, S., Liu, Y., Wang, Z., Zhang, N., Zhu, W. ve Diao, J., 2024b. Brumating male lizards (*eremias argus*) cleverly respond to insecticide exposure and warming temperatures: survival rate and physical condition cannot coexist, *Jinling, Brumating Male Lizards (Eremias Argus) Cleverly Respond to Insecticide Exposure and Warming Temperatures: Survival Rate and Physical Condition Cannot Coexist*.
- Zhong, R. ve Zhou, D., 2013. Oxidative stress and role of natural plant derived antioxidants in animal reproduction, *Journal of integrative agriculture*, 12, 10, 1826-1838.
- Zhou, S., Zeng, H., Huang, J., Lei, L., Tong, X., Li, S., Zhou, Y., Guo, H., Khan, M. ve Luo, L., 2021. Epigenetic regulation of melanogenesis, *Ageing Research Reviews*, 69, 101349.
- Zhu, S., He, Y., Lei, J. N., Liu, Y. F. ve Xu, Y. J., 2025. The chemical and biological characteristics of fatty acid esters of hydroxyl fatty acids. *Nutrition Reviews*, 83, 2, 427-442.

Zielińska, E., Karaś, M., Baraniak, B. ve Jakubczyk, A., 2020. Evaluation of ACE, α -glucosidase, and lipase inhibitory activities of peptides obtained by in vitro digestion of selected species of edible insects, *European Food Research and Technology*, 246, 7, 1361-1369.

URL-1 <https://reptile-database.reptarium.cz/advanced_search?genus=darevskia&submit=Search>, Erişim tarihi:04.05.2025.

URL-2 <<https://www.gallotia.de/AS/Bildarchiv.php?Genus=33&Species=136&Subspecies=274&Kind=1&RegioId=1006&Regio=Republik%20Georgien>>, Erişim tarihi: 09.05.2025.

URL-3 <<https://www.lacerta.de/AS/Taxon.php?Genus=33&Species=136>>, Erişim tarihi: 09.05.2025.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Cem Can CEBECİ

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Gazi Üniversitesi, Kırşehir Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji,
2005 – 2010

Yüksek Lisans : Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji,
2011 – 2013

Doktora : Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji
ve Moleküler Biyoloji, 2019 – 2025

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR

Cebeci, C. C., Çakmak, Y. S. ve Koç Bilican, B., 2025. Trabzon kertenkelesinin (*Darevskia obscura*) vücut yağı ve deri ekstraktının antioksidan kapasitesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 3, 1, 1-5.