



Current Research *in* Health Sciences

Official journal of Atatürk University Graduate School of Health Sciences

Volume / Cilt 2 • Issue / Sayı 2 • June / Haziran 2025

EISSN: 3023-6991

<https://dergipark.org.tr/en/pub/crighs>

Current Research in Health Sciences

CHIEF EDITOR / BAŞ EDITÖR

Ahmet KIZILTUNÇ ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Biochemistry, Erzurum,
Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/akiziltunc>

ASSOCIATE EDITORS/YARDIMCI EDITÖRLER

Hilal ÖZBEK ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmacognosy, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/ozbek>

Mehmet Cemal ADIGÜZEL ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Veterinary Microbiology, Erzurum,
Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/mcemal.adiguzel>

SECTION EDITORS / ALAN EDITÖRLERİ

Elif POLAT ^{ID}

Erzurum Teknik University, Faculty of Health
Sciences, Department of Nutrition and Dietetics,
Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/elif.polat>

Figen ORHAN ^{ID}

Atatürk University, Vocational School of Health
Services, Department of Medical Services and
Techniques, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/figen.orhan>

Hatice POLAT ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Nursing, Department
of Internal Medicine Nursing, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/haticepolat>

Mustafa Can GÜLER ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Medicine, Basic
Medical Sciences, Department of Physiology,
Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/mustafacan.guler>

Seda AŞKIN ^{ID}

Atatürk University, Vocational School of Health
Services, Department of Medical Services and
Techniques, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/seda.askin>

EDITORIAL BOARD / YAYIN KURULU

Afitap ÖZDELİKARA ^{ID}

On dokuz Mayıs University, Faculty of Health
Sciences, Department of Internal Medicine Nursing,
Samsun, Türkiye
<https://avesis.omu.edu.tr/afitap.ozdelikara>

Asuman GEDİKBAŞI ^{ID}

İstanbul University, Faculty of Medicine,
Department of Pediatric Basic Sciences, İstanbul,
Türkiye
<https://avesis.istanbul.edu.tr/asuman.gedikbasi>

Aynur KIRBAŞ ^{ID}

Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Biochemistry, Kırşehir,
Türkiye
<https://unis.ahievran.edu.tr/akademisyen/aynur.kirbas>

Ayşe KURUÖZÜM-UZ ^{ID}

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmacognosy, Ankara, Türkiye
<https://avesis.hacettepe.edu.tr/ayseuz>

Banur BOYNUKARA ^{ID}

Tekirdağ Namık Kemal University, Faculty of
Veterinary Medicine, Department of Veterinary
Microbiology, Tekirdağ, Türkiye
<https://scholar.google.com/citations?user=qKEFsfgAAAAJ&hl=tr>

Betül AKTAŞ ^{ID}

İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Health
Sciences, Department of Public Health Nursing,
İzmir, Türkiye
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/@betulaktas>

Beyzagül ERKAYMAN ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmacology, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/beyzagul>

Derya TANRIVERDİ ^{ID}

Gaziantep University, Faculty of Health Sciences,
Department of Department of Psychiatric Nursing,
Gaziantep, Türkiye
https://akbis.gantep.edu.tr/detay?A_ID=110574profesor_derya-tanriverdi

Diala ABU-HASSAN ^{ID}

The University of Jordan School of Medicine, Jordan
<https://dergipark.org.tr/en/pub/@diala-abu-hassan>

Dilan ÖZMEN ÖZGÜN ^{ID}

Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Chemistry, Ağrı,
Türkiye
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/@eczildilan>

Dinara OMERTAYEVA ^{ID}

Karaganda Medical University, Obstetrics and
Gynaecology, Kazakhstan
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/@dinara-omertayeva>

Ekrem LAÇIN ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Animal Science, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/elacin>

Ender DİNÇER ^{ID}

Dokuz Eylül University, Faculty of Veterinary
Medicine, Department of Veterinary Virology, İzmir,
Türkiye
<https://avesis.deu.edu.tr/ender.dincer>

Eylem TOPBAŞ ^{ID}

Amasya University, Faculty of Health Sciences,
Department of Internal Medicine Nursing, Amasya,
Türkiye
<https://portal.amasya.edu.tr/eylem.topbas/>

Fatma ÇAĞLAYAN ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Dentistry,
Department of Oral and Maxillofacial Radiology,
Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/fatma.caglayan>

Hale UYAR HAZAR ^{ID}

Bitlis Eren University, Faculty of Health Sciences,
Department of Midwifery, Bitlis, Türkiye
<https://www.beu.edu.tr/personel/huhazar@beu.edu.tr>

Handan AKALIN ^{ID}

Erzurum Teknik University, Faculty of Health
Sciences, Department of Department of Nutrition
and Dietetics, Erzurum, Türkiye
<https://erzurum.edu.tr/personel/4744/handan-akalin#gsc.tab=0>

Hatice Gül ÖZTAŞ ^{ID}

Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of
Health Sciences, Department of Midwifery,
Kahramanmaraş, Türkiye
<https://atif.sobiad.com/index.jsp?modul=userprofile&username=Hatice%20G%C3%BCI%20%C3%96ZTA%C5%9E&alan=all>

Hava Özkan ^{ID}

Atatürk University, Faculty of Health Sciences,
Department of Midwifery, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/havaoran>

Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN ^{ID}

Ataturk University, Faculty of Medicine,
Department of Radiation Oncology
<https://avesis.atauni.edu.tr/hilal.kiziltunc>

Hüseyin CAN ^{ID}

Ege University, Faculty of Science, Department of
Molecular Biology, İzmir, Türkiye
<https://unisis.ege.edu.tr/researcher=huseyin.can>

İffet İrem ÇANKAYA ^{ID}

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Botany, Ankara,
Türkiye
<https://avesis.hacettepe.edu.tr/itlati>

Current Research in Health Sciences

Kenan GÜMÜŞ 

Amasya University, Faculty of Health Sciences,
Department of Surgical Diseases Nursing, Amasya,
Türkiye
<https://portal.amasya.edu.tr/kenan.gumus/>

Małgorzata Nagórska 

University of Rzeszow, Institute of Medical Sciences,
Poland
<https://dergipark.org.tr/en/pub/@magorzata-nagorska>

Melda Meral ÖCAL 

Çukurova University, Faculty of Medicine
Department of Medical Microbiology, Adana,
Türkiye
<https://avesis.cu.edu.tr/mmeral>

Menekşe Nazlı AKER 

Ankara University, Faculty of Nursing, Department
of Midwifery, Ankara, Türkiye
<https://avesis.ankara.edu.tr/mnaker>

Miras MUGAZOV 

Karaganda Medical University, Anaesthesiology,
Kazakhstan
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/@miras-mugazov>

Mustafa Sinan AKTAŞ 

Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine
Department of Internal Medicine, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/sinanaktas>

Özgür ÇELEBİ 

Kafkas University, Faculty of Medicine, Department
of Medical Microbiology, Kars, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/ozgur.celebi>

Papatya KARAKURT 

Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Health
Sciences, Department of Nursing Fundamentals,

Erzincan, Türkiye

<https://avesis.ebyu.edu.tr/pkarakurt>

Reva BALCI AKPINAR 

Atatürk University, Faculty of Nursing, Department
of Nursing Fundamentals, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/revaa>

Serap SÖKMEN 

Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Health
Sciences, Department of Management in Nursing,
Erzincan, Türkiye
<https://avesis.ebyu.edu.tr/ssokmen>

Seyda CENGİZ 

Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of
Veterinary Medicine, Department of Veterinary
Microbiology, Muğla, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/seydacengiz>

Songül AKTAŞ 

Karadeniz Technical University, Faculty of Health
Sciences, Department of Midwifery, Trabzon,
Türkiye
<https://avesis.ktu.edu.tr/saktas>

Tetiana BİLOUS 

Bukovinian State Medical University, Pediatric
Chest Diseases, Ukraine
<https://dergipark.org.tr/en/pub/@tetiana-bilous>

Tevfik NOYAN 

Ordu University, Faculty of Medicine, Department
of Medical Biochemistry, Ordu, Türkiye
<https://avesis.omu.edu.tr/A4500>

Tuba AYDIN 

Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmacognosy, Ağrı, Türkiye
<https://akademik.yok.gov.tr/AkademikArama/view/viewAuthor.jsp>

Ufuk OKKAY 

Atatürk University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Pharmacology, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/ufukokkay>

Yeliz ŞAHİN 

Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Pharmacy,
Department of Clinical Pharmacy, Ağrı, Türkiye
<https://akademik.yok.gov.tr/AkademikArama/view/viewAuthor.jsp>

STATISTIC EDITOR / İSTATİSTİK EDITÖRÜ

Kamber KAŞALI 

Atatürk University, Faculty of Medicine,
Department of Biostatistics and Medical
Informatics, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/kamber>

LANGUAGE EDITOR / DİL EDITÖRÜ

Mümin Gökhan ŞENOC AK 

Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Veterinary Surgery, Erzurum,
Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/mgsenocak>

ETHICS EDITOR / ETİK EDITÖRÜ

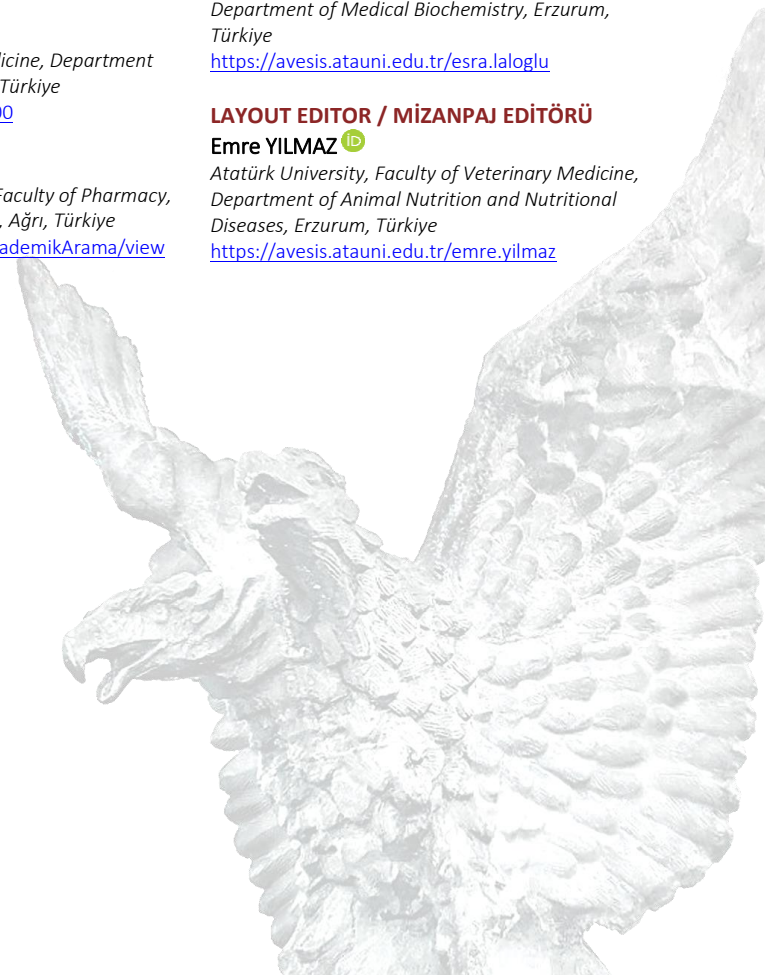
Esra LALOĞLU 

Atatürk University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Biochemistry, Erzurum,
Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/esra.laloglu>

LAYOUT EDITOR / MİZANPAJ EDITÖRÜ

Emre YILMAZ 

Atatürk University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Animal Nutrition and Nutritional
Diseases, Erzurum, Türkiye
<https://avesis.atauni.edu.tr/emre.yilmaz>



Current Research in Health Sciences

AIMS AND SCOPE

Current Research in Health Sciences is a peer-reviewed, open-access, online-only journal published by Atatürk University. The journal is published triannual in both Turkish and English, with articles released in February, June, and October.

Current Research in Health Sciences publishes clinical, experimental research, review article, rare case reports, and letter to the editor articles that will contribute to the literature on health sciences. The main purpose of the journal is to disseminate the scientific knowledge produced in the field of health sciences to a wide platform. In doing so, the journal aims to bring together researchers, educational practitioners and policy makers at a common intersection.

The target audience of the journal consists of researchers who are interested in or working in the field of health sciences. Current Research in Health Sciences is currently indexed in EBSCO, and Gale Cengage.

Disclaimer

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the journal reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, editorial board, and/or publisher; the editors, editorial board, and publisher disclaim any responsibility or liability for such materials.

Open Access Statement

Current Research in Health Sciences is an open access publication, and the journal's publication model is based on Budapest Access Initiative (BOAI) declaration. All published content is available online, free of charge at <https://dergipark.org.tr/en/pub/crihs>. The journal's content is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial (CC BY-NC) 4.0 International License which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

You can find the current version of the Instructions to Authors at <https://dergipark.org.tr/en/pub/crihs/writing-rules>.

AMAÇ VE KAPSAM

Current Research in Health Sciences, Atatürk Üniversitesi tarafından yayınlanan hakemli, açık erişimli, yalnızca çevrimiçi bir dergidir. Dergi, Şubat, Haziran ve Ekim aylarında olmak üzere hem Türkçe hem de İngilizce olarak yılda üç kez yayınlanmaktadır.

Current Research in Health Sciences, sağlık bilimleri literatürüne katkı sağlayacak klinik, deneysel araştırma, derleme makale, nadir olgu sunumları ve editöre mektup makalelerini yayınlamaktadır. Derginin temel amacı, sağlık bilimleri alanında üretilen bilimsel bilgiyi geniş bir platforma yaymaktır. Dergi bunu yaparken araştırmacıları, eğitim uygulayıcılarını ve politika yapıcıları ortak bir kesişim noktasında buluşturmayı hedeflemektedir.

Derginin hedef kitesini sağlık bilimleri alanına ilgi duyan veya bu alanda çalışan araştırmacılar oluşturmaktadır. Current Research in Health Sciences, EBSCO ve Gale Cengage'de indekslenmektedir.

Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan yazılarda ifade edilen ifadeler veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini değil, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtır; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmemektedir.

Açık Erişim Bildirimi

Current Research in Health Sciences yayınlanma modeli Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) bildirgesine dayanan açık erişimli bilimsel bir dergidir. Derginin arşivine <https://dergipark.org.tr/en/pub/crihs/archive> adresinden ücretsiz olarak erişilebilir. Current Research in Health Sciences içeriği, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari (CC BY-NC) 4.0 Uluslararası Lisansı ile yayınlanmaktadır.

Yazarlara Bilgi'nin güncel versiyonuna <https://dergipark.org.tr/en/pub/crihs/writing-rules> adresinden ulaşabilirsiniz.



Contact (Editor in Chief) / İletişim (Baş Editör)

Ahmet KIZILTUNÇ

Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Erzurum, Türkiye

✉ akiziltunc@atauni.edu.tr

✉ crihs@atauni.edu.tr

🌐 <https://dergipark.org.tr/en/pub/crihs>

☎ +90 442 231 48 86

Contact (Publisher) / İletişim (Yayıncı)

Atatürk University

Atatürk University, Erzurum, Türkiye

Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü 25240 Erzurum, Türkiye

✉ ataunijournals@atauni.edu.tr

🌐 <https://bilimseldergiler.atauni.edu.tr>

☎ +90 442 231 15 16

Current Research in Health Sciences

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Araştırma Makaleleri / Research Articles

- 48** Digital Game Addiction: Its Relationship with Perceived Social Competence in Turkish Nursing Students
Dijital Oyun Bağımlılığı: Türk Hemşirelik Öğrencilerinde Algılanan Sosyal Yetkinlik ile İlişkisi
Zülal Elnur Kaya, Kezban Koraş Sözen
- 55** *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. var. *pectinatus* Uçucu Yağı ve Ekstresinin Anti-aging Potansiyelinin Kollajenaz ve Tirozinaz Enzim İnhibisyonu Üzerinden Değerlendirilmesi
Evaluation of Anti-aging Potential of Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus Essential Oil and Extract via Collagenase and Tyrosinase Enzyme Inhibition
Şeyma Koçak, Eda Sönmez Güner, Rengin Baydar, Ayşe Esra Karadağ, Ayhan Altıntaş
- 61** Investigation of The Antiproliferative Effects of Thiocolchicoside on A549 Lung Cancer Cells
Tiyokolşikosid'in A549 Akciğer Kanseri Hücrelerindeki Antiproliferatif Etkilerinin Araştırılması
Seher Atasever, Aylin Aydın, Rustem Anil Ugan
- 67** Differential Expression of Oar-Mir-133, Oar-Mir-433-3p Oar-Mir-150, and Oar-Mir-376d in Ram Sperm Associated with Fertility
Koç Spermasında Fertilité ile İlişkili Olan Oar-Mir-133, Oar-Mir-433-3p, Oar-Mir-150 ve Oar-Mir-376d'nin Farklılaşmış Gen İfadesi
Mustafa Hitit, Mustafa Bodu

Derlemeler / Reviews

- 72** Digital Transformation in Complete Denture Production: CAD/CAM Complete Dentures
Tam Protez Üretiminde Dijital Dönüşüm: CAD/CAM Tam Protezler
Fulya Karaduman Çimen, Şeyma Nur Tezcan, Funda Bayındır
- 82** Türkiye'de Yetişen ve Jinekolojik Hastalıklarda Önemi Olan Tıbbi Bitkilerin Değerlendirilmesi
Evaluation of Medicinal Plants Growing in Turkey and Important in Gynecological Diseases
Bilge Aydın, Zeynep Seda Can



Digital Game Addiction: Its Relationship with Perceived Social Competence in Turkish Nursing Students

Dijital Oyun Bağımlılığı: Türk Hemşirelik Öğrencilerinde Algılanan Sosyal Yetkinlik ile İlişkisi

Zülal Elnur KAYA 

Kezban KORAŞ SÖZEN 

Niğde Ömer Halisdemir University, Zübeyde
Hanım Faculty of Health Sciences, Department
of Surgical Nursing, Niğde, Türkiye



ABSTRACT

Objective: The aim was to determine the relationship between digital game addiction and perceived social competence levels among nursing students.

Methods: The descriptive and correlational study was conducted with 310 nursing students who met the inclusion criteria at a university's faculty of health sciences. Data were collected using a descriptive characteristics form, the Digital Game Addiction Scale for University Students, and the Perceived Social Competence Scale.

Results: It was determined that the nursing students' average total Digital Game Addiction Scale for University Students Scale score was 45.14 ± 19.24 , which is considered low, and 43.2% were in the low-risk group for addiction levels. The average total Perceived Social Competence Scale score was found to be high at 24.13 ± 3.91 . Significant higher Digital Game Addiction Scale for University Students Scale scores were identified in males, those living in student housing, and those playing games on personal computers. A negative correlation of low magnitude was found between the average scores of Digital Game Addiction Scale for University Students and Perceived Social Competence Scale.

Conclusion: Although nursing students are in the low-risk group for digital game addiction, it is recommended to increase activities such as sports and cultural events and to provide education to students about digital game addiction to eliminate this risk.

Keywords: Addiction, digital game addiction, nursing, social competence.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hemşirelik öğrencilerinin dijital oyun bağımlılığı ile algılanan sosyal yetkinlik düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Yöntemler: Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı bir tasarıma sahip olan bu çalışma, bir üniversitenin sağlık bilimleri fakültesinde katılım kriterlerini karşılayan 310 hemşirelik öğrencisi ile gerçekleştirilmiştir. Veriler, tanımlayıcı özellikler formu, Üniversite Öğrencileri için Dijital Oyun Bağımlılığı Ölçeği ve Algılanan Sosyal Yetkinlik Ölçeği kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Hemşirelik öğrencilerinin ortalama toplam Üniversite Öğrencileri için Dijital Oyun Bağımlılığı Ölçeği puanı 45.14 ± 19.24 olarak, düşük düzeyde bulunmuştur. Öğrencilerin %43.2'si düşük risk grubunda yer almaktadır. Ortalama toplam Algılanan Sosyal Yetkinlik Ölçeği puanı ise 24.13 ± 3.91 olarak yüksek düzeyde saptanmıştır. Erkek öğrencilerde, öğrenci evinde yaşayanlarda ve kişisel bilgisayarda oyun oynayanlarda Üniversite Öğrencileri için Dijital Oyun Bağımlılığı Ölçeği puanlarının anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Üniversite Öğrencileri için Dijital Oyun Bağımlılığı Ölçeği ve Algılanan Sosyal Yetkinlik Ölçeği ortalama puanları arasında düşük dereceli negatif bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Hemşirelik öğrencileri dijital oyun bağımlılığı açısından düşük risk grubunda yer almakla birlikte, bu riskin ortadan kaldırılması için spor ve kültürel etkinliklerin artırılması ve öğrencilere dijital oyun bağımlılığı konusunda eğitim verilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağımlılık, dijital oyun bağımlılığı, hemşirelik, sosyal yetkinlik.

Geliş Tarihi/Received 21.03.2025
Kabul Tarihi/Accepted 30.06.2025
Yayın Tarihi/Publication Date 30.06.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Kezban Koraş Sözen

E-mail: kezban_koras@hotmail.com

Cite this article: Kaya, Z.E., & Koraş Sözen, K. (2025). Digital Game Addiction: Its Relationship with Perceived Social Competence in Turkish Nursing Students. *Current Research in Health Sciences*, 2(2), 48-54.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Introduction

The increasing prevalence of digital games in recent years has turned digital game addiction into a significant public health concern, especially among young adults. This condition may adversely impact individuals' psychosocial functioning as well as their perceived social competence (Meng et al., 2022).

Digital games are electronic games that individuals interact with through an interface. These games are becoming increasingly widespread every day, thanks to platforms like tablets and mobile phones that can provide an internet connection and are portable (Cumhurbaşkanlığı Dijital Dönüşüm Ofisi, 2023). According to the January 2023 report by the UK-based global social media agency We Are Social, 81.9% of internet users aged 16-64 worldwide have stated that they play video games on any device (We Are Social, 2023). In Turkey, this rate is 92.3%, and our country has risen from the 7th most video game-playing country in January 2022 to the 5th in January 2023. Some internet users choose to play games on different devices depending on the type of game, their location, or circumstances. While approximately 8 out of every 10 internet users worldwide play video games on any device, 66.2% of participants stated that they play games on smartphones, and 37.9% play on laptops or personal computer (PC). Video games, which both men and women of different age groups are interested in, are very popular worldwide (We Are Social, 2023). According to the Gaming & Esports 2023 report (YouGov, 2023), individuals play games for an average of 8 hours a week, and those aged 18-24 play approximately 10 hours a week. However, the weekly gaming time sharply decreases for individuals aged 55 and over (YouGov, 2023).

The digital gaming industry holds significant potential for all countries in terms of player numbers and economic size. However, this sector also carries certain risks. Individuals, whether children or adolescents, who exhibit excessive interest in digital games, may face a problem akin to drug addiction (Bülbül et al., 2018; Irmak & Erdoğan, 2019). This situation causes concern among various sectors, including parents, educators, and policymakers. Digital game addiction can lead to significant impairments in health, work, education, and other social functions, as well as considerable distress in personal, familial, and social well-being (Dahl & Bergmark, 2020). Moreover, it may negatively affect the psychological and social well-being of children and adolescents. Issues such as a tendency toward violence, aggression, desensitization, loneliness, and anxiety are among the psychosocial problems associated with this negative impact (Meng et al., 2022; Goswami & Singh, 2016). While digital games offer several positive attributes- such as encouraging sharing, goal-setting, logical reasoning, concentration, decision-making, and a sense of achievement- they also pose certain risks, particularly when gaming behavior becomes excessive or addictive (Anderson-Butcher et al., 2007; Bülbül et al., 2018). One of the most evident areas negatively impacted by digital game addiction is educational life. Students who spend an excessive amount of time playing games often fail to allocate adequate time

for studying, neglect their academic responsibilities, and enter exams unprepared (Anderson-Butcher et al., 2007; Bülbül et al., 2018). Empirical studies have shown that violent video games are positively associated with aggression and delinquency, with this relationship being especially pronounced among male players. Furthermore, academic performance has been found to decline as the duration of gameplay increases (Anderson-Butcher et al., 2007; Bülbül et al., 2018).

These educational challenges, however, represent only one dimension of the broader impact of digital game addiction (Arıkan & Öztürk, 2020; Orak et al., 2021). Beyond academics, digital games can adversely affect multiple aspects of individuals' daily lives, leading to more serious psychological and social consequences (Orak et al., 2021). In recent years, digital game addiction has increasingly been recognized as a public health issue. Research indicates that individuals suffering from this form of addiction often struggle to maintain their daily routines and responsibilities due to psychological distress and diminished social functioning (Arıkan & Öztürk, 2020; Orak et al., 2021). In light of the constant developments and changes in modern life, individuals are now expected to possess strong social skills in order to navigate interpersonal relationships effectively and lead a high-quality social life. Social skill, encompassing both psychological and societal dimensions, has been defined by Sarıçam et al. (2013) as the capacity to effectively utilize one's existing social and communication abilities. Social skills are essential and necessary for coping with challenges, maintaining and enhancing social relationships, effective learning, and active participation in community and group activities (Turan et al., 2023; Ateş, 2016). Social skills emerge as a personal attribute throughout an individual's life and play a significant role in their social and emotional development (Turan et al., 2023; Eksi et al., 2019; Ateş, 2016). They assist an individual in feeling more secure, efficient, and competent during interpersonal interactions, as well as in their perception and evaluation of these interactions (Turan et al., 2023; Eksi et al., 2019; Ateş, 2016).

Digital game addiction can negatively affect individuals' social lives by reducing their ability to engage in social interactions, which may lead to a decline in their perceived social competence. Social competence is defined as the ability to establish and maintain social relationships and to communicate effectively in social settings, playing a functional role in many areas of life (Ateş, 2016). Studies have shown that individuals who spend excessive amounts of time on digital games tend to participate less in face-to-face social interactions, which in turn negatively affects the development of their social skills (Caplan, 2007; Lemmens et al., 2011). In this context, it can be argued that digital game addiction may weaken an individual's perception of social competence and create adverse effects on both psychological and social well-being.

The nursing profession holds a significant position in terms of social competence due to the necessity of establishing close relationships with patients and health team members. Nurses must effectively utilize their communication skills to meet the treatment and care needs of patients. Literature indicates that digital game addiction negatively affects social competence. The

university years, which contribute to the development of nursing students' social competence, also coincide with the age group most affected by digital game addiction (Baltacı et al., 2020; Dost et al., 2021).

Studies on nursing students' internet addiction reveal that the addiction is at a moderate level and is on the rise. It is believed that digital game addiction can negatively affect many aspects of nursing students' lives, such as social competence, academic success, professionalism, and communication, as well as potentially disrupt loneliness and sleep quality (Chrzan-Rodak et al., 2022; Dost et al., 2021). This situation poses a risk not only for the care and safety of patients but also for the physical and mental health of the students. In the literature, there is a lack of comprehensive studies on the digital game addiction and social competence of nursing students. The purpose of this study is to examine the relationship between digital game addiction and perceived social competence levels among nursing students.

Methods

Type of Research

The study used descriptive and correlational methods.

Population and Sample

The population of the study consisted of 515 nursing students enrolled at Niğde Ömer Halisdemir University, Zübeyde Hanım Faculty of Health Sciences during the spring semester of the 2023–2024 academic year. However, 42 of these students, despite being officially registered, were not actively attending classes. Therefore, the actual population was accepted as 473 students.

The sample of the study consisted of nursing students who were present at the faculty during the data collection period, regularly attending classes, and voluntarily agreed to participate in the study. During the data collection process, 45 students were not present at the faculty, 62 students declined to participate, and 56 students were excluded due to incomplete data collection forms. Consequently, the study was completed with 310 students. Thus, 66% of the target population (473 students) was reached.

Data Collection Tools

The Descriptive Characteristics Form: This form, which includes information such as age and gender of students, is prepared by the researcher in line with the literature (Hazar & Hazar, 2019; Sarıçam et al., 2013).

Digital Game Addiction Scale for University Students (DGAS-US): Developed by Hazar & Hazar in 2019, this 21-item scale features three sub-dimensions: excessive focus and procrastination; conflict, deprivation, and pursuit; and emotional change and immersion. The scale scores range from a minimum

of 21 to a maximum of 105, with 1-21 points indicating a normal group, 22-42 points a low-risk group, 43-63 points a risk group, 64-84 points an addicted group, and finally, 85-105 points indicating a highly addicted group. The Cronbach's alpha coefficient for internal consistency was reported as .95 in the original study, while it was calculated as .90 for the present study (Hazar & Hazar, 2019).

The Perceived Social Competence Scale (PSCS): The Perceived Social Competence Scale, developed by Anderson-Butcher, Iachini, & Amorose (2007), is a self-report measurement tool that evaluates the concept of social competence based on how individuals perceive themselves in social relationships and how they express self-related information. The scale consists of 6 items and is structured using a 5-point Likert-type rating system (1 = Strongly disagree, 5 = Strongly agree). Scores on the scale range from 6 to 30. There are no reverse-coded items on the scale. The factor loadings of the items range between .57 and .80. The Cronbach's alpha coefficient for internal consistency was reported as .80 in the original study, while it was calculated as .81 for the present study.

Data Collection

The implementation of the study commenced following the acquisition of the necessary permissions from the Ethics Committee of Niğde Ömer Halisdemir University (Date: November 29, 2023, Decision no: 2023/18-16) and the Zübeyde Hanım Faculty of Health Sciences. Data for the study were collected between April 1, 2024, and May 31, 2024, through surveys administered face-to-face to nursing department students by the researcher. At the beginning of the study, participants were informed about the objectives, scope, ethical considerations, and potential benefits of the research, and their consent was obtained prior to the administration of the data collection forms. The data were collected based on self-reports from the participants by the researcher at the end of class, with a 15-minute time allocation.

The Analysis of the Data

The data was conducted using the SPSS 24.00 (IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA) software package, with frequency distributions applied for categorical variables and descriptive statistics utilized for numerical variables. The normality of the data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Due to the data not following a normal distribution, nonparametric tests were employed. The Mann-Whitney U Test was used for pairwise comparisons, while the Kruskal-Wallis Variance Analysis was applied for multiple comparisons. To examine the relationships between variables, Spearman's correlation analysis was conducted. A p-value of less than .05 was considered statistically significant.

Results

This study, which determined the relationship between digital game addiction and perceived social competence, found that the average age of participants was 20.80 ± 1.92 .

It was identified that 72% of the participants were female, and 30% were in their fourth year of study. Additionally, 71.3% reported a medium level of academic achievement, while 79.4% came from a middle socioeconomic background. A majority of the students (84.8%) lived in urban areas, and 82.6% were graduates of Anatolian high schools.

Furthermore, 66.8% resided in student dormitories, and 51.9% were the youngest child in their families. Regarding parental attitudes, 81.9% described their mothers and 77.7% their fathers as democratic. In terms of extracurricular engagement, 56.1% participated in sociocultural activities, and 74.8% reported spending time with friends outdoors.

Additionally, 80.6% stated that they played digital games via mobile phones. The participants' weighted grade point average (WGPA) was 2.85 ± 0.40 (Table 1). Upon examining Table 1, it was determined that the average scores of males in DGAS (54.31 ± 21.31) were high and statistically significant. When PSCS was analyzed in terms of gender, it was found that the difference in scores was not statistically significant.

Participants with a high socioeconomic status had high average scores in PSCS (25.33 ± 4.17), and this difference was determined to be statistically significant. When DGAS was examined from a socioeconomic perspective, the difference in scores was found to be statistically insignificant (Table 1).

It was determined that the average score of the DGAS for participants residing in student housing was high (51.93 ± 22.13) and statistically significant. When the PSCS was examined in terms of the place of residence, it was found that the difference in scores was not statistically significant (Table 1).

Participants who engaged in sociocultural activities had high average scores on the PSCS (24.68 ± 3.71), and this difference was determined to be statistically significant. When the DGAS was examined in terms of participation in sociocultural activities, it was found that the difference in scores was not statistically significant (Table 1).

It was determined that individuals who play digital games on PCs have a high average score in the DGAS (53.96 ± 21.73), and this difference is statistically significant. PSCS scores were analyzed based on the platform on which digital games were played, it was found that the difference in scores was not statistically significant (Table 1).

Participants who go out with their friends were found to have high average scores on the PSCS (24.63 ± 3.72), and this difference is statistically significant. However, when the DGAS scores of those who go out with their friends were examined, it was

determined that the difference in scores was not statistically significant (Table 1).

Table 1.

Comparison of participants' descriptive characteristics and scale scores

		Scale Score Averages	
		Mean±SD	
Variables	n(%)	DGAS	PSCS
Gender			
Female	225 (72.6)	41.67± 17.22	24.28±3.50
Male	85 (27.4)	54.31±21.31	23.74±4.85
Test= MU		4.883	0.835
p		.00	.40
Class			
1st Grade	83 (26.8)	42.63±16.05	23.79±3.96
2nd Grade	88 (28.4)	45.73±18.12	23.98±4.16
3rd Grade	46 (14.8)	50.23±23.03	24.39±3.44
4th Grade	93 (30)	44.29±20.60	24.45±3.88
Test=KW		3.458	1.237
p		.32	.74
Academic success			
Low	23 (7.4)	57.39±26.33	22.08±6.70
Medium	221 (71.3)	43.71±17.24	24.23±3.67
High	66 (21.3)	45.63±21.43	24.53±3.21
Test=KW		5.858	2.556
p		.05	.27
Social-Economic Perception Level			
Insufficient	19 (6.1)	48.21±23.08	22.31±5.43
Medium	246 (79.4)	44.97±18.62	24.05±3.67
High	45 (14.5)	44.73±21.16	25.33±4.17
Test=KW		0.633	10.550
p		.72	.00
Where You Spend Most of Your Life			
Rural	47 (15.2)	44.91±19.14	23.76±3.18
Urban	263 (84.8)	45.18±19.30	24.20±4.03
Test=MU		-0.034	0.550
p		.97	.58
Type of High School You Graduated From			
Vocational High School	25 (8.1)	46.72±21.76	24.36±4.10
Anatolian High School	256 (82.6)	45.10±19.38	24.06±3.91
Science High School	11 (3.5)	39.66±12.80	25.00±2.82
High Schools			
Accepting Students with Special Talent Exams	18 (5.8)	45.94±17.96	24.05±4.31
Test=KW		1.044	3.790
p		.95	.58
Where you stay/shelter			
Student house	74 (23.9)	51.93±22.13	23.95±4.17
Student dormitory	207 (66.8)	43.71±18.23	24.20±3.89
Family house	28 (9.3)	38.03±13.48	24.17±3.56
Test=KW		10.418	1.252
p		.01	.74

Birth Order			
Odd	24 (7.7)	56.50±19.39	23.00±5.12
First	125 (40.3)	46.08±19.01	24.18±3.58
Last	161 (51.9)	43.96±21.80	24.01±3.49
Test=KW		11.373	2.671
p		.10	.44
Your Perception of Mother's Attitude			
Democratic	254 (81.9)	45.11±18.34	24.11±4.03
Not democratic	56 (18.1)	44.27±22.08	24.14±3.29
Test=MU		3.520	2.470
p		.17	.27
Your Perception of Father's Attitude			
Democratic	241 (77.7)	45.32±18.39	24.09±4.08
Not democratic	69 (22.3)	44.50±22.10	24.27±3.31
Test=MU		-0.897	0.800
p		.37	.93
Your Participation in Social-Cultural Activities			
I don't Participate	136 (43.9)	45.36±19.27	23.44±4.08
I participate	174 (56.1)	45.06±19.29	24.68±3.71
Test=MU		0.716	6.991
p		.69	.03
Platform where you usually play digital games			
Mobile	250 (80.6)	43.77±18.19	24.34 ±3.51
PC	50 (16.1)	53.96±21.73	23.18±4.92
Console	10 (3.2)	37.10±20.53	23.10±6.67
Test=KW		13.662	3.889
p		.00	.27
I often spend time outside with my friends			
Yes	232 (74.8)	44.87±19.78	24.63±3.72
No	78 (25.2)	45.92±17.63	22.64±4.12
Test=MU		0.823	0.410
p		.41	.00
WGPA (Mean ±SD)	2.85±0.40		
Age (Mean ±SD)	20.80±1.92		

When examining the class level, academic success, the place where most of life was spent, the high school from which they graduated, birth order, and the attitudes of parents, no significant statistical difference was found in terms of the average scores of DGAS and PSCS (Table 1).

It was determined that the participants' average total score on the DGAS was 45.14±19.24, which is considered low, and 43.2% of them were categorized as being at low risk in terms of dependency levels (Table 2 and Table 3). The participants' average total score on the PSCS was found to be high at 24.13±3.91 (Table 2).

Table 2.

Participants' digital game addiction and perceived social competence scale total and sub-dimension total score averages

Total Scale Scores	Mean±SD	Min-Max
DGAS Total Score	45.14±19.24	(21-105)
Excessive focus and procrastination	24.69±10.62	(11-78)
Conflict, deprivation and search	12.35±5.87	(6-30)
Emotional change and absorption	8.21±4.06	(4-20)
PSCS Total Score	24.13±3.91	(6-30)

Table 3.

Participants' digital game addiction levels

	n (%)	Min-Max
Normal	23 (7.4)	(1-21)
Low Risk	134 (43.2)	(22-42)
Risky	98 (31.6)	(43-63)
Addicted	43 (13.9)	(64-84)
Highly addicted	12 (3.9)	(85-105)

Upon examining Table 4, it was determined that there is a low-level negative correlation between the average scores of DGAS and PSCS.

Table 4.

Relationship between participants' DGAS and PSCS score averages

		DGAS	PSCS
DGAS	r	1	-0.167
	p		.00
PSCS	r	-0.167	1
	p	.00	

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Discussion

This study aimed to determine the relationship between digital game addiction and perceived social competence among nursing students, finding that the participants' average age was 20.80±1.92. It was observed that the level of digital game addiction among the participants was low, placing them in a group at minimal risk in terms of addiction levels.

This study has identified that the level of digital game addiction is higher among male participants. Similarly, research conducted by van den Eijnden et al. (2018), Başdaş & Özbey (2020), Orak et al. (2021), and Boz & Dinç (2023) also found that digital game addiction levels were higher in males. This phenomenon may be attributed to the addictive qualities of the game types played by males, the design of digital games that appeal to male interests, sexism in online gaming environments, and easier access for males to gaming platforms. Based on these data and the literature (van den Eijnden et al., 2018; Başdaş & Özbey, 2020; Orak et al., 2021; Boz & Dinç, 2023), it can be said that males are at risk for digital game addiction. This study has determined that participants residing in student houses have a higher level of digital game addiction. No research has been encountered in the literature demonstrating the relationship between the place of residence and digital game addiction. This situation can be explained by the participant's greater freedom in the student house, the absence of a control mechanism, and the decision on time management being entirely under the student's control. Furthermore, it has been identified that individuals who play games on PCs exhibit a higher level of digital game addiction. Contrary to the findings of this study, the literature indicates a higher frequency of playing digital games on mobile devices (Başdaş & Özbey, 2020; Orak et al., 2021). This discrepancy may stem from the ease of access to mobile devices, while playing

games on a PC's larger screen may be perceived as more enjoyable. This study has determined that the level of digital game addiction is not influenced by socioeconomic status, participation in sociocultural activities, or spending time with friends outdoors. In contrast to this study, Başdaş & Özbey (2020) as well as the research by Orak et al. (2021) indicate that a higher socioeconomic level increases the level of digital game addiction. This discrepancy may stem from the similar socioeconomic statuses of nursing students studying in the same city and school. Additionally, the financial means required for gaming may also be necessary for education-related expenses such as internet, computers, and mobile phones. In other words, the internet, computers, and mobile phones used for educational purposes can also be utilized for gaming.

In the literature (Başdaş & Özbey, 2020; Orak et al., 2021), it has been found that participation in sociocultural activities and spending time with friends outdoors can reduce digital game addiction. This difference may be attributed to the use of mobile devices, which allows individuals to continue playing games even while socializing with friends in outdoor settings. Thus, although the environment changes, they can continue to engage in gaming.

This study found that social competence levels were higher among participants with a good socioeconomic status. In contrast, Hukkelberg et al.'s study conducted in 2019 determined that social competence levels were not associated with socioeconomic status. This discrepancy could be attributed to the location and age differences where the studies were conducted. Additionally, it may stem from the belief among participants in the age group sampled in this study that social competence can be achieved with a higher economic level.

This study has found that the level of social competence is higher among participants who engage in sociocultural activities and spend time outside with friends. Similarly, Ateş's (2016) study determined that participation in sociocultural activities increases the perceived level of social competence.

This study has determined that there is a negative and low-level relationship between digital game addiction and perceived social competence. Similarly, Budak & Işıkoğlu's study (2022) found that as digital game addiction increases, the level of perceived social competence decreases. It can be considered that playing digital games is a form of escape and hiding for individuals with low social competence.

This study has determined that students' levels of social competence are not influenced by the participants' gender, where they live, or the platform they prefer for playing games. Additionally, it has been established that there is no significant relationship between digital game addiction and social competence with participants' grade level, academic success, the place where they have spent most of their life, the high school they graduated from, birth order, and parental attitudes.

Conclusion

This study has determined that nursing students have a low level of digital game addiction, with 43.2% being in the low-risk group. It has been found that perceived social competence is

high. Digital game addiction has been significantly higher among males, those living in student houses, and those playing games on their personal computers. A low-level negative correlation between digital game addiction and perceived social competence levels has been identified.

Although nursing students were found to be in the low-risk group regarding digital game addiction, this does not entirely eliminate the potential for future risk. Therefore, it is recommended to implement preventive strategies to maintain and further reduce this risk. Increasing students' participation in physical activities such as sports, as well as in cultural and social events, may serve as protective factors by promoting healthy time management and reducing excessive screen time. Additionally, incorporating educational programs into the nursing curriculum that raise awareness about the signs, consequences, and coping strategies related to digital game addiction can help students develop healthier digital habits and recognize problematic behaviors early on.

The cross-sectional design of the study limits the ability to establish causal relationships between the variables. Furthermore, the fact that the study was conducted in a single institution restricts the generalizability of the results to broader populations or different cultural and academic settings.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the "Niğde Ömer Halisdemir University Ethics Committee" (Meeting Date: November 29, 2023, Decision No: 2023/18-16).

Informed Consent: All individuals included in the study were informed and signed voluntary consent forms.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Z. E. K., K. K. S.; Design – Z. E. K., K. K. S.; Supervision – K. K. S.; Resources – Z. E. K., K. K. S.; Materials – K. K. S. Data Collection and/or Processing – Z. E. K.; Analysis and/or Interpretation – K.K.S.; Literature Search – Z. E. K., K. K. S.; Writing – Z. E. K., K. K. S.; Critical Review – K.K.S.

Additional Information: This study was presented as an oral presentation at the 4th International Çankaya Scientific Studies Congress, held on September 7-9, 2024.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: This study was supported by TÜBİTAK within the scope of 2209-A University Students Research Projects Support Program.

Etik Komite Onayı: Etik onay "Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Etik Kurulu" (Toplantı Tarihi: 29 Kasım 2023, Karar No: 2023/18-16)

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerden bilgilendirilmiş ve gönüllü onam formları imzalatılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Konsept – Z. E. K., K. K. S.; Tasarım – Z. E. K., K. K. S.; Denetleme – K. K. S.; Kaynaklar – Z. E. K., K. K. S.; Malzemeler – K. K. S. Veri Toplanması ve/veya İşleme – Z. E. K.; Analiz ve/veya Yorumlama – K.K.S.; Literatür Taraması – Z. E. K., K. K. S.; Yazım – Z. E. K., K. K. S.; Eleştirel İnceleme – K.K.S.

Ek Bilgi: Bu çalışma, 7-9 Eylül 2024 tarihlerinde düzenlenen 4. Uluslararası Çankaya Bilimsel Araştırmalar Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

References

- Anderson-Butcher, D., Lachini, A.L., Amorose, A.J. . (2007). Initial reliability and validity of the perceived social competence scale. *Research on Social Work Practice*, 18(1), 47-54. <https://doi.org/10.1177/1049731507304364>
- Arıkan, G. & Öztürk, A. (2020). Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu öğrencilerinin dijital oyun bağımlılığı düzeylerinin incelenmesi (Güneydoğu Anadolu Örneği). *Spor Eğitim Dergisi*, 4(3), 157-168.
- Ateş, B. (2016). Lise öğrencilerinin algılanan sosyal yetkinlik puanlarının bazı değişkenlere göre incelenmesi. *Erzincan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 9(1), 185-194.
- Baltacı, Ö., Akbulut, Ö.F., Zafer R. (2020). COVID-19 pandemisinde problemleri internet kullanımı: bir nitel araştırma. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(3), 126-140.
- Başdaş, Ö., & Özbey, H. (2020). Digital game addiction, obesity, and social anxiety among adolescents. *Archives of Psychiatric Nursing*, 34(2), 17-20. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2019.12.010>
- Boz, C., & Dinç, M. (2023). Examination of game addiction studies conducted in Turkey: A systematic review study. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1014621. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1014621>
- Budak, K. S., & Işıkoğlu, N. (2022). Dijital oyun bağımlılık eğilimi ve ebeveyn rehberlik stratejileri ölçeklerinin geliştirilmesi. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences*, 55(3), 693-740. <https://doi.org/10.30964/auebfd.939653>
- Bülbül, H., Tunç, T., & Aydil, F. (2018). Üniversite öğrencilerinde oyun bağımlılığı: kişisel özellikler ve başarı ile ilişkisi. *Ömer Halisdemir Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 11(3), 97-111. <https://doi.org/10.25287/ohuiibf.423745>
- Caplan, S. E. (2007). Relations among loneliness, social anxiety, and problematic internet use. *CyberPsychology & Behavior*, 10(2), 234-242. <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9963>
- Chrzan-Rodak, A., Slusarska, B., Niedorys-Karczmarczyk, B., & Nowicki, G. J. (2022). Level of social competencies of nurses in primary health care and their selected work-related determinants-Across-sectional study. *Journal of Nursing Management*, 30(7), 3273-3285. <https://doi.org/10.1111/jonm.13762>
- Dahl, D., & Bergmark, K. H. (2020). Persistence in problematic internet use-a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Sociology*, 5, 30. <https://doi.org/10.3389/fsoc.2020.00030>
- Dost, A., Doğan, A.K., & Aslan Hıyar, D. (2021). Hemşirelik öğrencilerinde internet bağımlılığı. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 4(3), 393-401. <https://doi.org/10.38108/ouhcd.871550>
- Eksi, A., Yalçın, F. A., Kirazlı, G., Kalyoncu, E., & Kantarlı, İ. C. (2019). Üniversite öğrencilerinin akran ilişkilerinde sosyal beceri ve çatışma yönetme becerisi durumunun incelenmesi. *Journal of Health Academicians*, 6(1), 70-76.
- YouGov. (2023). *Gaming and esports: Reaching gamers everywhere* [White paper]. <https://commercial.yougov.com/rs/464-VHH-988/images/YouGov-Gaming-and-Esports-whitepaper-2023-Reaching-Gamers-everywhere.pdf>
- We Are Social. (2023). *Digital 2023 global overview report* [Report]. <https://wearesocial.com/wp-content/uploads/2023/03/Digital-2023-Global-Overview-Report.pdf>
- Goswami, V., & Singh, D. (2016). Impact of mobile phone addiction on adolescent's life: A literature review. *International Journal of Home Science*, 2(1), 69-74.
- Hazar, E., & Hazar, Z. (2019). Üniversite öğrencileri için dijital oyun bağımlılığı ölçeği (Uyarlama Çalışması). *Spor Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 4(2), 308-322. <https://doi.org/10.25307/jssr.652854>
- Lemmens, J. S., Valkenburg, P. M., & Peter, J. (2011). Psychosocial causes and consequences of pathological gaming. *Computers in Human Behavior*, 27(1), 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2010.07.015>
- Meng, S. Q., Cheng, J. L., Li, Y. Y., Yang, X. Q., Zheng, J. W., Chang, X. W., Shi, Y., Chen, Y., Lu, L., Sun, Y., Bao, Y. P., & Shi, J. (2022). Global prevalence of digital addiction in general population: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 92, 102128. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102128>
- Irmak, A.Y., & Erdoğan, S. (2019). Predictors for digital game addiction among Turkish Adolescents: A cox's interaction model-based study. *Journal of Addictions Nursing*, 30(1), 49-56. <https://doi.org/10.1097/JAN.0000000000000265>
- Orak, M. E., Üzümlü, H., & Yılmaz, E. . (2021). Üniversite öğrencilerinin dijital oyun bağımlılığı düzeylerinin incelenmesi. *Spor Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 6(2), 279-293. <https://doi.org/doi.org/10.25307/jssr.961293>
- Sarıçam, H., Akın, A., Akın, Ü., & Çardak, M.(2013). Algılanan sosyal yetkinlik ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *The Journal of Academic Social Science Studies*, 6(3), 591-600.
- Cumhurbaşkanlığı Dijital Dönüşüm Ofisi. (2023). Video oyun endüstrisi [Araştırma raporu]. <https://cbddo.gov.tr/SharedFolderServer/Genel/4.Aras%CC%A7t%C4%B1rmaRaporu-VideoOyunEndu%CC%88strisi.pdf>
- Turan, N., Güven Özdemir, N., Çulha, Y., Aştı, T., Ertaş, G., Kuvan, D., Gündüz, G., & Yılmaz, Y. (2023). Examining the relationship between social skills and social competence levels of generation Y students of health sciences: Descriptive and correlational type. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 15(1), 127-135. <https://doi.org/doi.org/10.5336/nurses.2022-90983>
- van den Eijnden, R., Koning, I., Doornwaard, S., van Gurp, F., & Ter Bogt, T. (2018). The impact of heavy and disordered use of games and social media on adolescents' psychological, social, and school functioning. *Journal of Behavioral Addictions*, 7(3), 697-706. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.65>

Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var. pectinatus Uçucu Yağı ve Ekstresinin Anti-aging Potansiyelinin Kollajenaz ve Tirozinaz Enzim İnhibisyonu Üzerinden Değerlendirilmesi

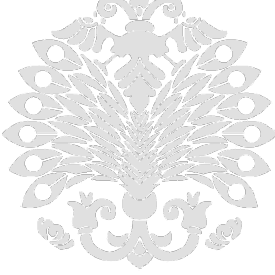
Şeyma KOÇAK¹ 
Eda SÖNMEZ GÜRER² 
Rengin BAYDAR³ 
Ayşe Esra KARADAĞ³ 
Ayhan ALTINTAŞ⁴ 

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

³ İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Evaluation of Anti-aging Potential of *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. var. pectinatus Essential Oil and Extract via Collagenase and Tyrosinase Enzyme Inhibition

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. var. pectinatus kekik türünden elde edilen uçucu yağ ve etanolik ekstraktın kollajenaz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini belirleyerek, bu türün anti-aging ve leke karşıtı kozmetik uygulamalardaki potansiyelini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntemler: Toprak üstü kısımlara ait kuru bitki örneğinden Clevenger tipi distilasyon düzeneği ile uçucu yağ elde edilmiştir. Kuru örnek öğütülerek etanol ile ekstre edilmiş ve çözücü buharlaştırılmıştır. Elde edilen ekstreler üzerinde anti-kollajenaz ve anti-tirozinaz aktivite çalışmaları yapılmıştır.

Bulgular: Uçucu yağın etanol ekstresine kıyasla daha yüksek anti-kollajenaz (%52,3 ± 0,12 inhibisyon) ve anti-tirozinaz (%73,5 ± 0,23 inhibisyon) aktivitelerine sahip olduğu belirlendi.

Sonuç: Uçucu yağ ve etanolik ekstraktın kollajenaz ve tirozinaz enzimleri üzerinde belirli düzeyde inhibitör aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Ancak karşılaştırmalı analizler sonucunda, uçucu yağın etanol ekstresine kıyasla her iki enzim üzerinde de daha güçlü bir inhibisyon etkisi gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar; özellikle yaşlanma karşıtı ve cilt yenileyici kozmetik formülasyonlarda kekik uçucu yağının hem tek başına hem de diğer anti-kollajenaz ajanlarla birlikte kullanılabilecek etkili bir bileşen olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kekik, kollajenaz enzimi, thymus pectinatus var. pectinatus, tirozinaz enzimi.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the inhibitory effects of the essential oil and ethanolic extract obtained from *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. var. pectinatus thyme species on collagenase and tyrosinase enzymes and to evaluate the potential of this species in anti-aging and anti-blemish cosmetic applications.

Methods: Essential oil was obtained from the dry plant sample of the aboveground parts with a Clevenger type distillation apparatus. The dry sample was ground and extracted with ethanol and the solvent was evaporated. Anti-collagenase and anti-tyrosinase activity studies were performed on the obtained extracts.

Results: It was determined that the essential oil had higher anti-collagenase (52.3 ± 0.12% inhibition) and anti-tyrosinase (73.5 ± 0.23% inhibition) activities compared to the ethanol extract.

Conclusion: It was revealed that the essential oil and ethanolic extract exhibited a certain level of inhibitory activity on collagenase and tyrosinase enzymes. However, as a result of comparative analyses, it was determined that the essential oil showed a stronger inhibitory effect on both enzymes compared to the ethanol extract. These results indicate that thyme essential oil can be an effective ingredient that can be used both alone and in combination with other anti-collagenase agents, especially in anti-aging and skin rejuvenating cosmetic formulations.

Keywords: Collagenase enzyme, thyme, thymus pectinatus var. Pectinatus, tyrosinase enzyme.

Geliş Tarihi/Received 20.05.2025
Kabul Tarihi/Accepted 30.06.2025
Yayın Tarihi/Publication Date 30.06.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author: Eda SÖNMEZ GÜRER

E-mail: edagurer@cumhuriyet.edu.tr

Cite this article: Koçak, Ş., Sönmez Güler, E., Baydar, R., Karadağ, A.E., & Altıntaş, A. (2025). Evaluation of Anti-aging Potential of *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. var. pectinatus Essential Oil and Extract via Collagenase and Tyrosinase Enzyme Inhibition. *Current Research in Health Sciences*, 2(2), 55-60.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Giriş

Profesyonellik; hekimin Bitkisel ekstreler ve fitokimyasallar, geçmişten günümüze farmasötik ve kozmetik ürünlerin önemli bileşenleri arasında yer almıştır. Sentetik maddelerin bilinen yan etkileri nedeniyle, günümüzde doğal içerikli kozmetik ürünlere olan talep belirgin şekilde artmıştır (Üstündağ Okur vd., 2020).

Lamiaceae familyasına ait aromatik bitkiler arasında yer alan Thymus cinsi, yabani olarak yetişen çok sayıda tür ve varyetesiyle öne çıkmaktadır. Bu cinsin türlerinin büyük bir bölümü Akdeniz florasına özgüdür. Türkiye’de Thymus cinsi 38 tür ile temsil edilmekte olup, bu türler arasında endemizm oranı yaklaşık %53’tür. Halk arasında yaygın olarak "kekik" adıyla bilinen bu bitkilerin kurutulmuş kısımları, bitki çayı, baharat ve geleneksel tıpta çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Thymus türlerine ait uçucu yağlar, yüksek oranda izomerik fenolik monoterpen bileşikler olan timol ve/veya karvakrol içermeleriyle karakterize edilmektedir (Askin vd., 2017; Azaz vd., 2004). Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus, İç Anadolu Bölgesi’nde yayılış gösteren çok yıllık aromatik bir bitki olup hem geleneksel tıpta hem de gıda alanında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Özellikle timol içeriği sayesinde antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antitümör ve diğer çeşitli biyolojik aktiviteler sergilediği bildirilmektedir (Rathod vd., 2021; Salehi vd., 2018).

Tirozinaz enzimi, melanin biyosentezinde kilit rol oynamakta olup pigmentasyon süreçlerini doğrudan etkilemektedir. Artan tirozinaz aktivitesi, hiperpigmentasyon bozukluklarına yol açabilmekte; bu durum melazma, solar lentigo ve inflamatuvar melanoderma gibi cilt sorunlarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda, fenolik bileşikler, terpenler, alkaloidler, siklik peptitler ve steroidler gibi çeşitli kimyasal gruplardan tirozinaz inhibitörlerinin izolasyonuna yönelik çalışmalar, tıp ve kozmetik alanlarında büyük ilgi görmektedir (Pilevneli & Konuklugil, 2020). Cilt beyazlatıcı ürünler, özellikle edinsel hiperpigmentasyon kaynaklı pigmentasyon bozukluklarının tedavisinde melanin üretimini azaltmayı hedeflemektedir. Bu doğrultuda, tirozinaz enzim aktivitesinin inhibisyonu, melanin sentezini baskılayarak etkili bir yaklaşım sunmakta; bu nedenle doğal ve sentetik kaynaklı tirozinaz inhibitörleri, leke karşıtı ve tedavi edici ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Alğın Yapar, 2016).

Cilt yaşlanması, içsel ve dışsal faktörlerin etkisiyle gelişen kompleks bir biyolojik süreçtir. Bu süreçte kolajen tahribatının artması, ciltteki kolajen seviyesinin azalmasına yol açmakta ve yaşlanma belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Literatüre göre, kolajen miktarı her yıl yaklaşık %1 oranında azalmaktadır (Alğın Yapar ve Tuncay Tanrıverdi, 2017). Kolajen seviyesindeki azalma, büyük ölçüde matris metaloproteinazlar (MMP’ler) ve özellikle kollajenaz enzimlerinin aşırı ekspresyonuna bağlanmaktadır (Gökçe, 2023). MMP’lerin bağ dokusunda kolajen liflerini parçalayarak yapısal bozulmalara yol açtığı ve bu sürecin foto yaşlanmanın temel mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir. Bu doğrultuda, doğal kaynaklı bileşiklerle kolajen sentezinin artırılması veya kolajen yıkımında rol oynayan MMP enzimlerinin inhibe edilmesi, yaşlanma karşıtı (anti-aging) stratejiler açısından önemli bir

potansiyel sunmaktadır. Kollajenaz enzimlerinin çeşitli inhibitörlerle baskılanması, foto yaşlanma ve kırışıklıkların önlenmesinde terapötik bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Masuda vd., 2012).

Türkiye’de tıbbi, kozmetik ve gıda amaçlı kullanılan yüksek antioksidan içerikli birçok bitki bulunmaktadır. Bunlar arasında Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus daha önce yüksek antioksidan aktivite ve toplam fenolik madde miktarı oldukça yüksek olarak bildirilen bir bitkidir (Vardar Ünlü vd., 2003; Azaz vd., 2004). Ancak literatür taramasına göre, Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus’un kollajenaz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda, yürütülen çalışma, söz konusu türün bu enzimler üzerindeki biyolojik aktivitesini ilk kez ortaya koyması açısından bilimsel literatüre özgün bir katkı sunmaktadır.

Yaşlanma ve hiperpigmentasyon karşıtı kozmetik ürünler, son yıllarda hızla büyüyen ve yoğun ilgi gören bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bağlamda, özellikle doğal kaynaklı bileşiklerin yaşlanma belirtilerini ve cilt lekelerini önleyici potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus türünden elde edilen uçucu yağ ve etanolik ekstraktın kollajenaz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini belirleyerek, bu türün anti-aging ve leke karşıtı kozmetik uygulamalardaki potansiyelini değerlendirmektir.

Yöntem

Bitki Örneği

Çalışmada kullanılan kekik (Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus) bitkisinin toprak üstü kısımları 2023 yılı Temmuz-Ağustos aylarında Sivas ili Hafik ilçesine bağlı Bakımlı köyünde 1530 m yükseklikten toplanmıştır. Bitkinin tür teşhisi Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof.Dr. Yavuz Bülent KÖSE tarafından yapılmıştır. Toplanan bitkiye ait bir örneğe herbaryum numarası (ESSE: 16198) verilerek etiketlenmiş ve Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu’nda kayıt altına alınarak saklanmıştır. Çiçeklenme döneminde toplanan örnekler ince bir tabaka halinde serilip gölge bir yerde oda şartlarında kurutulmuş ve işlem zamanına kadar kapalı cam kavanozlar içinde güneş görmeyen bir yerde muhafaza edilmiştir.

Uçucu Yağ Eldesi ve Ekstraksiyon

Kuru bitki örnekleri öğütüldükten sonra 100 gram tartılarak 2 litrelik şilifli balona konup üzerine 1 litre distile su eklenerek Clevenger tipi distilasyon düzeneği ile 3 saat boyunca distilasyon işlemi yapıldı. Elde edilen uçucu yağ miktarı % h/a (hacim/ağırlık) cinsinden belirlendi, koyu renkli cam şişeye alınarak deneysel işlemlerde kullanılmak üzere -20°C’de saklandı.

100 g toz haline getirilmiş kuru bitki örneği üzerine 1000 mL etanol eklenerek, sokslet düzeneğinde 6 saat ekstraksiyon işlemi yapıldı. Ekstraksiyon işlemi sonunda ekstre filtre kâğıdından süzülde, daha sonra çözücü rotary evaporatörde 40°C’de

uzaklaştırıldı (Mata vd., 2007). Elde edilen ekstre koyu renkli cam şişeye alınarak deneysel işlemlerde kullanılmak üzere -20°C'de saklandı.

Anti-Kollajenaz Aktivite Çalışmaları

Enzim inhibisyonuna yönelik deney, "Kollajenaz Aktivite Deney Kiti (Kolorimetrik, Abcam 196,999)" kullanılarak, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Numuneler kit protokolüne göre, öncelikle etanol içinde çözündürüldükten sonra, 96 kuyucuklu mikropalakalara uygun bileşenlerle doldurulmuştur. Enzim inhibisyonu, substrat ilavesini takiben 37°C'de kinetik modda çalışan çok modlu mikropalaka okuyucu (SpectraMax i3) ile 345 nm dalga boyunda ölçülmüş ve kitte yer alan standartlar kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm örnekler için ortalama % inhibisyon değerleri hesaplanmış olup, pozitif kontrol olarak kersetin kullanılmıştır. Deneyler üç tekrar halinde yürütülmüştür (Şahin vd., 2023).

Kollajenaz enzimi % inhibisyon değerleri;

% inhibisyon= [(A345 kontrol – A345 örnek) / A345 kontrol] x 100 formülü yardımı ile hesaplandı.

Anti-Tirozinaz Aktivite Çalışmaları

Numunelerin in vitro anti-tirozinaz aktivitesi, Hearing ve Jimenez tarafından tasarlanan yöntemle göre yapıldı (Hearing ve Jiménez, 1987). İlk olarak bileşiklerin difenolaz fonksiyonunun inhibisyonu değerlendirildi ve substrat olarak L-DOPA kullanıldı. Mantardan elde edilen tirozinaz (E.C. 1.14.18.1) (30 U, 28nM), Na-fosfat tamponu (pH=6.8, 50nM) içinde çözündürüldü ve bileşikler on dakika boyunca oda sıcaklığında ön inkübasyon için çözeltiye ilave edildi. Enzimatik reaksiyonu başlatmak için karışıma 0.5 mM L-DOPA ilave edildi ve absorbanstaki değişiklik 475 nm'de 37°C de ölçüldü. Pozitif kontrol için kojik asit kullanıldı (Şahin ve ark., 2023).

Tirozinaz enzimi % inhibisyon değerleri;

% inhibisyon= [(A475 kontrol – A475 örnek) / A475 kontrol] x 100 formülü yardımı ile hesaplandı.

Verilerin Analizi

Analizler 3 tekrarlı olarak yapılmıştır. Sonuçların ortalamaları standart sapma ile verilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmada halk arasında çeşitli hastalıkların tedavisinde ve baharat olarak sıklıkla kullanılan kekik (Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus) bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ve etanol ekstresinin kollajenaz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri incelendi.

Uçucu Yağ Verimi

Kekik (Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus) bitkisinin toprak üstü kısımları Clevenger tipi distilasyon düzeneği ile basit distilasyona tabi tutuldu ve %2 oranında uçucu yağ

içerdiği belirlendi.

Kekik Uçucu Yağının Kollajenaz ve Tirozinaz İnhibitörü Etkisi

Numuneler 20 µg/mL konsantrasyonda çalışıldı. Kollajenaz ve tirozinaz'a karşı test edilen kekik uçucu yağının önleyici potansiyeli % inhibisyon olarak değerlendirildi, pozitif kontrol olarak kollajenaz inhibitörü bir bileşik olan kersetin ve tirozinaz inhibitörü bir bileşik olan kojik asit kullanıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 1'de ayrıntılı olarak verildi.

Kersetinle kıyaslandığı zaman kekik uçucu yağının kollajenaz enzimi üzerinde etkili bir inhibisyon gösterdiği, kojik asitle kıyaslandığı zaman kekik uçucu yağının tirozinaz enzimi üzerinde etkili bir inhibisyon gösterdiği tespit edildi. Sonuçlara göre; kekik uçucu yağının kollajenaz ve tirozinaz enzimlerini yüksek derecede inhibe ettiği ve tirozinaz enzimini inhibe etme potansiyelinin kollajenaz enzimini inhibe etme potansiyeline göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1.

Kekik uçucu yağının kollajenaz ve tirozinaz enzimi üzerindeki % inhibisyon değerleri

Örnek	Kollajenaz (% inhibisyon)	Tirozinaz (% inhibisyon)
KUY	%52,3 ± 0,12	%73,5 ± 0,23
PK	%91,4 ± 0,05 (kersetin)	%98,9 ± 0,1 (kojik asit)

KUY: Kekik Uçucu Yağı, PK: Pozitif kontrol.

Kekik Ekstresinin Kollajenaz ve Tirozinaz İnhibitörü Etkisi

Numuneler 20 µg/mL konsantrasyonda çalışıldı. Kollajenaz ve tirozinaz'a karşı test edilen kekik etanol ekstresinin önleyici potansiyeli % inhibisyon olarak değerlendirildi, pozitif kontrol olarak kollajenaz inhibitörü bir bileşik olan kersetin ve tirozinaz inhibitörü bir bileşik olan kojik asit kullanıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 2'de ayrıntılı olarak verildi.

Kersetinle kıyaslandığı zaman kekik etanol ekstresinin kollajenaz enzimi üzerinde etkili bir inhibisyon gösterdiği, kojik asitle kıyaslandığı zaman kekik etanol ekstresinin tirozinaz enzimi üzerinde etkili bir inhibisyon gösterdiği tespit edildi. Sonuçlara göre; kekik etanol ekstresinin kollajenaz ve tirozinaz enzimlerini inhibe ettiği ve kollajenaz enzimini inhibe etme potansiyelinin tirozinaz enzimini inhibe etme potansiyeline göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 2.

Kekik etanol ekstresinin kollajenaz ve tirozinaz enzimi üzerindeki % inhibisyon değerleri

Örnek	Kollajenaz (% inhibisyon)	Tirozinaz (% inhibisyon)
KUY	%25,2 ± 0,19	%18,9 ± 0,28
PK	%91,4 ± 0,05 (kersetin)	%98,9 ± 0,1 (kojik asit)

KUY: Kekik Uçucu Yağı, PK: Pozitif kontrol.

Tartışma

Thymus türlerinin karşılaştırmalı fitokimyasal değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada; *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. var *pectinatus* türü de incelenmiş ve toplam fenolik içeriğinin yanı sıra antioksidan aktivitesi belirlenmiştir. Çalışma, özellikle flavonoid ve fenolik asitlerin bu türde yüksek oranda bulunduğunu ve bunun biyolojik aktiviteyi desteklediğini göstermiştir (Dirmenci vd., 2010).

Deri, dış çevreye karşı koruyucu bir bariyer görevi görmekle birlikte, vücudun su dengesini sürdürmesinde ve enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir rol üstlenir. Aynı zamanda estetik ve kozmetik açıdan da büyük bir öneme sahiptir; sağlıklı, genç ve canlı bir cilt görünümünün bireylerin psikolojik durumu ve sosyal etkileşimleri üzerinde olumlu etkiler yarattığı bilinmektedir. Bu nedenle, cilt yaşlanmasını geciktirmeye yönelik çeşitli biyolojik mekanizmaları hedef alan kozmetik aktif bileşenlerin kullanımı giderek önem kazanmaktadır. Bu alandaki artan ihtiyaç, cilt yaşlanmasının önlenmesi ve yönetimine yönelik bilimsel araştırmaların devamlı olarak teşvik edilmesine zemin hazırlamaktadır (Abdelrahim vd., 2023).

Kollajenazlar, kollajenin yıkımı yoluyla hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinde görev alan, çinko bağımlı endopeptidazlardan oluşan matris metalloproteinaz (MMP) ailesine ait enzimlerdir. Bu grup, başlıca MMP-1 (kollajenaz-1), MMP-8 (kollajenaz-2) ve MMP-13 (kollajenaz-3) enzimlerini içermektedir. Hücre dışı matriste en yaygın bulunan yapısal protein olan tip I kolajen, dokuların bütünlüğünü korumada kritik bir rol oynar. Kollajen kaybı, yaşlanma sürecinde ciltte sıklıkla azalması ve kırışıklık oluşumunun temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. MMP'lerin ekspresyonu, ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma sonucunda MAP kinaz sinyal yolları aracılığıyla, reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından dolaylı olarak uyarılabilmektedir. Bu nedenle, kollajenazlar yaşlanma karşıtı tedavi yaklaşımlarında hem ilaç hem de kozmetik sektörleri için önemli hedef moleküller arasında yer almaktadır (Marques vd., 2021).

Tirozinaz, L-tirozini 3,4-dihidroksifenilalanin'e (L-DOPA) hidroksile eden ve ardından L-DOPA'yı melanin biyosentez yolunda L-dopaquinone'a oksitleyen, bakır içeren bir oksidaz enzimidir. Bu enzim, ciltte melanin pigmentlerinin sentezinde kilit rol oynamaktadır. Melanin, güneş kaynaklı ultraviyole (UV) radyasyonuna karşı doğal bir koruyucu işlev görmesine rağmen, aşırı üretimi melazma, çiller, solar lentigo (yaşlılık lekeleri) ve post-inflamatuvar hiperpigmentasyon gibi çeşitli pigmentasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Melanin sentezinin artışı genellikle UV ışınları gibi çeşitli çevresel ve endojen etkenlerle tetiklenmektedir. Bu nedenle tirozinaz enziminin inhibisyonu, melanin birikiminin önlenmesinde etkili bir strateji sunmakta ve pigmentasyon bozukluklarının tedavisinde kozmetik uygulamalar açısından önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Marques vd., 2021).

Tirozinazın inhibisyonu, melanin sentezinin baskılanması yoluyla ciltte melanin birikiminin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu doğrultuda, tirozinazı hedef alan inhibitör bileşikler, pigmentasyon bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak tercih edilen ajanlar arasında yer almaktadır (Otang Mbeng ve Sagbo, 2020).

Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var *pectinatus*, yüksek fenolik bileşik içeriği ve belirgin antioksidan kapasitesi ile öne çıkan bitkisel türlerden biridir. Bu biyolojik özellikler, özellikle metanolik ekstraktlar ve uçucu yağlar üzerinde gerçekleştirilen analizlerle desteklenmiştir. Antioksidan aktivite genellikle DPPH, FRAP ve ABTS gibi spektrofotometrik yöntemlerle belirlenirken, toplam fenolik içerik ise yaygın olarak Folin-Ciocalteu yöntemiyle ölçülmüştür. Literatürde elde edilen veriler, bu türün doğal bir antioksidan kaynağı olarak değerlendirilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Tohma vd., 2016; Azaz vd., 2004).

Göze Saygın ve arkadaşları (2018) tarafından yürütülen çalışmada, *Thymus pectinatus* uçucu yağının çeşitli biyolojik etkileri incelenmiş ve bitkinin belirgin düzeyde antioksidan aktivite gösterdiği raporlanmıştır. Serbest radikal süpürme kapasitesinin değerlendirilmesinde DPPH yöntemi kullanılmış olup, elde edilen veriler doğrultusunda *T. pectinatus* uçucu yağının, BHT ile karşılaştırıldığında daha yüksek antioksidan potansiyele sahip olabileceği ifade edilmiştir (Göze Saygın vd., 2018).

Ergül ve arkadaşları (2021) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, *Thymus pectinatus* var. *pectinatus*'un su ekstraktının çeşitli in vitro enzim inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Araştırmada asetilkolinesteraz, bütilkolinesteraz, alfa-glukozidaz, alfa-amilaz ve tirozinaz enzimleri hedef alınmış; tirozinaz inhibisyonu ise 96 kuyucuklu mikrolaka ve spektrofotometrik yöntem aracılığıyla değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, *T. pectinatus* su ekstraktının, pozitif kontrol olarak kullanılan kojik aside kıyasla daha yüksek tirozinaz inhibitör aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, çalışmamızda elde edilen verilerle benzerlik göstermekte ve literatürle uyumlu bulgular sunmaktadır (Ergül vd., 2021).

Yiğitkan ve Fırat (2024) tarafından yapılan çalışmada, *T. canoviridis* ve *T. sipyleus* türlerinin uçucu yağlarının biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Her iki türün de tirozinaz ve kollajenaz enzimleri üzerinde inhibitör etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle *T. canoviridis*'in uçucu yağının, yüksek karvakrol içeriği sayesinde bu enzimler üzerinde daha belirgin bir inhibisyon etkisi sergilediği raporlanmıştır (Yiğitkan ve Fırat, 2024). *T. pubescens*'in uçucu yağ ve etanolik ekstraktlarının biyolojik aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada; bu ekstraktların tirozinaz ve kollajenaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiş ve her iki ekstraktın da bu enzimler üzerinde anlamlı inhibisyon gösterdiği raporlanmıştır (Yiğitkan vd., 2022).

Farklı bitkilerle yapılan kollajenaz ve tirozinaz enzim inhibisyon çalışmalarına bakacak olursak; *Polytrichum formosum* bitkisinin %70 etanol, metanol ve etil asetat çözücülerile hazırlanan ekstraktlarının kollajenaz ve tirozinaz aktivitesi üzerindeki inhibitör potansiyeli araştırılmıştır. Test edilen %70 etanol ekstresi %71 kollajenaz inhibitör aktivitesi göstermiştir. *Polytrichum formosum*'un metanol ekstresi, referans tirozinaz inhibitörü kojik asit ile karşılaştırıldığında %44'lük hafif bir tirozinaz inhibisyonu göstermiştir (Marques vd., 2021). Yine bir diğer çalışmada sekiz bitkisel özüt anti-kollajenaz, toplam fenolik ve toplam flavonoid içeriği, anti-oksidan ve metal şelatlama aktivitesi açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar

Chrysophyllum oliviforme'nin en güçlü ekstrakt olduğunu ve en düşük (IC50) ile en yüksek anti-kollajenaz aktivite sergilediğinden umut verici bir yaşlanma karşıtı ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir (Abdelrahim vd., 2023).

Kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılan sentetik kimyasal bileşenler, ciltte gözenek tıkanıklığına bağlı akne oluşumu, cilt tahrişi, alerjik reaksiyonlar, hormonal dengesizlikler ile solunum ve bağışıklık sistemlerinde olumsuz etkiler gibi çeşitli ve ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle, sentetik bileşiklere alternatif olarak daha düşük maliyetli ve daha güvenli doğal içeriklerin kullanımı giderek önem kazanmaktadır. Günümüzde doğal kaynaklı bileşenlere yönelik yoğun araştırmalar yürütülmekte olup, birçok global kozmetik markası "doğal kozmetik" ve "doğaya dönüş" temalı ürün geliştirme çalışmalarına ağırlık vermektedir. Genel olarak, doğal kozmetik hammaddeleri hem ekonomik açıdan daha erişilebilir olmakta hem de potansiyel sağlık riskleri açısından sentetik bileşenlere göre daha güvenli bir alternatif sunmaktadır (Özçelik ve Bebekli, 2015).

Sonuç

Bu çalışmada Thymus pectinatus Fisch. et Mey. var pectinatus'tan elde edilen uçucu yağ ve etanolik ekstraktın kollajenaz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, her iki numunenin de bu enzimler üzerinde belirli düzeyde inhibitör aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Ancak karşılaştırmalı analizler sonucunda, uçucu yağın etanol ekstresine kıyasla her iki enzim üzerinde daha güçlü bir inhibisyon etkisi gösterdiği belirlenmiştir.

Bu doğrultuda, kekik uçucu yağı ve etanolik ekstraktı, kollajenaz ve tirozinaz enzimlerini hedef alan doğal inhibitörler olarak değerlendirilebilecek potansiyele sahiptir. Özellikle uçucu yağın yüksek anti-tirozinaz aktivitesi, bu bileşiğin sentetik inhibitörlere alternatif olarak cilt beyazlatıcı ve leke karşıtı fitokozmetik ürünlerin geliştirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca tirozinaz enziminin nöromelanin oluşumundaki rolü göz önünde bulundurulduğunda, uçucu yağın bu enzim üzerindeki inhibitör etkisi, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklara karşı potansiyel bir biyolojik ajan olarak araştırılmaya açıktır.

Öte yandan, kollajenaz enzimi ile ilişkili olarak, kekik uçucu yağının cilt yaşlanması ve yara iyileşmesi süreçlerinde olumlu etkiler sağlayabilecek doğal bir inhibitör olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlar, özellikle yaşlanma karşıtı ve cilt yenileyici kozmetik formülasyonlarda kekik uçucu yağının hem tek başına hem de diğer anti-kollajenaz ajanlarla birlikte kullanılabilecek etkili bir bileşen olabileceğini göstermektedir. Elde edilen veriler, kekik türlerinin farmakolojik potansiyelini ortaya koymakta ve bu doğrultuda yeni fitokozmetik ürünlerin geliştirilmesine bilimsel ve sektörel açıdan katkı sunmaktadır. Ancak, bu bulguların klinik uygulamalara aktarılabilmesi için daha kapsamlı in vitro ve in vivo

çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Bitkinin teşhisini yapan Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE'ye teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Ş.K., E.S.G.; Tasarım – Ş.K., E.S.G.; Denetleme – E.S.G.; Kaynaklar – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Veri Toplanması ve/veya İşleme – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Analiz ve/veya Yorumlama – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Literatür Taraması – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Eleştirel İnceleme – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Acknowledgements: We would like to thank Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE for identifying the plant.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval is not required.

Informed Consent: All individuals included in the study were informed and signed voluntary consent forms.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Ş.K., E.S.G.; Design – Ş.K., E.S.G.; Supervision – E.S.G.; Resources – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Data Collection and/or Processing – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Analysis and/or Interpretation – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Literature Search – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.; Critical Review – Ş.K., E.S.G., R.B., A.E.K., A.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Abdelrahim, N. A., Noshay Saad, M., Zaghloul, M. A., & Neaz, O. S. (2023). Assessing the anti-collagenase activity and phytochemical evaluation of eight plants cultivated in Egypt; developing a validation method for the ellagic acid content in Chrysophyllum oliviforme using HPLC-DAD. *Natural Product Research*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2223737>
- Alğın Yapar, E. (2016). Skin whiteners an overview. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 48-53. <https://doi.org/10.12991/marupj.259880>
- Alğın Yapar, E., & Tuncay Tanrıverdi, S. (2016). Yaşlanma karşıtı kozmetik yaklaşımlar ve ürün bileşenleri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 99-109.
- Askin, H., Yıldız, M., & Ayar, A. (2017). Effects of thymol and carvacrol on acetylcholinesterase from Drosophila melanogaster. *Acta Physica Polonica A*, 132(3), 720-722. <http://dx.doi.org/10.12693/APhysPolA.132.720>
- Azaz, A. D., Kurkcuoglu, M., Satil, F., Baser, K. H. C., & Tümen, G. (2004). In vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oils and methanol extracts of Thymus pectinatus Fisch. & Mey. var. pectinatus (Lamiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2–3), 287–296.
- Dirmenci, T., Yıldız, B., & Satil, F. (2010). Comparative investigation on the phenolic contents and antioxidant activities of some Turkish Thymus species. *Natural Product Research*, 24(17), 1601–1610.
- Ergül, M., Guclu, C., Atas, M., Cetin, M. D., Eruygur, N., Ucar, E., & Akpulat, H. A. (2021). In vitro antioxidant, antimicrobial, anticancer activities assessment of Thymus pectinatus, screening of enzyme inhibitory. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(5), 4868-4874.

- Gokce, B. (2023). Yeni nesil kozmetik peptid argireline (asetil heksapeptid-8) molekülünün in vitro anti-tirozinaz, anti-kollajenaz, anti-elastaz ve anti hyaluronidaz etkilerinin araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 227-234. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.1330756>
- Göze Saygın, A., Göze, İsmihan, Alim, A., Ercan, N., Durmuş, N., Vural, N., & Alim, B. A. (2017). Essential oil of *Thymus pectinatus* fischmey. var. *pectinatus*: Chemical formation, antimicrobial, antioxidant, antispasmodic and angiogenic activities. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 15(1), 34–41. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.vi15.1.4>
- Hearing, V. J., & Jiménez, M. (1987). Mammalian tyrosinase--the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation. *The International Journal of Biochemistry*, 19(12), 1141–1147. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(87\)90095-4](https://doi.org/10.1016/0020-711x(87)90095-4)
- Marques, R. V., Guillaumin, A., Abdelwahab, A. B., Salwinski, A., Gotfredsen, C. H., Bourgaud, F., ... & Simonsen, H. T. (2021). Collagenase and tyrosinase inhibitory effect of isolated constituents from the moss *Polytrichum formosum*. *Plants*, 10(7), 1271. <https://doi.org/10.3390/plants10071271>
- Masuda, M., Murata, K., Naruto, S., Uwaya, A., Isami, F., & Matsuda, H. (2012). Matrix metalloproteinase-1 inhibitory activities of *Morinda citrifolia* seed extract and its constituents in UVA-irradiated human dermal fibroblasts. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(2), 210-215. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.210>
- Mata, A. T., Proença, C., Ferreira, A. R., Serralheiro, M. L. M., Nogueira, J. M. F., & Araújo, M. E. M. (2007). Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices. *Food Chemistry*, 103(3), 778–786. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.017>
- Otang-Mbeng, W., & Sagbo, I. J. (2020). Anti-melanogenesis, antioxidant and anti-tyrosinase activities of *Scabiosa columbaria* L. *Processes*, 8(2), 236. <https://doi.org/10.3390/pr8020236>
- Özçelik, H., & Bebekli, Ö. (2015). Kozmetik sektörüne genel bakış. *Anamas Dergisi*, 3(4), 3–12.
- Pilevneli, A. D., & Konuklugil, B. (2020). Marine derived tyrosinase inhibitors. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 37(4), 427-436. <https://doi.org/10.12714/egejfas.37.4.15>
- Rathod, N. B., Kulawik, P., Ozogul, F., Regenstein, J. M., & Ozogul, Y. (2021). Biological activity of plant-based carvacrol and thymol and their impact on human health and food quality. *Trends in Food Science & Technology*, 116, 733-748. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.08.023>
- Salehi, B., Mishra, A. P., Shukla, I., Sharifi-Rad, M., Contreras, M. D. M., Segura-Carretero, A., & Sharifi-Rad, J. (2018). Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy Research*, 32(9), 1688-1706. <https://doi.org/10.1002/ptr.6109>
- Şahin, D., Çağlar, E. Ş., Boran, T., Karadağ, A. E., Özhan, G., & Okur, N. Ü. (2023). Development, characterization of naringenin-loaded promising microemulsion formulations, and demonstration of anti-aging efficacy by in vitro enzyme activity and gene expression. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 84, 104422. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104422>
- Vardar-Unlu, G., Candan, F., Sokmen, A., Daferera, D., Polissiou, M., Sokmen, M., & Donmez, E. (2003). Antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil and methanol extracts of *Thymus pectinatus* Fisch et Mey. var. *pectinatus* (Lamiaceae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 63-67.
- Tohma, H., Gulçin, İ., Bursal, E., Gören, A. C., Alwasel, S. H., & Köksal, E. (2016). Antioxidant activity and phenolic compounds of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) determined by HPLC-MS/MS. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 10, 109–118.
- Üstündağ Okur, N., Karadağ, A. E., İpekçi, E., & Bülbül, E. (2020). Kozmetik preparatlar ve kozmetik preparatlarda kullanılan bitkiler. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 292–303. <https://doi.org/10.33715/lesb.800056>
- Yiğitkan, S., Akdeniz, M., Yener, İ., & Orhan, İ. E. (2022). *Thymus pubescens* Boiss. et Kotschy ex Celak türünün kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri. *South African Journal of Botany*, 146, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.02.015>
- Yiğitkan, S., & Firat, M. (2024). *Thymus canoviridis* Jalas ve *Thymus sipyleus* Boiss. uçucu yağlarının kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 48(3), 1068-1077. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1484485>

Investigation of The Antiproliferative Effects of Thiocolchicoside on A549 Lung Cancer Cells

Tiyokolşikosid'in A549 Akciğer Kanseri Hücrelerindeki Antiproliferatif Etkilerinin Araştırılması

Seher ATASEVER¹ 

Aylin AYDIN² 

Rüstem Anıl UĞAN² 

¹ Atatürk University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmacology, Erzurum,
Türkiye

² Atatürk University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmacology, Erzurum,
Türkiye



ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the IC₅₀ value of Thiocolchicoside on A549 human non-small cell lung cancer cells using the MTT assay and to investigate its antiproliferative and wound healing effects.

Methods: The cytotoxic and wound healing effects of Thiocolchicoside on A549 cells were evaluated in vitro. Cell viability was assessed at 24, 48, and 72 hours by MTT assay to calculate IC₅₀ values. Additionally, an in vitro wound healing (scratch) assay was performed to evaluate cell migration.

Results: The IC₅₀ value of Thiocolchicoside at 24 hours was found to be 2.693×10⁻⁴ M. MTT assay results showed significant cytotoxicity at high concentrations, while lower concentrations had no significant effect or increased cell viability. Cytotoxic effects increased over time, being more evident at 48 and 72 hours. In wound healing assays, low concentrations of Thiocolchicoside significantly enhanced wound closure, whereas higher concentrations reduced this effect. Statistical analysis revealed significant differences between concentrations at 24 and 48 hours, except for the lowest concentration at 24 hours.

Conclusion: Thiocolchicoside exerts dose- and time-dependent cytotoxic effects on A549 cells and may promote wound healing at low concentrations, suggesting potential dual roles in cancer treatment and tissue repair.

Keywords: A549, antiproliferative, thiocolchicoside, wound healing

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Tiyokolşikosid'in A549 insan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerini MTT testi kullanarak belirlemek ve antiproliferatif ve yara iyileştirici etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Thiocolchicoside'in A549 hücreleri üzerindeki sitotoksik ve yara iyileştirici etkileri in vitro olarak değerlendirildi. Hücre canlılığı, IC₅₀ değerlerini hesaplamak için MTT testi ile 24, 48 ve 72 saatlerde değerlendirildi. Ek olarak, hücre göçünü değerlendirmek için in vitro yara iyileşmesi (scratch) deneyi yapılmıştır.

Bulgular: Tiyokolşikosidin 24 saatteki IC₅₀ değeri 2,693×10⁻⁴ M olarak bulunmuştur. MTT test sonuçları yüksek konsantrasyonlarda önemli sitotoksikite gösterirken, daha düşük konsantrasyonların önemli bir etkisi olmamış veya hücre canlılığını artırmıştır. Sitotoksik etkiler zamanla artmış, 48 ve 72. saatlerde daha belirgin hale gelmiştir. Yara iyileşmesi deneylerinde, düşük Tiyokolşikosid konsantrasyonları yara kapanmasını önemli ölçüde arttırırken, yüksek konsantrasyonlar bu etkiyi azaltmıştır. İstatistiksel analiz, 24 saatteki en düşük konsantrasyon hariç, 24 ve 48 saatteki konsantrasyonlar arasında önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç: Tiyokolşikosid, A549 hücreleri üzerinde doza ve zamana bağlı sitotoksik etkiler gösterir ve düşük konsantrasyonlarda yara iyileşmesini destekleyebilir, bu da kanser tedavisi ve doku onarımında potansiyel ikili rollere işaret eder.

Anahtar Kelimeler: A549, antiproliferatif, tiyokolşikosid, yara iyileşmesi

Geliş Tarihi/Received 21.05.2025
Kabul Tarihi/Accepted 26.06.2025
Yayın Tarihi/Publication Date 30.06.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Rüstem Anıl UĞAN

E-mail: anil.ugan@atauni.edu.tr

Cite this article:

Atasever, S., Aydın, A., & Uğan, R.A. (2025). Investigation of The Antiproliferative Effects of Thiocolchicoside on A549 Lung Cancer Cells. *Current Research in Health Sciences*, 2(2), 61-66.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide for both men and women (Siegel et al., 2023). The disease develops in various regions of the bronchial tree, leading to a wide range of symptoms and clinical findings (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015). Major risk factors include prolonged tobacco use, as well as air pollution, genetic predisposition, environmental toxins, certain viral infections, and a history of previous pulmonary diseases (Akhtar & Bansal, 2017). The risk of lung cancer increases with age, with the majority of cases occurring in individuals over the age of 65 (Kratzer et al., 2024). Histologically, lung cancer is primarily classified into small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC accounts for approximately 85% of all lung cancer cases and is further divided into subtypes such as adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma (Belani et al., 2007). These histological differences necessitate diverse treatment approaches. While surgery and adjuvant therapies are emphasized in early stages, chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapies are utilized in advanced stages (Wathoni et al., 2022). In newly developed therapeutic strategies, the A549 cell line is frequently used as a model for NSCLC in in vitro experiments.

In recent years, there has been a growing interest in treatment approaches based on natural products, in addition to classical therapies. Innovative methods such as photodynamic and photothermal therapy are being explored, and plant-derived metabolites are increasingly considered as supportive or complementary agents in cancer treatment (Nobili et al., 2009). Alkaloids found in plants represent an important group in this regard, possessing not only anticancer activity but also various pharmacological effects (Olofinson et al., 2023).

Colchicine, one of these alkaloids, has long been used in the treatment of various inflammatory diseases and has recently gained attention for its anticancer potential. Extracted from *Colchicum autumnale* and *Gloriosa superba*, colchicine disrupts cellular microtubule organization by inducing autophagy in specific cancer cell lines, such as A549 non-small cell lung cancer cells (Bhattacharya et al., 2016; Sivakumar, 2013). Studies have shown that while colchicine exhibits limited cytotoxicity at low doses, its anticancer mechanisms appear promising (Kurek, 2018).

Inspired by the anticancer effects of colchicine, one of its semi-synthetic derivatives, thiocolchicoside, has attracted interest due to its muscle-relaxant properties as well as its potential anticancer activities (Artusi et al., 2003). Thiocolchicoside inhibits the Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway, promotes apoptosis, and regulates the p53 protein, making it a promising adjuvant agent (Mahendran et al., 2020; Reuter et al., 2012). Moreover, its selective effects on cancer cells without inhibiting proliferation in healthy cells suggest a favorable toxicity profile (Reuter et al., 2010).

In conclusion, agents derived from natural products constitute a significant area of research aimed at enhancing the efficacy of current treatments and reducing adverse effects in

lethal diseases such as lung cancer. Further studies on the anticancer effects of alkaloids like colchicine and its derivative thiocolchicoside may provide novel pharmacological perspectives

Methods

Cell Culture Study

In this study, various cytotoxicity and wound healing assays were performed under in vitro conditions using the A549 human non-small cell lung carcinoma cell line. The A549 cell line was obtained from the stocks of the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Atatürk University, and all experiments were conducted in the cell culture laboratory of the same department. For culturing the cells, a complete medium composed of 89% Essential Minimum Eagle Medium (EMEM), 10% fetal bovine serum (FBS), and 1% penicillin-streptomycin antibiotic (PSA) was used. During the study, routine cell culture procedures—such as thawing, subculturing, passaging, and cryopreservation—were carried out in accordance with standard protocols.

Cells stored in liquid nitrogen in cryovials containing 10% dimethyl sulfoxide (DMSO) were thawed in a 37°C CO₂ incubator. To minimize the toxic effects of DMSO, the cells were immediately diluted with complete medium, centrifuged, and resuspended in fresh medium. The cells were then transferred to 75 cm² culture flasks and incubated at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂ and 95% humidity. The cells were expanded by changing the medium every two days. Once they reached confluency, they were washed with phosphate-buffered saline (PBS), trypsinized, and passaged. After centrifugation, the cells were resuspended in fresh culture medium, transferred into new flasks, and maintained under standard incubation conditions.

To ensure consistency in experimental applications, cell counts were performed prior to each assay. For this purpose, the cell suspension was diluted 1:20 with PBS and trypan blue, loaded onto a Thoma counting chamber, and examined under a microscope to distinguish live (unstained) and dead (blue-stained) cells. Cell numbers were calculated using the formula $N \times DF \times 10^4$ to determine the number of cells per milliliter (N = Number of cells counted, DF = Dilution factor, 10^4 = Conversion factor based on hemocytometer volume).

Thiocolchicoside Application and MTT Cytotoxicity Assay

The MTT assay is based on the principle that the water-soluble compound MTT is reduced by metabolically active cells to an insoluble purple-blue formazan product. Since the dye is water-soluble, its absorbance can be measured spectrophotometrically at specific wavelengths. The amount of formazan formed is directly proportional to the number of viable cells, allowing for the rapid evaluation of multiple samples simultaneously. In this study, the assay was performed using a range of thiocolchicoside concentrations: 1.7×10^{-3} M, 3.2×10^{-4} M, 3.2×10^{-5} M, 3.2×10^{-6} M, and 3.2×10^{-7} M.

Cells were seeded into 96-well plates at a density of 5×10^3 cells per well. After seeding, A549 cells were incubated for 24 hours at 37°C in a 5% CO₂ humidified incubator. Subsequently, various concentrations of thiocolchicoside were applied to the cells, and the cytotoxic effect on cell viability at 24, 48, and 72 hours was evaluated using an MTT assay kit, following the manufacturer's instructions (Acros Organics, China). A 10% MTT solution prepared in sterile PBS was added to each well of 96-well plates. Following 4 hours of incubation at 37°C in a 5% CO₂ environment, 100 µL of DMSO was added to dissolve the formazan crystals.

The absorbance of the resulting formazan was measured at 570 nm using an ELISA reader (Multiskan Sky, Thermo, Singapore). The IC₅₀ value was determined using the GraphPad software by applying a nonlinear regression analysis to the log-transformed concentration-response data.

Cell viability in each treatment group was calculated relative to the control group, which was considered 100%, using the formula below. Bar graphs representing cell viability were generated using GraphPad: % Cell Viability = (Mean Absorbance of Sample / Mean Absorbance of Control) × 100

Wound Healing Assay

A549 cells were cultured in T75 cm² flasks using EMEM medium supplemented with 10% FBS. After incubation for 24 hours at 37°C with 5% CO₂ and 90% humidity, the cells were trypsinized and seeded into 24-well plates at a density of 2×10^4 cells per well. Upon reaching confluency, a scratch was made in the monolayer of each well using a sterile pipette tip to simulate a wound. Images of the scratch area were captured at 0 hours using an inverted microscope.

Following this, thiocolchicoside was applied at concentrations of 3.2×10^{-4} M, 3.2×10^{-5} M, 3.2×10^{-6} M, and 3.2×10^{-7} M according to IC₅₀ value and the plates were re-incubated under the same conditions. Additional images were taken from the same wound area at 24 and 48 hours. To evaluate cell migration and wound closure, scratch widths at each time point were compared with the baseline measurements. The percentage of wound closure was measured and calculated using ImageJ software.

Wound closure percentages at 24 and 48 hours were calculated using the following formulas:

% Wound Closure (24 hours):

$$\% \text{ Wound Closure}_{(24)} = ((A_0 - A_{24}) / A_0) \times 100$$

% Wound Closure (48 hours):

$$\% \text{ Wound Closure}_{(48)} = ((A_{24} - A_{48}) / A_{24}) \times 100$$

A₀ = wound area at 0 hours

A₂₄ = wound area at 24 hours

A₄₈ = wound area at 48 hours (Huang et al., 2023)

Statistical Analysis

The results of MTT assay and the measured wound closure percentages were statistically analyzed using IBM SPSS Version 20. Intergroup comparisons were performed by One-Way ANOVA followed by Post Hoc Tukey test to determine statistically

significant differences between groups. Results are presented as mean ± SD. A p-value of less than 0.05 ($p < .05$) was considered statistically significant. Graphs were generated and visually edited using GraphPad Prism version 10.1.1.

Results

Calculation of IC₅₀ Value of Thiocolchicoside

The cell viability percentages of each group were used to calculate the IC₅₀ value, which is presented in the graph shown in Figure 1. According to the 24-hour MTT analysis, the IC₅₀ value of Thiocolchicoside in A549 cells was determined as 2.693×10^{-4} M.

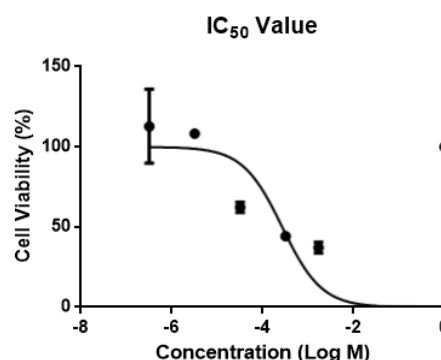


Figure 1.
IC₅₀ value of Thiocolchicoside in A549 cells

MTT Cytotoxicity Results

The effects of Thiocolchicoside at concentrations of 1.7×10^{-3} M, 3.2×10^{-4} M, 3.2×10^{-5} M, 3.2×10^{-6} M, and 3.2×10^{-7} M on A549 cell line were evaluated using the MTT assay at 24, 48, and 72 hours alongside the control group. The absorbance value of the control group was accepted as 100% reference.

At 24 hours, as shown in Figure 2, cell viability percentages were found to be 37.16%, 44.29%, and 62.25% for Thiocolchicoside concentrations of 1.7×10^{-3} M, 3.2×10^{-4} M, and 3.2×10^{-5} M, respectively. These results demonstrated a statistically significant decrease compared to the control group ($p < .05$). However, no significant differences were observed among these three groups themselves. At the lower concentrations of 3.2×10^{-6} M and 3.2×10^{-7} M, cell viability was measured as 108.32% and 112.83%, respectively, showing no statistically significant difference compared to the control.

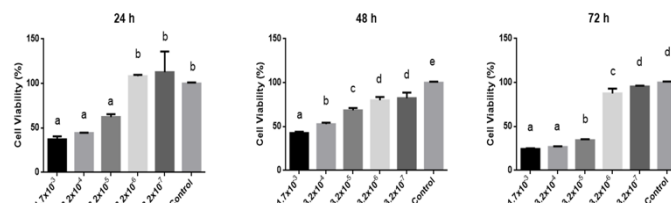


Figure 2.
Cell viability of Thiocolchicoside-treated cells. Columns sharing

the same letters are not significantly different; columns with different letters indicate significant differences between groups according to the Tukey test ($p < .05$).

At 48 hours, the cell viability at 1.7×10^{-3} M concentration was determined as 42.72%, showing a significant decrease compared to the control. For the 3.2×10^{-4} M and 3.2×10^{-5} M concentrations, viability rates were 52.70% and 68.45%, respectively, and both groups showed statistically significant decreases compared to the control and also significant differences between each other. At the lower concentrations of 3.2×10^{-6} M and 3.2×10^{-7} M, viability rates were 79.89% and 82.37%, respectively, showing significant differences compared to the control but no significant difference between each other.

At 72 hours, the cell viability values for 1.7×10^{-3} M and 3.2×10^{-4} M concentrations were 24.42% and 26.73%, respectively, with no significant difference between them but a significant decrease compared to the control. The viability at 3.2×10^{-5} M and 3.2×10^{-6} M concentrations was 34.35% and 87.62%, respectively, with significant differences compared to other groups. The lowest concentration, 3.2×10^{-7} M, showed a viability of 95.45% and did not cause a significant difference compared to the control.

Wound Healing Results

After seeding A549 cells into 48-well microplates, linear scratches were created in each well using a sterile pipette tip 24 hours later. Following this procedure, four different concentrations of Thiocolchicoside— 3.2×10^{-4} M, 3.2×10^{-5} M, 3.2×10^{-6} M, and 3.2×10^{-7} M—were applied to the culture media. As shown in Figures 3 and 4:

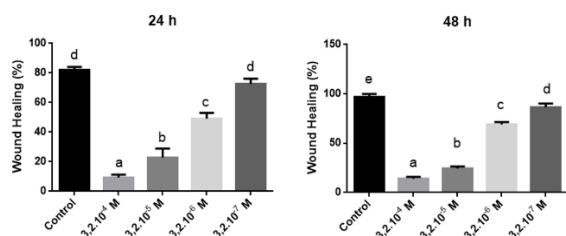


Figure 3.
Wound healing (scratch) analysis.

At the concentration of 3.2×10^{-4} M, wound closure was observed to be 9.25% at 24 hours and 14.07% at 48 hours.

In the 3.2×10^{-5} M group, wound closure was 22.76% at 24 hours and 24.39% at 48 hours. At 3.2×10^{-6} M concentration, closure rates were 49.25% at 24 hours and 69.06% at 48 hours. In the 3.2×10^{-7} M group, wound healing was determined as 72.66% at 24 hours and 86.39% at 48 hours.

Analysis of the 24-hour data revealed no significant difference between the control group and the 3.2×10^{-7} M concentration group, whereas significant differences were observed among the other concentrations and the control group ($p < .05$). According to the 48-hour results, statistically significant differences were

found between all Thiocolchicoside concentrations including the control ($p < .05$).

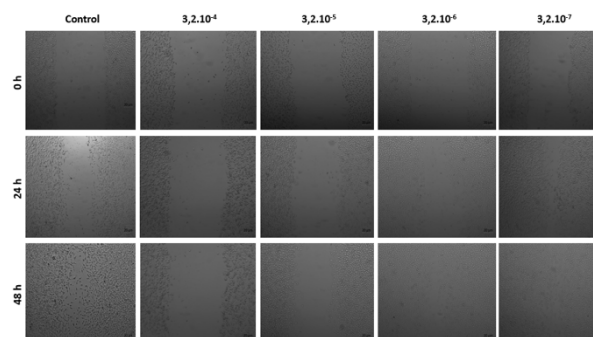


Figure 4.
Percentage of wound healing (scratch). Columns with the same letters are not significantly different; columns with different letters indicate significant differences between groups according to the Tukey test. ($p < .05$).

Discussion

Cancer is a serious disease that arises from the uncontrolled proliferation of genetically altered cells through evolutionary processes and can spread to surrounding tissues (Brown et al., 2023). Among all diseases, it ranks among those with the highest clinical, social, and economic burdens (Lippi & Mattiuzzi, 2019). Although lung cancer is the second most frequently diagnosed cancer regardless of gender, it remains the leading cause of cancer-related deaths, causing the highest mortality rates among both women and men (Siegel et al., 2023).

In recent years, with the acceleration of technological advancements, interest in researching and developing drugs derived from natural sources has markedly increased. In particular, plant-derived metabolites have been considered to have potential efficacy both for preventive purposes and in combination therapies, gaining increasing importance in this field (Nobili et al., 2009).

Plant-derived compounds have been widely used in traditional medicine for centuries in the treatment of various diseases and have become significant natural products guiding modern pharmaceutical research. Among these compounds, alkaloids are especially noted for their anticancer effects; by disrupting microtubule dynamics, they halt the cell cycle and suppress tumor cell proliferation (Olofinson et al., 2023). Colchicine is one such plant-derived antimitotic agent, a potent natural alkaloid obtained from plants like *Colchicum autumnale* or *Gloriosa superba*. It has been reported that even at nanomolar concentrations, colchicine inhibits the formation of spindle microtubules in the A549 cell line (Bhattacharya et al., 2016).

Thiocolchicoside, a semi-synthetic derivative developed to reduce colchicine's toxicity and enhance its therapeutic potential, is currently used clinically for its anti-inflammatory and muscle-relaxant effects. However, recent studies have shown that

thiocolchicoside may exhibit antiproliferative effects not only on the neuromuscular system but also on cancer cells. Especially due to its inhibitory effects on the NF- κ B pathway and activation of tumor suppressor genes such as p53, thiocolchicoside is considered a potential anticancer agent (Simone Reuter et al., 2010). In this context, as a semi-synthetic glycoside derivative of colchicine, thiocolchicoside might exhibit a similar effect profile in A549 cells.

In our study, we evaluated the antiproliferative effects of thiocolchicoside on A549 cells using MTT cytotoxicity assay and wound healing (scratch) analysis. Our results demonstrated that thiocolchicoside exerts cytotoxic effects on A549 cells at high concentrations and inhibits cell migration. MTT analyses revealed that thiocolchicoside decreased cell viability at concentrations of 1.7×10^{-3} M, 3.2×10^{-4} M, and 3.2×10^{-5} M at 24, 48, and 72 hours, indicating a time- and dose-dependent effect of thiocolchicoside. Previous studies on the MCF-7 cell line have shown that thiocolchicoside induces apoptosis by activating the tumor suppressor gene p53 and suppresses the NF- κ B pathway (Mahendran et al., 2020). Supporting these findings, numerous studies on other cell lines have demonstrated that thiocolchicoside is a strong inhibitor of NF- κ B (Reuter et al., 2010). The suppression of NF- κ B increases cancer cell sensitivity by both inhibiting cell proliferation and reducing the expression of anti-apoptotic genes. The findings in these studies support the cytotoxic effect observed in our study and suggest that the possible mechanisms of action may involve these pathways. Future studies can elucidate the molecular mechanisms underlying thiocolchicoside's cytotoxic effect on A549 cells.

In the wound healing (scratch) assay, thiocolchicoside was observed to significantly reduce cell migration, especially at higher concentrations. At concentrations of 3.2×10^{-4} M and 3.2×10^{-5} M, the wound closure rates at 48 hours were only 14.07% and 24.39%, respectively. On the other hand, wound closure at 3.2×10^{-7} M concentration reached 86.39%. These results indicate that the effect of thiocolchicoside on cell migration and invasion processes decreases as concentration increases. It has been reported that colchicine reduces wound healing in A549 cells in parallel with its cytotoxic effects (Balkrishna et al., 2019). Similar effects observed suggest that colchicine is more effective than its semi-synthetic derivative thiocolchicoside at lower doses.

Our study did not evaluate the possible effects of thiocolchicoside on healthy cells besides its selective cytotoxicity on A549 cells. However, literature reports indicate that thiocolchicoside may suppress cancer cell-induced bone loss (Reuter et al., 2012). Therefore, thiocolchicoside could have a significant advantage over other anticancer therapies that cause bone loss. Nonetheless, the lack of expanded biochemical pathway studies, investigations in different cancer cell lines, and in vivo cancer models constitute important barriers for direct clinical translation.

Conclusion

In conclusion, thiocolchicoside showed antiproliferative and

wound healing effects on A549 cells that were dependent on time and dose. These findings suggest that thiocolchicoside has anticancer potential and should be supported by further mechanistic studies (e.g., measuring apoptotic protein expression levels, microtubule polymerization analyses, ROS levels). Additionally, investigating the effects of thiocolchicoside on healthy cells both in vitro and in vivo is important to clarify the therapeutic index of this compound.

Acknowledgements: We would like to thank the Scientific and Technological Research Council of Türkiye (TÜBİTAK) for supporting this project.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval is not required.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – S.A., R.A.U.; Design – S.A.; Supervision – R.A.U.; Materials – R.A.U.; Data Collection and/or Processing – S.A., A.A.; Analysis and/or Interpretation – A.A., R.A.U.; Literature Search – S.A.; Writing – S.A., R.A.U.; Critical Review – R.A.U.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: This study is the undergraduate thesis project of Seher ATASEVER and was supported by Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) 2209 program (Grant Numbers: 1919B012406535).

Teşekkür: Bu projeyi desteklediği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) teşekkür etmek isteriz.

Etik Komite Onayı: Etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – S.A., R.A.U.; Tasarım – S.A.; Denetleme – R.A.U.; Kaynaklar – R.A.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – S.A., A.A.; Analiz ve/veya Yorum – A.A., R.A.U.; Literatür Taraması – S.A.; Yazıyı Yazan – S.A., R.A.U.; Eleştirel İnceleme – R.A.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Seher ATASEVER'in lisans bitirme tezi projesidir ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 2209 programı tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 1919B012406535).

References

- Akhtar, N., & Bansal, J. G. (2017). Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*, 41(5), 328-339. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2017.07.002>
- Artusi, M., Santi, P., Colombo, P., & Junginger, H. (2003). Buccal delivery of thiocolchicoside: in vitro and in vivo permeation studies. *International journal of pharmaceutics*, 250(1), 203-213.
- Balkrishna, A., Das, S. K., Pokhrel, S., Joshi, A., Laxmi, Verma, S., Sharma, V. K., Sharma, V., Sharma, N., & Joshi, C. (2019). Colchicine: Isolation, LC–MS QToF screening, and anticancer activity study of *Gloriosa superba* seeds. *Molecules*, 24(15), 2772.
- Belani, C. P., Marts, S., Schiller, J., & Socinski, M. A. (2007). Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer*, 55(1), 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.09.008>
- Bhattacharya, S., Das, A., Datta, S., Ganguli, A., & Chakrabarti, G. (2016). Colchicine induces autophagy and senescence in lung cancer cells at clinically admissible concentration: potential use of colchicine in combination with autophagy inhibitor in cancer therapy. *Tumor Biology*, 37, 10653-10664.

- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Mol Cancer Res*, 21(11), 1142-1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Huang, C. X., Siwan, E., Fox, S. L., Longfield, M., Twigg, S. M., & Min, D. (2023). Comparison of digital and traditional skin wound closure assessment methods in mice. *Laboratory Animal Research*, 39(1), 25.
- Kratzer, T. B., Bandi, P., Freedman, N. D., Smith, R. A., Travis, W. D., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2024). Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*, 130(8), 1330-1348. <https://doi.org/10.1002/cncr.35128>
- Kurek, J. (2018). Cytotoxic colchicine alkaloids: from plants to drugs. *Cytotoxicity*, 6(45), 10.5772.
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O. U., Yang, Y. W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta*, 1856(2), 189-210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>
- Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2019). Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 9(4). <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>
- Mahendran, D., Selvam, K., Kumari, S., Venkateswara Swamy, K., Geetha, N., & Venkatachalam, P. (2020a). Thiocolchicoside and colchicine induced apoptosis in breast cancer (MCF-7) cells via up-regulated expression of p53 tumor suppressor protein gene: an in vitro and in silico docking approaches. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 10(4), 264-274.
- Nobili, S., Lippi, D., Witort, E., Donnini, M., Bausi, L., Mini, E., & Capaccioli, S. (2009). Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacol Res*, 59(6), 365-378. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.01.017>
- Olofinson, K., Abrahamse, H., & George, B. P. (2023). Therapeutic Role of Alkaloids and Alkaloid Derivatives in Cancer Management. *Molecules*, 28(14). <https://doi.org/10.3390/molecules28145578>
- Reuter, S., Gupta, S. C., Phromnoi, K., & Aggarwal, B. B. (2012). Thiocolchicoside suppresses osteoclastogenesis induced by RANKL and cancer cells through inhibition of inflammatory pathways: a new use for an old drug. *Br J Pharmacol*, 165(7), 2127-2139. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01702.x>
- Reuter, S., Prasad, S., Phromnoi, K., Ravindran, J., Sung, B., Yadav, V. R., Kannappan, R., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Thiocolchicoside exhibits anticancer effects through downregulation of NF-kappaB pathway and its regulated gene products linked to inflammation and cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*, 3(11), 1462-1472. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0037>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 73(1), 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Sivakumar, G. (2013). Colchicine semisynthetics: chemotherapeutics for cancer? *Current medicinal chemistry*, 20(7), 892-898.
- Wathoni, N., Puluhalawa, L. E., Joni, I. M., Muchtaridi, M., Mohammed, A. F. A., Elamin, K. M., Milanda, T., & Gozali, D. (2022). Monoclonal antibody as a targeting mediator for nanoparticle targeted delivery system for lung cancer. *Drug Delivery*, 29(1), 2959-2970.

Differential Expression of Oar-Mir-133, Oar-Mir-433-3p Oar-Mir-150, and Oar-Mir-376d in Ram Sperm Associated with Fertility

Koc Spermasında Fertilitite ile İlişkili Olan Oar-Mir-133, Oar-Mir-433-3p, Oar-Mir-150 ve Oar-Mir-376d'nin Farklılaşmış Gen İfadesi

Mustafa Hitit¹ 
Mustafa BODU² 

¹ Kastamonu University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Genetics, Kastamonu, Türkiye

² Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Reproduction and Artificial Insemination, Konya, Türkiye



ABSTRACT

Objective: Ram fertility is a crucial determinant of reproductive efficiency in sheep production systems, yet the molecular mechanism of male fertility remains incompletely understood. Small non-coding RNAs (sncRNAs), particularly microRNAs (miRNAs), have been recognized as essential epigenetic regulators of spermatogenesis, sperm function, and early embryonic development. We aimed to investigate the differential expression and biological significance of four specific miRNAs; oar-miR-133 ($\log_2FC = +3.30$, $p < .001$), oar-miR-433-3p ($\log_2FC = +5.72$, $p < .001$), oar-miR-150 HF ($\log_2FC = -3.49$, $p < .001$), and oar-miR-376d ($\log_2FC = -5.74$, $p < .001$) in relation to ram sperm fertility phenotypes

Methods: We selected based on their statistically significant differential expression in a previously published small RNA sequencing dataset comparing spermatozoa from high-fertility (HF; $n = 4$; avg. 99.2% pregnancy) and low-fertility (LF; $n = 4$; avg. 73.6% pregnancy) rams.

Results: We showed that oar-miR-133 and oar-miR-433-3p were significantly upregulated in HF rams, while oar-miR-150 and oar-miR-376d were downregulated. Functional enrichment analysis of their predicted target genes revealed involvement in biological processes such as heterochromatin formation, cellular response to stress and cytokines, macromolecule metabolic regulation, and developmental processes. Protein-protein interaction (PPI) network analysis, using Maximal Clique Centrality (MCC), identified several central hub genes including DICER1, DROSHA, DDX10, TUFM, and EEF2. We showed that hub genes may be associated with RNA metabolism, mitochondrial function, and translational control processes critical for sperm integrity and fertilization capacity.

Conclusion: These results highlight the potential of specific miRNAs and their gene networks as biomarkers for ram fertility.

Keywords: Biomarker, fertility, miRNA, ram, sperm.

ÖZ

Amaç: Koç fertilitesi, koyun üretim sistemlerinde üreme verimliliğinin kritik bir belirleyicisidir; ancak erkek fertilitésinin moleküler mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi küçük kodlamayan RNA'lar (sncRNA'lar), spermatogenez, sperm fonksiyonu ve erken embriyonik gelişimde temel epigenetik düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, koç spermi fertilitite fenotipleriyle ilişkili dört spesifik miRNA'nın; oar-miR-133 ($\log_2FC = +3.30$, $p < .001$), oar-miR-433-3p ($\log_2FC = +5.72$, $p < .001$), oar-miR-150 HF ($\log_2FC = -3.49$, $p < .001$) ve oar-miR-376d ($\log_2FC = -5.74$, $p < .001$) diferansiyel ekspresyonu ve biyolojik önemi araştırılmıştır.

Yöntem: miRNA'lar daha önceki sekanstan elde edilmiş küçük RNA dizileme veri setindeki istatistiksel olarak anlamlı diferansiyel ekspresyonlarına göre seçildi. Bu amaçla yüksek (YF; $n = 4$; ort. %99,2 gebelik) ve düşük doğurganlığa sahip (DF; $n = 4$; ort. %73,6 gebelik) koçlardan elde edilen spermatozoalar karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda oar-miR-133 ve oar-miR-433-3p'nin HF koçlarda anlamlı şekilde yukarı yönlü regüle edildiği, oar-miR-150 ve oar-miR-376d'nin ise aşağı yönlü regüle edildiği saptanmıştır. Tahmini hedef genlerinin fonksiyonel zenginleştirme analizi, heterokromatin oluşumu, hücresel stres ve sitokinlere yanıt, makromolekül metabolik regülasyonu ve gelişimsel süreçler gibi biyolojik süreçlerde rol oynadıklarını ortaya koymuştur. Maksimal Clique Merkeziliği (MCC) kullanılarak yapılan Protein-Protein Etkileşim (PPI) ağı analizi, DICER1, DROSHA, DDX10, TUFM ve EEF2 gibi çeşitli merkezi "hub" genleri tanımlamıştır. Bu hub genlerinin RNA metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve sperm bütünlüğü ile fertilizasyon kapasitesi için kritik olan translasyonel kontrol süreçleriyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Sonuç: Bu sonuçlar, spesifik miRNA'ların ve bunların gen ağlarının koç doğurganlığı için potansiyel biyobelirteçler olarak önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, doğurganlık, koç, miRNA, sperm.

Geliş Tarihi/Received 29.05.2025
Kabul Tarihi/Accepted 30.06.2025
Yayın Tarihi/Publication Date 30.06.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Mustafa Hitit

E-mail: vetdrmustafahitit@gmail.com

Cite this article: Hitit, M., & Bodu, M. (2025). Differential Expression of Oar-Mir-133, Oar-Mir-433-3p Oar-Mir-150, and Oar-Mir-376d in Ram Sperm Associated with Fertility. *Current Research in Health Sciences*, 2(2), 67-71.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Introduction

Male fertility is crucial for reproductive success, particularly in sheep farming where one ram can significantly influence the genetic makeup of an entire flock. Although reproductive technologies have advanced, predicting male fertility remains difficult due to the intricate interaction between compensable and non-compensable factors. Standard semen analysis methods, while beneficial, often miss the finer molecular details that are key to understanding a ram's true fertilizing potential (Kastelic & Thundathil, 2008).

Among the non-compensable factors, small non-coding RNAs (sncRNAs) such as microRNAs (miRNAs), PIWI-interacting RNAs (piRNAs), and fragments derived from tRNAs have been identified as key players in regulating sperm development, function, and early embryo formation (Bodu et al., 2025a; Bodu et al., 2025b; Sharma, 2019). These RNA molecules are incorporated into sperm during their development in the testes and epididymis, and are thought to affect gene activity after fertilization by triggering epigenetic changes (Sendler et al., 2013).

MicroRNAs are essential regulators of cellular functions, primarily by degrading messenger RNAs or preventing their translation. In the context of male reproduction, these molecules are tied to vital processes like sperm motility, capacitation, programmed cell death, and chromatin remodeling (Abu-Halima et al., 2013; Capra et al., 2017). Rather than being residuals, the miRNAs found in sperm are thought to have active roles. Changes in their expression have been linked to differences in fertility across multiple species, including cattle, pigs, and humans (Salas-Huetos et al., 2019).

In livestock breeding, gaining insight into the miRNA profile of sperm cells is crucial because sire fertility directly affects both economic outcomes and genetic progress. Despite this importance, detailed profiling of small non-coding RNAs (sncRNAs) in ram sperm is still scarce. To bridge this gap, our earlier research employed small RNA sequencing on sperm samples from rams with clearly defined fertility levels (Hitit et al., 2024). That investigation identified both known and previously unreported sncRNAs, uncovering clear differences in their expression patterns between rams with high and low fertility.

In this study, we focus on four miRNAs such as oar-miR-133, oar-miR-433-3p, oar-miR-150, and oar-miR-376d that showed the most significant expression differences linked to fertility. Each of these miRNAs is associated with key biological functions: miR-133 is involved in germ cell differentiation, miR-433 plays a role in neuroendocrine regulation, miR-150 is tied to immune system modulation, and miR-376d is connected to the cellular stress response (Kasimanickam et al., 2022; Luo et al., 2016; Zhang et al., 2012). Our goal is to further characterize their potential as non-invasive biomarkers for ram fertility and to establish a foundation for functional studies that can validate their mechanistic roles in sperm physiology and embryo development. By integrating high-throughput sequencing with fertility phenotyping and functional annotation, this study contributes to

the growing field of reproductive epigenetics and offers practical insights for improving sire selection in small ruminant breeding programs.

Methods

Ram Fertility Assessment and Experimental Design

Fertility data were obtained from Anatolian Merino rams housed at Bahri Dagdas International Agricultural Research Institute, Konya, Türkiye. Rams were evaluated over three breeding seasons based on the pregnancy outcomes of naturally mated ewes. Ewes' estrus behavior was monitored daily using teaser rams, and mating events were systematically recorded. Fertility scores were calculated based on confirmed pregnancies (high-fertility group [$n = 31$; $94.5 \pm 2.8\%$] and the low-fertility group [$n = 25$; $83.1 \pm 5.73\%$] and used to classify rams into high-fertility (HF) and low-fertility (LF) groups. Rams with the highest ($n = 4$; avg. 99.2% pregnancy) and lowest ($n = 4$; avg. 73.6% pregnancy) conception rates were selected for molecular analysis (Bodu et al., 2025c).

Semen Collection

Following ethical (Bahri-Dagdaş Research Center Ethical Committee, Turkey [Number: 22.12.2016/58] approval, semen was collected from mature rams using an artificial vagina (AV) after conditioning them with teaser ewes. To ensure consistency and minimize variation, initial ejaculates were discarded prior to the experimental collection. Semen samples with high motility and concentration were aliquoted and diluted to a standardized sperm count. Samples were then cryopreserved in liquid nitrogen and stored at -80°C until RNA extraction.

RNA Isolation

Frozen sperm samples were thawed and passed through a 500-mesh filter to eliminate debris. Somatic cell contaminants were lysed using a Triton X-100 and SDS buffer, followed by washing and microscopic validation to confirm sperm cell purity. Total RNA was extracted using a modified column-based microRNA isolation kit. Lysis involved guanidine thiocyanate buffer enriched with DTT, and homogenization was performed by repeated needle shearing. RNA was purified with DNase treatment to eliminate residual genomic DNA. Concentration and integrity were measured using NanoDrop and Bioanalyzer systems to ensure suitability for small RNA sequencing (Hitit et al., 2024).

Library Preparation and Sequencing

For small RNA library construction, one microgram of total RNA per sample was used. RNA fragments corresponding to small RNAs (18–40 nt) were size-selected using polyacrylamide gel electrophoresis. Libraries were constructed using the TruSeq Small RNA Library Prep Kit (Illumina), which included adaptor ligation, reverse transcription, and PCR amplification. Library quality was validated via Qubit fluorometry and Bioanalyzer assessment. Pooled libraries were sequenced on the Illumina HiSeq 2500 platform with 50 bp single-end reads.

Bioinformatics and Functional Analysis

Sequencing data were processed to remove low-quality reads, adaptors, and contaminants. Clean reads were aligned to the Ovis aries reference genome using Bowtie. Known miRNAs were identified using miRBase annotations, while novel candidates were predicted via miREvo and miRDeep2 algorithms. Expression levels were normalized as TPM (transcripts per million). Differential expression analysis between HF and LF groups was conducted using DESeq2 with $p < .05$ and $|\log_2FC| > 1$ considered significant. The four miRNAs highlighted in this study oar-miR-133, oar-miR-433-3p, oar-miR-150, and oar-miR-376d were selected from a broader dataset generated and analyzed in our previous publication (Bodu et al., 2025a). These candidates were chosen based on their statistically significant expression patterns and putative roles in fertility-related molecular functions.

Results

Differentially expression of oar-miR-133, oar-miR-433-3p oar-miR-150, and oar-miR-376d

Four miRNAs were identified as significantly differentially expressed between HF and LF sperm: oar-miR-133: Upregulated in HF ($\log_2FC = +3.30$, $p < .001$), oar-miR-433-3p: Upregulated in HF ($\log_2FC = +5.72$, $p < .001$), oar-miR-150: Downregulated in HF ($\log_2FC = -3.49$, $p < .001$), oar-miR-376d: Downregulated in HF ($\log_2FC = -5.74$, $p < .001$). These miRNAs are involved in key biological processes such as apoptosis regulation, differentiation, and epigenetic modulation. miR-133 has been implicated in muscle and germ cell development, while miR-433 and miR-376d are often associated with neurogenesis and stress response pathways. miR-150 is a known modulator of immune-related pathways and cellular differentiation.

Functional Enrichment Analysis of Target Genes

To ascertain the potential biological roles of the four fertility-associated miRNAs (oar-miR-133, oar-miR-433-3p, oar-miR-150, and oar-miR-376d), we performed functional enrichment analysis of their predicted target genes using the g:Profiler platform for Ovis aries. The results revealed significant enrichment in multiple Gene Ontology (GO) categories across the three primary domains: Molecular Function (MF), Biological Process (BP), and Cellular Component (CC). In the MF category, target genes were predominantly associated with catalytic activity (GO:0003824, $p = 3.47 \times 10^{-4}$), small molecule binding (GO:0036094, $p = 4.72 \times 10^{-3}$), and ion binding (GO:0043167, $p = 6.24 \times 10^{-3}$), indicating their roles in enzymatic regulation and molecular interactions critical for sperm metabolism and function. In the BP category, notable terms included catabolic process (GO:0009056), positive regulation of biological process (GO:0048518), and developmental process (GO:0032502), highlighting the involvement of target genes in cellular remodeling and differentiation pathways. Importantly, genes involved in constitutive heterochromatin formation (GO:0140719) and heterochromatin formation (GO:0031507)

were significantly enriched, suggesting a potential link between these miRNAs and sperm chromatin organization or epigenetic state. Additional enrichment in response to stress (GO:0006950), response to cytokine (GO:0034097), and positive regulation of macromolecule metabolic process (GO:0010604). Within the CC category, enriched terms such as cytoplasm (GO:0005737), catalytic complex (GO:1902494), endomembrane system (GO:0012505), and plasma membrane (GO:0005886) (Figure 1).

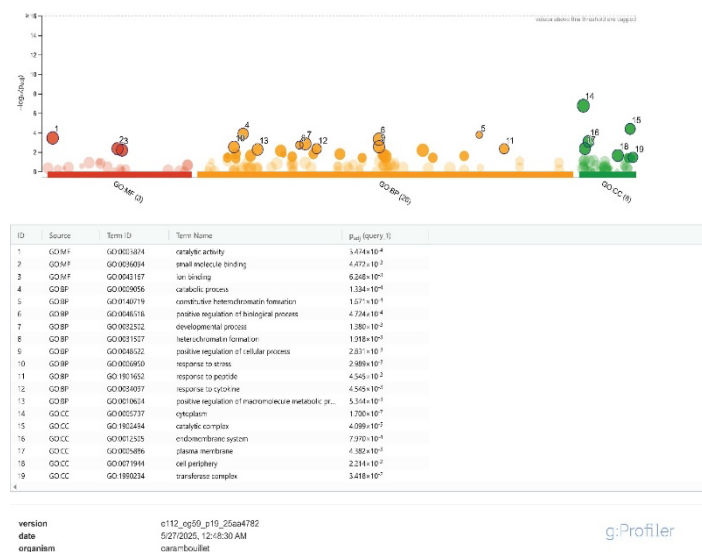


Figure 1.

Gene Ontology (GO) enrichment analysis of predicted target genes of differentially expressed miRNAs. GO terms were classified into three functional categories: Biological Process (BP), Molecular Function (MF), and Cellular Component (CC). The plot displays the top-ranked GO terms based on $-\log_{10}(p\text{-value})$.

Hub Gene Analysis of target genes

To identify key regulatory elements among the oar-miR-133, oar-miR-433-3p oar-miR-150, and oar-miR-376d targets, we constructed a protein–protein interaction (PPI) network and performed hub gene analysis. The top 20 hub genes were visualized based on their connectivity and centrality scores. Among these, DDX10, DICER1, DROSHA, and RPL13A emerged as the most prominent nodes, highlighting their potential roles as regulatory nodes in post-transcriptional control, RNA helicase function, and ribosomal assembly. The presence of both DROSHA and DICER1, core enzymes in the miRNA biogenesis pathway. Other hub genes such as TUFM (involved in mitochondrial protein synthesis), EEF2 (elongation factor 2), and MRPL32 (mitochondrial ribosomal protein L32) underscore the importance of translational control and mitochondrial function in sperm biology aligning with known requirements for ATP generation and flagellar motility. Interestingly, a separate subnetwork consisting of CDK1, PBK, and KIF2C was identified (Figure 2).

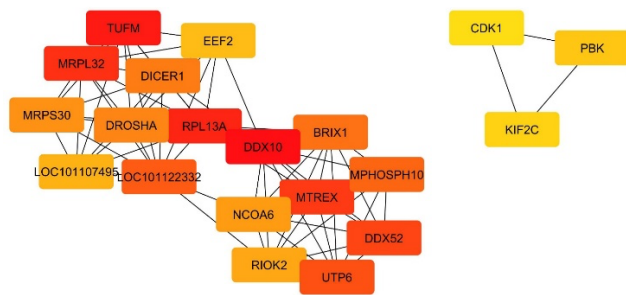


Figure 2.

Hub genes from target genes associated with fertility. Hub gene network constructed from predicted targets of four fertility-associated miRNAs. The top 20 hub genes were identified through protein–protein interaction (PPI). Node color intensity corresponds to MCC scores, with red indicating the highest centrality and yellow the lowest among the top-ranked nodes.

Discussion

This study provided new insights into the molecular mechanisms associated with ram fertility by focusing on four miRNAs oar-miR-133, oar-miR-433-3p, oar-miR-150, and oar-miR-376d whose expression patterns were found to be significantly different between high-fertility and low-fertility rams. The differential expression of these miRNAs supports their potential role in regulating post-transcriptional gene expression during spermatogenesis and sperm maturation.

Our finding that oar-miR-133 and oar-miR-433-3p are upregulated in high-fertility rams suggests that they may enhance sperm function or stability. miR-133 has previously been associated with cell differentiation and stress responses, including regulation of actin cytoskeleton dynamics, which is essential for sperm motility (Luo et al., 2023). Similarly, miR-433 is known to modulate genes involved in cell growth, hormonal signaling, and metabolic regulation (Carè et al., 2007), and may thus play a role in sperm energy metabolism or interaction with the female reproductive tract.

On the other hand, oar-miR-150 and oar-miR-376d were significantly downregulated in high-fertility rams, which could reflect reduced activation of immune or stress pathways. miR-150 is a known regulator of immune cell differentiation and inflammatory response (Song et al., 2023), and its lower expression in high-fertility rams may indicate a more stable testicular microenvironment conducive to spermatogenesis. miR-376d has been implicated in oxidative stress and apoptosis signaling (Xu et al., 2020), suggesting that its suppression might protect spermatozoa from damage during transit or storage.

The enrichment of gene targets in GO terms related to heterochromatin formation, response to cytokines, metabolic processes, and developmental regulation underscores the multifaceted roles these miRNAs likely play in maintaining sperm functionality and genomic integrity. Notably, the enrichment of targets within the catalytic complex, cytoplasm, and endomembrane system implies compartmentalized regulatory activity that might influence localized translation, mitochondrial activity, or vesicle-mediated signaling all of which are vital for sperm motility, capacitation, and fertilization (Jodar et al., 2018; Krawetz et al., 2011).

The identification of hub genes such as DICER1, DROSHA, and DDX10 suggests the possibility of autoregulatory feedback loops in which miRNAs modulate their own biogenesis machinery. DICER1 and DROSHA are essential enzymes for miRNA maturation, and alterations in their regulation could influence global miRNA expression profiles within sperm (Shen and Hung, 2015). Other key hub genes like TUFM, a mitochondrial translation factor, and EEF2, which controls ribosomal elongation during translation, indicate that energy metabolism and protein synthesis are crucial in defining sperm fertility potential. Furthermore, the presence of mitosis-related genes such as CDK1 and KIF2C in the hub network raises the possibility that miRNA-target interactions may also influence early events post-fertilization, including paternal genome remodeling and zygotic cell cycle regulation. This is supported by findings in other mammals, where paternal RNAs contribute to embryonic development beyond the fertilization event (Hamatani, 2012).

Taken together, the integration of expression profiling, GO enrichment, and PPI network analysis in this study reveals a coherent regulatory network involving fertility-associated miRNAs and their targets. These miRNAs not only serve as promising biomarkers for ram fertility but may also participate directly in the epigenetic and molecular programming of sperm. Future studies should focus on validating the predicted miRNA-target interactions through luciferase assays, in vitro transfection, or knockout models, and expanding these findings in larger animal cohorts to evaluate their utility in reproductive management and sire selection.

Conclusion

This study identifies a core group of differentially expressed sncRNAs in ram sperm that distinguish between HF and LF fertility phenotypes. These findings support the utility of miR-133 and miR-433-3p as positive fertility biomarkers, and miR-150 and miR-376d as potential indicators of stress or subfertility. Further validation in larger cohorts and functional studies are warranted to confirm their biological relevance and practical application in sheep breeding.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the "Bahri-Dagdas Agricultural Research Institute Ethical Committee" (Meeting Date: 22.12.2016; Decision No: 58).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.H.; Design – M.H.; Supervision – M.H.; Resources – M.H., M.B.; Data Collection and/or Processing – M.B.; Analysis and/or Interpretation – M.H., M.B.; Literature Search – M.H.; Writing – M.H.; Critical Review – M.H.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) provided the animal materials (project number 1170992), which was a grant to AK.

Etik Komite Onayı: Etik onay "Bahri-Dağdaş Tarımsal Araştırma Enstitüsü Etik Komitesi"nden alınmıştır (Toplantı Tarihi: 22.12.2016; Karar No: 58).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – M.H.; Tasarım – M.H.; Denetleme – M.H.; Kaynaklar – M.H., M.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.B.; Analiz ve/veya Yorum – M.H., M.B.; Literatür Taraması – M.H.; Yazıyı Yazan – M.H.; Eleştirel İnceleme – M.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Hayvan materyalleri, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından sağlanmıştır (proje numarası 1170992); bu destek AK'ya verilmiştir.

References

- Abu-Halima, M., Hammad, M., Schmitt, J., Leidinger, P., Keller, A., Meese, E., & Backes, C. (2013). Altered microRNA expression profiles of human spermatozoa in patients with different spermatogenic impairments. *Fertility and Sterility*, 99(5), 1249–1255.e1216. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.054>
- Bodu, M., Hitit, M., Donmez, H., Kaya, A., Ugur, M.R., & Memili, E. (2025a). Exploration of small non-coding rnas as molecular markers of ram sperm fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(6), 2690. <https://doi.org/10.3390/ijms26062690>
- Bodu, M., Hitit, M., & Memili, E. (2025b). Harnessing the value of fertility biomarkers in bull sperm for buck sperm. *Animal Reproduction Science*, 272, 107643. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2024.107643>
- Bodu, M., Hitit, M., Sari, A., Kirbas, M., Bulbul, B., Ataman, M.B., Bucak, M.N., Parrish, J., Kaya, A., & Memili, E. (2025c). Sperm cellular and nuclear dynamics associated with ram fertility. *Frontiers in Veterinary Science*, 12. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1577004>
- Capra, E., Turri, F., Lazzari, B., Cremonesi, P., Gliozzi, T.M., Fojadelli, I., Stella, A., & Pizzi, F. (2017). Small RNA sequencing of cryopreserved semen from single bull revealed altered miRNAs and piRNAs expression between High- and Low-motile sperm populations. *BMC Genomics*, 18(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3394-7>
- Carè, A., Catalucci, D., Felicetti, F., Bonci, D., Addario, A., Gallo, P., Bang, M.-L., Segnalini, P., Gu, Y., Dalton, N.D., Elia, L., Latronico, M.V.G., Høydal, M., Autore, C., Russo, M.A., Dorn, G.W., Ellingsen, Ø., Ruiz-Lozano, P., Peterson, K.L., Croce, C.M., Peschle, C., & Condorelli, G. (2007). MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nature Medicine*, 13(5), 613–618. <https://doi.org/10.1038/nm1582>
- Hamatani, T. (2012). Human spermatozoal RNAs. *Fertility and Sterility*, 97(2), 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.035>
- Herbst-Damm, K. L., & Kulik, J. A. (2005). Volunteer support, marital status, and the survival times of terminally ill patients. *Health Psychology*, 24(2), 225–229. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.24.2.225>
- Hitit, M., Kaya, A., & Memili, E. (2024). Sperm long non-coding RNAs as markers for ram fertility. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1337939. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1337939>
- Jodar, M., & Anton, E. (2018). Chapter 7 - Small RNAs present in semen and their role in reproduction. In J.A. Horcajadas & J. Gosálvez (Eds.), *Reproductomics* (pp. 109–123). Academic Press.
- Kasimanickam, V., Kumar, N., & Kasimanickam, R. (2022). Investigation of sperm and seminal plasma candidate microRNAs of bulls with differing fertility and in silico prediction of miRNA-mRNA interaction network of reproductive function. *Animals*, 12(18), 2360. <https://doi.org/10.3390/ani12182360>
- Kastelic, J., & Thundathil, J. (2008). Breeding soundness evaluation and semen analysis for predicting bull fertility. *Reproduction in Domestic Animals*, 43(S2), 368–373. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01186.x>
- Luo, L., Tang, Y., Sun, L., Li, S., Liu, H., Chen, Z., & Li, G. (2023). SAP30 targeted by miR-133b was involved in the process of nuclear decondensation in Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*) sperm. *Aquaculture Reports*, 29, 101540. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2023.101540>
- Luo, L. F., Hou, C. C., & Yang, W.X. (2016). Small non-coding RNAs and their associated proteins in spermatogenesis. *Gene*, 578(1), 141–157. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.12.020>
- Salas-Huetos, A., James, E.R., Aston, K.I., Jenkins, T.G., Carrell, D.T., & Yeste, M. (2019). The expression of miRNAs in human ovaries, oocytes, extracellular vesicles, and early embryos: A systematic review. *Cells*, 8(12), 1564. <https://doi.org/10.3390/cells8121564>
- Sendler, E., Johnson, G.D., Mao, S., Goodrich, R.J., Diamond, M.P., Hauser, R., & Krawetz, S.A. (2013). Stability, delivery and functions of human sperm RNAs at fertilization. *Nucleic Acids Research*, 41(8), 4104–4117. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt132>
- Sharma, U. (2019). Paternal contributions to offspring health: role of sperm small RNAs in intergenerational transmission of epigenetic information. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 215. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00215>
- Shen, J., & Hung, M. C. (2015). Signaling-mediated regulation of microRNA processing. *Cancer Research*, 75(5), 783–791. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-14-2568>
- Song, P., Yue, Q., Chen, X., Fu, Q., Zhang, P., & Zhou, R. (2023). Identification of ID1 and miR-150 interaction and effects on proliferation and apoptosis in ovine granulosa cells. *Theriogenology*, 212, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.08.029>
- Xu, Z., Xie, Y., Zhou, C., Hu, Q., Gu, T., Yang, J., Zheng, E., Huang, S., Xu, Z., Cai, G., Liu, D., Wu, Z., & Hong, L. (2020). Expression pattern of seminal plasma extracellular vesicle small RNAs in boar semen. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 585276. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.585276>
- Zhang, S., Yu, M., Liu, C., Wang, L., Hu, Y., Bai, Y., & Hua, J. (2012). MIR-34c regulates mouse embryonic stem cells differentiation into male germ-like cells through RAR γ . *Cell Biochemistry and Function*, 30(7), 623–632. <https://doi.org/10.1002/cbf.2922>

Digital Transformation in Complete Denture Production: CAD/CAM Complete Dentures

Tam Protez Üretiminde Dijital Dönüşüm: CAD/CAM Tam Protezler

Fulya KARADUMAN ÇİMEN 

Şeyma Nur TEZCAN 

Funda BAYINDIR 

Atatürk University, Faculty of Dentistry,
Department of Prosthetic Dentistry, Erzurum,
Türkiye



ABSTRACT

The integration of Computer-Aided Design and Computer-Aided Manufacturing (CAD/CAM) systems into dentistry has profoundly transformed the fabrication processes of prosthetic devices. Specifically, in the context of complete denture applications, this advanced technology offers significantly greater precision, efficiency, and reproducibility compared to traditional manual methods. One of the primary advantages of CAD/CAM systems in the production of complete dentures lies in their ability to enhance the aesthetic, functional, and biomechanical properties of the prosthesis. Furthermore, CAD/CAM systems enable the standardization of production, minimizing the variability inherent in traditional techniques, which often depend on the expertise and skill level of individual technicians. This ensures that patients consistently receive high-quality and precisely manufactured prostheses. The benefits of CAD/CAM technology—such as improved accuracy, expedited workflows, and enhanced patient comfort—have facilitated its growing adoption in routine dental practice. As the technology becomes more accessible and cost-effective, its widespread implementation in dentistry is anticipated. This technological shift has also spurred an increasing number of studies investigating the use of CAD/CAM systems for complete denture fabrication. A comprehensive review of the literature was conducted using PubMed and Web of Science databases, employing search terms such as "CAD/CAM complete denture," "acrylic resin denture base," "denture base," "complete denture," "denture flasking," and "intraoral scanning." Articles and materials available in full text in both English and Turkish were included in the analysis. This review aims to provide an in-depth overview of production systems and critically examine the current literature on the use of CAD/CAM technology in the fabrication of complete dentures.

Keywords: CAD/CAM, complete denture, denture base

ÖZ

Bilgisayar Destekli Tasarım ve Bilgisayar Destekli Üretim (CAD/CAM) sistemlerinin diş hekimliğine entegrasyonu, protez cihazlarının üretim süreçlerini derinden dönüştürmüştür. Özellikle tam protez uygulamaları anlamında, bu gelişmiş teknoloji, geleneksel manuel yöntemlere kıyasla çok daha yüksek hassasiyet, verimlilik ve tekrarlanabilirlik sunmaktadır. CAD/CAM sistemlerinin tam protez üretimindeki en önemli avantajlarından biri, protezlerin estetik, fonksiyonel ve biyomekanik özelliklerini iyileştirme yetenekleridir. Ayrıca, CAD/CAM sistemleri üretim standardizasyonunu mümkün kılarak, genellikle bireysel teknisyenlerin uzmanlık ve beceri düzeyine bağlı olan geleneksel tekniklerdeki değişkenliği minimize eder. Bu, hastaların sürekli olarak yüksek kaliteli ve hassas bir şekilde üretilmiş protezler almasını sağlar. CAD/CAM teknolojisinin avantajları daha yüksek doğruluk, hızlandırılmış iş akışları ve artırılmış hasta konforu gibi günlük diş hekimliği pratiğinde giderek daha fazla kabul edilmesine olanak sağlamıştır. Teknolojinin daha erişilebilir ve maliyet etkin hale gelmesiyle, diş hekimliğinde yaygın olarak uygulanması beklenmektedir. Bu teknolojik dönüşüm, ayrıca tam protez üretiminde CAD/CAM sistemlerinin kullanımını araştırarak artan sayıda çalışmaya ilham vermiştir. PubMed ve Web of Science veri tabanları kullanılarak yapılan kapsamlı bir literatür taraması, "CAD/CAM tam protez", "akrilik reçine protez kaidesi", "protez kaidesi", "tam protez" ve "ağız içi tarama" gibi arama terimleriyle gerçekleştirilmiştir. Tam metin erişimi olan İngilizce ve Türkçe makaleler ve materyaller analizde dahil edilmiştir. Bu inceleme, üretim sistemlerine dair derinlemesine bir genel bakış sunmayı ve tam protez üretiminde CAD/CAM teknolojisinin kullanımına dair mevcut literatürü eleştirel bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: CAD/CAM, tam protez, protez Kaidesi

Geliş Tarihi/Received 04.03.2025
Kabul Tarihi/Accepted 26.06.2025
Yayın Tarihi/Publication Date 30.06.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Fulya KARADUMAN ÇİMEN

E-mail: flykaradu@gmail.com

Cite this article: Karaduman Çimen, F., Tezcan, Ş. N., & Bayındır, F. (2025). Digital Transformation in Complete Denture Production: CAD/CAM Complete Dentures. *Current Research in Health Sciences*, 2(2), 72-81.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

Introduction

While complete edentulism is commonly attributed to periodontal problems or dental caries, it is actually the result of a combination of disease and non-disease factors. Individual biological structures and unique characteristics also significantly influence this process (Felton, 2009).

Despite advances in treatment options, the demand for complete dentures is expected to gradually increase due to the growing elderly population and longer life expectancy, even in developed countries where edentulism rates are declining (Polzer et al., 2010; Gökalp et al., 2007). A study of prosthetic treatment for geriatric patients showed that 2,863 people received complete dentures, representing 10.20% of all patients treated in the prosthodontic clinic. It is worth noting that this research was carried out during the COVID-19 pandemic, when there was a decrease in the need for treatment in the elderly population (Çakar Güler & Bayındır, 2023).

According to TurkStat data for 2023, the elderly population aged 65 and over increased by 21.4% in the last five years, from 7 million 186 thousand 204 people in 2018 to 8 million 722 thousand 806 people in 2023. The share of the elderly population in the total population will increase from 8.8% in 2018 to 10.2% in 2023 (TÜİK, 2024).

At the beginning of the 18th century, as a result of scientific studies led by Pierre Fauchard in France, complete prostheses began to develop in the modern sense, having previously been made using very simple and experimental methods (Çalıkocaoğlu, 2004).

Technological innovations in the field of dentistry since the 18th century, together with today's rapid technological advances, have made dentistry a profession integrated with modern systems such as computer-aided design (CAD) and computer-aided manufacturing (CAM), while still maintaining traditional approaches (Gökalp et al., 2007).

Computer-Aided Design (CAD) and Computer-Aided Manufacturing (CAM) are technologies that streamline the design and production of dental restorations. CAD involves creating three-dimensional models in a virtual environment using templates, whereas CAM utilizes measured data for manufacturing (Rekow, 2006).

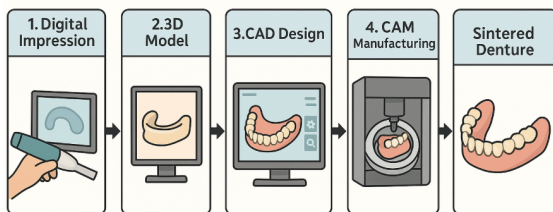


Figure 1.
CAD/CAM total denture workflow

The application of CAD/CAM technology for complete dentures began with Maeda et al. in 1994 but only gained popularity after Goodacre et al.'s clinical study two decades later.

This technology is now widely used for various dental applications, including crowns, bridges, and complete /partial dentures. Complex fabrication procedures have delayed the adoption of digital technologies in complete dentures; however, ongoing advancements are expected to simplify these processes (Vozzo et al., 2023; Soegiantho et al., 2023).

Notable pioneers in dental CAD/CAM systems include Dr. Duret, who developed an early system involving optical impressions and milling; Dr. Moermann with the CEREC® system for same-day ceramic restorations; and Dr. Andersson who integrated CAD/CAM into titanium coping production (Çelik et al., 2013; Miyazaki et al., 2009; van Noort, 2012).

While CAD/CAM systems primarily focus on fixed prostheses, recent developments address challenges in producing complete dentures by introducing commercial software solutions that allow easier design processes (Inokoshi et al., 2012). Effective use of these systems typically consists of three main components: scanners (for data collection), design software (for creating digital models), and hardware (computer-controlled milling machines) (Tinschert et al., 2004). Manufacturing methods within CAM include subtractive processes like CNC machining and additive techniques such as 3D printing, which layer material to create desired shapes (Bidra et al., 2013). Generally, completing prostheses through CAD/CAM requires 2-4 sessions depending on the specific system used (Smith et al., 2021).

Minimization Methods

In the subtractive process, the base material is produced from a pre-polymerised resin disc called a 'puck'. This disc is obtained by processing under high pressure and temperature, which can result in better hygienic and mechanical properties (Steinmassl et al., 2017). Figure 2 (Ivoclar, 2025).



Figure 2.

Base milled from prepolymerized block

In complete dentures made by milling from prepolymerised PMMA discs, polymerisation shrinkage is almost non-existent and the volumetric changes that occur during milling are negligible (de Mendonça et al., 2016; Infante et al., 2014). This results in

better tissue compatibility of the denture bases and a more balanced occlusion (Infante et al., 2014; Kattadiyil et al., 2015).

Increasing the number of axes on a milling machine allows for a higher capacity in prosthesis production. However, the cost of the machines increases as the number of axes increases (Abduo et al., 2014). Complex shapes such as denture bases are produced using five-axis milling systems (Kanazawa et al., 2011). Recently, systems have been developed where the denture base and artificial teeth are milled from a single disk. Examples include AvaDent Digital Dentures XCL1 and XCL-2, Baltic Denture System (Merz Dental, Germany) and Ivoclar Vivadent Ivotion (Anadioti et al., 2020). One of the major disadvantages of the subtractive method is that a large portion of the milled block is discarded unused. Another difficulty is the production of teeth that are often monochromatic and aesthetically unsatisfactory (AvaDent Digital Dentures, 2025).

The fact that the additive process produces a large amount of waste has been one of the main motivations for the development of 3D printer technology (additive manufacturing). Additive methods have reduced both cost and waste by using less material (Choi & Cheung, 2005).

3D models are stored in Standard Transformation Language (STL) format before being sent to printers. The STL format is a file format used to represent the surface of a 3D designed model. Using this format, 3D printers produce physical objects by adding material layer by layer (Beuer & Edelhoff, 2008). The thickness and orientation of each layer is critical to the properties of the final model (van Noort, 2012). For 3D printed prostheses, after the printing process is complete, a final curing step is applied to light cure the unpolymerised resins. This step can present a theoretical problem of polymerization shrinkage if the resin is not fully polymerized. A partially polymerized prosthesis is at risk of deformation when removed from the platform. Depending on the additive manufacturing process, prostheses can also develop surface distortion, often referred to as the "staircase effect" (Barazanchi et al., 2017). In 2010, One Denture, founded by Dr Tae Kim, was one of the first companies to offer a CAD/CAM workflow for complete denture fabrication. The company was later renamed Dentca (Dentures from California) (Schweiger et al., 2018). Since then, many different companies have entered the industry offering complete denture fabrication using both additive and subtractive methods (Wagner & Kreyer, 2021). Stereo lithography is used to produce resin-based structures such as prostheses and surgical guide plates, as well as wax moulds, removable prosthetic frameworks and temporary restorations (Emami et al., 2013; Astrøm et al., 2006).

The digital prosthetic manufacturing process consists of scanning the final impressions or the plaster model obtained, recording the maxillomandibular relationship, designing the

prosthetic base and artificial teeth in the software program, and finally manufacturing the prosthesis using additive/subtractive methods. This digital process helps to reduce the time spent at the bedside and the duration of appointments (Wang et al., 2021).

AvaDent®

AvaDent® (Global Dental Science LLC, Scottsdale, AZ) offers advanced digital denture fabrication using milling and 3D printing for provisional dentures, with final dentures produced through a subtractive milling method. Two final denture options are available: traditional complete dentures with artificial teeth attached to a milled base or monolithic AvaDent® XCL dentures, where the base and teeth form a single unit. The monolithic option comes in two types: XCL-1 with monochromatic artificial teeth and XCL-2 with polychromatic teeth for a more natural appearance. AvaDent dentures can be completed in three appointments. In the first appointment, measurements are obtained using one of four techniques: the reference prosthesis technique, the AvaDent-Wagner EZ guide protocol, intraoral scanning, or traditional impressions (Baba et al., 2021). The second appointment involves testing provisional dentures for phonetics, aesthetics, and function, with options including Wagner EZ guides, milled white provisional prostheses, advanced try-in dentures (ATI), or printed resin monochromatic dentures. Figure 3 (AvaDent Digital Dentures, 2025).



Figure 3.

Wagner Try-In

Any adjustments made to the provisional dentures are rescanned and incorporated into the final denture (Figure 4) (AvaDent Digital Dentures, 2025).



Figure 4.

Bouma Try-In

In the third appointment, the fit of the CAD/CAM-fabricated denture is verified using tools like Fit Checker™ or pressure indicators, and any necessary occlusal or intraoral adjustments are completed to ensure optimal fit and comfort (Steinmassl et al., 2017).

The Ivoclar Digital Denture™

The Ivoclar Digital Denture™ system, developed by Ivoclar Vivadent, represents a sophisticated approach to prosthetic dentistry, integrating modern technology with established clinical practices to produce both removable and provisional dentures. Utilizing either a three- or four-appointment workflow allows for flexibility based upon individual clinical parameters and practitioner preferences. In the three-appointment protocol, the initial appointment focuses on obtaining comprehensive clinical records through various methodologies such as edge shaping of existing dentures or utilizing polyvinyl siloxane for accurate impressions and centric relationship documentation. Following this data acquisition, provisional prostheses are fabricated via additive or subtractive techniques in the laboratory.

During the second appointment, these provisional restorations undergo meticulous evaluation against critical criteria including retention, stability, phonetics, aesthetic considerations, occlusal vertical dimension (OVD), and occlusal plane alignment. Adjustments may necessitate new impressions using wash techniques to refine fit before transitioning to final denture design options. The system offers two distinct choices: one involves milling a base from prepolymerized PMMA bonded with double cross-linked artificial teeth; the other entails crafting a monolithic prosthesis from a dual-colored disc that optimizes material properties for functional efficacy (Baba et al., 2021).

In contrast, the four-appointment workflow initiates with detailed impression-taking complemented by measurements of facial landmarks using specialized tools like papilla-meters and CAD devices. Subsequent visits involve refining impressions and assessing patient-specific parameters such as lip support and

incisal edge position before finalizing designs in collaboration with advanced digital modeling software. The systematic approach culminates in thorough evaluations of provisional restorations to ensure satisfactory function prior to fabricating definitive prostheses tailored to patient needs.

Ultimately, both workflows emphasize precision through digital integration while adhering closely to traditional denture fitting protocols post-fabrication—underscoring Ivoclar Vivadent's commitment to improving patient outcomes through innovative dental solutions that enhance both practice efficiency and restorative success rates in edentulous patients (Baba et al., 2021; Goodacre, & Goodacre, 2018; Çalikkocaoğlu, 2010; Ivoclar, 2025).



Figure 5.

Tooth and gingiva material in a single monolithic disc, suitable for permanent complete dentures

Dentca™

Dentca™ (Dentca Inc., Los Angeles, CA) is the first company to produce FDA-approved 3D printable materials for teeth and gums, using additive manufacturing to create recessed denture bases to which artificial teeth are bonded prior to post-curing with the same resin material. The system supports the fabrication of complete, partial, single, and immediate dentures. During the first appointment, system-specific two-piece impression trays are used to take impressions and record the maxillomandibular relationship using conventional techniques with polyvinyl siloxane materials. The trays are separated into anterior and posterior sections to record the jaw relationship, and the EZ-Tracer™ is used for Gothic arch tracing, with adjustments made using the Dentca Jaw Gauge to determine the occlusal vertical dimension. Measurements, including lip ruler readings for incisor positioning, are sent to the manufacturer for scanning and virtual design approval. At the second appointment, provisional prostheses are tested to evaluate aesthetics, function, and phonetics. Adjustments, if required, are recorded and sent for rescanning. The final prostheses are 3D printed, with the base and teeth bonded using PMMA, followed by finishing and polishing. The third appointment involves delivering the final prosthesis, with fit adjustments and follow-up procedures performed similarly to conventional dentures (Baba et al., 2021, Steinmassl et al., 2017).

Amann Girrbach® AG

Amann Girrbach® AG (Koblach, Austria) uses the Ceramill® full denture system (FDS), designed for laboratory technicians. Amann Girrbach has partnered with Vita (Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Germany) and Merz (Merz Dental GmbH, Lütjenburg, Germany) and integrated their systems.

The Ceramill® Full Denture System

The Ceramill® Full Denture System involves a streamlined digital workflow for fabricating complete dentures. After taking maxillary and mandibular impressions, the laboratory fabricates the base and wax walls, which are sent to the clinician for fitting. During this stage, the maxillomandibular relationship is registered, the facial arch is transferred, and the smile line, midline, and canine positions are verified.

The collected data is transferred to the Amann Girrbach Artex articulator in the laboratory, where individual impressions are scanned. Using the Ceramill Transferkit, the occlusal edges and interocclusal registration are positioned on a Ceramill Map400 optical scanner, and the data is imported into Ceramill D-Flow software. Within the software, anatomical landmarks are drawn, and parameters such as tooth alignment, maxillary tooth positioning, and the occlusal plane are calculated. Artificial teeth from manufacturers like Kulzer, Vita Vionic Solutions, and Merz Dental can be used, with the software automatically applying the selected teeth set to the denture base. The technician digitally adjusts the anterior teeth to meet the patient's aesthetic preferences, and the software designs the soft tissue areas of the prosthesis.

The denture bases are milled from gum-colored wax blocks using a water-cooled 5-axis milling machine (Ceramill® Motion 2). Both the recesses for the teeth and the prosthetic surfaces of the artificial teeth are milled. The artificial teeth are placed into the wax prosthesis, and provisional dentures are tested for aesthetics, function, and phonation. Any necessary adjustments are made before final production by traditional methods. The final prosthesis delivery and follow-up procedures are similar to those used for conventional dentures (Baba et al., 2021).

Vita Vionic®

Vita has integrated its digital denture system with the Amann Girrbach® Ceramill FDS. Digital dentures are designed similarly to the FDS system, except that the artificial teeth and denture base material are manufactured by Vita. The laboratory technician can offer the clinician three options. The first is a monolithic white proof prosthesis milled from a prepolymerised PMMA block. After proofing and any necessary modifications, the final prostheses can be milled from a pink PMMA block. Another option is to mill wax walls with recesses in which the selected Vita denture teeth are positioned. The wax and teeth are used as a trial, adjustments are made and the denture is fabricated in the traditional way. The third option is the denture base, which is milled from pink prepolymerised PMMA blocks. The selected

artificial teeth are cemented to the denture base with wax if a trial appointment is desired, otherwise with Vita Vionic Bonding. The dentures are then polished in the traditional manner (Baba et al., 2021).

Baltic Denture System (BDS)

Baltic Denture System (BDS) has partnered with Amann Girrbach® to integrate their digital denture system with Ceramill FDS. BDS is designed to provide patients with complete dentures in just two appointments. The clinician can start the prosthetic fabrication process with functional impressions using the components of the BDKEY set (Merz Dental GmbH). The first components of the system are the toothed upper and lower adjustable base plates. These trays are available in three different sizes (small, medium, large) and contain teeth of different shapes and sizes. The trays are placed in the mouth. A vertical ruler is attached to the upper tray to capture the midline of the face and to transfer aesthetic and functional components from the patient to the design software. The vertical bar is used to record the midline, while the facial arch is used to determine the interpupillary line and Camper's plane. A special device called the BDKEY Lock is available to record the relationship between the jaws. The teeth on the trays allow you to check aesthetics, lip support, tooth alignment and interocclusal space. Because the BDKEY trays replicate the size and shape of the artificial teeth on the milling blocks, they act as trial prostheses to verify the patient's acceptance of the final prostheses. The laboratory collects the data on an Amann Girrbach® Ceramill Map400 optical 3D scanner after scanning all the records provided by the clinician. A CAD design is created from the available data using BDCreator® software (Merz Dental GmbH). Once the design is approved, the prosthesis is milled on a 5-axis CNC machine. The milling blanks are made of cross-linked PMMA material and are available in three different sizes. They have an integrated tooth alignment with lingualised occlusion. Anterior and posterior teeth are available in different sizes and shapes. Once the complete prosthesis has been milled, it is delivered to the patient in the same way as a conventional prosthesis (Baba et al., 2021).

Dentsply Dentures

Dentsply Sirona (York, Pennsylvania, USA) is the latest commercial organization to update CAD/CAM complete denture technology. They have developed a new resin for 3D printing called 'Lucitone Digital Print 3D Denture Resin'. Their system has a workflow that follows the subsequent bonding of 3D printed bases and specially designed artificial teeth (IPN 3D Digital Denture Teeth). The artificial teeth have indentations on the backs facing the base to ensure an easy fit for the prosthesis. The areas where the teeth will attach are rounded to facilitate the bonding process. The 3D printing process creates a very small gap between the artificial teeth and the base where the bonding material is applied. For bonding, the tooth is heated in a chemical bath, then the bonding material is applied, followed by light polymerization to fix the teeth to the denture base. The polishing

material is then applied and the denture undergoes post-polymerization in a light polymerization unit (Baba et al., 2021).

Advantages of CAD/CAM System in Complete Prosthesis Production

Although complete dentures produced using traditional methods usually require at least five sessions to complete, CAD/CAM production systems have significantly accelerated this process. While the AvaDent and Dentca systems can complete the production of complete dentures in at least two sessions, the Ceramill system can complete the process in at least three sessions. This is a great advantage, especially for elderly patients or those who have difficulty accessing the clinic (Srinivasan et al., 2019; Bilgin et al., 2016).

The number of steps in the workflow is reduced and the software enables faster and more efficient impression analysis and tooth alignment, which is beneficial for the technician. As there is no need to mix PMMA resin as in traditional methods, monomer exposure is largely eliminated with these systems (Baba et al., 2021).

This reduction in the number of appointments relieves the dentist's workload by reducing the time spent with the patient. This saves time by reducing the amount of time the dentist spends with the patient, thus increasing the financial gain. (Srinivasan et al., 2019) Restorations made with monolithic milled prostheses and accurately obtained interocclusal records require less correction and the occlusion stabilizes more quickly (Baba et al., 2021).

With digital systems, a trial prosthesis can be fitted as with traditional methods. This stage allows the prostheses to be evaluated and, if necessary, corrections to be made so that the final prosthesis offers better fit and aesthetics (Baba, 2016). In contrast to traditional manufacturing methods, some CAD/CAM systems use prepolymerized PMMA blocks for milling. This technology prevents polymerization shrinkage and significantly improves the durability and tissue compatibility of the prosthesis (AlRumaih et al., 2018). Prepolymerized PMMA resins have superior physical properties and can be applied in thinner layers. These resins contain fewer monomer residues (Ayman, 2017), have smoother surfaces (Srinivasan et al., 2018; Arslan et al., 2018) and are more resistant to staining (Al-Qarni et al., 2020; Dayan et al., 2019). They also have a high modulus of elasticity (Steinmassl et al., 2018) and their dense structure (Ayman, 2017) provides a durable and strong prosthetic surface. The properties of prepolymerized PMMA blocks reduce the colonization of microorganisms (e.g. *C. albicans*) on the prosthetic surface, which minimizes the risk of infection (Raszewski, 2020; Al-Fouzan et al., 2017).

The storability of digital data associated with prosthesis fabrication facilitates the rapid duplication of prosthetic devices in the event of breakage or loss. This capability enables a rapid replacement process, ensuring that patients receive new dentures without significant delays. By using stored digital information, dental professionals can efficiently replicate a lost or

damaged prosthesis, maintaining the original specifications and minimizing disruption to patient care (Baba, 2016).

The stored digital data is used to create surgical or radiographic templates for patients for future implant planning. This process helps to determine the angles at which the implants will be placed. (Baba, 2016) Compared to traditional methods, these are highly standardized systems and obtaining reliable and consistent results is important for both academic studies and clinical criteria (Bilgin et al., 2016).

Disadvantages of CAD/CAM System in Complete Denture Production

If the artificial teeth are manually attached to the milled denture base and not adjusted in the articulator, it will be difficult to achieve a balanced occlusion. In such cases, remounting may be necessary to achieve a balanced occlusion (Baba et al., 2021).

If there is a distance between the laboratory and the clinic, impression methods may be difficult for the clinician. He may prefer intraoral scanning methods, which have been shown to have limitations in edentulous patients. As another option, more reliable results can be obtained by using impression materials with high dimensional stability and heat-resistant impression materials (Baba et al., 2021).

The production of complete dentures with CAD/CAM systems still uses a combination of digital and traditional methods in clinical and laboratory processes. In particular, the impression-taking phase and the bonding of the denture base and artificial teeth with bonding agents are usually performed manually. However, in some emerging systems, the artificial teeth and prosthetic base are produced as a single block using the monolithic milling method and no bonding agent is required (Bidra et al., 2013).

When taking impressions of edentulous jaws with intraoral scanners, saliva-covered surfaces negatively affect the clarity of the impression. In addition, the lack of precise lines in their anatomical structure causes some limitations (Fang et al., 2018).

Goodacre et al. reported in a study that the margins of mandibular complete dentures could not be accurately measured, but intraoral scanners could be used for maxillary complete dentures (Goodacre et al., 2018).

The cost of materials and laboratory fees may be higher compared to conventional fabrication methods (Baba et al., 2021).

Subtractive methods produce a large amount of residual resin, which can lead to plastic pollution (Baba et al., 2021).

Disadvantages of the traditional complete denture fabrication process include the need for special equipment for filling, toxic and allergic effects due to increased monomers, fitting problems due to polymerization shrinkage, and problems such as tooth displacement (Yörükoğlu, 2020; Woelfel et al., 1960).

On the other hand, the use of CAD/CAM technologies reduces the number of appointments and makes it easier to reproduce the prosthesis thanks to digitally stored data. In addition, patient and clinician satisfaction increases with these systems, and

standardization of production can be achieved at the same time (Baba, 2016).

A review of the literature on the use of CAD/CAM technology in dentistry reveals that publications to date have generally focused on fixed prostheses (Kalaycı & Bayındır, 2015). Although the incorporation of CAD/CAM technology into the production of removable dentures is a recent development, it has gained increasing popularity in recent years (Steinmassl et al., 2017).

Maeda et al. (1994) published the first scientific report on the use of computer-aided systems in the design and fabrication of complete dentures and pioneered the use of 3D laser lithography. In this study, the plastic shell of the tooth structure and the denture base were fabricated from light-polymerised resin. The teeth were then fabricated using tooth-coloured composite resin materials. By incorporating digital scans of the base plate and wax walls provided by a dentist into CAD software, Sun et al. created a prosthetic design consisting of teeth and base in a virtual environment and fabricated these prostheses using rapid prototyping techniques (Sun, 2009).

Kanazawa et al. (2011) used the subtraction method in production to speed up the CAD/CAM fabrication of complete dentures. Using 3D CAD software, new virtual dentures were designed from the acquired data. First, a rough image of the artificial teeth was extracted, followed by the shape of the denture base. Based on these images, a complete denture base was fabricated from an acrylic resin block. A bonding agent was then manually applied to the prepared base and the dentures were placed. In 2012, Goodacre et al. published the first clinical report demonstrating the ability to fabricate complete dentures from clear plastic using a 3-axis milling machine. In this study, prosthetic teeth were then manually cemented into the recesses created by milling. However, it is noteworthy that the milled denture bases in this study lacked interdental papillae and the milling lines were clearly visible. The authors also presented another clinical report in which 5-axis milling machines and finer cutters were used to fabricate complete dentures with prepolymerised PMMA. The teeth were then placed manually and this technique is still used today (Goodacre et al., 2012).

Inokoshi et al. (2012) compared traditional and additive manufacturing trial prostheses and found that both methods were adequate and accurate for their intended purpose. However, both patients and dentists rated the traditional trial prostheses higher in terms of aesthetics and stability.

Yoshidomea (2021) evaluated the realism and accuracy of fit of conventional dentures, CAD/CAM dentures, and a 3D printed prosthetic system (stereolithography and digital light processing). He concluded that milled dentures had better realism and fit accuracy compared to 3D printed and conventional dentures. In addition, 3D printed dentures had similar realism and fit to conventional dentures.

Al-Helal (2017) studied the retention of CAD/CAM prostheses and concluded that the retention of CAD/CAM prostheses was significantly better than conventional prostheses.

Emam et al. (2024) studied the fit accuracy of CAD/CAM milled, 3D printed and injection molded mandibular complete denture bases and found that the dimensional accuracy of the

CAD/CAM milled group was statistically greater than the other two 3D printed groups. The injected method showed the lowest accuracy. These differences were thought to be due to polymerization shrinkage and associated internal polymerization stress. CAD/CAM milling and 3D printing technologies have shown less dimensional variation and higher accuracy compared to traditional prosthetic reproduction techniques.

This increased conformity in CAD/CAM complete dentures has been reported to reduce the incidence of oral lesions such as ulcers (de Mendonça et al., 2016).

Steinmassl et al. (2018) compared the physical properties of different CAD/CAM PMMAs with a conventional PMMA. They concluded that all CAD/CAM PMMAs have more hydrophilic surfaces than conventional PMMA.

A similar study conducted by Arslan et al. (2018) also found that CAD/CAM PMMA was more hydrophilic than conventional heat-cured PMMA. It has long been known that hydrophilicity plays a role in improving prosthesis retention (Gesser & Castaldi, 1971). Therefore, the wettability of CAD/CAM PMMA may make it the material of choice for improving the retention of complete dentures for patients with salivary dysfunction (Alammari, 2017).

Additive (3D) manufacturing methods make it possible to produce objects with complex geometries that cannot be produced by milling. In addition, the cost of these methods appears to be lower than that of subtractive methods. It is noted that there are some limitations in terms of aesthetics and stability in 3D printer fabrication. Therefore, 3D printed complete dentures have limited applications and are generally recommended for temporary or emergency dentures (Baba et al., 2015). When the physical, chemical and biological properties of acrylic resins used in CAD/CAM systems were studied, it was concluded that they have superior properties compared to conventional acrylic resins (Srinivasan et al., 2021). Echhpal UR et al. found that the highest number of Candida colonies was found in conventional, followed by 3D printed, and the lowest in milled denture base resins (Echhpal et al., 2024). In a study comparing the residual monomer content in conventional heat-activated PMMA and CAD/CAM PMMA, it was found that CAD/CAM PMMA reduced the monomer content. In CAD/CAM systems, prepolymerized acrylic resin contains less residual monomer, and porosity and Candida albicans retention are reduced (Smith et al., 2021).

The roughness of the outer surface of the prosthesis can be removed by mechanical polishing, while the inner surface of the prosthesis is not polished and retains its natural roughness. Several studies have compared the natural surface roughness of CAD/CAM prostheses with conventional prostheses. They concluded that all CAD/CAM prostheses have smoother surfaces than conventional prostheses (Kurahashi et al., 2017).

Al Qarni et al. (2020) investigated the effect of staining beverages (coffee and wine) on the color stability of acrylic resin teeth and denture bases used in CAD/CAM and conventional complete dentures. They concluded that CAD/CAM PMMA and conventionally machined dentures had similar color stability and that Avadent milled monolithic specimens were less likely to harbor stains at the tooth-prosthesis interface.

Goodacre et al. (2018) compared CAD/CAM (bonded and monolithic teeth) and conventionally fabricated prostheses (press, liquid resin, and injection) to determine which process produced the most accurate and reproducible prosthesis. They concluded that no technique could achieve perfect zero tooth loss. However, the monolithic CAD/CAM prosthesis produced the least tooth loss. They also found that the posterior teeth showed more detachment than the anterior teeth. In addition, they concluded that prosthetic processing techniques involving compression showed the greatest occlusal tooth movement.

A study by Saponaro et al. (2016) compared the clinical performance of CAD/CAM and conventional total prostheses and recorded the number and procedures for which patients returned after delivery of the prosthesis. The results showed that the average number of appointments required for prosthesis fabrication was 2.39, not 2 as claimed by the company. Since CAD/CAM techniques do not provide a balanced total prosthesis, it has been suggested that remounting may be necessary for the placement of dentures (Bidra et al., 2013). For milled denture bases, strong bonding agents must be used to bond the teeth to the base (Schwindling et al., 2016). This topic has great potential for research and development; studies on alternative bonding methods and materials are needed. In a study by Kattadiyil et al (2015), fifteen dental students at Loma Linda University School of Dentistry fabricated two sets of removable maxillary and mandibular complete dentures for fifteen edentulous patients using both digital (AvaDent) and conventional methods. The conventional and digital dentures were evaluated and scored separately by the faculty on criteria such as patient satisfaction and dental student preference. According to the evaluation results, digital dentures received significantly higher scores than conventional dentures in all areas.

There is a significant need for a greater volume of clinical case reports and well-designed scientific studies focusing on the production of complete dentures using CAD/CAM techniques (Kattadiyil et al., 2015). While this technology has shown promising advancements, the existing body of evidence is insufficient to comprehensively evaluate its clinical effectiveness and reliability in comparison to conventional methods. Moreover, the long-term performance of prepolymerized polymethyl methacrylate (PMMA) blocks, widely used in CAD/CAM denture fabrication, warrants detailed investigation. Studies assessing their biological, physical, and chemical properties over extended periods are particularly necessary to better understand their durability, biocompatibility, resistance to wear, and potential interactions with the oral environment.

Another critical area of limitation is the lack of research addressing the optimal thickness of the prosthesis base in CAD/CAM-fabricated dentures. The thickness of the denture base plays a vital role in determining its structural integrity, fit, and patient comfort. However, the literature lacks sufficient data on how variations in base thickness may influence clinical outcomes, leaving a gap in standardized guidelines for base design in digital workflows (Baba et al., 2021). Addressing these limitations through rigorous research is essential to fully realize the potential of CAD/CAM technology in complete denture fabrication and to

ensure its safe and effective application in routine clinical practice.

Conclusion

Digital dental prostheses are increasingly meeting patient expectations and are becoming a preferred treatment option. They offer several advantages, including acceptable clinical outcomes, improved retention, fewer appointments, reduced reliance on human error, and the convenience of digital patient record storage. However, CAD/CAM technology for complete dentures also presents certain limitations. High costs and limited accessibility remain significant barriers, particularly in resource-constrained settings. Aesthetic customization and material options are less versatile than those of traditional methods, and some patients encounter adaptation challenges, such as speech difficulties. In complex cases, such as those involving resorbed ridges, achieving an optimal fit may be challenging due to limitations in capturing soft tissue anatomy. Additionally, reliance on digital systems introduces risks of technical issues and workflow disruptions, especially with interoperability challenges between different systems. Addressing these barriers is essential to expanding adoption and improving clinical outcomes.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – F.B., Ş.T., F.K.; Design – F.B.; Supervision – F.B.; Resources – F.K.; Data Collection and/or Processing – F.K., F.B.; Literature Search – F.K., Ş.T.; Writing – F.K.; Critical Review – F.B.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir F.B., Ş.T., F.K.; –Tasarım – F.B.; Denetleme – F.B.; Kaynaklar – F.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.K., Ş.T.; Literatür Taraması – F.K., Ş.T.; Yazıyı Yazan – F.K.; Eleştirel İnceleme – F.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

References

- Abduo, J., Lyons, K., & Bennamoun, M. (2014). Trends in computer-aided manufacturing in prosthodontics: A review of the available streams. *International Journal of Dentistry*, 2014, 783948.
- Alammari, M. R. (2017). The influence of polishing techniques on pre-polymerized CAD/CAM acrylic resin denture bases. *Electronic Physician*, 9(10), 5452–5458.
- Al-Fouzan, A. F., Al-Mejrad, L. A., & Albarrag, A. M. (2017). Adherence of Candida to complete denture surfaces in vitro: A comparison of conventional and CAD/CAM complete dentures. *Journal of Advanced Prosthodontics*, 9(5), 402–408.
- AlHelal, A., AlRumaih, H. S., Kattadiyil, M. T., Baba, N. Z., & Goodacre, C. J. (2017). Comparison of retention between maxillary milled and conventional denture bases: A clinical study. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 117(2), 233–238.
- Al-Qarni, F. D., Goodacre, C. J., Kattadiyil, M. T., Baba, N. Z., & Paravina, R. D. (2020). Stainability of acrylic resin materials used in CAD-CAM

- and conventional complete dentures. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 123(6), 880–887. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.07.004>.
- AlRumaih, H. S., AlHelal, A., Baba, N. Z., Goodacre, C. J., Al-Qahtani, A., & Kattadiyil, M. T. (2018). Effects of denture adhesive on the retention of milled and heat-activated maxillary denture bases: A clinical study. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 120(3), 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.10.013>.
- Anadioti, E., Musharbash, L., Blatz, M. B., Papavasiliou, G., & Kamposiora, P. (2020). 3D printed complete removable dental prostheses: A narrative review. *BMC Oral Health*, 20(1), 343.
- Arslan, M., Murat, S., Alp, G., & Zaimoğlu, A. (2018). Evaluation of flexural strength and surface properties of prepolymerized CAD/CAM PMMA-based polymers used for digital 3D complete dentures. *International Journal of Computerized Dentistry*, 21(1), 31–40.
- Astrøm, A. N., Haugejorden, O., Skaret, E., Trovik, T. A., & Klock, K. S. (2006). Oral impacts on daily performance in Norwegian adults: The influence of age, number of missing teeth, and socio-demographic factors. *European Journal of Oral Sciences*, 114(2), 115–121.
- AvaDent Digital Dentures. (2025). <https://www.avadent.com/avadent/materials/> (Ziyaret tarihi: 6 Haziran 2025).
- Ayman, A. D. (2017). The residual monomer content and mechanical properties of CAD/CAM resins used in the fabrication of complete dentures as compared to heat cured resins. *Electronic Physician*, 9(7), 4766–4772.
- Baba, N. Z. (2016). Materials and processes for CAD/CAM complete denture fabrication. *Current Oral Health Reports*, 3(3), 203–208.
- Baba, N. Z., Goodacre, B. J., Goodacre, C. J., Müller, F., & Wagner, S. (2021). CAD/CAM complete denture systems and physical properties: A review of the literature. *Journal of Prosthodontics*, 30(S2), 113–124.
- Barazanchi, A., Li, K. C., Al-Amleh, B., Lyons, K., & Waddell, J. N. (2017). Additive technology: Update on current materials and applications in dentistry. *Journal of Prosthodontics*, 26(2), 156–163.
- Beuer, F., Schweiger, J., & Edelhoff, D. (2008). Digital dentistry: An overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. *British Dental Journal*, 204(9), 505–511. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2008.350>.
- Bidra, A. S., Taylor, T. D., & Agar, J. R. (2013). Computer-aided technology for fabricating complete dentures: Systematic review of historical background, current status, and future perspectives. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 109(6), 361–366.
- Bilgin, M. S., Baytaroglu, E. N., Erdem, A., & Dilber, E. (2016). A review of computer-aided design/computer-aided manufacture techniques for removable denture fabrication. *European Journal of Dentistry*, 10(2), 286–291. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.178304>.
- Choi, S. H., & Cheung, H. H. (2005). Multi-material virtual prototyping system. *Computer-Aided Design*, 37(1), 123–136.
- Çakar Güler, C., & Bayındır, F. (2023). Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde 2016–2022 yılları arasında geriatrik hastalara uygulanan protetik tedavilerin dağılımının incelenmesi. *GBD*, 6(3), 166–174.
- Çalikkocaoglu, S. (2004). Tam protezler Cilt 1. Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği 2. Bilimsel Yayını.
- Çalikkocaoglu, S. (2010). Dışsı hastaların protetik tedavisi: Klasik tam protezler. Quintessence Yayıncılık.
- Çelik, G., Üşümez, A., & Sarı, T. (2013). Bilgisayar destekli diş hekimliği ve güncel CAD/CAM sistemleri. *Cumhuriyet Diş Hekimliği Dergisi*, 16(1), 74–82.
- Dayan, C., Güven, M. C., Gençel, B., & Bural, C. (2019). A comparison of the color stability of conventional and CAD/CAM polymethyl methacrylate denture base materials. *Acta Stomatologica Croatica*, 53(2), 158–167.
- de Mendonça, A. F., Furtado de Mendonça, M., White, G. S., Sara, G., & Littlefair, D. (2016). Total CAD/CAM supported method for manufacturing removable complete dentures. *Case Reports in Dentistry*, 2016, 1259581. <https://doi.org/10.1155/2016/1259581>.
- Echhpal, U. R., Shah, K. K., & Ahmed, N. (2024). Effectiveness of denture cleansers on *Candida albicans* biofilm on conventionally fabricated, computer-aided design/computer-aided manufacturing-milled, and rapid-prototyped denture base resins: An in vitro study. *Cureus*, 16(6), e63290. <https://doi.org/10.7759/cureus.63290>.
- Emam, A. M., El-Esawy, A. A., Alyami, M. H., Baraka, Y., Gad, M. M., & Helal, M. A. (2024). Effect of duplication techniques on the fitting accuracy of CAD-CAM milled, 3D-printed, and injection-molded mandibular complete denture bases. *Dentistry Journal (Basel)*, 12(2), 32. <https://doi.org/10.3390/dj12020032>.
- Emami, E., de Souza, R. F., Kabawat, M., & Feine, J. S. (2013). The impact of edentulism on oral and general health. *International Journal of Dentistry*, 2013, 498305. <https://doi.org/10.1155/2013/498305>.
- Fang, J. H., An, X., Jeong, S. M., & Choi, B. H. (2018). Digital intraoral scanning technique for edentulous jaws. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 119(5), 733–735. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.05.008>.
- Felton, D. A. (2009). Edentulism and comorbid factors. *Journal of Prosthodontics*, 18(2), 88–96. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2009.00437>.
- Gesser, H. D., & Castaldi, C. R. (1971). The preparation and evaluation of wetting dentures for adhesion and retention. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 25(3), 236–243.
- Goodacre, B. J., & Goodacre, C. J. (2018). Using intraoral scanning to fabricate complete dentures: First experiences. *International Journal of Prosthodontics*, 31(2), 166–170. <https://doi.org/10.11607/ijp.5624>.
- Goodacre, B. J., Goodacre, C. J., & Baba, N. Z. (2018). Using intraoral scanning to capture complete denture impressions, tooth positions, and centric relation records. *International Journal of Prosthodontics*, 31(4), 377–381. <https://doi.org/10.11607/ijp.5741>.
- Goodacre, B. J., Goodacre, C. J., Baba, N. Z., & Kattadiyil, M. T. (2018). Comparison of denture tooth movement between CAD-CAM and conventional fabrication techniques. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 119(1), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.02.009>.
- Goodacre, C. J., Garbacea, A., Naylor, W. P., Daher, T., Marchack, C. B., & Lowry, J. (2012). CAD/CAM fabricated complete dentures: concepts and clinical methods of obtaining required morphological data. *The Journal of prosthetic dentistry*, 107(1), 34–46. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(12\)60015-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(12)60015-8).
- Gökalp, S., Doğan, B. G., Tekçiçek, M., Berberoğlu, A., & Ünlüer, S. (2007). Erişkin ve yaşlılarda ağız-diş sağlığı profili Türkiye-2004. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(4), 11–18.
- Infante, L., Yilmaz, B., McGlumphy, E., & Finger, I. (2014). Fabricating complete dentures with CAD/CAM technology. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 111(5), 351–355.
- Inokoshi, M., Kanazawa, M., & Minakuchi, S. (2012). Evaluation of a complete denture trial method applying rapid prototyping. *Dental Materials Journal*, 31(1), 40–46. <https://doi.org/10.4012/dmj.2011-113>.

- Ivoclar. (n.d.). Monolithic digital dentures in impressive material quality. Ivoclar. Retrieved June 24, 2025, from https://www.ivoclar.com/en_li/blog/technical/monolithic-digital-dentures-in-impressive-material-quality
- Kalaycı, B., & Bayındır, F. (2015). Güncel dental bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim sistemleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 11, 129–136.
- Kanazawa, M., Inokoshi, M., Minakuchi, S., & Ohbayashi, N. (2011). Trial of a CAD/CAM system for fabricating complete dentures. *Dental Materials Journal*, 30(1), 93–96. <https://doi.org/10.4012/dmj.2010-112>
- Kattadiyil, M. T., Jekki, R., Goodacre, C. J., & Baba, N. Z. (2015). Comparison of treatment outcomes in digital and conventional complete removable dental prosthesis fabrications in a predoctoral setting. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 114(6), 818–825.
- Kurahashi, K., Matsuda, T., Goto, T., Ishida, Y., Ito, T., & Ichikawa, T. (2017). Duplication of complete dentures using general-purpose handheld optical scanner and 3-dimensional printer: Introduction and clinical considerations. *Journal of Prosthodontic Research*, 61(1), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2016.06.002>
- Maeda, Y., Minoura, M., Tsutsumi, S., Okada, M., & Nokubi, T. (1994). A CAD/CAM system for removable denture. Part I: Fabrication of complete dentures. *International Journal of Prosthodontics*, 7(1), 17–21.
- Miyazaki, T., Hotta, Y., Kunii, J., Kuriyama, S., & Tamaki, Y. (2009). A review of dental CAD/CAM: Current status and future perspectives from 20 years of experience. *Dental Materials Journal*, 28(1), 44–56. <https://doi.org/10.4012/dmj.28.44>
- Polzer, I., Schimmel, M., Müller, F., & Biffar, R. (2010). Edentulism as part of the general health problems of elderly adults. *International Dental Journal*, 60(3), 143–155.
- Raszewski, Z. (2020). Acrylic resins in the CAD/CAM technology: A systematic literature review. *Dental and Medical Problems*, 57(4), 449–454. <https://doi.org/10.17219/dmp/124697>
- Rekow, E. D. (2006). Dental CAD/CAM systems: A 20-year success story. *Journal of the American Dental Association*, 137, 5–6. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0396>
- Saponaro, P. C., Yilmaz, B., Heshmati, R. H., & McGlumphy, E. A. (2016). Clinical performance of CAD-CAM-fabricated complete dentures: A cross-sectional study. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 116(3), 431–435. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.03.017>
- Schweiger, J., Stumbaum, J., Edelhoff, D., & Güth, J. F. (2018). Systematics and concepts for the digital production of complete dentures: Risks and opportunities. *International Journal of Computerized Dentistry*, 21(1), 41–56.
- Schwindling, F. S., & Stoher, T. (2016). A comparison of two digital techniques for the fabrication of complete removable dental prostheses: A pilot clinical study. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 116(5), 756–763. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.03.022>
- Smith, P. B., Perry, J., & Elza, W. (2021). Economic and clinical impact of digitally fabricated prostheses. *Journal of Prosthodontics*, 30, 108–112.
- Soegiantho, P., Suryawinata, P. G., Tran, W., Kujan, O., Koyi, B., Khzam, N., & Algarves Miranda, L. (2023). Survival of single immediate implants and reasons for loss: A systematic review. *Prosthesis*, 5(2), 378–424. <https://doi.org/10.3390/dj13020073>
- Srinivasan, M., Gjengedal, H., Cattani-Lorente, M., Moussa, M., Durual, S., Schimmel, M., & Müller, F. (2018). CAD/CAM milled complete removable dental prostheses: An in vitro evaluation of biocompatibility, mechanical properties, and surface roughness. *Dental Materials Journal*, 37(4), 526–533. <https://doi.org/10.4012/dmj.2017-207>
- Srinivasan, M., Kamnoedboon, P., McKenna, G., Angst, L., Schimmel, M., Özcan, M., & Müller, F. (2021). CAD-CAM removable complete dentures: A systematic review and meta-analysis of trueness of fit, biocompatibility, mechanical properties, surface characteristics, color stability, time-cost analysis, clinical and patient-reported outcomes. *Journal of Dentistry*, 113, 103777. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103777>
- Srinivasan, M., Schimmel, M., Naharro, M., O'Neill, C., McKenna, G., & Müller, F. (2019). CAD/CAM milled removable complete dentures: Time and cost estimation study. *Journal of Dentistry*, 80, 75–79.
- Steinmassl, O., Dumfahrt, H., Grunert, I., & Steinmassl, P. A. (2018). Influence of CAD/CAM fabrication on denture surface properties. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(5), 406–413.
- Steinmassl, O., Offermanns, V., Stöckl, W., Dumfahrt, H., Grunert, I., & Steinmassl, P. A. (2018). In vitro analysis of the fracture resistance of CAD/CAM denture base resins. *Materials (Basel)*, 11(3), 401. <https://doi.org/10.3390/ma11030401>
- Steinmassl, P. A., Klaunzer, F., Steinmassl, O., Dumfahrt, H., & Grunert, I. (2017). Evaluation of currently available CAD/CAM denture systems. *International Journal of Prosthodontics*, 30(2), 116–122. <https://doi.org/10.11607/ijp.5031>
- Steinmassl, P. A., Wiedemair, V., Huck, C., Klaunzer, F., Steinmassl, O., Grunert, I., & Dumfahrt, H. (2017). Do CAD/CAM dentures really release less monomer than conventional dentures?. *Clinical Oral Investigations*, 21(5), 1697–1705. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1961-6>
- Tinschert, J., Natt, G., Hassenpflug, S., & Spiekermann, H. (2004). Status of current CAD/CAM technology in dental medicine. *International Journal of Computerized Dentistry*, 7(1), 25–45.
- TÜİK. (2024). <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2023-53710#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Ya%C5%9F%C4%B1%20n%C3%BCfus%20olarak%20kabul%20edilen,10%C2%20ye%20y%C3%BCKseldi>. Erişim tarihi: 13 Kasım 2024
- van Noort, R. (2012). The future of dental devices is digital. *Dental Materials*, 28(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.10.014>
- Vozzo, L. M., Azevedo, L., Fernandes, J. C. H., Fonseca, P., Araújo, F., Teixeira, W., Fernandes, G. V. O., & Correia, A. (2023). The success and complications of complete-arch implant-supported fixed monolithic zirconia restorations: A systematic review. *Prosthesis*, 5(2), 425–436. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.08.025>
- Wagner, S. A., & Kreyer, R. (2021). Digitally fabricated removable complete denture clinical workflows using additive manufacturing techniques. *Journal of Prosthodontics*, 30(S2), 133–138. <https://doi.org/10.1111/jopr.13318>
- Wang, C., Shi, Y. F., Xie, P. J., & Wu, J. H. (2021). Accuracy of digital complete dentures: A systematic review of in vitro studies. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 125(2), 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.01.004>
- Woelfel, J. B., Paffenbarger, G. C., & Sweeney, W. T. (1960). Dimensional changes occurring in dentures during processing. *Journal of the American Dental Association*, 61, 413–430. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1960.0205>
- Yoshidome, K., Torii, M., Kawamura, N., Shimpo, H., & Ohkubo, C. (2021). Trueness and fitting accuracy of maxillary 3D printed complete dentures. *Journal of Prosthodontic Research*, 65(4), 559–564. https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_20_00240
- Yörükoğlu, İ. (2020). Farklı ölçü yöntemlerinin maksiller tam protezlerin tutuculuklarına etkisinin kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Hacettepe Üniversitesi.

Türkiye’de Yetişen ve Jinekolojik Hastalıklarda Önemi Olan Tıbbi Bitkilerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Medicinal Plants Growing in Turkey and Important in Gynecological Diseases

Bilge AYDIN 

Zeynep Seda CAN 

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı,
Erzincan, Türkiye



ÖZ

İnsanlık tarihi boyunca bitkiler çeşitli amaçlarla kullanılmış, özellikle tedavi edici özellikleri ile ön plana çıkmıştır. Günümüzde sentetik ilaçların yan etkilerine karşı artan farkındalık, fitoterapiye olan ilgiyi artırmış ve tıbbi bitkilerin halk arasında geleneksel kullanımını yeniden gündeme getirmiştir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de yetişen tıbbi bitkilerin jinekolojik hastalıklardaki potansiyel kullanımlarını literatür verileri doğrultusunda değerlendirmektir. Bu derlemede, ulusal ve uluslararası etnobotanik ve farmakolojik kaynaklar taranarak, endometriyozis, polikistik over sendromu ve anormal uterin kanamalar gibi jinekolojik hastalıklarda kullanılan bitkiler belirlenmiştir. Yapılan literatür taramaları sonucunda söz konusu jinekolojik rahatsızlıklarda etkinliği tespit edilen bazı bitki türlerinin geleneksel olarak tedavi amacıyla kullanıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu bitkilerin bazı farmakolojik çalışmalarla desteklenen anti-inflamatuar, antioksidan ve hormon düzenleyici etkileri bulunduğu görülmüştür. Türkiye florasında yer alan bazı tıbbi bitkiler, jinekolojik hastalıkların geleneksel tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu bitkilerin etnobotanik ve farmakolojik özelliklerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, tamamlayıcı tıp uygulamalarında bilimsel temelli bir yol haritası oluşturabilir. Gelecekte yapılacak klinik çalışmalarla bu bitkilerin etkinliği ve güvenliği daha net bir şekilde ortaya konulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama, endometriyozis, fitoterapi, jinekolojik hastalıklar, polikistik over sendromu.

ABSTRACT

Throughout human history, plants have been used for various purposes, and have come to the forefront especially with their therapeutic properties. Today, increasing awareness of the side effects of synthetic drugs has increased interest in phytotherapy and brought the traditional use of medicinal plants back to the agenda. The aim of this study is to evaluate the potential use of medicinal plants grown in Turkey in gynecological diseases in line with literature data. In this review, national and international ethnobotanical and pharmacological sources were scanned and plant species used in gynecological diseases such as endometriosis, polycystic ovary syndrome and abnormal uterine bleeding were determined. As a result of the literature review, it has been determined that some plant species that have been found to be effective in gynecological disorders have been used traditionally for treatment purposes. In addition, it was observed that these plants have anti-inflammatory, antioxidant and hormone regulating effects supported by some pharmacological studies. Some medicinal plants found in the flora of Turkey have been used for many years in the traditional treatment of gynecological diseases. A detailed examination of the ethnobotanical and pharmacological properties of these plants can create a scientifically based roadmap in complementary medicine practices. The effectiveness and safety of these plants should be demonstrated more clearly with future clinical studies.

Keywords: Abnormal uterine bleeding, endometriosis, gynecological diseases, phytotherapy, polycystic ovary syndrome.

Geliş Tarihi/Received 19.05.2025
Kabul Tarihi/Accepted 27.06.2025
Yayın Tarihi/Publication Date 30.06.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Bilge AYDIN

E-mail: bilge.akcil@erzincan.edu.tr

Cite this article: Aydın, B., & Can, Z.S.

(2025). Evaluation of Medicinal Plants Growing in Turkey and Important in Gynecological Diseases. *Current Research in Health Sciences*, 2(2), 82-93.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

Giriş

Tıbbi ve aromatik bitkiler geçmişten bu yana gıda, baharat ve ilaç olarak kullanılmıştır. M.Ö. 5000’li yıllarda dahi insanların hayatta kalmak için 250 adet bitkiyi tanıyıp kullandıkları belirlenmiştir. En eski medeniyetlerden Hititler, Mısırlar, Sümerler, Asurlar ve Mezopotamyalılar yıllarca bitkilerle tedavi yoluna gitmişlerdir (Acıbuca ve Budak, 2018). 20. yüzyıl içerisinde meydana gelen sosyo-politik olaylar ve teknolojiye gelişim neticesinde ilaç endüstrisinde meydana gelen yenilikler sentetik ilaç kullanımının artışına neden olmuştur. 1930-1940 yıllarında da tedavide tıbbi bitkilerin kullanımı, yerini büyük ölçüde sentetik ilaç üretimi ve bu ilaçların kullanımına bırakmıştır. Dünya savaşı ardından batılı ülkelerde yaşanan sosyo-ekonomik değişiklikler, endüstriyel alanda ilerlemeler, bu ülkelerde 1970 sonlarına kadar tıbbi bitki kullanım oranını ciddi miktarda azaltmıştır (Göktaş ve Gıdık, 2019). 20. Yüzyıl başlarında listelenen ilaçların %40’ından fazlası bitkisel kaynaklıdır. Ancak 1970’lerin ortalarından itibaren bu oran, belirtilen sebeplerden dolayı %5’in altına kadar düşmüştür (Bayram vd., 2010). 1980-1990 yıllarında insanların sağlık alanında bilgi sahibi olmaları, kimyasallardan mümkün ölçüde kurtulma isteği dolayısıyla doğal ürünler kullanma taleplerinin artması gibi sebeplerden ötürü tıbbi ve aromatik bitkilerle tedavi yeniden gündeme gelmiştir (Göktaş ve Gıdık, 2019). Fitoterapi, birçok hastalıkta olduğu gibi jinekolojik hastalıklarda da tercih edilmektedir. Bu derleme jinekolojik hastalıklardan endometriyozis, polikistik over sendromu ve anormal uterin kanama hallerinde faydalı olabileceği düşünülen tıbbi bitkiler üzerine yapılmıştır. Yapılan literatür taramaları sonucunda, jinekolojik hastalıklarda tıbbi kullanımı bulunan çok sayıda bitki tespit edilmiştir. *Achillea biebersteinii* Afan., *Malva neglecta* Wallr. ve *Glycyrrhiza glabra* L. türlerinin Türkiye’de halk arasında jinekolojik hastalıklarda kullanıldığı tespit edilmiştir (Karakaya vd., 2023). Bu derlemede ele alınan bitkiler, hem geleneksel kullanımları hem de modern bilimsel çalışmalarda etkinliklerine dair veri sunması nedeniyle seçilmiştir. Böylece, seçilen bitkilerin jinekolojik hastalıklar üzerindeki potansiyel etkileri çalışmamızda değerlendirilebilmiştir.

Endometriyozis

Endometriyozis, fonksiyonel endometriyal dokunun uterin kavite dışındaki ektopik alanlarda bulunması durumudur (Kılıç ve ark., 2008). Genel olarak östrojen bağımlı bir hastalıktır (Yavuz, 2005). Endometriyoziste uterin hücreler ovaryum, idrar kesesi, serviks, rektum ile koltuk altı bölgesi gibi anormal bölgelere de yerleşip ve gelişebilir. Oluşan bu endometriyal doku organizma tarafından uterusta gelişmiş bir doku gibi algılanarak hormon düzeylerinin bozulmasına yol açar. Kanama, enflamasyon, yara oluşumu, adezyon, deformasyon, infertilite ve çok şiddetli ağrı meydana gelir (İlhan, 2019). Endometriyozis odakları, normal yerleşimlerinin dışında olmasına rağmen normal bir doku tipi içerirler ve menstrüel siklusu yöneten hormonlara yanıt verirler (Vercellini vd., 2014). Siklusun proliferasyon fazında östrojen hakimiyetinde patolojik olan bu odaklar da proliferasyon olurken progesteron çekilmesi ile gelişen endometrium dökülmesi,

uterusta regl kanaması ile vücudu terk ederken, patolojik olan bu odaklarda vücudu terk etme imkanı yoktur. Bu nedenle kendi içine kanama ve bu odaklardan dökülen dokunun ve kanın çevre dokuları etkilemesi, tekrarlayan enflamasyon zemini ve gelişen bağ dokusu yapışıklıkları endometriyozisin bilinen sonuçlarıdır (Acarkan, 2016; Leyland vd., 2010). Endometriyozis üreme dönemi hastalığıdır ve en çok 30-35 yaş aralığında görülür. Menoraji ve dismenore olan kadınlarda daha sık görülür. Yapılan çalışmalar, şiddetli adet sancısı yaşayan adolesanların endometriyoza yatkınlığının daha fazla olduğunu ortaya koymuş ve erken teşhisin önem arz ettiğini göstermiştir (Acarkan, 2016). Gebeliğin endometriyozis üzerine etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Gebeliğin anovulasyon ve amonore ile endometriyotik odakların kanlanması engellemesi ve farklı metabolik, hormonal, immünolojik ve anjiojenik değişiklikler nedeni ile endometriyozis ve semptomlarının üzerinde olumlu bir etkisinin olduğuna dair bir düşünce uzun yıllardır mevcuttur. Ancak bu teoriyi kanıtlayacak yeterli düzeyde çalışma bulunmamaktadır (Navarro vd., 2020). Semptomları; şiddetli pelvik ağrı, dismenore, dispareni, infertilite, kolon ve rektumda kanama, konstipasyon olarak sıralanabilir (Yavuz, 2005).

Endometriyozis için farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Endometriyoziste görülen ağrılar için ağrı kesiciler reçete edilir. Yumurtlamanın mümkün olduğunca uzun bir süre durdurulması amacıyla hormonal tedavi uygulanır. Hormonal tedavi; doğum kontrol hapları, progesteron ilaçları, testosteron türevleri (danazol), ve GnRH agonistlerini (gonadotropin salıcı hormon ilaçları) içermektedir. Hormonal tedavide görülebilecek yan etkiler bazı kadınlar için ciddi sorunlar oluşturabilir. Laparoskopik ya da klasik yöntemle yapılan cerrahi işlemler ile de endometriyozis lezyonlarının çıkartılması veya yok edilmesi mümkün olmaktadır. Buna rağmen diğer tedavilerde olduğu gibi hastalığın tekrarlama olasılığı sıktır (Acarkan, 2016).

Endometriyozis’te Etkili Tıbbi Bitkiler

1. *Viburnum opulus* L.

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Dipsacales

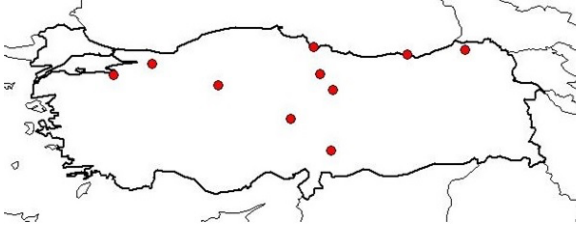
Familiya: Viburnaceae

Cins: *Viburnum* L.

Çok yıllık, 5 m’ye kadar büyüeyen beyaz çiçekli bir bitkidir. Halk arasında gilaburu, dağdağan, dağdığın, geleboru, gilabada, gildar (Tunceli), giligili (Sille-Konya), giraboğlu, girabolu, gireboğlu, gireboli gibi birçok şekilde isimlendirilen bu bitki morfolojik olarak yeşil renkli, 3-5 parçalı, kenarları düzensiz dişli yeşil renkli, dağınık dizilmiş yaprakları bulunan meyveleri sonbaharda kırmızıya dönen bir bitkidir. Çok dallı bir gövde ve dağınık bir taç şekline sahiptir. Çiçek döneminde çiçekler gösterişli dışta beyaz renkte şemsiye şeklinde olup 5- 10 cm çapındadır. 25- 50 meyveli salkım oluşturan bitkinin sonbaharda olgunlaşan kırmızı meyveleri parlak, oval, lezzetsiz, kokusuz, asidiktir. Tohumlar kalın endospermli (Yıldız ve Ekici, 2019).

Özellikle Orta ve Batı Karadeniz bölgelerinde doğal olarak yetişen bir bitkidir. Bu bitkinin meyveleri çiğ olarak tüketildiğinde kan şekerini düşürücü etkiler gösterebilmektedir (Sarıkaya vd., 2010). Orta Anadolu'da bitkinin koyu kırmızı renkteki meyvelerinden geleneksel yöntemlerle içecekler hazırlanmakta ve bu içecekler yaygın olarak tüketilmektedir (Baytop, 1999).

V. opulus L. bitkisinin Türkiye'deki dağılımı Şekil 1'deki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 1.

V. opulus L. bitkisinin Türkiye'de yetiştiği yerler

Endometriyozise Etkisi

Saltan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *V. opulus* kurutulmuş meyvelerinden n-hekzan, etil asetat ve metanol ekstraktları hazırlanmıştır. Rastgele seçilen 30 sıçan 5 gruba ayrılmış, ekstraktlar ve standartlar model oluşturulduktan üç gün sonra 100 mg/kg dozlarında oral olarak 28 gün boyunca uygulanmıştır. Kontrol grubu: %5 distile suda sodyum karboksimetilselüloz (CMC %5, 2 mL/sıçan/gün), referans grubu: Buserelin asetat (20 mg/sıçan/hafta) deri altına uygulanmıştır. Deneyin sonunda, kistik ve vaskülerize endometriyotik implantların uzunluk, genişlik ve yükseklik boyutları mikrometre ile ölçülmüş ve hacimleri hesaplanmıştır. *n*- Hekzan ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Etil asetat ekstresi ile tedavi edilen hayvanlarda hiçbir yapışıklık gözlenmezken, metanol ekstresi ile tedavi edilen gruplarda yapışıklıklarda önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir (Saltan vd., 2016).

2. *Achillea biebersteinii* Afan.

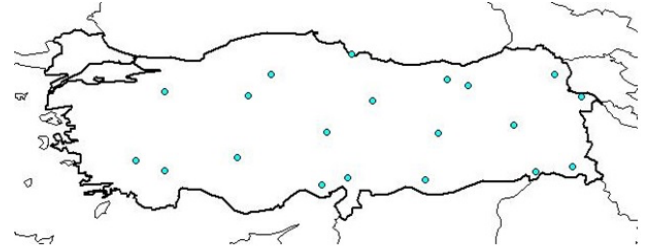
Alem: Bitkiler alemi
Bölüm: Magnoliophyta
Sınıf: Magnoliopsida
Takım: Asterales
Familiya: Asteraceae
Cins: *Achillea* Afan.

10-100 cm boylarında çok yıllık, otsu, kalın veya ince odunsu bazen sürünücü rizomlar bulunduran bitki farklı kültürlerde birçok yerel isimle anılmaktadır. Türkiye'de pire otu, eşek otu, ayvadana, ayvadane, sarı civan perçemi, arı çiçeği, pelikertik, sarılık otu, kılıç otu gibi isimlerle tanınmaktadır. Gövde dik, genellikle bir veya

birkaç, düz veya hafif kavisli, dallanmamış veya yoğun tüylü indumentumla yukarıya doğru hafif dallanmıştır. Yapraklar homomorfik, silindirik. Çiçekler altın sarısı, ligüller 4-5 ve disk çiçekler 10-30 arasındadır. Çiçeklenme genellikle nisan mayıs aylarındadır (Yılmaz, 2022).

Achillea türleri, halk arasında idrar söktürücü, iştah açıcı, gaz giderici, yara iyileştirici (özellikle hemoroid tedavisinde), üriner antiseptik, öksürük giderici, ödem atıcı ve adet düzenleyici olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, bu bitkilerin toprak üstü kısımları dekoksion veya infüzyon yöntemleriyle hazırlanarak menstrüasyon (adet) dönemi ile doğum sonrası görülen ağrıların hafifletilmesinde geleneksel olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999; Yeşil ve Akalın, 2009).

A. biebersteinii Afan. bitkisinin Türkiye'deki dağılımı Şekil 2'deki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 2.

A. biebersteinii Afan. bitkisinin Türkiye'de yetiştiği yerler

Endometriyozise Etkisi

A. biebersteinii kurutulmuş topraküstü kısımlarından hazırlanan n-hekzan, etil asetat ve metanol ekstraktları endometriyozis modeli oluşturulmuş ratlara uygulanmıştır. Endometriyal odakların tedavi sonrası hacimlerinin etil asetat ekstresi ile tedavi edilen grupta önemli ölçüde azaldığı ve herhangi bir yapışmanın meydana gelmediği tespit edilmiştir. TNF-a, VEGF ve IL-6 seviyeleri de etil asetat ekstresi ile tedaviden sonra düşmüştür. *A. biebersteinii*'nin bu ekstresinin terapötik etkisi ekstrede bulunan flavonoid aglikonlara atfedilmiştir (Demirel vd., 2014).

3. *Prunella vulgaris* L.

Alem: Bitkiler alemi
Bölüm: Magnoliophyta
Sınıf: Magnoliopsida
Takım: Lamiales
Familiya: Lamiaceae
Cins: *Prunella* L.

Halk arasında yara otu, gelincikleme otu olarak da bilinen bu bitki lifli köklü, sürünen bir rizomlu çok yıllık bir bitkidir. Gövdeler dik ve yükselici, tek veya az sayıda, genellikle dalsız, yapraklar saplı 3 ila 7 damarlı dörtgen şeklinde veya yumurtamsıdır.

Brakteler genişçe oval-kordat, siliat saçaklı, morumsu veya yeşildir. Kaliks 7-8 mm, morumsu veya yeşil, dar boru veya çan şeklindedir. Taç yapraklar menekşe ile mor arası renktedir (Liao vd., 2010).

Türkiye’de geleneksel olarak özellikle yara iyileştirici, iltihap giderici ve boğaz ağrılarına karşı kullanılmaktadır (Kültür, 2007). Bazı bölgelerde bitkinin kurutulmuş çiçekli dallarından hazırlanan infüzyonun soğuk algınlığı ve bademcik iltihaplarında gargara şeklinde kullanıldığı bildirilmiştir (Sezik vd., 2001). Ayrıca antiseptik ve kan durdurucu özellikleri nedeniyle haricen küçük kesik ve yaralara uygulanmaktadır (Baytop, 1999).

P. vulgaris L. bitkisinin Türkiye’de dağılımı Şekil 3’teki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 3.

P. vulgaris L. bitkisinin Türkiye’de yetiştiği yerler

Endometriyozise Etkisi

P. vulgaris ile hazırlanan metanol ve etanol ekstralarının antiöstrojenik etkileri in vivo ve in vitro ortamlarda test edilmiştir. Hazırlanan ekstralar hormona duyarlı endometrial hücre hattı ECC-1 kullanılarak denenmiş, hücrelerde toksik olmayan konsantrasyonlarda, östrojen yanıtı ile artan alkalen fosfataz aktivitesi ve hücre proliferasyonunu doza bağımlı olarak anlamlı biçimde azalttığı gözlemlenmiştir. Ekstrelerin, insan endometriyal ksenograftları ile implante edilen ovariektomize immün yetmezlikli farelerde östrojene yanıt olarak ektopik endometriyumun proliferasyonunu bloke ettiği ve önemli antiöstrojen özellik gösterdiği kaydedilmiştir. Bitkinin endometriyozis ile meme ve uterus kanserleri gibi östrojene bağımlı durumların tedavisinde yardımcı bir ajan olarak faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Collins vd., 2009).

4. *Malva neglecta* Wallr.

Alem: Bitkiler alemi
Bölüm: Magnoliophyta
Sınıf: Magnoliopsida
Takım: Malvales
Familiya: Malvaceae
Cins: *Malva* Wallr.

Halk arasında küçük ebe gümeci, çoban çöreği, develik, gömeç, kömeç, ebeğömeçi, toluk olarak bilinir (Hasimi ve ark., 2017). Uzunluğu 20 cm kadar olan güçlü ve derine nüfuz eden kazık köke sahip çok yıllık bir bitkidir. Gövdeler bodur ve taban kısmında odunsu, sıcak mevsimde gelişenler yatık ve yaklaşık 1 m

çapa kadar düz rozetler oluşturur, soğuk mevsimlerde oluşanlar çok kısa boğum araları ile kısılır, hepsi seyrek ve az ya da çok basık yıldızsı tüylüdür. Meyve 6-8 mm çapında, yan açılı yuvarlatılmış 12-15 düz kısa yıldızsı-piloz (yumuşak dik ve uzunca tüylü) merikarptan oluşur. Yaprak sapı 3-20 cm uzunluğunda, yumuşak ve seyrek yıldızsı-piloz; stipüller ovat-akuminat veya ovat-lanseolattır. Taç yapraklar 10-13 mm uzunluğunda, beyaz, genellikle leylak rengi veya morumsu damarlı ve tepeye doğru leylak rengi veya soluk mordur. Kaliks 5-7 mm uzunluğunda, yıldızsı, ortasına kadar ya da ortasının biraz ötesinde loplu, daha sonra bir miktar kıvrımlı ve meyveyi çevreler; loplar üçgenimsi-ovat, sivri, bazıları kirpiklidir (Al-Snafi, 2019; Jan vd., 2021).

Türkiye’de halk arasında bitkinin yaprakları kaynatılır ve iltihabı gidermek amacıyla vajinaya yerleştirilmektedir. Bitkinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan dekoksion, jinekolojik hastalıklarda anti-inflamatuar olarak içilmektedir. Toprak üstü kısımlar sütle kaynatılmakta ve çocuk sahibi olmak isteyen kadınların bu karışımın üzerine oturtulması suretiyle kullanılmaktadır. Bitkinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan dekoksion, jinekolojik hastalıklarda iltihap giderici olarak içilmektedir (Karakaya ve ark., 2023).

M. neglecta Wallr. bitkisinin Türkiye’deki dağılımı şekil 4’teki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 4.

M. neglecta Wallr. bitkisinin Türkiye’de yetiştiği yerler

Endometriyozise Etkisi

Akkol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *M. neglecta* yapraklarından n-hekzan, etil asetat ve metanol ekstraları hazırlanmıştır. Ekstreler, endometriyozis modeli oluşturulmuş altı haftalık dişi Wistar albino sıçanlarda test edilmiştir. Hastalık modeli endometrial dokunun karın duvarına ototransplantasyonu ile cerrahi olarak indüklenmiştir. Yirmi sekiz gün sonra ikinci bir laparotomi ile endometriotik odak alanları ve intraabdominal adezyonlar değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda özellikle metanol ekstresiyle tedavi edilen grupta endometriotik odak hacmi ve adezyon skorlarının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Aynı grupta TNF- α , VEGF ve IL-6 düzeylerinde de anlamlı düşüşler gözlemlenmiştir. HPLC analizleri, bu biyolojik etkinin metanol ekstresindeki polifenolik bileşiklerden kaynaklandığını ortaya koyulmuştur (Akkol vd., 2022).

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Poli (çok sayıda) kistik (kist içeren) over (yumurtalık dokusu) kelime anlamı olarak çok sayıda kist içeren yumurtalık dokusu anlamına gelmektedir (Aydos vd., 2016). Polikistik Over Sendromu (PKOS) santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstra glanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak gelişebilen bir hastalıktır. Üreme çağıının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen bu hastalık, kronik seyreden, diyabet, koroner kalp hastalığı ve kanser gibi ciddi sağlık sorunları ile de ilişkilendirilebilir (Azziz vd., 2006). Polikistik over sendromunun ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal adlı bilim adamları tarafından tanımlandığı kabul edilir. Bu iki bilim adamı yayınladıkları makalede; aşırı tüylenme, adet görememe, gebe kalamama, aşırı kilo alma ve diğer bazı belirtilerden oluşan bir sendrom olarak sunmuşlar ve yumurtalıklarda çok sayıda kistik oluşumdan bahsetmişlerdir (Yıldırım, 2011).

Polikistik over durumu ile polikistik over sendromu (PKOS) birbirinden farklı kavramlardır. Polikistik over durumu kadının ultrasonografik yumurtalık incelemesinde, 2-8 mm çapında çok sayıda küçük yumurta kesesinin (kistin) olmasıdır. Polikistik over sendromu ise androjenlerin artışı, ovulasyon bozukluğu ve ovaryumlardaki kistik yapıları içeren heterojen bir düzensizliği ifade eder (Aydos vd., 2016).

Polikistik over sendromunda görülen fizyolojik bozukluklar tek bir nedene bağlı olarak açıklanamaz. Çeşitli genetik bozukluklar çevresel koşullar ile birleştiğinde PKOS tablosu ortaya çıkmaktadır. Bu tablo içerisinde insülin direnci merkezde rol oynuyor gibi görünmekte ve obeziteden bağımsız olarak vakaların yaklaşık %50-70'inde görülmektedir (Dunaif, 1997). İnsülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen fazla insülin salınımı androjen yapımının artmasına, fazla androjen ise menstrüel bozukluklara, over kistlerinin gelişimine ve hirsutizme neden olmaktadır (Evliyaoğlu, 2011). Hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi PKOS gelişiminde iki ana etmendir ancak henüz neden oluştukları ve birbirleriyle ilişkileri tam olarak aydınlatılmış değildir (Bremer vd., 2008).

Polikistik over sendromu üreme çağıındaki kadınların %4-8'ini etkilemektedir (Azziz vd., 2004). Hastalığın oluşumunda genetik etmenler önemli rol oynamaktadır. Polikistik over sendromu olan kadınların annelerinde %24, kız kardeşlerinde %32 oranında polikistik over sendromu görülme olasılığı vardır (Kashar-Miller vd., 2001).

Obezite ve hiperandrojenizm PKOS prevalansı ile ilişkili durumlardandır. Obez kadınların yaklaşık %28,3'ünde polikistik over sendromu görülmektedir (İlhan, 2019). Hiperandrojenizmin klinik bulgularından olan hirsutizm, hiperandrojenizmi olan kadınların yaklaşık %70'inde görülür (Evliyaoğlu, 2011).

PKOS'lu kadınlarda görülen bazı semptomlar; akne, alopesi, amenore, depresyon, diyabet, düzensiz menstürel sikluslar, endometriyal kanserler, hirsutizm, infertilite, insülin direnci,

kardiyovasküler hastalıklar, lipid metabolizmasında bozukluklar, obezite, uyku apnesi olarak sıralanabilir (İlhan, 2019).

PKOS tedavisi: androjen bağlantılı semptomların etkilerinin azaltılması, adet döngüsü ve buna bağlı düzensizliklerin tedavisi ve infertilite tedavisi şeklinde olmaktadır. Hastaların %5-10'unda kilo kaybının menstrüel döngünün olumlu etkilenmesine ve glikoz toleransının artmasına neden olduğu kaydedilmiştir. Kilo kaybı ileri yaşlarda gelişebilecek tip 2 diyabet, tromboembolizm ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sorunların oluşma olasılığını da azaltmaktadır (Aydos vd., 2016).

Kombine oral kontraseptifler, PKOS tanılı ergenlik dönemindeki hastalarda tedavide ilk tercih edilen ilaç grubudur. Bu tip oral kontraseptifler, LH salınımını ve androjen üretimini azaltarak etkilerini göstermektedir. Tedavinin ilk ayında androjen seviyesinde azalma meydana gelir. Ancak, oral kontraseptiflerin hipertansiyon ve venöz tromboembolizme sebep olmaları nedeniyle, kombine oral kontraseptif kullanan, özellikle aile geçmişinde venöz tromboembolizm bulunan adolesanlarda hastaların düzenli olarak yan etki profili bakımından takip edilmeleri gerekmektedir (İlhan, 2019). Bu ilaçların PKOS kaynaklı akne üzerindeki etkisi 1-2 ayda görülür. Hirsutizm üzerinde etkili olabilmesi için ise 6-12 ay gereklidir. Ancak bu etki terminal kıl büyümesini durdurmaz sadece yavaşlatır (Evliyaoğlu, 2011).

Tedavide kullanılan bir başka ilaç grubu da antiandrojenlerdir. Hirsutizm tedavisinde kombine oral kontraseptiflerden daha etkilidirler. Bu gruptan en çok tercih edilen ilaç olan spironolakton, androjenlerin reseptörlere bağlanmasını bozarak etki gösterir. Yan etkisi fazla olmamakla beraber menstrüel düzensizlik, hiperkalemi, memelerde hassasiyet, poliüri, halsizlik ve baş ağrısı yapabilir. Terotojenik etkisi nedeniyle cinsel aktif ergenlerde kombine oral kontraseptiflerle birlikte reçete edilir (Evliyaoğlu, 2011).

PKOS'lu hastalarda görülen insülin direncini düşürmek amacı ile metformin kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, metformin tedavisinin obeziteden bağımsız olarak kan şekeri düzeyini dengelediğini ve yüksek erkeklik hormonunu düşürdüğünü göstermektedir. PKOS olan kadınların büyük çoğunluğunda metformin tedavisinin adet düzensizliğini ve yumurtlama fonksiyonlarını düzenlediği gözlenmiştir (Aydos vd., 2016).

Polikistik Over'de Etkili Tıbbi Bitkiler

1. *Linum usitatissimum* L.

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Linales

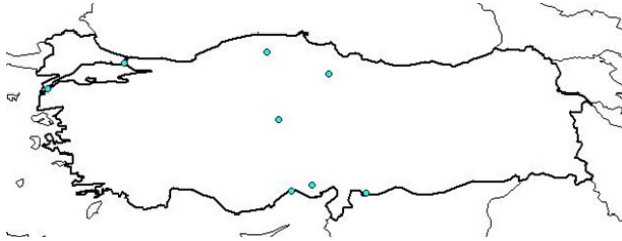
Familiya: Linaceae

Cins: *Linum* L.

Türkiye’de keten olarak bilinen, tek yıllık, 20-150 cm yüksekliğe kadar ulaşabilen bir bitkidir. Yapraklar gri-yeşil renkli, sapsız, alternat, linear-lanceolat, 30-60 milimetre uzunluğunda, tüsüzdür. Çiçek durumu panikula, açık mavi renkli ve petaller sepallerden daha uzundur. Çanak yapraklar 5 tane, yumurtamsı-aküminat şekildedir. Tüm kenarları kağıt gibi yarı saydamdır; ana damar çanak yaprakların sadece taban yarısında belirgindir. Taç yapraklar 5 tane, serbest, obovat, 8 × 3,5 mm, pençeli bir tabana doğru daralır, mavi-beyaz renklidir. Stamenler 5 adettir. Kapsül 10 valvli, küremsi, 8-10 mm çapında, kaliks uzunluğunu aşar, bal-kahverengi rengindedir. Tohumlar parlak, açık kahverengi, ± 5 mm uzunluğundadır (Davis, 1984; Orhan, 2011).

Türkiye’de halk arasında en çok kabızlık giderici olarak kullanılmaktadır. Keten tohumları ezilerek veya bütün halde yutulmakta, bağırsakları yumuşatarak müshil etkisi sağlamaktadır (Baytop, 1999). Ayrıca ezilmiş tohumlardan hazırlanan lapa, halk hekimliğinde iltihaplı yaralara ve deri hastalıklarına karşı haricen uygulanmaktadır (Sezik vd., 2001). Bazı yörelerde ise keten lapası, adet düzensizlikleri ve rahim iltihapları gibi kadın hastalıklarında karın bölgesine sarılarak kullanılmaktadır (Kültür, 2007).

L. usitatissimum L. bitkisinin Türkiye’deki dağılımı Şekil 5’teki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 5.

L. usitatissimum L. bitkisinin Türkiye’de yetiştiği yerler

PKOS üzerine etkisi

Yapılan çalışmada PKOS teşhisi konulmuş 31 yaşındaki kadın hastaya yaklaşık 3 ay boyunca günde 30 g keten tohumu verilmiştir. Süreç sonunda Toplam serum testosteronunda %70, serbest serum testosteronunda %89 ve serbest testosteron yüzdesinde %65 azalma ile androjen seviyelerinde önemli bir düşüş gözlenmiştir. Hasta ayrıca 4 aylık dönemin sonunda hirsutizmde azalma olduğunu bildirmiştir (Nowak vd., 2007).

2. *Urtica dioica* L.

Alem: Bitkiler alemi
Bölüm: Magnoliophyta
Sınıf: Magnoliopsida
Takım: Urticales
Familiya: Urticaceae

Cins: *Urtica* L.

Türkiye’de acı ısırgan olarak bilinen *Urtica dioica* L., yazın 0,9-2 metre boyunda, kışın ise yere kadar uzanan, dioik, otsu, çok yıllık bir bitkidir. Kökleri gibi parlak sarı renkli, yaygın olarak yayılan rizomları ve stolonları vardır. Yumuşak, yeşil yapraklar dik, ince, yeşil bir gövde üzerinde karşılıklı olarak taşınır. Yapraklar kuvvetli tırtıklı bir kenar boşluğuna, kordat bir tabana ve bitişik yanlardan daha uzun bir terminal yaprak dişine sahip sivri uçlu bir uca sahiptir. Yoğun koltuk altı salkımlarında küçük, yeşilimsi veya kahverengimsi çok sayıda çiçek taşır. Yapraklar ve gövdeler çok tüylüdür ve yakıcı olmayan tüylere sahiptir ve çoğu alt türde ayrıca dokunulduğunda uçları çıkan ve saçları çeşitli kimyasallar enjekte edebilen ve acı veren bir iğneye dönüştüren çok sayıda acı veren tüyler (trikomlar veya spiküller) taşır (Davis, 1982; Joshi vd., 2014).

Türkiye’de halk hekimliğinde özellikle idrar söktürücü, kan temizleyici ve romatizmal ağrılara karşı yaygın olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999). Ayrıca, yapraklarından hazırlanan infüzyon ve lapalar, saç dökülmesini önlemek ve deri rahatsızlıklarını tedavi etmek amacıyla da tercih edilmektedir (Sezik vd., 2001). Bazı yörelerde, ısırgan otu saplarından yapılan kaynatma suyu, adet düzensizliklerini gidermek için içilmektedir (Kültür, 2007).

U. dioica L. bitkisinin Türkiye’deki dağılımı Şekil 6’daki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 6.

U. dioica L. bitkisinin Türkiye’de yetiştiği yerler

PKOS üzerine etkisi

Urtica dioica L. bitkisi köklerinden hazırlanan ekstrelerinin, seks hormon bağlayıcı globülin ile etkileştiği ve buna bağlı olarak prostat hipertrofisi tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir. Bu bilgi doğrultusunda bitkinin köklerinin PKOS tedavisindeki etkinliğinin araştırılması amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda, globülinin testosterona bağlanma yeteneğini arttırdığı dolayısıyla testosteron düzeyini azaltarak etki gösterdiği rapor edilmiştir (İlhan, 2019).

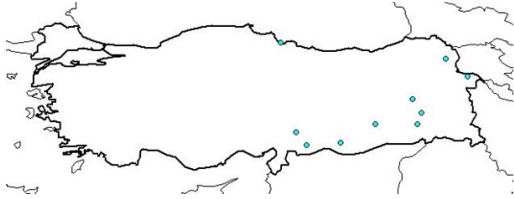
3. *Glycyrrhiza glabra* L.

Alem: Bitkiler alemi
Bölüm: Magnoliophyta
Sınıf: Magnoliopsida
Takım: Fabales
Familiya: Fabaceae
Cins: *Glycyrrhiza* L.

Türkiye’de meyan/ meyan kökü olarak bilinen çok yıllık, otsu, tüysüz yapraklı, mavimsi mor çiçekli, rizomlu bir bitkidir. Gövdeler 0,5-1,0 m yüksekliğinde; tüylü bazen kabuklu, üstte glandülerdir. Yapraklar imparipennat şekildedir. Yaprakçıklar eliptikten dikdörtgenimsi-yumurtamsıya kadar, geniş, bazen mukronat genellikle yapışkandır. Stipüller membranöz, kadüközdür. Çiçek salkımları aksiller salkım, çiçek durumu rasemoz ya da yaprak koltuklarında spikalar şeklindedir. Çiçekler 8-12 mm uzunluğunda; mavi, soluk menekşe veya beyaz renktedir. Meyve çok tohumlu, bakla 30 mm uzunluğunda, doğrusal-dikdörtgenimsi, düz, sıkıştırılmış, tüysüz veya glandüler kırmızı-kahverengidir (Kaur vd., 2013).

Türkiye’de halk arasında özellikle öksürük, bronşit ve solunum yolu rahatsızlıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999). Meyan kökü köklerinden hazırlanan infüzyon, balgam söktürücü ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle tercih edilmektedir (Sezik vd., 2001). Ayrıca, mide ülseri ve gastrit gibi sindirim sistemi problemlerinde de geleneksel olarak meyan kökü kullanımı yaygındır (Kültür, 2007). Türkiye’de Doğu Anadolu Bölgesi’nde çocuk sahibi olmak isteyen kadınların, bu bitkinin köklerinin kaynatılmasıyla elde edilen suyun üzerine oturtulması yoluyla halk arasında kullanımı mevcuttur (Karakaya vd., 2023).

G. glabra L. bitkisinin Türkiye’deki dağılımı Şekil 7’deki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 7.

G. glabra L. bitkisinin Türkiye’de yetiştirildiği yerler

PKOS üzerine etkisi

Meyan kökünün androjen metabolizması üzerindeki etkisi, siklusun luteal fazındaki 22-26 yaşlarındaki dokuz sağlıklı kadında araştırılmıştır. Bu kişilere iki siklus boyunca günde 3,5 g ticari meyan kökü preparatı (%7,6 h/h glisirizik asit ihtiva eden) verilmiştir. Kadınlara başka herhangi bir tedavi verilmemiştir. Total serum testosteronunun iki ay içinde kademeli olarak azaldığı tespit edilmiştir. Tedavi kesildikten sonra tedavi öncesi seviyelere dönmüştür. Meyan kökünün muhtemelen 17-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17-20 liyazın bloke edilmesi nedeniyle serum testosteronunu azaltabileceği ortaya konmuştur. Bu çalışma sonucunda meyan kökünün hirsutizm ve polikistik over sendromunun adjuvan tedavisi olarak düşünülebileceği rapor edilmiştir (Armanini vd., 2004).

4. *Mentha spicata* L.

Current Research in Health Sciences

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

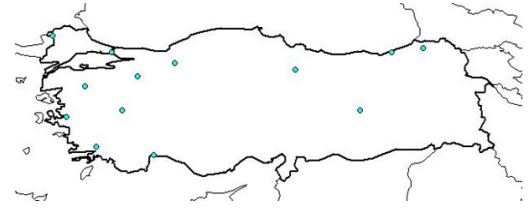
Takım: Lamiales

Familiya: Lamiaceae

Cins: *Mentha* L.

Türkiye’de nane olarak bilinen *Mentha spicata* L. bitkisi, 30-100 cm yüksekliğinde çok yıllık, rizomlu bir bitkidir. Gövdeler dik, dört açılı, dallanmış ve tüysüzdür. Yapraklar ovat’dan lanseolata kadar, 2-7 cm uzunluğunda ve dişlidir. Çiçek salkımları yoğun, terminal, 3–12 cm uzunluğunda ve 5–10 mm genişliğindedir. İnce başaklardaki saplı çiçekler karışık renkli, pembe veya beyazdır. Tür dünya çapında ticari olarak yetiştirilir ve tatlandırıcı, gıda veya ilaç olarak kullanılır (Mahendran vd., 2021).

M. spicata L. bitkisinin Türkiye’deki dağılımı Şekil 8’deki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 1.

M. spicata L. bitkisinin Türkiye’de yetiştirildiği yerler

PKOS üzerine etkisi

Çalışma Türkiye’de iki merkezde 30 günlük randomize kontrollü bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. 42 gönüllü, 1 aylık bir süre boyunca günde iki kez nane çayı almak üzere randomize edilmiş ve plasebo bitki çayı ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 0, 15 ve 30. günlerinde serum androjen hormon seviyeleri ve gonadotropin kontrol edilmiş; hirsutizm derecesi klinik olarak değerlendirilmiştir. 42 hastanın 41’i çalışmayı tamamlamıştır. Nane çayı grubunda serbest ve total testosteron düzeyleri ve hirsutizm derecesi 30 günlük süre boyunca azalmıştır. Nananin antiandrojen özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir (Goswami vd., 2012).

5. *Silybum marianum* L. Gaertn

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Asterales

Familiya: Asteraceae

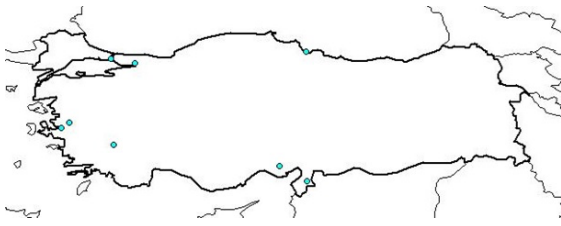
Cins: *Silybum* L. Gaertn

Halk arasında gangal, gengel, sütlü kengel, deve diken, Meryem ana diken, kocabaş, akkız gibi isimlerle bilinmektedir. İki yıllık, otsu bir bitkidir. Gövde 9 cm ile 1 m arasında uzayan, yeşil,

seyrek ve yumuşak tüylüdür. Akenler kahverengi, siyah çizgili, obovoid, 6-7 mm uzunluğunda, hafifçe sıkıştırılmıştır. Korolla mavi-mor, tüp ipliksi, 22-25 mm uzunluğunda, loplar 7-9 mm uzunluğunda ve diktir. Yapraklar soluk yeşil, damarlar boyunca benekli; rozet yapraklar obovat dış hatlı, derin üçgen loblu, 10-50 cm uzunluğunda, 5-25 cm genişliğinde, taban saplı, çiçeklenme zamanında solmuş; gövde yaprakları sadece hafif loblu, ovat-lanseolat dış hatlı, 2-20 cm uzunluğunda, 0,7-8 cm genişliğinde, tüm yaprakların kenarları güçlü dikenli-dentat, seyrek pilozdur (Azoz vd., 2019; Eren ve Şar, 2020).

Bal ile karıştırılan tozu veya meyvelerinden hazırlanan %5'lik dekoksyonu Türkiye'de karaciğer hastalıklarına karşı ve safra artırıcı olarak kullanılmaktadır (Onbaslı ve Dal, 2020).

S. marianum L. Gaertn bitkisinin Türkiye'deki dağılımı şekil 9'daki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 9.

S. marianum L. Gaertn bitkisinin Türkiye'de yetiştiği yerler

PKOS üzerine etkisi

Yapılan bir çalışmada, insülin duyarlılığı üzerine etkileri bilinen silimarinin glikoz, insülin, testosteron, leutinizan hormon (LH) ve progesteron seviyeleri üzerindeki etkisi test edilmiştir. Çalışmadaki 80 hastanın yumurtlama ve insülin direnci oranı, homeostaz modeli (Homeostasis Model Assessment of insulin Resistance HOMA) ile belirlenmiştir. İyi eşleştirilmiş üç grupta 60 PKOS hastasına 3 aylık bir tedavi uygulanmıştır. İlk gruba (n=20) silimarin (750 mg/gün) verilmiştir. İkinci grup metformin (1500 mg/gün) alırken, üçüncü grup metformin (1500 mg/gün) ve silimarin (750 mg/gün) kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Sonuçlar, tedavinin tamamlanmasından sonra progesteron seviyelerinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, PKOS hastalarının tedavisinde metformine silimarin ilavesi, bozulmuş hormon dengesi ve yumurtlama oranı üzerinde iyileştirici etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Taher vd., 2012).

6. *Vitex agnus-castus* L.

Alem: Bitkiler alemi
Bölüm: Magnoliophyta
Sınıf: Magnoliopsida
Takım: Lamiales
Familya: Verbenaceae
Cins: *Vitex* L.

Türkiye'de hayıt, acı ayıt, ayıt, beşparmak otu isimleriyle bilinen *Vitex agnus-castus* L., 1 – 6 metre uzunluğunda, yoğun aromatik bir kokuya sahip, çok yıllık, çalı ya da küçük ağaç formunda, Akdeniz ve Ege kıyılarında genel yayılış gösteren, tipik bir Akdeniz-maki vejetasyonu bitkisidir. Kıyılardan iç kesimlere doğru 250 km'ye, deniz seviyesinden 750 m'ye kadar rakımda görülmektedir. Yaprakları palmat, parmaklı 5-7 parçalı, üst yüzü yeşil, alt yüzü beyaz sık tüylüdür. Yaprakçıklar genellikle tek parçalıdır. Meyveleri yaklaşık 3 mm çapında olup, 4 çekirdeklidir. Çiçekleri mor veya beyaz renkli, küresel, sapsız veya kısa saplıdır (Davis, 1982; Kımna, 2019).

Meyvelerinden hazırlanan infüzyon, Ege Bölgesi'nde adet düzensizliklerini düzenlemek, premenstrual sendrom semptomlarını hafifletmek ve spazmodik dismenore gibi jinekolojik şikayetlerde halk arasında yaygın şekilde kullanılmaktadır (Tuzlacı ve Sadıkoğlu, 2007).

V. agnus-castus L. bitkisinin Türkiye'deki dağılımı şekil 10'daki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 10.

V. agnus-castus L. bitkisinin Türkiye'de yetiştiği yerler

PKOS üzerine etkisi

6-36 ay boyunca gebe kalmaya çalışan 93 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada katılımcıların progesteron seviyeleri, adet döngüsü uzunlukları, gebelik oranları tespit edilmiştir. Bu hastalara *Vitex agnus-castus*, larginine, vitaminler ve mineraller içeren bir takviye verilmeye başlanmıştır. 3 ay sonra, takviye grubunda orta luteal progesteronda artış ve adet döngülerinde normalleşme görülürken, plasebo grubunda önemli bir değişiklik görülmemiştir. Plasebo alan 40 kadından 4'ü hamile kalırken, takviye alan 53 kadından 14'ü hamile kalmıştır. Takviye grubundaki diğer 3 kadın 6 ay sonra gebe kalmıştır. Önerilen doz günde 500-1000 mg kurutulmuş meyvenin 1:2 bitki tentürünün 1-4 ml alınmasıdır.

Bu çalışma *Vitex agnus-castus* L. bitkisinin, PKOS semptomlarından olan düzensiz menstrüel siklus ve infertilitenin tedavisi için yardımcı bir materyal olabileceğini ortaya koymuştur (Goswami vd., 2012).

Anormal Uterin Kanama

Menarştan menapoza kadar olan, üremeye yönelik, her ay tekrarlayan hormonal değişiklikler ve adet kanaması ile karakterize, özellikle genital sistem olmak üzere tüm organizmayı etkileyen sıklık değişikliklere menstrüel siklus denir. Siklusun birinci günü kanamanın başladığı gündür. Siklus ortalama 28±7

gün olup, kanama süresi 5 ± 3 gün, kanama miktarı 20-80 ml kadardır (Kaya, 2014).

Menstrüel siklustaki kanama paterni anormallikleri için farklı tanımlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte literatürde çoğunlukla "menoraji" terimi birkaç siklus boyunca meydana gelen aşırı menstrüel kanamalar için kullanılmaktadır. Siklus başına 80 ml'den daha fazla kan kaybı veya 7 günden uzun süren, pıhtılar içeren, yoğun kanamalar görülebilir. Ancak bu tanımların hepsini içerecek şekilde menstrüel kanamanın fazla, sık veya uzamış olması, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) güncel sınıflamasına göre anormal uterin kanama (AUK) olarak tanımlanmaktadır (Ay, 2022).

Anormal uterin kanama tedavisi temel olarak altta yatan nedene yönelik yapılmaktadır. Tedavide amaç hem kanamayı durdurmak hem de bu kanamaların yol açtığı semptomları ortadan kaldırmaktır. Medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki tür tedavi yaklaşımı mevcuttur. Özellikle çocuk istemi varlığında veya cerrahi tedaviye engel durumu olan, cerrahi tedaviyi tercih etmeyen hastalarda medikal tedavi tek seçenektir. Seçilecek tedaviye hastanın yaşı, çocuk istemi, ek hastalıkları, ilaç kullanımı, alerji varlığı, sigara kullanımı, altta yatan neden değerlendirilerek karar verilir. Hastaların bir kısmı tarafından cerrahi tedavi kesin çözüm olarak görülse de cerrahinin getirdiği komplikasyon riskleri ve morbidite durumu akılda tutulmalıdır (Bradley ve Gueye, 2016).

Anormal Uterin Kanamada Etkili Tıbbi Bitkiler

1. *Portulaca oleracea* L.

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

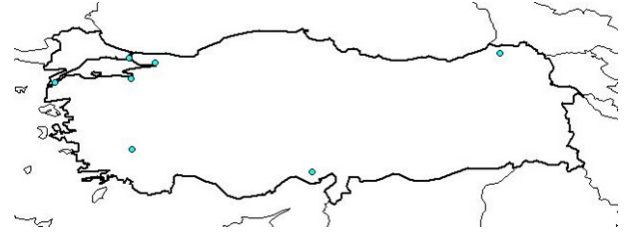
Takım: Caryophyllales

Familiya: Portulacaceae

Cins: *Portulaca* L.

Halk arasında semizotu, pirpirim olarak bilinen *Portulaca oleracea* L. hafif asidik ve ıspanak benzeri bir tada sahip, dünyanın ılıman ve tropik bölgelerinde bol miktarda yayılan Portulacaceae familyasının ve *Portulaca* cinsinin bir üyesi olan bir yaz ortası bitkisidir. Dünya genelinde en yaygın 8. yabancı ottur. Bu bitkinin boyu 60 cm'ye kadar çıkabilir ve etli, kırmızımsı kahverengi ve prostat tipi dallanan bir gövdeye sahiptir. Yaprakları açık yeşil, etli ve oval şekilli olup birçok lifli ikincil köke sahiptir. Semizotu çiçekleri çoğunlukla kendi kendine tozlaşır çünkü nektar üretilmez ve çiçekleri sadece birkaç küçük böcek ziyaret eder. Semizotu, vejetatif üreme için özel bir yapıya sahip olmamasına rağmen adventif kökler geliştirebilir (Naeem, 2023).

P. oleracea L. bitkisinin Türkiye'deki dağılımı Şekil 11'deki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 11.

P. oleracea L. bitkisinin Türkiye'de yetiştiği yerler

AUK üzerine etkisi

Menoraji, metroraji, polimenore ve intermenstrüel kanamadan oluşan AUK'si olan, standart ilaç tedavisine yanıt vermeyen ve histerektomi adayı olan 10 İranlı premenopozal kadın üzerinde yapılan bu çalışmada denekler, adet kanamasının başlamasından 48 saat sonra 3 gün boyunca her 4 saatte bir ağız yoluyla şekerle tatlandırılmış bir bardak sıcak su içinde 5 g *Portulaca oleracea* L. tohumu tozu almıştır. Tüm katılımcılardan tohum tozunun kanama hacmi, süresi ve şekli üzerindeki etkilerinin yanı sıra tohum tozunun herhangi bir yan etkisini rapor etmeleri istenmiştir. Denekler tohum tozunun uygulanmasından sonra 3 ay boyunca takip edilmiştir. Sekiz (%80) hasta semizotu tohumu aldıktan sonra kanama süresi ve hacminin azaldığını ve adet düzenlerinin normaleştiğini bildirmiştir. Tohum tozu iki (%20) hastada etkisiz kalmıştır. Hastalar tarafından *Portulaca oleracea* L. tohumuna karşı herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Tohum tozu ile tedaviye yanıt veren hastalarda 3 aylık takip süresi boyunca AUK'nin tekrarlamadığı tespit edilmiştir. Sonuçlar, semizotu tohumlarının AUK tedavisinde etkili ve güvenli olabileceğini düşündürmektedir (Shobeiri vd., 2009).

2. *Myrtus communis* L.

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

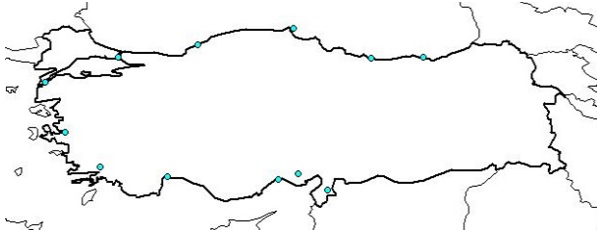
Takım: Myrtales

Familiya: Myrtaceae

Cins: *Myrtus* L.

Türkiye'de mersin otu, murt olarak bilinen *Myrtus communis* L., Akdeniz havzasında yetişen, yapraklarını dökmeyen 1-5 m boyunda bir maki bitkisidir. Yapraklar 2-3 mm uzunluğunda saplı; mızraksıdan eliptik-mızraksıya kadar, tüysüz, yoğun salgı benekli, üzeri parlak ve koyu yeşil, akuttan mukronata kadar, kenarları kıvrıktır. Çiçekler beyaz, çiçek sapı 1,3-1,5 cm uzunluğundadır. Stamenler çok sayıda, filamentler ipliksi; anterler oval, yaklaşık 0,5 mm uzunluğunda, altın sarısıdır. Meyveler oval, mordan siyaha kadar değişen renklerde, kaliks uzvu ile taçlanmıştır (Tanker ve ark., 2007)

M. communis L. bitkisinin Türkiye'deki dağılımı Şekil 12'deki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 12.

M. communis L. bitkisinin Türkiye’de yetiştiği yerler

Yaşları 20 ile 55 arasında değişmekte olan 30 kadın plasebo ve tedavi grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada *Myrtus communis* L. bitkisinin meyveleri, ITM (Iranian Traditional Medicine) eczacılık disiplinine ait "Qarabadin" metinlerinde tarif edildiği üzere hazırlanmış mersin şurubu şeklinde kullanılmıştır. Katılımcılara kanamanın başlangıcından itibaren yedi gün boyunca her yemekten 30 dakika sonra günde üç kez 5 ml hazırlanan basit şurup (plasebo) veya mersin şurubu verilmiştir. Bu tedavi üç ardışık adet döngüsü boyunca tekrarlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda mersin şurubunun anormal uterin kanama-monometroraji'nin kısa süreli tedavisinde etkili bir ilaç olduğu gösterilmiştir. Test grubundaki kadınlarda kanama süresinde ve kanama şiddetinde önemli azalmalar görülürken plasebo değişkenleri önemli ölçüde etkilenmemiştir. Mersin şurubu ile tedavi edilen gruptaki deneklerin yaşam kalitesi iyileşmiştir (Qaraaty vd., 2014).

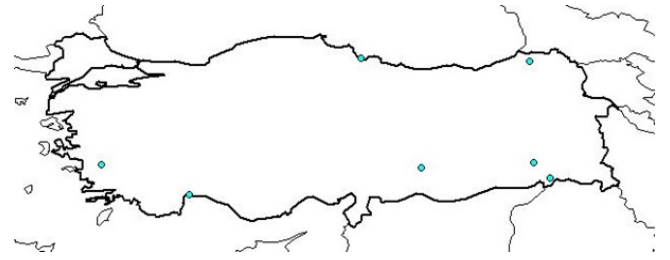
3. *Punica granatum* L.

Alem: Bitkiler alemi
Bölüm: Magnoliophyta
Sınıf: Magnoliopsida
Takım: Myrtales
Familya: Punicaceae
Cins: *Punica* L.

Türkçe ismi nar olan *Punica granatum* L. bitkisi ağaç veya dikenli çalı formunda, 1.5-5 m boyundadır. Yapraklar tüysüz, parlak, dikdörtgenimsi mızraksıdan obovata veya eliptiğe kadar, bütündür. Çiçekler kırmızı veya beyaz, kaliks 20-35 mm uzunluğunda, ortasından hafif girintili, kırmızımsı, biraz etli; loplar üçgenimsidir. Taç yapraklar 16-20 x 10-12 mm, meyve küremsi, 2-8 cm çapında, bazen kalıcı, soluk kırmızıdan kızıla veya kahverengimsi, ince derimsi sarı septalarla bölünmüş; kabuk kalın ve derimsidir. Tohumlar kırmızı veya pembe, yaklaşık 10 mm uzunluğunda, köşeli, testa kalın, etli, suludur (Shaygannia vd., 2016).

Türkiye’de halk arasında diyare tedavisinde kurutulmuş meyve kabuklarının ağız yolu ile alındığı, meyve kabuğunun kaynatılması ile elde edilen dekoksionun kan şekerini düşürücü olarak ve mide rahatsızlıklarında kullanıldığı kaydedilmiştir (Sezik ve ark., 2001).

P. granatum L. bitkisinin Türkiye’deki dağılımı Şekil 13’deki gibidir (Tübives, 2025, May 17).



Şekil 13.

P. granatum L. bitkisinin Türkiye’de yetiştiği yerler

AUK üzerine etkisi

Nar kabuğu ekstresi ile mefenamik asitin menoraji tedavisindeki etkilerinin karşılaştırılması amacı ile yapılmış bu çalışma için 30 kilogram kırmızı ekşi nar toplanmıştır. Narın çekirdekleri kabuklarından ayrılarak yıkanmış ve 5,2 kg taze kabuk 30°C’de ışık ve tozdan uzakta kurutulmuş, sulu ekstresi hazırlanmıştır. Ekstre, mefenamik aside benzer şekilde 250 mg’lık kapsüllere dökülmüştür. 20-50 yaş aralığındaki 72 menorajili kadın, biri nar kabuğu grubu diğeri mefenamik asit grubu olmak üzere 2 eşit gruba ayrılmıştır. Sonuç olarak *Punica granatum* L. bitkisinin kabuklarından elde edilen ekstrenin anormal uterin kanamanın tedavisi için kullanımının kanamayı azaltmada basit ve etkili olduğu görülmüş, bu bitkinin tedavi için iyi bir ilk seçenek olarak sunulabileceği vurgulanmıştır (Fesharaki ve Zafarghandi, 2019).

Sonuç

Bu derlemede Türkiye’de yetişen endometriyozis, polikistik over sendromu (PKOS), anormal uterin kanama (AUK) olmak üzere üç yaygın jinekolojik hastalıkta önemi olan bitkiler incelenmiştir. Elde edilen veriler, bu hastalıkların yönetiminde bitkisel tedavi yaklaşımlarının destekleyici rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. PKOS tedavisinde hormonal dengeyi düzenleyici ve antiandrojenik etkileriyle bilinen *Linum usitatissimum*, *Urtica dioica*., *Vitex agnus-castus* gibi bitkiler öne çıkarken; endometriyozis tedavisinde antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip *Viburnum opulus*, *Achillea biebersteinii* gibi bitkiler dikkat çekmektedir. AUK tedavisinde ise kanama kontrolü ve uterus kasları üzerindeki etkileriyle bilinen *Myrtus communis* ve *Punica granatum* gibi türler öne çıkmaktadır.

Bu bulgular doğrultusunda, tıbbi bitkilerin geleneksel kullanım bilgilerinin modern bilimsel araştırmalarla desteklenmesi büyük önem taşımaktadır. Bitkisel tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin ve güvenliğinin netleştirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca bu bitkisel ürünlerin standardizasyonu, dozaj belirlemeleri ve olası yan etkilerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, gelecekteki araştırmalara yön vermesi açısından önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, bu derleme çalışması jinekolojik hastalıklarda *in vivo*, *in vitro* ve klinik çalışmalarla test edilmiş Türkiye’de yetişen

tıbbi bitkilere dair literatürdeki mevcut bilgileri derleyerek, ileride yapılacak araştırmalara temel oluşturacak bir kaynak niteliği taşımaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – B.A.; Tasarım – B.A.; Denetleme – B.A.; Kaynaklar – B.A., Z.S.C.; Malzemeler – B.A., Z.S.C.; Veri Toplama ve/veya İşleme – B.A., Z.S.C.; Analiz ve/veya Yorumlama – B.A., Z.S.C.; Literatür Taraması – B.A., Z.S.C.; Makale Yazımı – B.A., Z.S.C.; Eleştirel İnceleme – B.A. **Çıkar Çatışması:** Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir. **Finansal Destek:** Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – B.A.; Design – B.A.; Supervision – B.A.; Resources – B.A., Z.S.C.; Materials – B.A., Z.S.C.; Data Collection and/or Processing – B.A., Z.S.C.; Analysis and/or Interpretation – B.A., Z.S.C.; Literature Search – B.A., Z.S.C.; Writing Manuscript – B.A., Z.S.C.; Critical Review – B.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Acarkan, T. (2016). Endometriozis. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 10(1), 5-8.
- Acıbuca, V., & Budak, D. B. (2018). Dünya’da ve Türkiye’de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yeri ve Önemi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 33(1), 37-44.
- Akkol, E. K., Karpuz, B., Türkcanoğlu, G., Coşgunçelebi, F. G., Taştan, H., Aschner, M., & Sobarzo-Sánchez, E. (2022). The Phytochemical Profile and Biological Activity of *Malva neglecta* Wallr. in *Surgically Induced Endometriosis Model in Rats*. *Molecules*, 27(22), 7869. <https://doi.org/10.3390/molecules27227869>
- Al-Snafi, A. E. (2019). Medical Benefit of *Malva neglecta*-A review. *IJSR Journal of Pharmacy*, 9(6), 60-67.
- Armanini, D., Mattarello, M. J., Fiore, C., Bonanni, G., Scaroni, C., Sartorato, P., & Palermo, M. (2004). Licorice Reduces Serum Testosterone in Healthy Women. *Steroids*, 69(11-12), 763-766. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.09.002>
- Ay, G. (2022). Menorajili Hastalarda Kanama Diyatezinin Araştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya].
- Aydos, A., Öztumur, Y., & Dedeoğlu, B. G. (2016). Polikistik Over Sendromu ve Moleküler Yaklaşımlar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73(1), 81-88. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.32521>
- Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004). The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745-2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... & Witchel, S. F. (2006). Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4237-4245. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
- Azoz, S. N., Farag, H. M., & Salama, A. M. (2019). Comparative Botanical Studies Two Varieties of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Asteraceae) in Egypt. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences*, 6(6), 154-168.
- Bayram, E., Kırıcı, S., Tansı, S., Yılmaz, G., Kızıl, O. A. S., & Telci, İ. (2010). *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Üretiminin Arttırılması Olanakları*. TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi, 11, 15.
- Baytop, T. (1999). Türkiye’de bitkiler ile tedavi: Geçmişte ve bugün (2. bs.). İstanbul Üniversitesi Yayınları.
- Bradley, L. D., & Gueye, N. A. (2016). The Medical Management of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-aged Women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1), 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.050>
- Bremer, A. A., & Miller, W. L. (2008). The Serine Phosphorylation Hypothesis of Polycystic Ovary Syndrome: a Unifying Mechanism for Hyperandrogenemia and Insulin Resistance. *Fertility and Sterility*, 89(5), 1039-1048.
- Collins, N. H., Lessey, E. C., DuSell, C. D., McDonnell, D. P., Fowler, L., Palomino, W. A., ... & Lessey, B. A. (2009). Characterization of Antiestrogenic Activity of the Chinese Herb, *Prunella vulgaris*, Using in vitro and in vivo (Mouse Xenograft) Models. *Biology of Reproduction*, 80(2), 375-383. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.069401>
- Davis, P. H. (1982). *Flora of Turkey and the East Aegen Islands*, (Vol. 7). Edinburgh University Press.
- Davis, P. H. (1984). *Flora of Turkey and the East Aegen Islands*, (Vol. 2). Edinburgh University Press.
- Demirel, M. A., Sunter, I., İlhan, M., Keles, H., & Akkol, E. K. (2014). Experimental Endometriosis Remission in Rats Treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: Histopathological Evaluation and Determination of Cytokine Levels. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 175, 172-177. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.027>
- Dunaif, A. (1997). Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 18(6), 774-800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>
- Eren, H. B., & Şar, S. (2020). Meryemana Dikeni Bitkisinin Kullanımının Eczacılık ve Tıp Tarihi Açısından İncelenmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 10(1), 23-27.
- Evliyaoğlu, O. (2011). Polikistik Over Sendromu ve Hirsutizm. *Türk Pediatri Arşivi*, 46(11), 8-13.
- Fesharaki, G., & Zafarghandi, N. (2019). Comparison of Effects of Pomegranate Peel and Mefenamic Acid Consumption on the Treatment of Menorrhagia: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Medical Science*, 23(100), 885-892.
- Goswami, P. K., Khale, A., & Ogale, S. (2012). Natural Remedies for Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): a Review. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 1(6), 396-402.
- Göktaş, Ö., & Gıdık, B. (2019). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanım Alanları. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2(1), 145-151.
- Hasimi, N., Ertas, A., Oral, E. V., Alkan, H., Boğa, M., Yılmaz, M. A., ... Kolak, U. (2017). Chemical Profile of *Malva neglecta* and *Malvella sherardiana* by LC-MS/MS, GC/MS and Their Anticholinesterase, Antimicrobial and Antioxidant Properties with Aflatoxin-contents. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(3), 471-484.
- İlhan, M. (2019). Halk Arasında Jinekolojik Rahatsızlıklarda Kullanılan Bitkilerin Etkinlikleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. [Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara].

- Jan, H. A., Turi, M. A., Kunwar, R. M., Bussmann, R. W., & Paniagua-Zambrana, N. Y. (2021). *Malva neglecta* Wallr. Malvaceae. In *Ethnobotany of the Himalayas*, 1239-1246.
- Joshi, B. C., Mukhija, M., & Kalia, A. N. (2014). Pharmacognostical Review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy*, 8(4), 201-209.
- Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., & Azziz, R. (2001). Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in First-degree Relatives of Patients with PCOS. *Fertility and Sterility*, 75(1), 53-58.
- Karakaya, S., Kırıçoğlu, Z., İncekara, Ü., Aksakal, Ö., Sümbüllü, Y. Z., & Polat, A. (2023). An ethnobotanical study on plants used in the treatment of gynecological diseases in some provinces of the Eastern Anatolia Region. *Sakarya University Journal of Science*, 27(4), 834-843.
- Kaur, R., Kaur, H., & Dhindsa, A.S. (2013). Glycyrrhiza glabra: a Phytopharmacological Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(7), 2470-2477.
- Kaya, A. K. (2014). Menoraji Tedavisinde Levonorgestrel Salgılayan Intrauterin Sistemin Oral Progestinler ile Tedavi Etkinliği, Hasta Uyumu ve Yan Etkiler Yönünden Karşılaştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul].
- Kılıç, Z.M.Y., Özın, Y., Kaçar, S., Temuçın, T., & Şaşmaz, N. (2008). İntestinal endometriozis: Nadir bir olgu sunumu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 7(2), 114-117.
- Kırmacı, C. (2019). Vitex Agnus-Castus L. (Hayıt) Meyve ve Yapraklarında HPLC-DAD Yöntemi ile Fenolik Bileşiklerin Tayini ve Antioksidan Potansiyelinin Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir].
- Kültür, Ş. (2007). Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2), 341-364. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.11.038>
- Leyland, N., Casper, R., Laberge, P., Singh, S. S., Allen, L., Arendas, K., ... Senikas, V. (2010). Endometriosis: Diagnosis and management. *Journal of Endometriosis*, 2(3), 107-134.
- Liao, L., Liu, L., Guo, Q., Wang, Z., & Chen, Y. (2010). Morphological and Chemical Variation of *Prunella vulgaris* Populations from Different Locations in China. *Chinese Herbal Medicines*, 2, 305-311.
- Mahendran, G., Verma, S.K., & Rahman, L.U. (2021). The Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology of Spearmint (*Mentha spicata* L.): A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, 278, 114266. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114266>
- Naeem, M. Y. (2023). Genetic Diversity and Biochemical Characterization of Common Purslane (*Portulaca oleracea* L.) Populations [Yüksek Lisans Tezi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Niğde].
- Navarro, R., Poder, L., Sun, D., & Jha, P. (2020). Endometriosis in Pregnancy. *Abdominal Radiology*, 45, 1741-1753. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02441-0>
- Nowak, D. A., Snyder, D. C., Brown, A. J., & Demark-Wahnefried, W. (2007). The Effect of Flaxseed Supplementation on Hormonal Levels Associated with Polycystic Ovarian Syndrome: a Case Study. *Current Topics in Nutritional Research*, 5(4), 177.
- Onbaşlı, D., & Dal, A. (2020). Türk Farmakopesindeki tıbbi bitkilerin incelenmesi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 22-36.
- Orhan, İ. (2011). *Linum usitatissimum*. FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler, 351-365.
- Qaraaty, M., Kamali, S. H., Dabaghian, F. H., Zafarghandi, N., Mokaberinejad, R., Mobli, M., ... Talei, D. (2014). Effect of Myrtle Fruit Syrup on Abnormal Uterine Bleeding: a Randomized Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 1-8. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-69>
- Saltan, G., Süntar, I., Ozbilgin, S., İlhan, M., Demirel, M. A., Oz, B. E., ... Akkol, E. K. (2016). *Viburnum opulus* L.: A Remedy for the Treatment of Endometriosis Demonstrated by Rat Model of Surgically-induced Endometriosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 450-455. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.08.041>
- Sarıkaya, S., Öner, H., & Harput, Ü. Ş. 2010. Türkiye Florasında Diyabet Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 39, 317-342.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X: Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75(2-3), 95-114. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00396-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00396-8)
- Shaygannia, E., Bahmani, M., Zamanzad, B., & Rafieian-Kopaei, M. (2016). A Review Study on *Punica granatum* L. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 21(3), 221-227. <https://doi.org/10.1177/2156587216655375>
- Shobeiri, S. F., Sharei, S., Heidari, A., & Kianbakht, S. (2009). *Portulaca oleracea* L. in the Treatment of Patients with Abnormal Uterine Bleeding: a Pilot Clinical Trial. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(10), 1411-1418. <https://doi.org/10.1002/ptr.2821>
- Taher, M. D. A., Atia, Y. A., & Amin, M. K. (2012). Improving an Ovulation Rate in Women with Polycystic Ovary Syndrome by Using Silymarin. *Global Journal of Medical Research*, 12(6), 15-21.
- Tanker, N., Koyuncu, M., & Coskun, M. (2007). *Farmasotik Botanik*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Tuzlacı, E., & Sadıkoğlu, E. (2007). Turkish folk medicinal plants, Part VI: Koçarlı (Aydın). *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 39, 25-37.
- Tübives. (2025, May 17). TÜBİVES bitki veritabanı. <http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php>
- Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261-275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.25>
- Yavuz, K.E. (2005). Rat Endometriozis Modelinde Selektif Östrojen Reseptör Modülatörlerinin Etkinliği [Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara].
- Yeşil, Y., & Akalin, E. (2009). Folk medicinal plants in Kürecik Area (Akçadağ/Malatya/Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 207-220.
- Yıldırım, A. (2011). Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar. *Konuralp Medical Journal*, 3(1), 42-48.
- Yıldız, R., & Ekici, H. (2019). Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)'nın Farmakolojik Açısından Değerlendirilmesi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 10(1), 16-23.
- Yılmaz, E. (2022). *Achillea biebersteinii* Afan. In *Novel Drug Targets With Traditional Herbal Medicines: Scientific and Clinical Evidence*, 1-21.