

Regulation of Mitochondrial Dysfunction and Inflammatory Signaling Pathways with Herbal Products

Mitokondriyal Disfonksiyon ve İnflamatuar Sinyal Yollarının Bitkisel Ürünlerle Düzenlenmesi

Meryem YAPRAK¹; Işın ALKAN²

ABSTRACT

Geliş Tarihi

05.02.2026

Kabul Tarihi

15.03.2026

Yayın Tarihi

30.04.2026

Keywords

Mitochondrial
Dysfunction,
Oxidative Stress,
Inflammation,
Herbal Components

Submit Date

05.02.2026

Accept Date

15.03.2026

Publish Date

30.04.2026

Anahtar Kelimeler

Mitokondriyal
Disfonksiyon,
Oksidatif Stres,
İnflamasyon,
Bitkisel Bileşenler

Mitokondriler, hücrel enerji üretimi ve oksidatif denge açısından kritik organellerdir ve işlev bozuklukları birçok kronik hastalığın gelişiminde rol oynar. Mitokondriyal disfonksiyon ile inflamatuvar süreçler arasında çift yönlü bir ilişki bulunmakta olup, bu durum özellikle IL-6, TNF- α ve TGF- β 1 gibi sitokinler aracılığıyla ilerler. Oksidatif stres, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artışıyla mitokondriyal hasarı tetikleyerek hücrel fonksiyonları bozar. İnflamatuar sinyal yolları (NF- κ B, JAK/STAT, MAPK, SMAD) bu süreçte önemli rol oynar. Bitkisel kökenli bileşikler (kurkumin, resveratrol, kuersetin, EGCG ve timokinon) antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde hem mitokondriyal fonksiyonları korur hem de inflamasyonu baskılar. Bu bileşikler çeşitli sinyal yollarını düzenleyerek hücrel hasarı azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak bu etkilerin klinik düzeyde netleşmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.


ÖZET


Mitochondria are critical organelles for cellular energy production and oxidative balance, and their dysfunction plays a role in the development of many chronic diseases. A bidirectional relationship exists between mitochondrial dysfunction and inflammatory processes, particularly mediated by cytokines such as IL-6, TNF- α , and TGF- β 1. Oxidative stress impairs cellular function by triggering mitochondrial damage through increased reactive oxygen and nitrogen species. Inflammatory signaling pathways (NF- κ B, JAK/STAT, MAPK, SMAD) play a significant role in this process. Plant-derived compounds (curcumin, resveratrol, quercetin, EGCG, and thymoquinone) protect mitochondrial function and suppress inflammation thanks to their antioxidant and anti-inflammatory properties. These compounds have the potential to reduce cellular damage by regulating various signaling pathways. However, further research is needed to clarify these effects at the clinical level.

1. Giriş

Mitokondriler, hücrel enerji üretiminin merkezidir. Aynı zamanda oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, kalsiyum homeostazı ve hücre ölümü süreçlerinde de rol üstlenmektedir. Bu organellerin işleyişindeki bozukluk özellikle ATP üretim azalması ve artan oksidatif strese sebep olmakta ve diyabet, metabolik sendrom, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. (Chen et al., 2023; Su et al., 2021) Tüm bunların yanı sıra mitokondriler çeşitli inflamatuvar sinyal yollarını başlatabilen birçok hasarla ilişkili moleküler barındırır (Rodriguez-Nuevo, Zorzano., 2019). Mitokondriyal disfonksiyon ile inflamatuvar yanıt arasında

* Makale hakkında ek bilgiler / Additional information about the article

1  Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Dentistry, Nevşehir, Turkey, myaprak85@gmail.com

2  Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Dentistry, Nevşehir, Turkey



Bu çalışma Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
This study is licensed under a Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 License

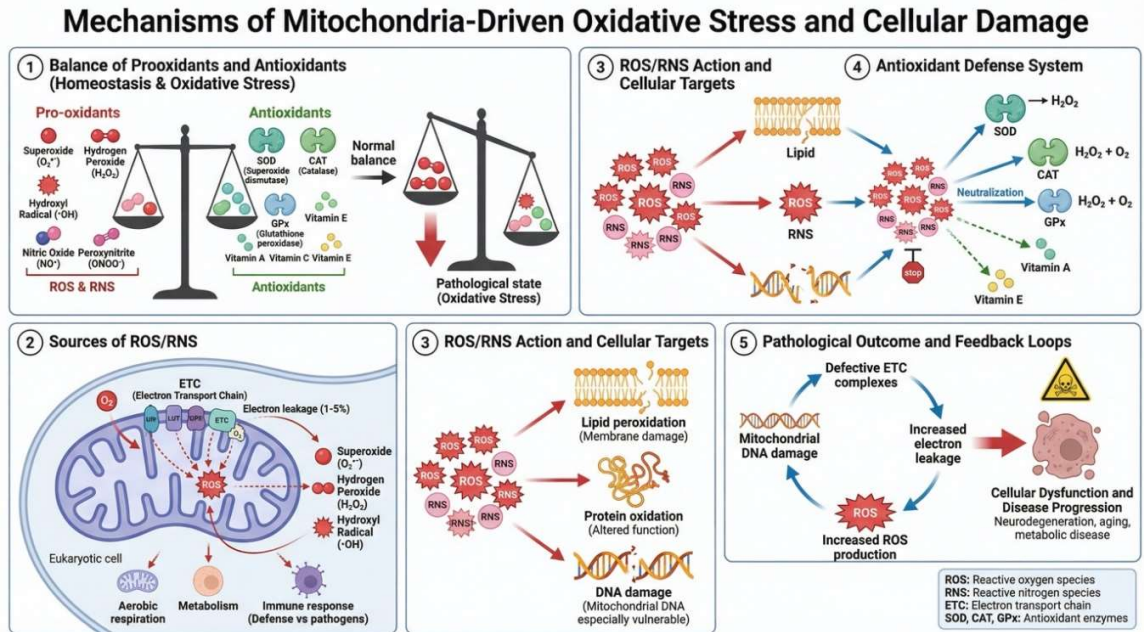
çift yönlü bir ilişki olduğu söylenmektedir. Özellikle IL-6, TNF- α ve TGF- β 1 gibi sitokinler, mitokondriyal stresin hem bir sonucu hem de nedeni olarak görev alabilir. Sitokinlerin düzensiz salınımı ve sinyal iletimi, kronik inflamasyona, mitokondriyal disfonksiyona ve doku hasarına neden olur. Örneğin; IL-6 seviyesinin kronik şekilde artması mitokondriyal biyogenezi baskılamakta ve mitofaji mekanizmalarını zayıflatmaktadır. Benzer şekilde TGF- β 1, fibrotik süreçleri desteklerken mitokondriyal dinamikleri olumsuz yönde etkileyebilir (Tanaka et al., 2018; Zhang et al., 2021).

Bu karmaşık biyokimyasal ağın düzenlenmesinde doğal bileşiklerin kullanımı giderek artmaktadır. Bitkisel kökenli birçok fenolik madde, flavonoid, terpenoid ve alkaloid; hem antioksidan özellikleriyle mitokondriyal hasarı azaltmakta hem de inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır. Örneğin kurkumin, resveratrol, quercetin ve epigallocateşin gallat (EGCG) gibi moleküller, çeşitli sinyal yolları üzerinde etkili olarak hem mitokondri fonksiyonunu koruyucu hem de inflamasyon azaltıcı etki göstermektedir (Chen et al., 2021; Hewlings, Kalman, 2020).

Doğal bileşiklerin mitokondriyal yollar ve inflamasyon üzerindeki etkileri dikkate alındığında bu mekanizmalara bağlı metabolik bozukluklarının tedavisinde de doğal bileşiklerin kullanılmasını desteklemektedir. Bu derlemede mitokondriyal yollar üzerinde etkili olan doğal bileşikler ve etki mekanizmalarının açıklanması amaçlanmıştır.

2. Mitokondriyal Disfonksiyon Mekanizması

Hücrelerin fizyolojik metabolizması sonucunda oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması ve bunları etkisiz hale getirerek zararlı yapılar olmasını önleyen antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Özcan O. vd., 2015). Oksidatif stres, prooksidan ve antioksidan türler arasındaki dengenin bozulduğu metabolik bir olaydır. Prooksidan ajanlar esas olarak reaktif oksijenli (ROS) ve nitrojenli türler (RNS) ile temsil edilir. Normalde homeostazı sürdürebilmek için; katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerden ve A, C ve E vitaminleri gibi enzimatik olmayan bileşiklerden oluşan bir antioksidan savunma sistemi tarafından prooksidan ajanlar nötralize edilirler. Bununla birlikte, patolojik durumlarda oksidatif strese yol açacak şekilde ROS ve/veya RNS'nin üretimini arttırmaktadır (da Fonsêca et al., 2019; Fabisiak, Patel., 2022). Oksidatif hasara neden olan biyolojik oksidanların, oksijen ve nitrojen içeren endojen ve eksojen süreçlerin ürünlerini içerdiği düşünülmektedir. Oksijen içeren reaktif türler, aerobik solunum, hücre metabolizma ve patojenlere karşı savunma sırasında üretilir. ROS/RNS'nin fizyolojik konsantrasyonları düzenleyici ve arabulucu işlevlerde önemli rol oynar, ancak ROS/RNS konsantrasyonlarındaki kontrolsüz bir artış, canlı bir organizmada biyolojik moleküllere zarar verme riskini artıran bir radikal reaksiyonlar zincirine yol açar (Niedzielska et al., 2015).



Mitokondri, enerji üretiminde oksijeni kullanması sebebi ile oksidatif stresin ana kaynaklarından biridir. ROS/RNS düzenlenmiş enzim sistemi tarafından üretilir. NAD(P)H ve elektron taşıma zincirinin aşırı uyarılması, ROS'un aşırı üretimine yol açar, bu da hücre yapılarını, lipitleri, proteinleri ile DNAda da hasarına neden olan oksidatif stresle sonuçlanır. Oksidatif stres nedeniyle birçok hastalıkta yer alan çeşitli oksidatif olaylar, mitokondriyal proteinlerde değişikliğine neden olur, mitokondriyal lipitler ve mitokondriyal DNA, metabolik olarak oldukça aktif olmaları sebebi ile hücrelerde hasara yol açarlar (Rodriguez-Nuevo, Zorzano., 2019)

Mitokondri iç zarında bulunan mitokondriyal solunum zinciri, organelin temel yapısal ve fonksiyonel bileşenlerinden biridir. Normal fizyolojik koşullar altında, oksijenin yaklaşık %1–5'i reaktif oksijen türlerine dönüştürülür. Bu nedenle birçok çalışma, hücre içi ROS'un büyük ölçüde mitokondriden kaynaklandığını öne sürmektedir. Yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikali, mitokondri içindeki proteinler, DNA ve lipitler gibi çeşitli makromoleküllere zarar verebilir. Mitokondriyal DNA'da onarılamayan hasarlar, kusurlu mitokondri komplekslerine yol açabilir. Bu durum, O₂'nin artan elektron indirgenmesiyle süperoksit oluşumunu tetikleyebilir. Mitokondriyal DNA hasarına bağlı olarak süperoksit radikallerinin konsantrasyonunun artması ise metabolik oksidatif stresin şiddetlenmesine ve hücre hasarının oluşmasına neden olur (Cadenas, Davies, 2000).

3. İnflamatuar Sinyal Yolları

İnflamasyon; sitokinler, kemokinler ve eikosanoidler gibi çeşitli salgılanan medyatörlerin savunma ve onarımı koordine ettiği, doku hasarı ve enfeksiyona karşı kritik bir organizma yanıtıdır (Perry et al., 2007). İnflamasyonun temel mekanizmalarından biri, kaspaz-1'i aktive eden ve sırayla inflamatuvar sitokinler interlökin-1 ve interlökin-18'i işleyen ve bu ve diğer inflamatuvar medyatörlerin salgılanmasını kolaylaştıran moleküler bir platform olan "inflamasom"un aktivasyonudur. Mitokondriyal inflamasomların ve diğer inflamatuvar yolların başlatılmasında görev alır ve bu nedenle otofajiyi, hücre ölümünü ve inflamasyonu entegre eder, proinflamatuvar sinyallemede merkezi bir rol oynar (Green et al., 2011), Dolayısıyla doğuştan gelen bağışıklığın ve bulaşıcı patojenlere karşı inflamatuvar yanıtın kontrolü için gerekli organellerdir (Andrieux et al., 2021).

İnflamasyon hem akut hem de kronik hücre hasarında aktive olan karmaşık bir biyolojik yanıt mekanizmasıdır. Bu süreçte başta NF- κ B, JAK/STAT, MAPK ve SMAD olmak üzere çeşitli sinyal yolları aktive olarak proinflamatuvar sitokinlerin (ör. IL-6, TNF- α , TGF- β 1) üretimini düzenler. NF- κ B yolunun aktive olması, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırarak inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunur (Liu et al., 2017). Özellikle JAK/STAT3 yolunun sürekli aktivasyonu, mitokondriyal biyogenez baskılayarak enerji metabolizmasında bozulmalara yol açabilir (Banerjee et al., 2017). TGF- β 1'in ise SMAD2/3 aracılığıyla mitokondriyal fonksiyonu etkileyerek apoptoz, fibrozis ve hücre yaşlanma gibi süreçleri tetiklediği bilinmektedir (Meng et al., 2016). Bu inflamatuvar sinyal yolları hem mitokondriyal disfonksiyonun gelişiminde hem de çeşitli kronik hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynar (Tanaka et al., 2018; Akira & Hoshino, 2003).

4. Bitkisel Bileşiklerin Mitokondriyal Disfonksiyon ve İnflamatuar Sinyal Yolları Üzerine Etkileri

4.1. Kurkumin

Kurkumin birçok farklı toplulukta tedavi edici ajan olarak kullanılan turmeric bir kurkumoiddir (Tabassum and Parves, 2021). Kanser, diyabet, metabolik sendrom gibi bir çok farklı hastalığın tedavisinde özellikle geleneksel tıpta kullanılan kurkuminin savunma mekanizmaları, kaspazlar, sitokinler, transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri ve apoptoz dahil olmak üzere birçok biyolojik süreçte rol oynayabileceği birçok çalışmada yer almaktadır (Moselhy et al., 2025; Hu et al., 2023; Zoi et al., 2024; Sadraei et al., 2022). Karaciğerde metabolize olan kurkumin anti-kanserojik, anti-ageing, anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliklere sahiptir (Avendaño-Briseño et al., 2025).

Kurkumin uygulaması, lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) ve protein karbonil içeriği gibi biyobelirteçlerdeki azalmalara sebep olmaktadır. Bu antioksidan etkiler, kurkuminin stres faktörlerinin yol açtığı mitokondriyal disfonksiyona karşı koruma yeteneğiyle yakından bağlantılıdır. Kurkumin mitokondriyal membran potansiyelini koruyarak; SOD, CAT, GPx ve glutatyon redüktazın (GR) hem ekspresyonunu hem de aktivitesini uyararak, endojen antioksidan savunma sistemini güçlendirir. Araştırmalar kurkumin uygulamasının hücreden hücreye farklı sonuçlar doğurduğunu ortaya koymuştur. Beyin hücrelerinde gerçekleştirilen çalışmalarda kurkuminin doza bağlı olarak ATP üretimini azalttığını ve ROS üretiminin arttığını SOD seviyesini düşürdüğünü görülmektedir;

diş pulpasından elde edilen hücrelerde ise stress altında olumlu sonuçlar gösterdiği raporlanmıştır (Atsumi et al., 2006; Yu et al., 2019; Avendaño-Briseño et al., 2025).

Kurkuminin anti inflamatuvar etkisi incelendiğinde özellikle inflamatuvar sinyal yollarında değişiklik oluşturduğu gösterilmiştir. Farklı birçok molekül üzerinden ilerletilen yollarda Kurkuminin Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gama (PPAR γ) üzerinde etki ederek NF- κ B seviyesini düşürdüğü; JAK/STAT inflamatuvar sinyal yolunu düzenlediği; İnterlökin-1 (IL-1), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-27, TNF- α gibi pro-inflamatuvar medyatörlerin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Peng et al., 2021). Kurkuminin ayrıca inflamasyon belirtici olan CRP'yi etkilediğine dair çalışmalarda görülmektedir. Bu tür çalışmalarda kurkuminin nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) faktörünü inhibe ederek IL-6 ekspresyonu ile CRP ve yüksek duyarlılıklı CRP'yi (hs-CRP) önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Dehzad et al., 2023). Tüm bunların yanı sıra kurkuminin TNF- α 'ya da düzenlediği görülmüştür (Dehzad et al., 2023).

4.2. Resveratrol

Resveratrol üzüm, dut ve yer fıstığı gibi bitkilerden elde edilen polifenolik bir bileşiktir. Bu bileşik antiinflamatuvar, antioksidan, anti-apoptoz, anti-aterosklerotik gibi bir çok etkiye sahip olmasının yanı sıra PGC-1 α 'yı aktive edebildiğini ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebildiğini gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır (Wu et al., 2024; Wang et al., 2019). Resveratrol tüm bunların yanı sıra insülin direncini düşürdüğünü gösteren çalışmalarda tüm bunların mitokondride üretilen ROS oluşum dengesini değiştirerek gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir (Lagouge et al., 2006; Lopez-Lluch et al., 2008; Ungvari et al., 2011). Bu denge değişim mekanizmasının yanı sıra resveratrolün mitokondri biyosentezini de arttırdığı görülmektedir (Lagouge et al., 2006; Lopez-Lluch et al., 2008; Ungvari et al., 2011). Pankreas üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda resveratrolün NLRP3 inflammasom-piroptoz ekseninin aktivasyonunu sağladığı ve koruyucu etkilerinin, SAP'de SIRT1'e bağımlı bir şekilde PGC-1 α /NRF-1/TFAM aracılı mitokondriyal biyosentezi aktive ederek gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (Wu et al., 2024). Aynı şekilde kardiyak mitokondriyelerin de resveratrolün kas yaşlanmasına bağlı olarak mutasyona uğramasını azaltmaktadır. Kardiyak yaşlanmada mitokondriyal değişim yaşa bağlı olarak değişse de resveratrol kullanımının metabolik homeostaz, stres tepkisi ve yaşlanma süreçleri düzenlediği bilinen sirtuinleri (SIRT'ler) uyarak AMPK yolunu uyarak yenilenmeyi sağlamaktadır (Price et al., 2012; Wang et al., 2019).

Resveratrol aynı zamanda anti-inflamatuvar etki gösteren önemli bir polifenoldür. Bu özelliklerinin anti-enflamatuvar faktörlerin üretimini inhibe ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Resveratrolün, konkavalin A (ConA), interlökinleri interferon-gama (IFN- γ) TNF- α gibi yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir (Meng et al., 2021). Resveratrol tedavisi ayrıca inflamatuvar faktörler olan glikasyon son ürün reseptörü (RAGE), NF- κ B (P65) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz 4 (NOX4) ekspresyonunu azalttığıda literatürde yer almaktadır (Zou et al., 2020). Resveratrol tedavisinin bağ dokuda CD3+ T lenfositlerinin birikiminin azalttığını ve temel düzenleyici IL-23 ile proinflamatuvar sitokinler IFN- γ ve TNF- α 'nın daha düşük ekspresyonu ile birlikte gerçekleştiğini gösteren çalışmalarda literatürde yer almaktadır (Bereswill et al., 2010).

4.3. Kuersetin

Kuersetin elma, siyah çay, böğürtlen, kapari, kırmızı şarap ve soğan gibi çeşitli gıdalarda bol miktarda bulunan polifenolik bir flavonoid. Kuersetinin biyolojik aktivitesi üzerine yapılan araştırmalar, bu fitokimyasalın dejeneratif hastalıkların gelişimini önleyebileceği veya yavaşlatabileceği çok sayıda yol belirlemiştir (Joseph ve Muralidhara, 2015, Magalingam vd., 2015, Pisonero-Vaquero vd., 2015a, Pisonero-Vaquero vd., 2015b, Sabogal-Guaqueta vd., 2015). Antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra, kuersetinin mitokondriyal biyogenezi değiştirerek, membran potansiyelini etkileyerek ve elektron taşıma zinciri ve ATP üretimi üzerindeki etkisiyle mitokondriyal fonksiyonu modüle ettiği ve nihayetinde içsel apoptozu inhibe/indüklediği gösterilmiştir (Oliveira ve ark., 2016). Bunun yanı sıra kuersetin'in yaşla birlikte azalan mitokondriyal hacim oranını arttırdığı görülmüştür. Bunun yanı sıra ratlar üzerinde yapılan çalışmada kuersetin içeren diyetler tüketen farelerde mtDNA kopya sayılarının arttığını göstermiştir (Ho ve ark., 2022).

Kuersetin, TLR4 aktivasyonunu inhibe ederek, Toll-like Reseptör 4 (TLR4) aracılı enflamatuvar medyatörlerin ve sitokinlerin ekspresyonunu ile kemokinlerin artmış ekspresyonunu da baskılayarak inflamasyon sürecinde tekin yol izlediği gösterilmiştir (Chen et al., 2018; Bhaskar et al., 2016). Kuersetin, oksidatif stres kaynaklı inflamasyonda ise

IL-6, IL-1 β , iNOS TLR4 ve COX-2 sinyal kaskadlarının downregülasyonunu sağladığı görülmüştür (Aggarwal et al., 2025; Testa et al., 2014).

4.4. Epigallocateşin (EGCG- yeşil çay)

Epigallocatechin gallate (EGCG), yüksek oranda yeşil çayda bulunan bunun yanı sıra böğürtlen, kivi, kiraz, çelik, şeftali ve avocado, pekan cevizi, antep fıstığı ve fındık dahil olmak üzere çok çeşitli yiyecek, bitki ve otlarda da bulunan doğal bir bileşendir (Huang ve ark., 2019). EGCG yapısındaki fenol halkaları, elektron tuzakları ve serbest radikallerin temizleyicileri olarak işlev görür, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engeller ve oksidatif stresin neden olduğu zararı azaltır (Chu ve ark., 2017). EGCG'nin bir antioksidan olarak mitokondri fonksiyonunu iyileştirebildiği bildirilmiştir (Chu ve ark., 2017). Literatürde yer alan çalışmalarda EGCG'nin mitokondriyal biyogenezi, ATP üretimi ve anabolizmayı, hücre döngüsünün değişimi ve mitokondri ile ilgili apoptozu etkileyerek mitokondriyal fonksiyonları modüle ederek faydalı etkilerini gösterebileceğini öne sürmüştür (Oliveira et al., 2016).

EGCC'nin anti-inflamatuar etkisinin farklı mekanizmalar üzerinden yürütüldüğüne dair birçok farklı çalışma yer almaktadır (Tedeschi et al., 2004; Khalatbary and Ahmadvand, 2011). *In vitro* çalışmalar, EGCG'nin TNF- α ve IL-1 seviyelerinde değişikliğe neden olduğu ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) mRNA indüksiyonunu inhibe ettiğini göstermektedir (Crouvezier et al., 2001; Khalatbary and Ahmadvand, 2011). Bunun yanında EGCC'nin anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10 üretimini de artırdığı bilinmektedir. Ayrıca COX tarafından eikozanoid üretiminin azaldığıda literatürde yer almaktadır (Khalatbary and Ahmadvand, 2011). Literatürde EGCC'nin inflamasyon durumunda T lenfositlerinin proliferasyonunu etkilediği ve inflamasyon odaklarında T lenfosit birikimini azalttığı yer almaktadır (Singh et al., 2010).

4.5. Timokinon

Timokinon halk arasında çörek otu olarak bilinen *Nigella sativa*'nın anti-oksidan, anti-kanserojen, anti-inflamatuar özelliklere sahip komponentidir (Hafez et al., 2021). Timokinonun özellikle antioksidan etkisini mitokondri üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Mitokondriyal yolda özellikle sitokrom üzerinde değişiklik oluşturması, farklı bozukluklar ile ortaya çıkan mitokondriyal disfonksiyonun azaltılması gibi özellikleri bulunan timokinon yüksek ROS temizle özelliğini göstermektedir (Salim et al., 2013). Kardiyomiyositlerde bulunan mitokondriyal hasarlar üzerine yapılan bir çalışmada timokinonun mitokondriyal hasar üzerinde protektif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Hafez et al., 2021).

Timokinonun inflamasyon etkisine bakıldığında COX ve NF- κ B üzerinden ilerlediği görülmektedir (Kohandel et al., 2021). *In vitro* deneyler, timokinonun hücrelerdeki büyüme faktörleri ve inflamatuvar faktörlerin ekspresyonuyla yakından ilişkili COX-2 ekspresyonuna aracılık ederek MAPK ve NF- κ B sinyallemesini inhibe ettiğini göstermektedir (Venkataraman et al., 2021; Liu et al., 2022).

5. Tartışma

Kurkuminin antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerine ilişkin çalışmalar, bu bileşiğin farklı biyolojik yollar üzerinde düzenleyici rol oynadığını göstermektedir (Moselhy et al., 2025; Hu et al., 2023; Zoi et al., 2024; Sadraei et al., 2022). Oksidatif stres belirteçlerindeki azalma ve antioksidan enzimlerin aktivitesindeki artış, kurkuminin hücrel savunma mekanizmalarını güçlendirebileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda da kurkuminin etkilerinin hücre tipine ve uygulanan doza bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir (Atsumi et al., 2006; Yu et al., 2019; Avendaño-Briseño et al., 2025). Özellikle farklı hücre modellerinde elde edilen sonuçların birbirinden farklı olması, kurkuminin biyolojik etkilerinin deneysel koşullara bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Ayrıca kurkuminin NF- κ B, JAK/STAT ve PPAR γ gibi inflamatuvar sinyal yollarını düzenleyerek pro-inflamatuar sitokinlerin seviyelerini düşürdüğü bildirilmektedir (Dehzad et al., 2023). Ancak mevcut çalışmaların büyük bir kısmı deneysel model sistemlerine dayandığından, kurkuminin klinik etkinliğinin ve mekanizmalarının daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Resveratrolün biyolojik etkileri değerlendirildiğinde, bu polifenolik bileşiğin özellikle mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesi ve inflamasyonun kontrolü üzerinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Wu et al., 2024; Wang et al., 2019). Literatürde yer alan çalışmalar, resveratrolün PGC-1 α aracılığıyla mitokondriyal biyogenezi artırabildiğini ve ROS üretim dengesini düzenleyerek hücrel metabolizmanın iyileştirilmesine katkı

sağlayabileceğini göstermektedir. Ayrıca SIRT1 ve AMPK yollarının aktivasyonu ile metabolik homeostazın ve yaşlanma ile ilişkili hücrel süreçlerin düzenlenmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Price et al., 2012; Wang et al., 2019). Resveratrolün anti-inflamatuvar etkilerinin, NF- κ B, RAGE ve NOX4 gibi inflamatuvar yolların baskılanması ve çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun azaltılması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. T lenfosit birikiminin azalması ve IFN- γ ile TNF- α gibi sitokinlerin düşmesi de bu anti-inflamatuvar etkinin önemli göstergeleri olarak değerlendirilmektedir (Bereswill et al., 2010; Zou et al., 2020). Ancak resveratrolün biyolojik etkilerinin mekanizmalarını daha net ortaya koyabilmek için farklı doku ve hastalık modellerinde de çalışmalar gerçekleştirilebilir.

Kuersetinin biyolojik etkileri değerlendirildiğinde, bu flavonoidin özellikle mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesi ve inflamasyonun baskılanması üzerinde önemli rol oynadığı görülmektedir. Literatürde yer alan çalışmalar, kuersetinin mitokondriyal biyogenezisi düzenleyerek, membran potansiyelini ve elektron taşıma zinciri aktivitesini etkileyebileceğini ve böylece hücrel enerji metabolizmasını modüle edebileceğini göstermektedir (Oliveira ve ark., 2016). Ayrıca mitokondriyal hacim oranının ve mtDNA kopya sayısının artması, kuersetinin mitokondriyal bütünlüğün korunmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (Ho ve ark., 2022). Aynı zamanda kuersetinin anti-inflamatuvar etkilerinin özellikle TLR4 aracılı sinyal yollarının baskılanması ve IL-6, IL-1 β , iNOS ve COX-2 gibi pro-inflamatuvar medyatörlerin ekspresyonunun azaltılması yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir (Aggarwal et al., 2025; Testa et al., 2014). Bu bulgular, kuersetinin oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili patolojik süreçlerde potansiyel koruyucu bir bileşik olabileceğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için farklı deneysel ve klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

EGCG'nin biyolojik etkileri değerlendirildiğinde, bu bileşiğin özellikle oksidatif stresin azaltılması ve mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesi üzerinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Yapısındaki fenolik halkalar sayesinde serbest radikalleri temizleyebilmesi ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sınırlaması, EGCG'nin güçlü bir antioksidan olarak hücrel hasarı azaltabileceğini düşündürmektedir (Chu ve ark., 2017). Literatürde yer alan çalışmalar ayrıca EGCG'nin mitokondriyal biyogenez, ATP üretimi ve hücre döngüsü üzerinde etkili olarak mitokondriyal fonksiyonları modüle edebileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra EGCG'nin anti-inflamatuvar etkilerinin farklı sinyal yollarının düzenlenmesi ile gerçekleştiği bildirilmektedir. TNF- α ve IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanması, iNOS ekspresyonunun inhibisyonu ve IL-10 üretiminin artması bu etkinin önemli göstergeleri olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca COX aracılı eikozanoid üretiminin azalması ve T lenfosit proliferasyonunun baskılanması, EGCG'nin inflamatuvar süreçlerin kontrolünde potansiyel bir düzenleyici rol üstlenebileceğini göstermektedir (Crouvezier et al., 2001; Singh et al., 2010; Khalatbary and Ahmadvand, 2011). Bununla birlikte bu etkilerin klinik düzeyde daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Timokinonun biyolojik etkileri değerlendirildiğinde, bu bileşiğin özellikle mitokondriyal fonksiyonların korunması ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi üzerinde önemli rol oynadığı görülmektedir. Literatürde yer alan çalışmalar, timokinonun güçlü antioksidan özellikleri sayesinde mitokondriyal disfonksiyonu azaltabileceğini ve yüksek ROS temizleme kapasitesi ile hücrel hasarı sınırlayabileceğini göstermektedir (Salim et al., 2013). Ayrıca kardiyomiyositlerde gerçekleştirilen çalışmalar, timokinonun mitokondriyal hasara karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Hafez et al., 2021). Bununla birlikte timokinonun anti-inflamatuvar etkilerinin COX-2, MAPK ve NF- κ B gibi temel inflamatuvar sinyal yollarının inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu yolların baskılanması sonucunda inflamatuvar medyatörlerin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunda azalma meydana geldiği görülmektedir (Venkataraman et al., 2021; Liu et al., 2022). Bu bulgular, timokinonun oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili patolojik süreçlerde potansiyel koruyucu bir bileşik olabileceğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

1. Aggarwal D, Chaudhary M, Mandotra SK, Tuli HS, Chauhan R, Joshi NC, Kaur D, Dufossé L, Chauhan A. Anti-inflammatory potential of quercetin: From chemistry and mechanistic insight to nanoformulations. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2025 Mar 18;8:100217. doi: 10.1016/j.crphar.2025.100217.

2. Atsumi T., Tonosaki K., Fujisawa S. Induction of Early Apoptosis and ROS-Generation Activity in Human Gingival Fibroblasts (HGF) and Human Submandibular Gland Carcinoma (HSG) Cells Treated with Curcumin. *Arch. Oral Biol.* 2006;51:913–921. doi: 10.1016/j.archoralbio.2006.03.016
3. Avendaño-Briseño KA, Escutia-Martínez J, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. Antioxidant Effect of Curcumin and Its Impact on Mitochondria: Evidence from Biological Models. *J Xenobiot.* 2025 Aug 31;15(5):139. doi: 10.3390/jox15050139.
4. Bereswill S, Muñoz M, Fischer A, Plickert R, Haag LM, et al. (2010) Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol, Curcumin and Simvastatin in Acute Small Intestinal Inflammation. *PLOS ONE* 5(12): e15099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015099>
5. Bhaskar S., Sudhakaran P.R., Helen A. Quercetin attenuates atherosclerotic inflammation and adhesion molecule expression by modulating TLR-NF-κB signaling pathway. *Cell. Immunol.* 2016;310:131–140. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.08.011.
6. Chen C.Y., Kao C.L., Liu C.M. The cancer prevention, anti-inflammatory and anti-oxidation of bioactive phytochemicals targeting the TLR4 signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2729. doi: 10.3390/ijms19092729.
7. Chu, Chenyu, Deng, Jia, Man, Yi, Qu, Yili, Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments, *BioMed Research International*, 2017, 5615647, 9 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5615647>
8. Crouvezier S., Powell B., Keir D., Yaqoob P. The effects of phenolic components of tea on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by human leukocytes in vitro. *Cytokine.* 2001;13:280–286. doi: 10.1006/cyto.2000.0837.
9. Dehzad MJ, Ghalandari H, Nouri M, Askarpour M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine.* 2023 Apr;164:156144
10. Hafez AA, Jamali Z, Khezri S, Salimi A. Thymoquinone reduces mitochondrial damage and death of cardiomyocytes induced by clozapine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021 Aug;394(8):1675-1684. doi: 10.1007/s00210-021-02095-1. Epub 2021 May 3. PMID: 33937934.
11. Heena Tabassum, Suhel Parvez, Chapter 20 - Curcumin and mitochondria, Editor(s): Marcos Roberto de Oliveira, *Mitochondrial Physiology and Vegetal Molecules*, Academic Press, 2021, Pages 439-454, ISBN 9780128215623, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821562-3.00050-2>.
12. Ho CL, Kao NJ, Lin CI, Cross TL, Lin SH. Quercetin Increases Mitochondrial Biogenesis and Reduces Free Radicals in Neuronal SH-SY5Y Cells. *Nutrients.* 2022 Aug 12;14(16):3310.
13. Hu, P. et al. Curcumin derived from medicinal homologous foods: its main signals in immunoregulation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Front. Immunol.* 14, 1233652 (2023).
14. Khalatbary AR, Ahmadvand H. Anti-inflammatory effect of the epigallocatechin gallate following spinal cord trauma in rat. *Iran Biomed J.* 2011;15(1-2):31-7.
15. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1α. *Cell.* 2006;127:1109–1122. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.013. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Liu Y, Huang L, Kim MY, Cho JY. The Role of Thymoquinone in Inflammatory Response in Chronic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 6;23(18):10246.
17. Lopez-Lluch G, Irueta PM, Navas P, de Cabo R. Mitochondrial biogenesis and healthy aging. *Exp Gerontol.* 2008;43:813–819. doi: 10.1016/j.exger.2008.06.014.
18. Marcos Roberto de Oliveira, Seyed Mohammad Nabavi, Nady Braidy, William N. Setzer, Touqeer Ahmed, Seyed Fazel Nabavi, Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view, *Biotechnology Advances*, Volume 34, Issue 5, 2016, Pages 532-549
19. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules.* 2021 Jan 5;26(1):229. doi: 10.3390/molecules26010229. PMID: 33466247; PMCID: PMC7796143.
20. Moselhy, O.A., Abdel-Aziz, N., El-bahkery, A. *et al.* Curcumin nanoparticles alleviate brain mitochondrial dysfunction and cellular senescence in γ-irradiated rats. *Sci Rep* 15, 3857 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87635-y>

21. N.L. Price, A.P. Gomes, A.J. Ling, F.V. Duarte, A. Martin-Montalvo, B.J. North, B. Agarwal, L. Ye, G. Ramadori, J.S. Teodoro, B.P. Hubbard, A.T. Varela, J.G. Davis, B. Varamini, A. Hafner, R. Moaddel, A.P. Rolo, R. Coppari, C.M. Palmeira, R. de Cabo, J.A. Baur, D.A. Sinclair SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function *Cell Metab.*, 15 (2012), pp. 675-690
22. Oliveira MR, Nabavi SF, Daglia M, Rastrelli L, Nabavi SM. Epigallocatechin gallate and mitochondria-A story of life and death. *Pharmacol Res.* 2016 Feb;104:70-85. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.027. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26731017.
23. Peng Y, Ao M, Dong B, Jiang Y, Yu L, Chen Z, Hu C, Xu R. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Nov 2;15:4503-4525. doi: 10.2147/DDDT.S327378. PMID: 34754179; PMCID: PMC8572027.
24. Sadraei, M. R., Tavalae, M., Forouzanfar, M. & Nasr-Esfahani, M. H. Effect of curcumin, and nano-curcumin on sperm function in varicocele rat model. *Andrologia* 54, e14282 (2022).
25. Salim LZ, Mohan S, Othman R, Abdelwahab SI, Kamalidehghan B, Sheikh BY, Ibrahim MY. Thymoquinone induces mitochondria-mediated apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia in vitro. *Molecules.* 2013 Sep 12;18(9):11219-40. doi: 10.3390/molecules180911219. PMID: 24036512; PMCID: PMC6269888.
26. Singh R, Akhtar N, Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate: inflammation and arthritis. [corrected]. *Life Sci.* 2010 Jun 19;86(25-26):907-18. doi: 10.1016/j.lfs.2010.04.013. Epub 2010 May 10. Erratum in: *Life Sci.* 2010 Jul 31;87(5-6):196. PMID: 20462508; PMCID: PMC3146294.
27. Tedeschi E., Menegazzi M., Yao Y., Suzuki H., Forstermann U., Kleinert H. Green tea inhibits human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1 α activation. *Mol. Pharmacol.* 2004;65:111–120. doi: 10.1124/mol.65.1.111
28. Testa G., Gamba P., Badilli U., Gargiulo S., Maina M., Guina T., Calfapietra S., Biasi F., Cavalli R., Poli G., Leonarduzzi G. Loading into nanoparticles improves quercetin's efficacy in preventing neuroinflammation induced by oxysterols. *PLoS One.* 2014;9 doi: 10.1371/journal.pone.0096795.
29. Ungvari Z, Sonntag WE, de Cabo R, Baur JA, Csiszar A. Mitochondrial protection by resveratrol. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011 Jul;39(3):128-32. doi: 10.1097/JES.0b013e3182141f80.
30. Venkataraman B., Almarzooqi S., Raj V., Alhassani A.T., Alhassani A.S., Ahmed K.J., Subramanian V.S., Ojha S.K., Attoub S., Adrian T.E., et al. Thymoquinone, a dietary bioactive compound, exerts anti-inflammatory effects in colitis by stimulating expression of the colonic epithelial PPAR- γ transcription factor. *Nutrients.* 2021;13:1343. doi: 10.3390/nu13041343.
31. Wu, Sk., Wang, L., Wang, F. *et al.* Resveratrol improved mitochondrial biogenesis by activating SIRT1/PGC-1 α signal pathway in SAP. *Sci Rep* 14, 26216 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76825-9>
32. Y.W. Huang, Q.Q. Zhu, X.Y. Yang, H.H. Xu, B. Sun, X.J. Wang, J. Sheng Wound healing can be improved by (-)-epigallocatechin gallate through targeting Notch in streptozotocin-induced diabetic mice *FASEB J.*, 33 (2019), pp. 953-964
33. Yu T., Dohl J., Elenberg F., Chen Y., Deuster P. Curcumin Induces Concentration-dependent Alterations in Mitochondrial Function through ROS in C2C12 Mouse Myoblasts. *J. Cell. Physiol.* 2019;234:6371–6381. doi: 10.1002/jcp.27370.
34. Yuhan Wang, Yujing Li, Chuting He, Bo Gou, Moshi Song, Mitochondrial regulation of cardiac aging, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Volume 1865, Issue 7, 2019, Pages 1853-1864, ISSN 0925-4439, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.008>.
35. Yuhan Wang, Yujing Li, Chuting He, Bo Gou, Moshi Song, Mitochondrial regulation of cardiac aging, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Volume 1865, Issue 7, 2019, Pages 1853-1864, ISSN 0925-4439, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.008>.
36. Zeynab Kohandel, Tahereh Farkhondeh, Michael Aschner, Saeed Samarghandian, Anti-inflammatory effects of thymoquinone and its protective effects against several diseases, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 138, 2021,111492,
37. Zoi, V. et al. The role of curcumin in cancer: a focus on the PI3K/Akt pathway. *Cancers (Basel).* 16, 1554 (2024).

38. Zou M., Yang W., Niu L., Sun Y., Luo R., Wang Y., Peng X. Polydatin attenuates *Mycoplasma gallisepticum* (HS strain)-induced inflammation injury via inhibiting the TLR6/ MyD88/NF-kappaB pathway. *Microb. Pathog.* 2020;149:104552. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104552