



E-ISSN: 2687-5071



KMUJENS

**KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
MÜHENDİSLİK VE DOĞA BİLİMLERİ DERGİSİ**

**KARAMANOĞLU MEHMETBEY UNIVERSITY
JOURNAL OF ENGINEERING AND NATURAL
SCIENCES**

**CİLT / VOLUME 7
SAYI / ISSUE 1**

**HAZİRAN / JUNE 2025
KARAMAN**

Dizinler/Indexes

Eurasian Scientific Journal Index (ESJI), Google Scholar, Asos İndeks, Road, Academindex, Asian Science Citation Index (ASCI), Scientific Indexing Services (SIS), Crossref, OpenAlex, Scite

İletişim/Contact

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yunus Emre Yerleşkesi 70200 Karaman/Türkiye
Telefon: +90 338 226 2160 Fax: +90 338 226 2150 E-mail: fbeditor@kmu.edu.tr*

Web Adresi: <http://dergipark.org.tr/tr/pub/kmujens>

*Karamanoğlu Mehmetbey University Science and Technology Institute Yunus Emre Campus 70200 Karaman/Turkey
Phone: +90 338 226 2160 Fax: +90 338 226 2150 E-mail: fbeditor@kmu.edu.tr*

Web Address: <http://dergipark.org.tr/en/pub/kmujens>

DERGİ SAHİBİ/JOURNAL OWNER

Prof. Dr. Mehmet GAVGALI
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

İMTİYAZ SAHİBİ/HOLDER OF CONCESSION

Murat MAYDA
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

BAŞ EDITÖR/EDITOR IN CHIEF

Burak SÜRMEN
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

EDİTÖR YARDIMCILARI/CO-EDITORS

Mehmet ŞAHBAZ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Sezgin ESER
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ/STATISTICS EDITOR

Hasan YILDIRIM
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

DİL EDİTÖRÜ/ LANGUAGE EDITOR

Buğrahan EMSEN
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

ALAN EDİTÖRLERİ/FIELD EDITORS

Ahmet İPEK
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

İbrahim AKTAŞ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Bekir GÜNEY
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Kemal ARMAĞAN
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Ceren BAYRAÇ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Mehmet Ali TEMİZ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Elif YAVUZASLANOĞLU
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Mehmet Cabir AKKOYUNLU
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Fuat BAŞÇİFTÇİ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Numan Emre GÜMÜŞ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Galip OTURANÇ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Osman TUNCA
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Güliz TOZ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Ömer ÇEÇEN
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye



Sabire YERLİKAYA
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Yalçın Kalkan
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Türkiye

Said Efe DOST
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Yusuf DİLAY
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Selami BALCI
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Yusuf Alparslan ARGUN
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Sümeysra Sultan TİSKE İNAN
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

ULUSLARARASI EDITÖR KURULU/EDITORIAL BOARD

Ali GHOLAMIFARD
Lorestan University, Iran

Muhammad Usman ANWAR
*National University of Sciences and
Technology, Germany*

Ahmed Nafis
Chouaib Doukkali University, Morocco

Sajjad Bagheri Babaahmadi
University of the West of Scotland, United Kingdom

Milena Georgieva
Bulgarian Academy of Sciences, Bulgaria

Shakir ALI
Aligarh Muslim University, India

TEKNİK EDITÖRLER/TECHNICAL EDITORS

Yasin UZUN
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Merve GÖRGÜLÜ
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

YAYIN VE MİZANPAJ EDITÖRLERİ/EDITORIAL AND LAYOUT EDITORS

Burak AYIK
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Murat ARI
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

SEKRETARYA/SECRETARIAT

Burak AYIK
Karamanoğlu Mehmetbey University, Türkiye

Yıl/Year:2025
Cilt/Volume: 7 Sayı/Issue:1
İÇİNDEKİLER/CONTENTS

-
- *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* Türlerinin Karşılaştırmalı Tohum Morfometrileri..... 1-5
Serap EFE, İrem Nur VARDAR, Mustafa Kemal AKBULUT
 - Unusual Activity Patterns in Anuran and Urodela Species During the Hibernation Period 6-10
Çağatay BAYRAM, Mehmet Kürşat ŞAHİN, Muammer KURNAZ
 - Yapay Zeka Kullanılarak Deprem Bölgelerinden Drone ile Alınan Görüntülerden Enkaz Tespitinin Gerçekleştirilmesi..... 11-18
Ömer Faruk PİCAK, Kadir SABANCI
 - Böbrek Hastalıklarının Tanısında Derin Öğrenme Modellerinin Performans Analizi 19-32
Serkan ÖZDEMİR, Burakhan ÇUBUKÇU
 - Böbrek Doku Mühendisliğinde Hücreleştirilmiş Hücre Dışı Matriks..... 33-38
Kevser ERYILDIZ, Murat IHLAMUR
 - Plant-Derived Food Antioxidants and Their Effects on Health..... 39-55
Duygu DOĞAN, Emine OKUMUŞ, İsmet MEYDAN

Anacamptis laxiflora ve *Anacamptis palustris* Türlerinin Karşılaştırmalı Tohum Morfometrileri

Serap EFE¹ , İrem Nur VARDAR¹ , Mustafa Kemal AKBULUT^{2*} 

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Lapseki Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Çanakkale, Türkiye

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Lapseki Meslek Yüksekokulu, Park ve Bahçe Bitkileri Bölümü, Çanakkale, Türkiye

Alındı/Received: 27/05/2025; Kabul/Accepted: 20/06/2025; Yayın/Published: 30/06/2025

* Sorumlu yazar e-posta: mkakbulut@comu.edu.tr

Öz

Bu çalışmada, Orchidacea familyasına ait *Anacamptis laxiflora* (Lam.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase ve *Anacamptis palustris* (Jacq.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase türlerinin tohum morfometrileri karşılaştırılmıştır. Familyaya ait türler çeşitli ekolojik şartlara uyum sağlayabilme yetenekleriyle birlikte dünyanın birçok yerinde yayılış göstermektedirler. Birçok alanda kullanılan orkideler, nadir ve ekonomik yönden değerli olup ülkemiz açısından yüksek öneme sahiptirler. Bazı orkide türlerinin benzer çiçek yapılarına sahip olması ve yüksek oranda hibritleşme yetenekleri, bu değerli bitkiler için taksonomik problemlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu çalışma ile çiçek yapıları büyük oranda benzerlik gösteren *A. laxiflora* ve *A. palustris* türlerinin taksonomik probleminin çözümüne katkı sağlanması amaçlanmıştır. *A. laxiflora* ve *A. palustris* türlerine ait tohumlar üzerinde yapılan elektron ve ışık mikroskop çekimleri ile elde edilen görseller morphoj programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tohumlardan elde edilen veriler, çiçek yapıları benzer olan her iki türün ayırımında kullanılabilecek taksonomik karakterlerin ortaya çıkartılmasını sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: *Anacamptis laxiflora*, *Anacamptis palustris*, Mikromorfoloji, Morfometri, Orchidaceae

Comparative Seed Morphometry of *Anacamptis laxiflora* and *Anacamptis palustris*

Abstract

In this study, the seed morphometry of two species belonging to the Orchidaceae family, *Anacamptis laxiflora* (Lam.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase and *Anacamptis palustris* (Jacq.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase, was analysed and compared. This family of species can be found in many different parts of the world, as they are able to adapt to a variety of environmental conditions. Orchids, which are used in many areas, are rare and valuable and important for our country's economy. Some types of orchid look very similar, and can interbreed easily. This makes it hard to organise these plants into different groups. This study aims to solve the taxonomic problem of *A. laxiflora* and *A. palustris* species, which have similar flower structures. The images obtained from electron and light microscopes of seeds from the *A. laxiflora* and *A. palustris* species were analysed using the MorphJ programme. The data obtained from the seeds provided taxonomic characters that can be used to distinguish between two species with similar floral structures.

Key Words: *Anacamptis laxiflora*, *Anacamptis palustris*, Micromorphology, Morphometry, Orchidaceae

Atıf / To cite: Efe S, Vardar İN, Akbulut MK (2025). *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* Türlerinin Karşılaştırmalı Tohum Morfometrileri. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Dergisi, 7(1): 01-05.

1. GİRİŞ

Orchidaceae familyası Asparagales takımı içerisinde yer almaktadır. Familya dünya genelinde farklı bölgelerde geniş bir yayılış alanına sahiptir. Farklı ekolojik koşullara oldukça iyi uyum sağlama yeteneğine sahiptirler.

Dünyada yaklaşık 736 cins (Chase ve ark. 2015) ve 28.000 tür ile temsil edilmektedir (Christenhusz ve Byng 2016). Familyaya ait epifitik türler tropikal iklimlerde doğal olarak yetişmekte olup, çiçek yapılarındaki gösteriş

nedeniyle süs bitkisi sektöründe kullanılmaktadırlar (Gümüş 2009). Familyaya ait türlerin hemen hemen %70'i epifit orkidelerden oluşmaktadır (Zotz 2013). Tropikal bölgelerde büyük çiçekli, orta kuşak bölgelerinde ise küçük çiçekli türleri doğal yayılış göstermektedir. Türkiye'de doğal yayılış gösteren türler de orta kuşak orkidelerindendir (Koyuncu ve ark. 2011). Ülkemizde yayılış gösteren taksonlar Orchidaceae familyasının Epidendroideae ve Orchidoideae alt familyaları içinde yer almaktadır. Bu familya üyeleri ülkemizde geniş yayılış göstermektedirler (Sezik 1984). Çalışma konumuz olan *Anacamptis laxiflora* (Lam.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase ve *Anacamptis palustris* (Jacq.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase türleri Orchidoideae alt familyasında yer almaktadır.

Orkidelerin büyük bir coğrafyada yayılış göstermeleri, oldukça benzer çiçek morfolojilerine sahip olmaları ve yüksek oranda hibritleşmeleri nedeniyle taksonomik açıdan problemler ortaya çıkmaktadır (Kreutz 2009). Familyaya ait birçok cinsten mevcut morfolojik karakterler sınıflandırma için yeterli olmamaktadır. Özellikle bazı cinslerin (*Dactylorhiza*, *Orchis*, *Ophrys*, *Serapias*) labellumdaki varyasyonları sebebiyle türleri tanımlamak oldukça zor olabilmektedir. Varyasyonlara ek olarak farklı temel tür kavramlarının bazı araştırmacılar tarafından farklı uygulanması, taksonomik problemlerin daha da artmasına sebep olmaktadır (İnda ve ark. 2010). Mevcut taksonomik problemlerin çözümüne anatomik karakterler katkı sunmaktadır (Kurzweil ve ark. 1995; Stern ve Carlswald 2009; Carlswald ve Stern 2009; Aybeke ve ark. 2010; Aybeke 2012; Aybeke 2017; Aybeke 2021; Aybeke 2022). Ayrıca ortaya konulan morfometrik karakterler türler arasındaki farklılıkların daha detaylı bir şekilde ortaya konulmasını sağlamaktadır (Süngü Şeker ve Şenel 2017; Süngü Şeker 2022; Baishnab ve ark. 2023).

Bu çalışma ile morfolojik olarak yüksek benzerlik gösteren *Anacamptis laxiflora* (Lam.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase ve *Anacamptis palustris* (Jacq.) R.M.Bateman, Pridgeon & M.W.Chase türlerinin tohum morfometrileri (geometrik morfometri) karşılaştırılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

1. Tohum Örneklerinin Toplanması ve İncelenmesi

Anacamptis laxiflora ve *Anacamptis palustris* türlerine ait tohum örnekleri Çanakkale (Çanakkale/Yenice/Seyvan Yolu/250m/Mayıs 2022) ve Samsun (Samsun/Ondokuzmayıs/7m/Mayıs 2022) illerinden alınmıştır. Bitki örnekleri toplanırken türlerin yumrularına zarar verilmemiştir. Bitki örnekleri çiçekli oldukları dönemde teşhis edilerek tohumlar olgunlaştığında tohum örnekleri alınmıştır. Türler için tohum örnekleri araziden toplandıktan sonra her iki türün ayrımını yapabileceğimiz tohum morfometrik karakterlerinin ortaya çıkartılması için ortalama 20 tohum belirlenerek 10 tanesi analize alınmıştır. Tohum örnekleri elektron (SEM) mikroskobunda fotoğraflanarak morfometrik analizler bu fotoğraflar üzerinden yapılmıştır (Şekil 1).

2. Elektron Mikroskobu (SEM) analizleri

SEM çekimleri için toplanan tohum örnekleri çift taraflı karbon bant kullanılarak stablar üzerine yapıştırılmıştır. Daha sonra örnekler 12,5-15 nm altın-paladyum ile kaplanmıştır. İnceleme ve çekimler JEOL JMS-7001F SEM'de 5-15 KV'lık voltajla yapılmıştır. SEM incelemelerinde tohum yüzey şekilleri, desenlenmeleri ve boyutları elde edilmiştir.

3. Morfometrik analizler

Veri kümelerinin hazırlanmasında TPS serisi programlar (tpsUtil sürüm 1.74 ve tpsDig v. 2.16) kullanılmıştır (Rohlf 2015; Rohlf 2010a). Tohum görüntüleri ardışık olarak ölçeklendirildikten sonra landmark noktaları işaretlenmiştir (Rohlf 2010b).

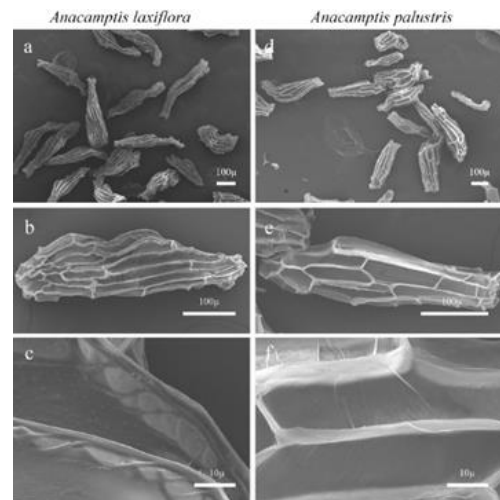
Yapılan morfometrik analizde her iki tür için 10'ar adet tohum örneği MorphoJ programı ile analiz edilmiştir. Her bir tür için tohumların aynı bölgelerine noktalar ile (landmark) sınır hatları belirlenmiştir (Tohum yapılarını yansıtabilecek toplan 9 nokta belirlenmiştir. Bu noktalardan 3 tanesi kalaza bölgesinde, 2 tanesi mikropil bölgesinde, 2 tanesi tohumun en geniş bölgesi olan embriyonun bulunduğu hat üzerinde ve 2 tanesi de embriyo ile mikropil arasında bulunan bölgede oluşturulmuştur). İncelenen tohumlarda her bir nokta için işaretlenen noktaların ortalaması, tohumun genel sınırlarını belirlemektedir (Şekil 2).

4. İstatistiksel Analizler

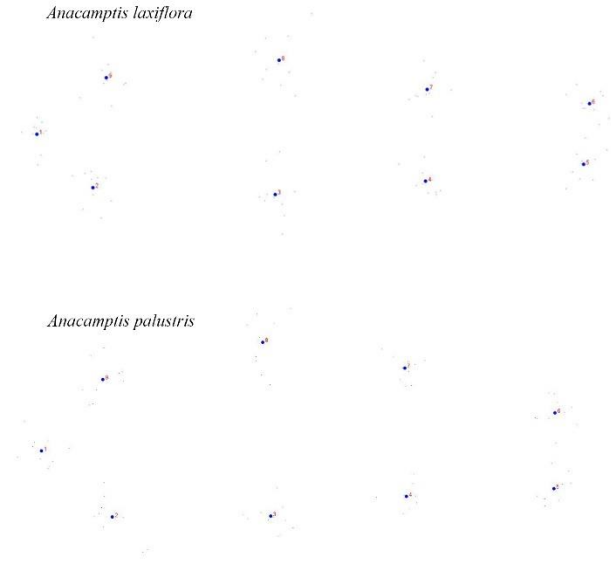
Elde edilen morfometrik veriler MorphoJ programı (Klingenberg 2011) kullanılarak analiz edilmiştir. Oluşturulan veri setine temel bileşenler analizi (PCA) uygulanmıştır.

3. BULGULAR

Tohumlar üzerinde yapılan elektron mikroskobu çekimlerinde tohum şekilleri ve yüzey yapıları hakkında detaylı incelemeler yapılmıştır. *Anacamptis laxiflora* türünün tohum şekli fusiform, antiklinal duvar yapısında çizgili süslemeler ve periklinal duvar yapısında süsleme olmadığı belirlenmiştir. *Anacamptis palustris* türünün ise tohum şekli fusiform, antiklinal ve periklinal duvar yapılarında süsleme olmadığı belirlenmiştir (Şekil 1).

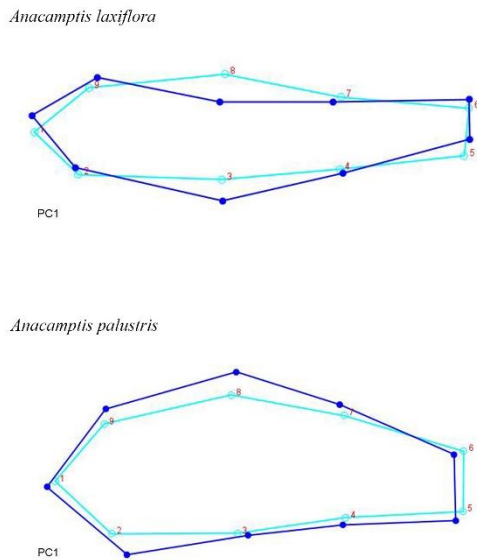


Şekil 1. *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* türlerine ait tohumların elektron mikroskop görüntüleri a, b: *A. laxiflora* genel tohum şekilleri c: *A. laxiflora* antiklinal ve periklinal duvar yapıları. d, e: *A. palustris* genel tohum şekilleri f: *A. palustris* antiklinal ve periklinal duvar yapıları.



Şekil 2. *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* türlerine ait tohumların landmark noktaları

Belirlenen ortalama noktalar birleştirilerek tohum şekilleri ortaya konmuştur. Mevcut şekillerde *Anacamptis laxiflora* tohumlarının daha uzamış şekilli *Anacamptis palustris* tohumlarının ise daha yuvarlağa dönük şekillerde olduğu belirlenmiştir (Şekil 3).

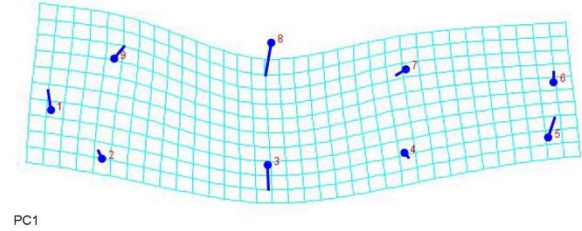


Şekil 3. *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* türlerine ait tohumların temel bileşen sınır noktaları

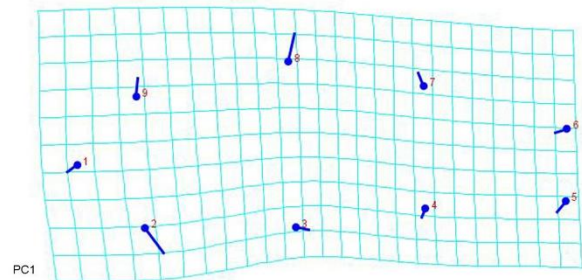
Izgara üzerinde görülen ortalama noktalardan uzanan çubuklar, ilgili noktanın olası yönelim durumlarını ortaya koymaktadır. Her bir nokta için türler arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (Şekil 4).

Yapılan PCA analizine göre bileşenlerden 2 tanesi *Anacamptis laxiflora* için (PC1-PC2) yüksek etki değerine sahiptir. *Anacamptis palustris* türü için ise 1 bileşen yüksek etki değerine sahiptir.

Anacamptis laxiflora

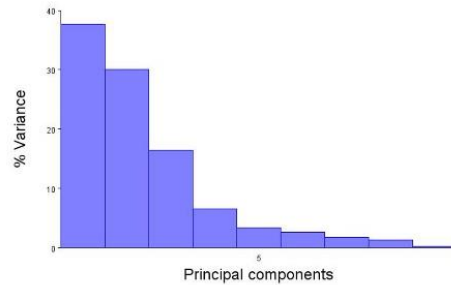


Anacamptis palustris

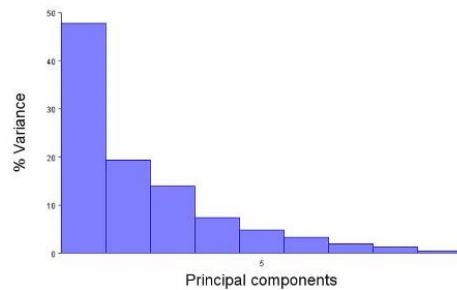


Şekil 4. *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* türlerine ait tohumların landmark varyansları

Anacamptis laxiflora



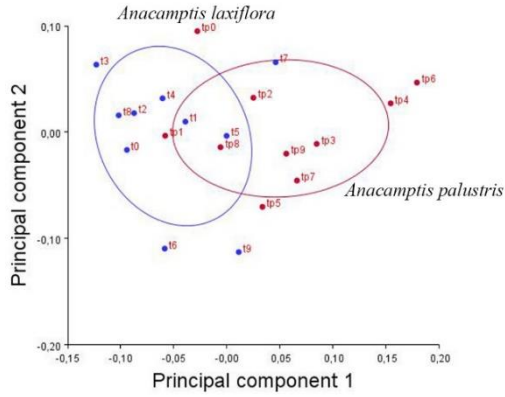
Anacamptis palustris



Şekil 5. *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* türlerine ait tohumların %varyans grafikleri

Yapılan PCA analizi, mevcut tohum yapılarına göre her iki türü morfometrik özelliklerine bağlı olarak belirli ölçüde birbirinden ayırdığını göstermiştir. Tohum yapıları

açısından 1, 8 ve 5 numaralı noktalar ayırım yönüyle yetersiz olarak belirlenmiştir. *Anacamptis laxiflora* için 2, 3, 4 ve 6 numaralı noktalar ayırım gücü yüksek noktalardır. *Anacamptis palustris* için bu noktalar 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 9 numaralı noktalardır.



Şekil 6. *Anacamptis laxiflora* ve *Anacamptis palustris* türlerine ait tohumlar üzerinde yapılan temel bileşenler analizi (PCA)

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada çiçek yapıları benzer olan iki *Anacamptis* türü için geometrik morfometri kullanılarak türler arası ayırım yapılması amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada kullanılan geometrik morfometri, basit bitkisel organların yanı sıra çok daha karmaşık yapılara kadar birçok alanda kullanılabilmektedir (Shipunov ve Bateman 2005).

Geleneksel morfometri, mesafeler ve mesafe oranları, alanlar ve hacimler gibi çok çeşitli ölçümlere istatistiksel teknikler uygulamasına karşılık geometrik morfometri, bir nesnenin hem formu hem de şeklini ifade etmektedir (Mitteroecker ve Gunz 2009). Bu nedenle taksonomik yönden benzer çiçek yapılarına sahip *A. laxiflora* ve *A. palustris* türlerinin tohumlarında geometrik morfometri çalışması yürütülmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Aybeke M (2012). Comparative anatomy of selected rhizomatous and tuberous of subfamilies Orchidoideae and Epidendroideae (Orchidaceae) as an aid to identification. *Plant Systematics and Evolution*, 298: 1643–1658.
- Aybeke M (2017). Vessel anatomy studies in orchids (Orchidaceae). *Acta Biologica Turcica*, 30(4): 89-93.
- Aybeke M (2021). Bazı Orchis Taksonlarında Labellum Mikromorfolojisi. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 9(4): 1174-1185.
- Aybeke M (2022). Bazı Orkide Taksonlarında Labellum Mikromorfolojisi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 25(1): 42-48.
- Aybeke M, Sezik E, Olgun G (2010). Vegetative anatomy of some *Ophrys*, *Orchis* and *Dactylorhiza* (Orchidaceae) taxa in Trakya region of Turkey. *Flora-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 205(2): 73-89.
- Baishnab B, Bora D, Banik B, Paul S, Sarma D, Majumdar K, Datta BK (2023). Comparative morpho-anatomical studies of two sections of the Genus *Dendrobium* Sw.(Orchidaceae). *Vegetos*, 36(2): 377-392.
- Carlsward BS, Stern WL (2009). Vegetative anatomy and systematics of Triphorinae (Orchidaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 159 (2): 203-210.
- Chase MW, Cameron KM, Freudenstein JV, Pridgeon AM, Salazar G, Berg C, Schuiteman A (2015). An updated classification of Orchidaceae. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 177(2): 151-174.

Yapılan mikromorfolojik incelemelerde her iki türün tohum şekilleri fusiform olarak belirlenmiş ve sadece *A. laxiflora* türünün tohum antiklinal duvar yapısında süslemeler olduğu ortaya konmuştur. Gamarra ve ark. (2012) her iki türü kapsayan çalışmalarında türlere ait tohum şekillerini fusiform olarak belirlemişlerdir. Ayrıca türlere ait antiklinal ve periklinal duvarlarda süslemelerin olduğunu ifade etmişlerdir.

Türlerin tohum geometrik morfometrileri, her landmark için temel bileşen sınır noktalarının belirlenmesiyle tohum şekilleri ortaya çıkmıştır. Mevcut şekiller her iki tür için de farklılıklar içermektedir. Orkide tohumları, çeşitli taksonomik seviyelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Süngü Şeker 2022).

Morfometrik veriler ile yapılan PCA analizinde *A. laxiflora* ve *A. palustris* türlerinin net olarak ayırım göstermesi kullanılan mevcut yöntemin önemini ortaya koymaktadır. Türler arasındaki taksonomik ilişki, temel bileşen analizi (PCA) kullanılarak belirlenmesi taksonomik açıdan önemlidir (Baishnab ve ark. 2023).

Yapılan çalışmada ortaya konulan sonuçlara göre, benzer özellik gösteren taksonların geometrik morfometri yöntemlerinin kullanılarak ayırımlarının yapılması mümkündür. Orkidelerde özellikle hibrit türlerin tanımlanmasında tercih edilebilir bir yöntem olarak kullanılabilir. Ancak uygulamadaki pratiklik dezavantajlı bir durum ortaya koymaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 1919B012220689 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

- Christenhusz MJ, Byng JW (2016). The number of known plants species in the world and its annual increase. *Phytotaxa*, 261(3): 201-217.
- Gamarra R, Ortúñez E, Galán Cela P, Guadaño V (2012). Anacamptis versus Orchis (Orchidaceae): seed micromorphology and its taxonomic significance. *Plant systematics and evolution*, 298: 597-607.
- Gümüş C (2009). Batı Karadeniz Bölgesi'nde salep elde edilmesinde kullanılan bazı orkide türlerinin (Orchidaceae) çoğaltım yöntemleri üzerinde araştırmalar. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi.
- Inda LA, Pimentel M, Chase MW (2010). Chalcone synthase variation and phylogenetic relationships in *Dactylorhiza* (Orchidaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, (163): 155-165.
- Klingenberg CP (2011). MorphoJ: an integrated software package for geometric morphometrics. *Molecular Ecology Resources*; 11: 353-357.
- Koyuncu O, Yaylacı ÖK, Öztürk D, Erkara İP, Ardiç M (2011). Distribution, elements of destruction and evaluation of risk categories of Orchids in Osmaneli (Bilecik/Turkey) and its environs. *Biological Diversity and Conservation*, 4:1 117-128.
- Kreutz CAJ (2009). Türkiye Orkideleri; Botanik Özellikleri, Ekolojik İstekleri, Doğal Yayılış Alanları, Yaşam Tehditleri, Koruma Önlemleri. Rota Yayınları.
- Kurzweil H, Linder HP, Stern WL, Pridgeon AM (1995). Comparative vegetative anatomy and classification of *Diseae* (Orchidaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society* 117(3): 171-220.
- Mitteroecker P, Gunz P (2009). Advances in geometric morphometrics. *Evolutionary Biology*, 36: 235-247.
- Rohlf FJ (2010a). tpsUtil, version 1.46. Department of Ecology and Evolution State University of New York; Stony Brook, NY, USA.
- Rohlf FJ (2010b). tpsDig, version 2.16; Department of Ecology and Evolution, State University of New York at Stony Brook: Stony Brook, NY, USA.
- Rohlf FJ (2015). The TPS series of software. *Hystrix*, 26: 9-12.
- Sezik E (1984). Orkidelerimiz (Türkiye'nin orkideleri). Sandoz Kültür Yayınları.
- Shipunov AB, Bateman RM (2005). Geometric morphometrics as a tool for understanding *Dactylorhiza* (Orchidaceae) diversity in European Russia. *Biological Journal of the Linnean Society*, 85(1): 1-12.
- Stern WL, Carlsward BS (2009). Comparative vegetative anatomy and systematics of *Laeliinae* (Orchidaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 160 (1): 21-41.
- Süngü Şeker Ş (2022). Seed Geometric Morphometrics of Neottiid Orchids. *Celal Bayar University Journal of Science*, 18(3): 295-301.
- Süngü Şeker Ş, Şenel G (2017). Comparative seed micromorphology and morphometry of some orchid species (Orchidaceae) belong to the related *Anacamptis*, *Orchis* and *Neotinea* genera. *Biologia*, 72(1): 14-23.
- Zotz G (2013). The systematic distribution of vascular epiphytes a critical update. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 171: 453–481.

Unusual Activity Patterns in Anuran and Urodela Species During the Hibernation Period

Çağatay BAYRAM^{1*}, Mehmet Kürşat ŞAHİN², Muammer KURNAZ³

¹ Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Ankara, Türkiye

³ Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İlk ve Acil Yardım Programı, Gümüşhane, Türkiye

Alındı/Received: 18/02/2025; Kabul/Accepted: 25/04/2025; Yayın/Published: 30/06/2025

! This study was presented at the 7th National Zoology Congress (12-15 December 2024).

* Corresponding author e-mail: cagatayb2@gmail.com

Abstract

Hibernation is an important strategy that allows amphibian species to survive in cold weather conditions by minimizing their metabolic activities. This study reports unusual activity patterns of 7 different amphibian species across Türkiye. The findings, based on 16 different observation data, reveal that these species exhibit different behaviors during the winter period, a time when they are typically inactive. During the observations, it was found that soil and air temperatures are related to the timing of the species, activities. The data suggests that the movement of these species during this period could be triggered by local temperature increases or other environmental variables. Notably, some species were observed to surface or become active in response to short-term temperature increases. This phenomenon is important for studying the effects of global climate change on amphibian species. However, the ecological consequences of these behaviors, such as their impact on energy expenditure and predation risk, have not yet been fully understood. The findings of this study aim to contribute to the understanding of the ecological and environmental impacts of unusual activity during the hibernation period. Furthermore, they provide valuable insights into the ecology of amphibian species in Türkiye, offering important clues for conservation biology.

Key Words: Winter activity, amphibian ecology, unusual activity, soil temperature, climate change

Hibernasyon Dönemindeki Anura ve Urodela Türlerinde Olağandışı Aktivite Örüntüleri

Öz

Hibernasyon, amfibi türlerinin soğuk hava koşullarında metabolik aktivitelerini en aza indirerek hayatta kalmalarını sağlayan önemli bir stratejidir. Bu çalışma, Türkiye genelinde 7 farklı amfibi türünün alışılmadık aktivite örüntülerini rapor etmektedir. 16 farklı gözlem verisine dayanan bulgular, genellikle hareketsiz oldukları kış döneminde bu türlerin farklı davranışlar sergilediğini ortaya koymaktadır. Gözlemler sırasında, türlerin aktivitelerinin zamanlaması ile toprak ve hava sıcaklıklarının ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Veriler, bu dönemdeki hareketlerin yerel sıcaklık artışları veya diğer çevresel değişkenler tarafından tetiklenebileceğini göstermektedir. Özellikle, bazı türlerin kısa süreli sıcaklık artışlarına yanıt olarak yüzeye çıktığı veya aktif hale geldiği gözlemlenmiştir. Bu olgu, küresel iklim değişikliğinin amfibi türleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi açısından önem taşımaktadır. Ancak, bu davranışların enerji harcaması ve avlanma riski üzerindeki ekolojik sonuçları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Çalışmanın bulguları, hibernasyon dönemindeki alışılmadık aktivitelerin ekolojik ve çevresel etkilerinin anlaşılmasına katkı sağlamayı hedeflemektedir. Ayrıca, Türkiye'deki amfibi türlerinin ekolojisine dair değerli bilgiler sunarak koruma biyolojisi açısından önemli ipuçları sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kış aktivitesi, amfibi ekolojisi, olağandışı aktivite, toprak sıcaklığı, iklim değişimi

Atıf / To cite: Bayram Ç, Şahin MK, Kurnaz M (2025). Unusual Activity Patterns in Anuran and Urodela Species During the Hibernation Period. Karamanoğlu Mehmetbey University Journal of Engineering and Natural Sciences, 7(1): 06-10.

1. INTRODUCTION

Global climate change has caused a steady rise in global temperatures, significantly disrupting ecosystems worldwide (Iturra-Cid et al. 2014; López-Alcaide et al. 2011; Root et al. 2003). Amphibians, as ectothermic animals, are especially vulnerable to these changes because their physiological processes and behaviors are closely tied to environmental temperatures (Altunışık 2019; Schmidt et al. 2024a). In temperate regions, many amphibians enter hibernation during winter to survive harsh conditions (Kurnaz and Şahin 2021).

Hibernation is an adaptive strategy that involves a dramatic reduction in metabolic activity, allowing animals to conserve energy when food is scarce, and temperatures are low. During this state, amphibians lower their body temperature, respiration, and heart rate, enabling them to endure prolonged dormancy until favorable conditions return (Podhajský and Gvoždík 2016). However, recent fluctuations in temperature have altered these dynamics. Some amphibians now reach their thermal optima earlier than expected, resulting in premature activation of metabolic processes and leading to unexpected winter activity (Kurnaz and Şahin 2021).

Reports of such unusual behaviors include foraging, movement, and even mating during periods traditionally associated with dormancy. Examples of species displaying these behaviors include *Bufo bufo* (Altunışık and Kara 2021), *Bufotes viridis* (Altunışık 2019), and *Ommatotriton ophryticus* (Bülbül and Koç 2020). These phenomena provide essential insights into the impact of climate change on amphibian species, particularly in regions like Türkiye, which hosts a rich diversity of amphibians.

The present study aims to examine the unusual winter activities of 7 different amphibian species distributed in Türkiye and to evaluate the potential ecological and

conservation effects of these behaviors in the context of global climate change.

2. MATERIAL AND METHOD

2.1. Study Area

Türkiye is a transcontinental peninsula connecting Europe and Asia, bordered by the Black Sea to the north, the Mediterranean Sea to the south, and the Aegean Sea to the west. Its diverse climate varies across regions. Coastal areas experience a Mediterranean climate, characterized by hot, dry summers and mild, rainy winters. In contrast, interior regions exhibit a continental climate, with hot summers and cold winters (Şensoy et al. 2008). These geographical and climatic variations make Türkiye an ideal location for studying amphibian ecology.

2.2. Data Collection

In this study, amphibian observations from various regions of Türkiye were analyzed. Data were collected through field surveys but also through detailed searches on social media platforms such as Facebook, Instagram, iNaturalist, and Twitter between November 2020 and March 2021. Additional information was sourced from the open Facebook group "Türkiye Wildlife Association" and personal social media networks. Contributors shared photographs of amphibians, and whenever possible, GPS coordinates were obtained. Information was considered by authors as herpetology experts, only if it was supported with digital images of a quality sufficient for species identification (Figure 1). In cases where GPS data were unavailable, approximate locations were determined through interviews with contributors, ensuring an accuracy of ± 0.5 km. Environmental data, including air temperature, soil temperature, cloud cover, and humidity, were retrieved from the website soiltemperature.app (accessed on January 15, 2025).



Figure 1. Photographs of some observed species. a. *Hyla savignyi* b. *Hyla orientalis* c. *Bufo bufo* d. *Pelophylax ridibundus* e. *Bufotes viridis* f. *Ommatotriton ophryticus* g. *Triturus anatolicus*.

3. RESULTS

We recorded 16 observations across seven amphibian species, including five Anura (frogs) and two Urodela (salamanders). Species distributions and observation data are summarized below (Figure 2). Two observations have been recorded of *Hyla savignyi*. The first observation was

made on 8/10/2020 in Eğil/Diyarbakır (38.199, 40.117). In this observation, the air temperature (T_a) was measured at 8.4°C, while the substrate temperature (T_s) was 11.9°C. The second observation took place on 04/02/2021 in Tekeli/Mersin (36.1339, 33.1286). The air temperature (T_a) was recorded at 16.9°C, and the substrate temperature (T_s) was 18.8°C. This is the first report of winter activity for this species.

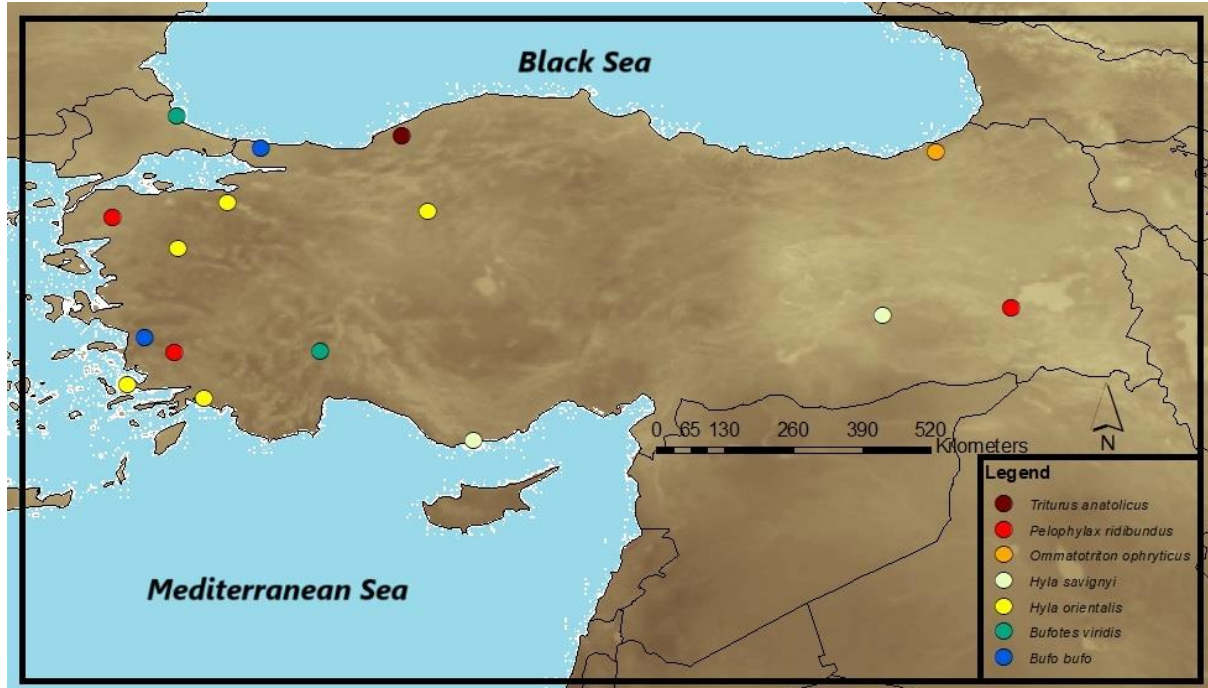


Figure 2. The spatial distribution of observations across Turkey is illustrated, with each species uniquely represented by a distinct color for clarity and differentiation.

Five observations have been recorded of *Hyla orientalis*. The first observation was made on 26/10/2020 in Ekincik/Muğla (36.8358, 28.5892). During this observation, the air temperature (T_a) was 17.9°C, and the substrate temperature (T_s) was measured at 18.8°C. The second observation occurred on 01/11/2020 in Dağyenice/Bursa (40.1568, 28.9612). At the time of this observation, the air temperature (T_a) was 13.7°C, and the substrate temperature (T_s) was 15.2°C. The third observation was recorded on 09/11/2020 in Bigadiç/Balıkesir (39.449, 28.301). The air temperature (T_a) was 15.5°C, while the substrate temperature (T_s) was 18.4°C. The fourth observation took place on 09/11/2020 in İlyasbeyköy/Kastamonu (42.0103, 33.3624). During this observation, the air temperature (T_a) was 14.1°C, and the substrate temperature (T_s) was measured at 16.6°C. The fifth observation occurred on 27/12/2020 in Karayaka Village/Muğla (29.296, 38.031). In this observation, the air temperature (T_a) was 15.7°C, and the substrate temperature (T_s) was 16.8°C. This is the first report of winter activity for this species.

Two observations have been recorded for *Bufo bufo*. The first observation took place on 14/11/2020 in Ulupelit/İstanbul (41.0861, 29.5251). During this observation, the air temperature (T_a) was measured at 11.7°C, and the substrate temperature (T_s) was 12.2°C.

The second observation occurred on 27/01/2021 in Kızılcapınar/Aydın (37.8828, 27.5501). During this observation, the air temperature (T_a) was 16.2°C, and the substrate temperature (T_s) was recorded at 17.7°C.

Three observations have been recorded for *Pelophylax ridibundus*. The first observation took place on 13/11/2020 in Çine/Aydın (37.614, 28.037). During this observation, the air temperature (T_a) was measured at 14.7°C, and the substrate temperature (T_s) was 16.8°C. The second observation occurred on 04/12/2020 in Kokarsu/Bitlis (38.381, 42.2593). The air temperature (T_a) was recorded at 4.1°C, which is the lowest air temperature observed among our other surveys. The substrate temperature (T_s) was measured at 7.7°C. The last observation for this species took place on 02/01/2021 in Ozancık/Çanakkale (39.9161, 27.0119). The air temperature (T_a) was 12.2°C, and the substrate temperature (T_s) was also 13.9°C. This is the first report of winter activity for this species.

A total of two observations have been made for *Bufotes viridis*. The first observation took place on 22/10/2020 in Kıyıköy/Kırklareli (41.6534, 28.0625). During this observation, the air temperature (T_a) was measured at 13.7°C, and the substrate temperature (T_s) was 15.6°C. The second observation occurred on 23/10/2020 in

Ağlasun/Burdur (37.623, 30.619). The air temperature (Ta) was recorded at 9.1°C, and the substrate temperature (Ts) was 11.3°C.

One observation has been made for *Ommatotriton ophryticus*. This observation took place on 01/02/2021 in Yolkıyı/Rize (41.0219, 40.9711). During the observation, the air temperature (Ta) was 5.3°C, and the substrate temperature (Ts) was measured at 5.7°C. Additionally, this substrate temperature is recorded as the lowest temperature value among the observations conducted.

One observation has been made for *Triturus anatolicus*. The observation took place on 08/12/2020 in Kabaca/Zonguldak (41.5291, 31.9894). During this observation, the air temperature (Ta) was measured at 5.9°C, and the substrate temperature (Ts) was recorded as 8.1°C. Additionally, this observation marks the first report of winter activity for this species.

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

Global climate change is undoubtedly having a harmful effect on amphibians, with rising air temperatures being the primary factor influencing their early emergence from hibernation or failure to enter hibernation altogether. Many studies suggest that this phenomenon is a direct result of the increasing annual temperature averages driven by global climate change (Altunışık 2019; Bülbül and Koç 2020). Research conducted in Türkiye also shows that air temperatures are exceeding seasonal norms (Altunışık and Kara 2021; Kurnaz and Şahin 2021). According to reports from the Turkish State Meteorological Service (mgm.gov.tr ; accessed on 2 April 2025), positive temperature anomalies have been recorded since the 2000s. Specifically, during the period covered by our study (the winter of 2020-2021), the temperatures ranked as the third and fourth warmest years in Türkiye's history. In 2021, the average temperature was 14.9°C, 1°C higher than the 13.9°C average for the 1991-2020 period. Notably, winter temperatures, which averaged 3.6°C between 1981-2010, rose to 6.2°C during the 2020-2021 winter. This clearly illustrates that winter temperatures were significantly above seasonal averages. Furthermore, when examining the annual temperature map of 2021, it is evident that temperatures at our observation sites align with the higher temperature averages.

REFERENCES

- Altunışık A, Kara Y (2021). Unusual winter activity of *Bufo bufo* (Anura: Bufonidae). Turkish Journal of Biodiversity, 4(2): 105-107.
- Altunışık A (2019). A case study on earlier activation of the variable toad, *Bufotes variabilis* (Pallas, 1769). Biological Diversity and Conservation, 12(2): 38-40.
- Bülbül U, Koç H (2020). The unusual winter activity and negative effects of pollution on breeding of *Ommatotriton ophryticus* (Berthold, 1846) in Turkey. Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 5(1): 77-83.
- General Directorate of Meteorology (2025). <https://www.mgm.gov.tr/>. Accessed date: 10/01/2025.

The rising substrate temperatures and reaching thermal optimum levels accelerate metabolic processes in organisms, causing them to emerge from hibernation earlier (Kurnaz and Şahin 2021). It has been observed that temperatures above 4°C lead to an increase in the metabolic rate of amphibians, resulting in higher energy consumption. Consequently, warmer winter days may deplete amphibians' energy reserves more quickly, exhausting them faster than expected. This depletion weakens their immune systems, making survival more difficult, and negatively impacts reproductive success by reducing egg and sperm production (Schmidt et al. 2024b). In terms of reproduction, studies have shown that the length of daylight is even more important than temperature (Reading 1998).

Additionally, the scarcity of insects, which serve as a vital food source for amphibians during winter, combined with extended activity periods, will exacerbate the negative effects on these species (Kurnaz and Şahin 2021). If amphibians emerge earlier than usual, when food resources are limited, adult amphibians may perish before they have the opportunity to reproduce, posing a severe threat to their populations.

In conclusion, these observations not only document the unusual behaviors of these species but also lay the groundwork for more extensive research. Long-term monitoring of the effects of climate change is essential to understanding the future survival prospects of amphibians.

THANKS

The authors would like to extend their sincere gratitude to the students of Hacettepe University and amateur naturalists who generously contributed their winter activity records, as well as those identified from their personal social media profiles, to support this research. A special thanks to Ahmet Taşçı and Özgün Sipahioğlu for establishing the "Türkiye Wildlife Association" Facebook group, which served as the main repository for the majority of the data used in this paper. This study was presented on 7th National Zoology Congress (12-15 December 2024).

We sincerely thank the reviewers for their insightful comments and constructive suggestions, which have significantly contributed to improving the clarity and scholarly rigor of the first draft of our manuscript.

- Iturra-Cid M, Vidal M, Labra A, Ortiz JC (2014). Winter thermal ecology of *Pleurodema thaul* (Amphibia: Leptodactylidae). *Gayana*, 78(1): 25-30.
- Kurnaz M, Şahin MK (2021). Unusual winter activity observations of two newt species (*Ommatotriton ophryticus* & *Triturus ivanbureschi*) from the Anatolian Peninsula. *Uluslararası Tarım ve Yaban Hayatı Bilimleri Dergisi*, 7(2): 337-342.
- López-Alcaide S, Macip-Ríos R (2011). Effects of climate change in amphibians and reptiles. *Biodiversity Loss in a Changing Planet*, (2011): 163-184.
- Podhajský L, & Gvoždík L (2016). Variation in winter metabolic reduction between sympatric amphibians. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 201: 110-114.
- Reading CJ (1998). The effect of winter temperatures on the timing of breeding activity in the common toad *Bufo bufo*. *Oecologia*, 117: 469-475.
- Root TL, Price JT, Hall KR, Schneider SH, Rosenzweig C, Pounds JA (2003). Fingerprints of global warming on wild animals and plants. *Nature*, 421: 57-60.
- Schmidt R, Zummach C, Sinai N, Sabino-Pinto J, Künzel S, Dausmann KH, Ruthsatz K (2024b). Physiological responses to a changing winter climate in an early spring-breeding amphibian. *Ecology and Evolution*, 14(7): e70042.
- Schmidt R, Zummach C, Sinai N, Sabino-Pinto J, Künzel S, Dausmann KH, Ruthsatz K (2024a). Between a Warm Winter and a Cold Spell: Physiological Responses to Changing Winter Climate in Amphibians. *bioRxiv*, 2024(01): 1-30.
- Şensoy S, Demircan M, Ulupinar Y, Balta I (2008). Climate of turkey. *Turkish state meteorological service*, 401: 1-13.
- Soil Temperature App (2025) <https://soiltemperature.app/>. Accessed date: 10/02/2025.

Yapay Zeka Kullanılarak Deprem Bölgelerinden Drone ile Alınan Görüntülerden Enkaz Tespitinin Gerçekleştirilmesi

Ömer Faruk PİCAK^{*id}, Kadir SABANCI^{id}

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Karaman, Türkiye

Alındı/Received: 09/05/2025; Kabul/Accepted: 30/06/2025; Yayın/Published: 30/06/2025

* Sorumlu yazar e-posta: 220801112@stu.kmu.edu.tr

Öz

Bu çalışmada YOLOv8 derin öğrenme algoritması kullanılarak enkaz tespitine yönelik bir sistem önerilmektedir. 2023 yılında meydana gelen Hatay-Maraş depremi sonrasında drone ile elde edilen görüntüler ile birlikte genel enkaz görüntülerinin de eklenmesiyle oluşturulan bir veri seti kullanılmıştır. Deprem sonrası arama-kurtarma operasyonlarının etkinliğini artırmayı hedefleyen bu sistem, yüksek çözünürlüklü drone görüntülerinden elde edilen verilerle eğitilmiş ve gerçek zamanlı tespit kabiliyeti sunmaktadır. Çalışma kapsamında oluşturulan veri setleri Roboflow platformu ile etiketlenmiş, çeşitli veri artırma teknikleri uygulanmış ve model eğitim süreci optimize edilmiştir. Modelin etkinliği, hem doğrulama veri kümesindeki performans metrikleriyle hem de saha koşullarına benzer şekilde oluşturulan fiziksel bir test ortamında gözlemlenmiştir. 2×3 metre boyutlarında basılmış enkaz görüntüsünün zemin üzerine yerleştirilerek drone ile taranması sonucunda modelin başarıyla tespit yaptığı görülmüştür. Ayrıca, YOLOv8 modeli Raspberry Pi 4B cihazına bağlı kamera modülü ile görüntü alındıktan sonra bu görüntüler işlenmiş ve düşük donanım kapasitesine rağmen model, enkaz tespitini başarıyla gerçekleştirmiştir. Bu durum, geliştirilen sistemin taşınabilir ve enerji verimli yapısıyla afet sahalarında pratik olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, YOLOv8 tabanlı sistemin hem doğruluk hem de uygulama açısından enkaz tespiti görevinde başarılı sonuçlar verdiğini ve afet yönetimi süreçlerine entegre edilebilecek potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enkaz, YOLO, Görüntü İşleme

Debris Detection from Drone Imagery in Earthquake Zones Using Artificial Intelligence

Abstract

In this study, a debris detection system is proposed using the YOLOv8 deep learning algorithm. The system is trained on a custom dataset composed of drone footage captured following the 2023 Hatay-Maraş earthquake, supplemented with general debris images. Aimed at enhancing the efficiency of post-earthquake search and rescue operations, the system leverages high-resolution drone imagery to provide real-time detection capabilities. The dataset was annotated using the Roboflow platform, enriched through various data augmentation techniques, and the model training process was optimized accordingly. The effectiveness of the model was evaluated both through performance metrics on the validation dataset and in a physical test environment simulating real-world conditions. A high-resolution image of a debris scene, printed at 2×3 meters, was placed on the ground and scanned by a drone. The YOLOv8 model successfully identified the debris regions in real-time. In addition, the model was tested by capturing images using a camera module connected to a Raspberry Pi 4B device. The captured images were processed separately, and the model successfully performed debris detection despite the limited computational capacity. These results demonstrate that the proposed system, with its portable and energy-efficient structure, can be practically deployed in disaster zones. Overall, the findings indicate that the YOLOv8-based model delivers high performance in terms of both detection accuracy and operational feasibility, revealing strong potential for integration into disaster management systems.

Key Words: Debris, YOLO, Image Processing

Atf / To cite: Picak ÖF, Sabancı K (2025). Yapay Zeka Kullanılarak Deprem Bölgelerinden Drone ile Alınan Görüntülerden Enkaz Tespitinin Gerçekleştirilmesi. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Dergisi, 7(1): 11-18.

1. GİRİŞ

Depremler, ani gerçekleşen ve geniş ölçekli yıkıma yol açabilen doğal afetler arasında yer almakta olup, hem can kaybı hem de fiziksel hasar bakımından toplumları derinden etkileyen felaketlerdir. Deprem sonrası dönemde arama ve kurtarma faaliyetlerinin başarısı, büyük ölçüde hasarın hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirilmesine bağlıdır. Enkaz altında kalan kişilerin hayatta kalma şansının zamanla doğrudan ilişkili olması nedeniyle, bu tür afetlerde erken müdahale kritik önem taşımaktadır (Ünlü ve Kiriş 2022). Geleneksel hasar tespit yöntemleri çoğunlukla saha araştırmaları ve gözleme dayalı manuel uygulamalarla yürütülmektedir. Ancak bu yöntemler; zaman alıcı, emek yoğun ve çoğu zaman arama-kurtarma ekipleri açısından riskli olabilmektedir (Hasanlou ve ark. 2021).

Bu bağlamda, özellikle son yıllarda gelişen insansız hava aracı (İHA – drone) teknolojileri, afet yönetimi süreçlerinde devrim niteliğinde yenilikler sunmaktadır. Dronelar; yüksek çözünürlüklü kameralara sahip olmaları, zorlu alanlara erişim sağlamaları ve geniş bölgelere ilişkin görüntüleri kısa sürede toplayabilmeleri sayesinde, afet bölgelerinde hızlı veri temini için son derece uygun araçlardır (Abdi ve Jabari 2021). Elde edilen bu görüntüler, yapay zeka (YZ) ve özellikle derin öğrenme algoritmaları kullanılarak işlenebilir ve böylece enkaz bölgeleri otomatik olarak analiz edilerek, kurtarma ekiplerine anlık bilgi desteği sağlanabilir. Bu durum, yalnızca kurtarma hızını artırmakla kalmayıp, ekiplerin güvenliğini de artırmakta ve kaynak kullanımını daha etkin hale getirmektedir.

Literatürde, afet sonrası hasar tespiti amacıyla hem uydu hem de hava görüntüleri üzerinde uzaktan algılama tekniklerinin kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur (Rao ve ark. 2023; Zhang ve Gong 2013). Bu çalışmalar, genellikle deprem öncesi ve sonrası çekilen görüntüler arasında değişim tespiti (change detection) yöntemlerine dayanmakta ve yapısal farklılıkları bu karşılaştırmalar üzerinden analiz etmektedir (Khodaverdi ve Rastiveis 2017; Joshi ve ark. 2017). Ancak bu yöntemler, genellikle afet öncesi görüntülerin temin edilmesini zorunlu kılmakta ve bulut örtüsü, düşük çözünürlük gibi nedenlerle istenen doğruluğa ulaşmakta sınırlılıklar barındırmaktadır (Hasanlou ve ark. 2021).

Bu sınırlamaları aşmak adına, son dönem çalışmalarında İHA'lar ile toplanan yüksek çözünürlüklü görüntüler üzerinde derin öğrenme algoritmalarının uygulanmasına yönelik yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin, Xiong ve ark. (2020), CNN tabanlı bir model ile dronelerden elde edilen bina görüntülerinin işlenmesi yoluyla sismik hasar tespiti gerçekleştirmiş ve %89'un üzerinde doğruluk elde etmiştir. Benzer şekilde, Fernandez Galarreta ve ark. (2015), 3B nokta bulutu verilerini nesne tabanlı görüntü analizi (OBIA) ile birleştirerek cephe ve çatı düzeyinde hasar tespiti yapabilecek bir yapı ortaya koymuştur. Kıratlı ve Eroğlu (2024) ise, İHA görüntüleri üzerinden yalnızca yapı değil aynı zamanda arama-kurtarma ekipleri, iş makineleri ve ekipmanları gibi çoklu nesne tespitini içeren ilk kapsamlı uygulamalardan birini sunmuş; YOLOv8 modelinin %88 mAP ve 0.87 F1 skoru ile yüksek doğruluk

sağladığını göstermiştir. Bu çalışmalar, drone görüntülerinin sahip olduğu yüksek mekânsal çözünürlüğün ve farklı açılardan veri yakalama kapasitesinin, hasar tespit süreçlerinde detay seviyesini ciddi biçimde artırabileceğini ortaya koymuştur.

Ancak mevcut çalışmaların büyük bölümü, uydu ya da genel hava görüntüleri üzerinde oluşturulan açık kaynaklı veri setlerine dayandığı için, drone görüntülerine özgü modelleme ihtiyaçlarını tam olarak karşılamamaktadır. Örneğin, Fujita ve ark. (2017) tarafından kullanılan veri kümeleri, çoğu zaman drone kameralarının yakaladığı detay seviyesini içermemektedir. Ayrıca drone görüntülerine özgü ışık koşulları, farklı açılar, görüntü çözünürlüğü ve çerçeveleme gibi faktörler, modellerin genel geçer kullanımını kısıtlamakta ve özel optimize edilmiş sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Hong ve ark. 2022; Kalantar ve ark. 2020).

Bu çalışmanın temel amacı, mevcut literatüre katkı sağlamak ve deprem sonrası drone görüntülerinden elde edilen verilerin YOLOv8 Large (YOLOv8L) modeli kullanılarak analiz edilmesiyle enkaz tespitini gerçekleştirmektir. Böylece arama-kurtarma operasyonlarına doğrudan destek verebilecek, hızlı ve uygulanabilir bir sistem geliştirilmesi hedeflenmiştir. YOLOv8 (You Only Look Once, versiyon 8), önceki nesil modellerine kıyasla daha yüksek doğruluk oranı, optimize edilmiş mimarisi ve hızlı işlem kabiliyeti ile gerçek zamanlı uygulamalarda öne çıkan bir nesne tespit algoritmasıdır. Literatürde özellikle Xiong ve ark. (2020), Kıratlı ve Eroğlu (2024) gibi çalışmalar CNN ve YOLO tabanlı modellerle bina hasarı ve çoklu nesne tespitine odaklanmış; ancak YOLOv8 Large modeliyle doğrudan tek sınıflı (enkaz) tespiti üzerine gerçekleştirilen ve saha koşullarına benzer görsel testler ile desteklenen bir çalışmaya sınırlı sayıda rastlanmaktadır. Bu yönüyle çalışma, kullanılan veri tipi, tek sınıf odaklanması ve fiziksel test ortamıyla YOLOv8 Large modelinin enkaz tespiti için sistematik olarak değerlendirilmesi bakımından özgün bir katkı sunmaktadır.

Bu bağlamda çalışma, enkaz bölgelerinin hızlı bir şekilde tespiti, arama-kurtarma ekiplerine yön verebilecek güvenilir görsel çıktılar üretilmesi ve YOLOv8 Large modelinin afet sonrası uygulamalara entegrasyon potansiyelinin test edilmesi üzerine odaklanmaktadır. Çalışmada, yapı bazlı detaylı hasar sınıflandırmaları yerine doğrudan müdahaleye katkı sağlayacak genel enkaz tespiti hedeflenmiş ve YOLOv8 Large modelinin sunduğu hız-doğruluk dengesi analiz edilmiştir. Bu doğrultuda, çalışmada YOLOv8 Large modelinin doğrudan drone görüntüleri üzerinden tek sınıflı enkaz tespiti görevindeki performansının sistematik biçimde incelenmesi, afet yönetimi literatürüne özellikle saha uygulamalarına dönük bütüncül bir katkı sağlamaktadır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma, deprem sonrası oluşan enkaz alanlarının tespiti amacıyla insansız hava aracı (İHA) ile elde edilen görüntülerin, nesne tanıma tabanlı derin öğrenme

algoritması olan YOLOv8 (You Only Look Once - Version 8) kullanılarak analiz edilmesini kapsamaktadır. Çalışma, klasik görüntü işleme tekniklerinden farklı olarak gerçek zamanlı nesne tespiti sağlayan modern bir yapay zeka yaklaşımı sunmayı amaçlamaktadır.

2.2. Veri Seti Hazırlığı

Bu araştırma, 2023 Hatay-Maraş depreminin ardından dronelar ile elde edilen görüntülerin kullanılmasıyla, deprem hasar tespiti amacıyla kapsamlı bir veri seti oluşturmayı hedeflemektedir. Veri seti, YouTube platformunda kamuya açık olarak paylaşılan afet görüntülerinden elde edilen videoların kare kare analiz edilmesi ve bu videolardan yüksek çözünürlüklü toplam 1312 adet fotoğrafın çıkarılması yoluyla oluşturulmuştur. Bu görüntülerin %95'i (1214 görsel) eğitim setine, %5'i (98 görsel) doğrulama setine ayrılmıştır. Görüntülerin önemli bir kısmı video üzerinden elde edilmiş olup, genel enkaz görüntüleri ile desteklenmiştir.

Drone görüntüleri, geleneksel uydu veya hava fotoğraflarına kıyasla daha yüksek çözünürlükte görsel bilgi sunmakta, bu da enkaz alanlarının daha doğru tespit edilmesine olanak sağlamaktadır (Joshi ve ark. 2017). Ayrıca, elde edilen özgün görüntülerin sayısını artırmak ve modelin farklı senaryolara karşı genelleme kapasitesini güçlendirmek amacıyla veri artırma (data augmentation) teknikleri uygulanmıştır. Bu teknikler arasında yansıtma (flip) ve döndürme (rotation) ayarlamaları yer almaktadır. Bu sayede modelin farklı görüntü açısı ve yapısal varyasyonlara karşı daha dayanıklı hale gelmesi sağlanmıştır. Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de veri artırma uygulanan görseller sunulmuştur.



Şekil 1. Enkaz Görüntüsü



Şekil 2. Enkaz Görüntüsü (Yansıtma)



Şekil 1. Enkaz Görüntüsü (Döndürme)

2.3 Veri Etiketleme

Veri toplama ve etiketleme sürecini daha verimli hâle getirmek amacıyla Roboflow platformu kullanılmıştır. Roboflow, drone görüntülerinin yüklenmesi, sınıflandırılması, veri seti olarak düzenlenmesi ve YOLO formatında dışa aktarılması için kullanıcı dostu bir arayüz sunmaktadır. Görsellerdeki enkaz alanları manuel olarak "bounding box" yöntemiyle etiketlenmiş, tüm etiketleme süreci Roboflow üzerinden gerçekleştirilmiştir. Roboflow ortamındaki etiketleme görselleri Şekil 4, Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 4. Etiketleme yapılmamış örnek bir görsel



Şekil 5. Etiketleme yapılmış örnek bir görsel

2.4. YOLOv8 Modeli ve Model Eğitimi

Bu çalışmada, enkaz tespiti amacıyla Ultralytics tarafından geliştirilen YOLOv8 (You Only Look Once, Version 8) nesne tanıma algoritmasının "large" (YOLOv8l) versiyonu kullanılmıştır. YOLOv8, önceki sürümlerine kıyasla daha gelişmiş doğruluk oranları, düşük gecikme süresi ve optimize edilmiş model mimarisi ile dikkat çekmektedir. Özellikle gerçek zamanlı uygulamalara uygunluğu sayesinde afet yönetimi gibi kritik senaryolarda etkili bir biçimde kullanılabilir. Bu çalışmada YOLOv8 Large tercih edilmesinin temel nedeni, modelin geniş parametre kapasitesi ve gelişmiş

mimarisi sayesinde yüksek doğruluk ve detaylı enkaz tespiti için daha uygun olmasıdır. Large yapı, özellikle karmaşık sahne ve yüksek çözünürlüklü görüntülerde daha doğru sınırlayıcı kutular oluşturabilme ve küçük nesne tespiti başarısını artırabilme potansiyeline sahiptir.

Modelin temel parametreleri şu şekildedir:

- **Model tipi:** YOLOv8l (large)
- **Giriş boyutu:** 640×640 piksel
- **Çıktı sınıfı:** Enkaz (tek sınıf)
- **Çıktı formatı:** Sınırlayıcı kutular (bounding boxes)
- **Epoch sayısı:** 100

Model eğitimi, Google Colab platformunda NVIDIA T4 GPU destekli bir ortamda gerçekleştirilmiştir. Eğitim süreci boyunca Ultralytics'in açık kaynaklı YOLOv8 mimarisi kullanılarak yalnızca "enkaz" sınıfına odaklanan tek sınıflı nesne tespiti yapılmıştır. Görseller, 640×640 piksel boyutuna yeniden ölçeklendirilmiş ve eğitim sürecine dahil edilmiştir.

2.5. Temel Performans Metrikleri

F1 Skoru: Modelin kesinlik (precision) ve geri çağırma (recall) değerleri arasındaki dengeyi ölçen bir performans göstergesidir. 0 ile 1 arasında değer alır; 1'e yakın skorlar modelin hem doğru tahmin yapma hem de gerçek pozitifleri yakalama başarısının yüksek olduğunu gösterir.

Kesinlik (Precision, P): Modelin pozitif olarak tahmin ettiği örneklerin ne kadarının gerçekten doğru olduğunu ifade eder. Yüksek kesinlik değeri, modelin yanlış pozitif tahminlerinin az olduğunu gösterir ve yanlış alarm riskini azaltır.

Geri Çağırma (Recall, R): Modelin, veri kümesindeki tüm gerçek pozitif örnekleri ne ölçüde doğru tespit ettiğini gösterir. 1'e yakın geri çağırma değeri, modelin doğru pozitiflerin büyük çoğunluğunu başarıyla yakaladığını gösterir.

2.6. Görselleştirme ve Değerlendirme Metrikleri

PR Eğrisi: Precision ve recall değerlerinin farklı eşik seviyelerinde nasıl değiştiğini görselleştirir. Modelin kesinlik ve geri çağırma arasındaki performans dengesini incelemek için önemli bir araçtır.

Ortalama Hassasiyet (mAP): Precision ve recall değerlerinin çeşitli eşikler ve sınıflar üzerindeki ortalamasını alarak modelin genel başarımını özetleyen bir metriktir. Nesne tespit algoritmalarının karşılaştırılmasında yaygın olarak kullanılır ve modelin hem doğruluk hem de kapsayıcılığını tek bir değerle ifade eder.

Karışıklık Matrisi: Modelin tahmin ettiği sınıflarla gerçek sınıfları karşılaştırarak doğru ve yanlış tahminleri detaylandıran bir tablodur. Modelin hangi sınıflarda başarılı olduğunu, hangi sınıflarda hataya daha yatkın olduğunu ve hata türlerinin dağılımını analiz etmek için kullanılır.

3. BULGULAR

YOLOv8 modeli kullanılarak gerçekleştirilen enkaz tespiti çalışmasının çıktıları üç başlık altında sunulmaktadır: (1) saha uygulaması gözlemi, (2) model performans metrikleri ve (3) görsel çıktıların değerlendirilmesi. Model eğitimi için elde edilen performans metrikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Model performans metrikleri

Model	F1/C	P/C	R/C
V8 Large	0.76/0.590	1.0/0.926	0.86/0.0

Tablo 1'de sunulan YOLOv8 Large modeline ait performans metrikleri incelendiğinde, modelin genel tespit başarısını yansıtan F1 skoru 0.76 olarak elde edilmiştir. Bu değer, modelin doğruluk ve yakalama oranları arasındaki dengeyi görece iyi kurabildiğini göstermektedir. Precision (1.0) değeri, modelin ürettiği tüm pozitif tespitlerin eksiksiz biçimde doğru sınıfa ait olduğunu ve yanlış pozitif üretmediğini göstermesi açısından dikkate değerdir. Bu durum, özellikle yanlış alarm üretiminin kritik olduğu arama-kurtarma ve enkaz tespiti gibi uygulamalarda modelin güvenilirliğini desteklemektedir. Öte yandan recall (0.86) değeri, modelin sahadaki gerçek enkazların büyük bir çoğunluğunu doğru şekilde tespit edebildiğini, ancak hâlâ belirli bir kısmını kaçırma olasılığının bulunduğunu ortaya koymaktadır. Tabloya yansıyan F1/C (0.590), P/C (0.926) ve R/C (0.0) ortalama güven değerleri ise modelin sınıf bazlı tespit performansında dengesizlikler yaşadığını ve özellikle belirli enkaz örüntülerini yakalamakta zorlandığını göstermektedir. Bu bulgular, YOLOv8 Large modelinin yüksek doğruluk ve kesinlik değerlerine sahip olmakla birlikte, sahadaki karmaşık ve çeşitli enkaz örnekleri için recall oranını daha da iyileştirmeye yönelik optimizasyonların gerekli olduğunu işaret etmektedir.

3.1. Simülasyon Ortamında Enkaz Tespiti: Saha Uygulaması

Gerçek dünya koşullarına benzer bir test ortamı oluşturmak amacıyla, etiketlenmiş bir enkaz görüntüsü 2×3 metre boyutlarında yüksek çözünürlüklü olarak çıktı alınmış ve zemin üzerine yerleştirilmiştir. Bu sahte enkaz alanı, modelin drone ile yapılan tespit işlemlerinde nasıl çalıştığını gözlemlemek üzere oluşturulmuştur. Test sürecinde DJI Mavic 2 marka drone kullanılmıştır. Bu cihaz, 1 inç CMOS sensöre sahip 20 MP çözünürlüklü kamerası ve 4K video kayıt kapasitesi ile yüksek kaliteli görüntüler elde etme imkânı sunmaktadır. Üç eksenli gimbal sistemi sayesinde uçuş sırasında stabil ve net görüntüler sağlayarak, modelin sahadaki performansının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

Drone, yaklaşık 5–10 metre irtifadan bu alanı görüntülemiş ve YOLOv8 modeli yardımıyla gerçek zamanlı nesne tespiti gerçekleştirilmiştir. Model, görüntüdeki enkaz bölgesini başarıyla algılayarak sınırlayıcı kutularla işaretlemiş ve saha ortamında çalışabilirliğini göstermiştir. Bu test, modelin eğitim verisi ile gerçek hayata yakın ortamlarda nasıl performans gösterdiğine dair niteliksel bir doğrulama sunmuştur. Şekil 6' da simülasyon ortamında gerçekleştirilen bu testlere ait

görsel örnekler sunulmuştur. Şekil 7'de, DJI Mavic 2 drone'un görseli verilmiştir.



Şekil 6. Enkaz görüntüsü yerleştirilmiş görsel



Şekil 7. DJI Mavic 2 drone görseli

3.2. Model Performans Değerlendirmesi ve Eğitim Sonuçları

YOLOv8 modeli ile gerçekleştirilen eğitim süresi boyunca değişen box_loss, cls_loss ve dfl_loss gibi temel kayıpların yanı sıra doğruluk metrikleri olan precision,

recall, mAP50 ve mAP50-95 değerleri görselleştirilmiştir. İlk sıradaki grafiklerde görüldüğü üzere, eğitim süresince tüm kayıp fonksiyonlarında (box_loss, cls_loss ve dfl_loss) düzenli bir azalma gözlenmiş, bu durum modelin öğrenme sürecini başarıyla tamamladığını göstermektedir.

Alt satırdaki doğrulama (validation) kayıplarında ise zaman zaman keskin dalgalanmalar meydana gelmiştir. Bu durum, veri setindeki sınırlı çeşitlilik ya da modelin belirli örneklerde aşırı uyum göstermesi nedeniyle oluşan overfitting riskine işaret edebilir. Ancak genel eğilim doğrultusunda doğrulama kayıpları da zamanla azalmaktadır.

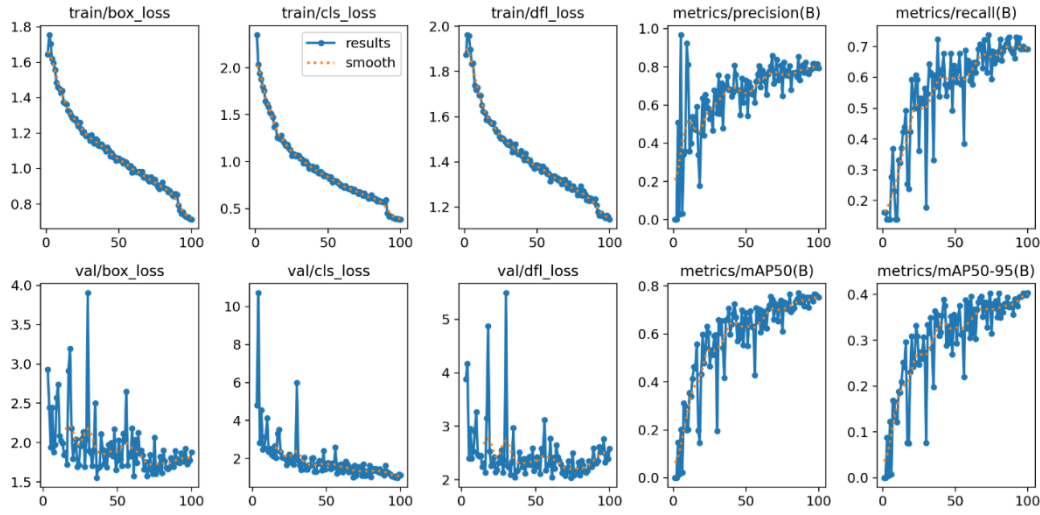
Modelin doğruluk metrikleri incelendiğinde; precision (kesinlik) ve recall (duyarlılık) değerlerinin giderek arttığı ve eğitim boyunca istikrarlı bir şekilde iyileştiği görülmektedir. Bu gelişme, modelin hem doğru pozitif tespit oranının hem de gerçek pozitifleri kapsama oranının arttığını ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, mAP@0.5 ve mAP@0.5:0.95 değerleri de eğitim süresince yükseliş göstermiştir. Özellikle mAP@0.5 değerinin 0.766 seviyelerine ulaşması, modelin yüksek güvenle doğru sınırlayıcı kutular (bounding box) üretebildiğini göstermektedir. Tablo 2'de ortalama hassasiyet değeri sunulmuştur.

Tablo 2. Ortalama Hassasiyet (mAP@0.5) değeri

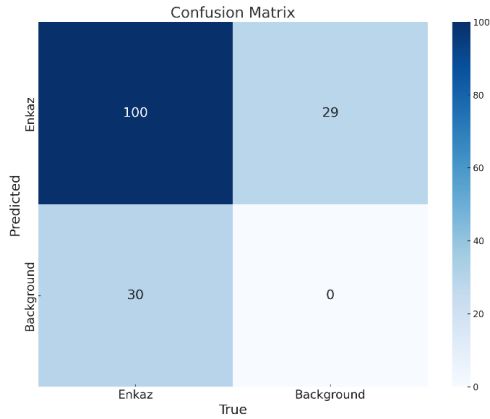
Model	mAP@0.5
V8 Large	0.766

Bu grafikler, modelin yalnızca eğitim verisine değil, aynı zamanda doğrulama verisine karşı da başarılı şekilde genelleme yapabildiğini ve uygulamaya elverişli bir doğruluk seviyesine eriştiğini göstermektedir. Modele ait eğitim grafiği Şekil 8'de verilmiştir.

Modelin sınıflandırma performansına ilişkin karışıklık matrisi incelendiğinde, "Enkaz" sınıfına ait 100 görüntünün doğru şekilde tahmin edildiği ve modelin bu sınıfta yüksek doğruluk sergilediği görülmektedir. Bununla birlikte, 30 adet "Enkaz" görüntüsünün "Background" olarak hatalı sınıflandırılması, modelin bazı enkaz alanlarını tespit edemediğini ve bu alanda hataya açık olduğunu göstermektedir. Ayrıca, 29 adet "Background" görüntüsünün yanlışlıkla "Enkaz" olarak etiketlenmesi, modelin sahte pozitif üretme eğilimine işaret etmektedir. "Background" sınıfına ait hiçbir görüntünün doğru şekilde tahmin edilememesi ise modelin bu sınıfı öğrenmekte zorlandığını, muhtemelen veri setinde bu sınıfın yeterince dengeli ve temsil edici şekilde yer almadığını düşündürmektedir. Bu durum, gelecekteki çalışmalar için sınıf dengesi ve örnek çeşitliliğinin artırılmasının önemine vurgu yapmaktadır. Şekil 9'da yer alan karışıklık matrisi, modelin doğrulama veri kümesi üzerindeki sınıflandırma başarımını göstermektedir. Görüldüğü üzere model, 100 enkaz örneğini doğru şekilde tespit etmiş (True Positive - TP) ve 29 adet arka plan örneğini yanlışlıkla enkaz olarak sınıflandırmıştır (False Positive - FP). Öte yandan 30 enkaz örneği yanlış şekilde arka plan (False Negative - FN) olarak etiketlenmiştir.



Şekil 8. YOLOv8 Large modeli eğitim grafiği



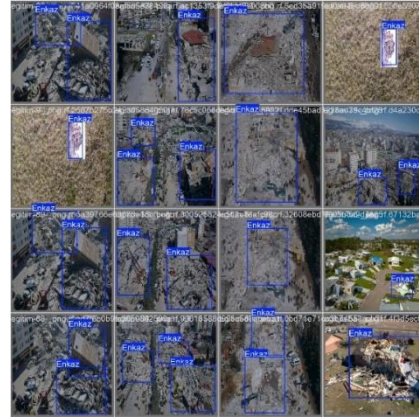
Şekil 9. YOLOv8 ile elde edilen Karışıklık Matrisi

YOLOv8 modelinin farklı sahnelerdeki enkaz görüntülerine verdiği tepkiler incelendiğinde, modelin "Enkaz" sınıfına ait nesneleri tutarlı şekilde mavi sınırlayıcı kutularla işaretlediği görülmektedir. Görseller, yoğun yıkımın yaşandığı şehir merkezlerinden daha az yapılaşmış alanlara kadar geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Bu çeşitlilik karşısında modelin tespit başarısını koruması, öğrenilen desenlerin farklı coğrafi yapılar ve perspektiflerde de geçerli olduğunu göstermektedir. Bu da modelin genelleme kabiliyetinin yüksek olduğunu ve eğitim sürecinde kazandığı bilgiyle sahadaki yeni durumlara başarılı şekilde adapte olabildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, modelin bu görsel çıktıları, uygulamanın gerçek dünya koşullarındaki saha kullanımı açısından niteliksel bir doğrulama niteliği taşımaktadır. Şekil 10'da doğrulama verisine ait çıktılar sunulmuştur.

3.3. Görsel Çıktılar ve Örnek Tespitler

Modelin eğitimi sonrasında hem doğrulama veri kümesinde hem de saha ortamına benzer koşullarda gerçekleştirilen uygulamalarda elde edilen örnek görseller, YOLOv8 mimarisinin enkaz tespiti konusundaki etkinliğini ortaya koymaktadır.

Görsellerde, çeşitli çevresel koşullarda ve farklı perspektiflerden elde edilmiş enkaz görüntüleri, model tarafından başarıyla algılanmış ve "Enkaz" sınıfı altında, ilgili bölgeler sınırlayıcı kutular (bounding box) ile işaretlenmiştir.



Şekil 10. Doğrulama verisine ait görsel

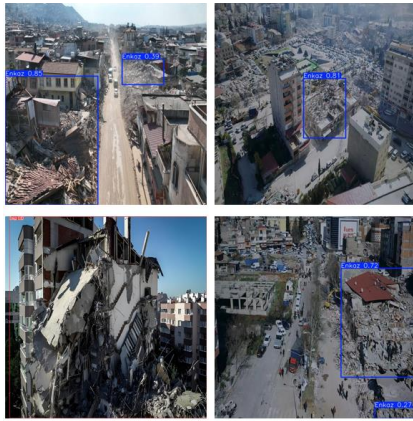
Özellikle, yüksek skor değerleriyle (örneğin 0.81, 0.85, 0.93 gibi) yapılan tespitler, modelin güven düzeyinin tatmin edici seviyede olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda bazı görüntülerde yer alan düşük olasılıklı tahminler, modelin belirsiz bölgelerde de duyarlılığını koruduğunu ve temkinli bir şekilde sınıflandırma yaptığını ortaya koymaktadır.

Çalışmanın önemli katkılarından biri de, enkaz görüntüsünün fiziksel çıktısının (2x3 m ebatlarında) açık alana yerleştirilerek drone ile taranması suretiyle yapılan sahaya benzer simülasyon testleridir. Bu uygulama, modelin yalnızca dijital ortamda değil, fiziksel bir senaryoda da kullanılabilirliğini test etme fırsatı sunmuştur. Sonuçlar, modelin saha koşullarına adapte olabileceğini ve gerçek zamanlı arama-kurtarma operasyonlarına entegre edilebileceğini göstermektedir.

Ayrıca, geliştirilen YOLOv8 tabanlı modelin düşük donanım kapasiteli sistemlerdeki uygulanabilirliğini

değerlendirmek amacıyla, Raspberry Pi 4B cihazı ve bağlı kamera modülü ile testler gerçekleştirilmiştir. Bu testlerde, Raspberry Pi Camera ile alınan görüntüler daha sonra modele aktarılmış ve görüntü üzerinde enkaz tespit işlemi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Modelin, bu sınırlı donanım ortamında da doğru ve kararlı şekilde enkaz bölgelerini tanımlayabildiği gözlemlenmiştir. Bu sonuç, sistemin yalnızca güçlü bilgisayarlarda değil, taşınabilir ve enerji verimli platformlarda da etkili biçimde çalışabileceğini ve özellikle enerji altyapısının sınırlı olduğu afet bölgelerinde pratik bir çözüm sunabileceğini ortaya koymaktadır.

Genel olarak elde edilen görseller, modelin yapısal karmaşıklık, açısal farklılık, ışık koşulları gibi çeşitli değişkenler altında dahi istikrarlı sonuçlar verdiğini ve enkaz tespiti görevinde kullanılabilirliğini kanıtladığını göstermektedir. Eğitim sonuçları Şekil 11 ve Şekil 12’de sunulmuştur.



Şekil 11. YOLOv8 modelinin gerçek afet sahasında enkaz tespiti örneği

Şekil 11’de sunulan örnek görüntüler, YOLOv8 Large modelinin farklı afet senaryolarında enkaz tespiti konusundaki başarımını ortaya koymaktadır. Modelin, karmaşık şehir dokusu ve farklı açılardan çekilmiş drone görüntüleri üzerinde enkaz bölgelerini genel olarak doğru şekilde sınırladığı ve yüksek güven skorları üretebildiği görülmektedir. Örneğin, ilk ve ikinci görsellerde yer alan büyük enkaz yığınları için sırasıyla 0.85 ve 0.81 gibi yüksek skorlar elde edilmiştir; bu durum modelin büyük ve belirgin enkaz kütlelerini doğru şekilde algılama kapasitesini yansıtmaktadır.

Bununla birlikte, bazı görsellerde küçük ya da kısmen örtülü enkaz alanlarının tespiti sırasında skorların görece düşük (0.27) olduğu dikkat çekmektedir. Bu, özellikle karmaşık arka plan ve kentsel kalıntılar arasında enkaz sınırlarının ayırt edilmesindeki zorlukları ve modelin daha ince ayrıntılarda sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Ayrıca, üçüncü görselde olduğu gibi modelin farklı ölçek ve perspektifteki yapılar üzerinde de başarılı bir şekilde nesne tespiti yaptığı, yüksek doğrulukla sınır çizimleri gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir.

Genel olarak bu örnekler, modelin geniş ölçekli ve açık alandaki enkaz alanlarını etkili biçimde tanımlayabildiğini, ancak karmaşık sahnelerde küçük enkaz kümelerinde sınırlı başarı sergileyebileceğini göstermektedir. Bu durum, modelin saha koşullarına özgü ek optimizasyonlarla desteklenmesi gerekliliğine işaret etmektedir. Şekil 12’de verilen görseller, YOLOv8 Large modelinin kontrollü fiziksel test ortamında farklı zemin ve ölçeklerde gerçekleştirdiği enkaz tespiti örneklerini yansıtmaktadır. Görsellerde, sahaya yerleştirilen basılı enkaz görselleri üzerine yapılan drone çekimleri sonucunda modelin ürettiği sınırlayıcı kutular ve güven skorları sunulmuştur. Özellikle ikinci görselde yer alan ve futbol sahasında yerleştirilmiş görsel için modelin 0.79 gibi yüksek bir güven skoru ile doğru sınırlayıcı kutu oluşturduğu görülmektedir. Bu, modelin açık ve kontrastı belirgin alanlarda etkin bir şekilde enkaz tespiti gerçekleştirebildiğini göstermektedir.

Buna karşılık, karmaşık desenlere sahip ya da arka plan dokusu nedeniyle sınırlı kontrasta sahip zeminler üzerinde modelin daha düşük güven skorları ürettiği dikkat çekmektedir. Bu bulgu, modelin kontrollü ortamlarda bile zemin ve arka planın görsel karakteristiklerinden etkilenebileceğini ve bu durumun saha uygulamalarında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Genel olarak sonuçlar, YOLOv8 Large modelinin fiziksel test ortamında enkaz benzeri nesneleri algılayabildiğini, ancak tespit güvenliğinin zemin özelliklerine ve görüntü kontrastına duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, 2023 Hatay-Maraş depreminin ardından elde edilen drone görüntüleri kullanılarak YOLOv8 tabanlı bir derin öğrenme modeli ile enkaz tespiti gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen sistem, yüksek çözünürlüklü veriler üzerinde eğitilmiş ve saha benzeri bir ortamda test edilmiştir. Özellikle, 2×3 metre boyutlarında basılmış bir enkaz görüntüsünün zemin üzerine yerleştirilerek drone ile gerçek zamanlı olarak taranması, sistemin pratik koşullarda nasıl çalıştığını ortaya koyan özgün bir yaklaşım sunmuştur.



Şekil 12. Sahada kurulan test ortamında YOLOv8 modelinin enkaz tespiti

Tespit sürecinde modelin görüntüdeki enkazı başarılı şekilde tanımlaması, YOLOv8'in sahadaki kullanım potansiyelini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Bu bulgu, modelin yalnızca laboratuvar ortamında değil, gerçek uygulama senaryolarında da kullanılabilirliğini göstermektedir. Literatürde yer alan benzer

çalışmalarda (Xiong ve ark. 2020; Fernandez Galarreta ve ark. 2015) daha kompleks hasar sınıflamaları yapılmakta olsa da bu çalışmada yalnızca enkaz nesnesine odaklanılmış ve sınıf sayısı tekil tutulmuştur. Bu sayede hem eğitim süreci sadeleşmiş hem de gerçek zamanlı çalışabilirlik sağlanmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Abdi G, Jabari S (2021). A multi-feature fusion using deep transfer learning for earthquake building damage detection. *Canadian Journal of Remote Sensing*, 47(2): 337–352.
- Fernandez Galarreta J, Kerle N, Gerke M (2015). Uav-based urban structural damage assessment using object-based image analysis and semantic reasoning. *Natural Hazards and Earth System Sciences*, 15(6): 1087–1101.
- Fujita A, Sakurada K, Imaizumi T, Ito R, Hikosaka S, Nakamura R (2017). Damage detection from aerial images via convolutional neural networks. *IEEE IAPR international conference on machine vision applications (MVA)*, 5–8
- Hasanlou, M., Shah-Hosseini, R., Seydi, S. T., Karimzadeh, S., & Matsuoka, M. (2021). Earthquake damage region detection by multitemporal coherence map analysis of radar and multispectral imagery. *Remote Sensing*, 13(6), 1195.
- Hong Z, Zhong H, Pan H, Liu J, Zhou R, Zhang Y, Han Y, Wang J, Yang S, Zhong C (2022). Classification of building damage using a novel convolutional neural network based on post-disaster aerial images. *Sensors*, 22(15): 5920.
- Joshi AR, Tarte I, Suresh S, Koolagudi SG (2017). Damage identification and assessment using image processing on post-disaster satellite imagery. *IEEE Global Humanitarian Technology Conference (GHTC)*
- Kalantar B, Ueda N, Al-Najjar HA, Halin AA (2020). Assessment of convolutional neural network architectures for earthquake-induced building damage detection based on pre-and post-event orthophoto images. *Remote Sensing*, 12(21): 3529.
- Khodaverdi Zahraee N, Rastiveis H (2017). Object-oriented analysis of satellite images using artificial neural networks for post-earthquake buildings change detection. *The International Archives of the Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences*, 42: 139–144.
- Kıratlı R, Eroğlu A (2024). Monitoring Post-Earthquake Search and Rescue Operations through UAVs Vision: Teams, Equipment and Structural Damage Detection. *8th International Artificial Intelligence and Data Processing Symposium (IDAP'24)*, 21–22 Eylül 2024, Malatya, Türkiye. IEEE.
- Rao A, Jung J, Silva V, Molinario G, Yun SH (2023). Earthquake building damage detection based on synthetic-aperture-radar imagery and machine learning. *Natural Hazards and Earth System Sciences*, 23(2): 789–807.
- Ünlü R, Kiriş R (2022). Detection of damaged buildings after an earthquake with convolutional neural networks in conjunction with image segmentation. *The Visual Computer*, 38(2): 685–694.
- Xiong C, Li Q, Lu X (2020). Automated regional seismic damage assessment of buildings using an unmanned aerial vehicle and a convolutional neural network. *Automation in Construction*, 109: 102994.
- Zhang J, Gong L (2013). Sar images before and after earthquake change detection based on object oriented method and damage evaluation. *IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium-IGARSS*.

Böbrek Hastalıklarının Tanısında Derin Öğrenme Modellerinin Performans Analizi

Serkan ÖZDEMİR^{1*}, Burakhan ÇUBUKÇU²

¹ Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği ABD, Bilecik, Türkiye

² Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği, Bilecik, Türkiye

Alındı/Received: 05/02/2025; Kabul/Accepted: 02/06/2025; Yayın/Published: 30/06/2025

*Sorumlu yazar e-posta: serkanhan75@hotmail.com

Öz

Kronik böbrek hastalığı, dünya nüfusunun %10-15'ini etkileyen ve tedavi edilmediğinde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen önemli bir küresel sağlık problemidir. Erken teşhis edilmediğinde böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Bu çalışmada, KBH teşhis ve sınıflandırmasında DL modellerinin etkinliği, CT-KIDNEY veri seti kullanılarak değerlendirilmiştir. InceptionV3, ResNet50, CNN, CNN+LSTM ve VGG16 mimarileri doğruluk, kesinlik, hatırlama ve F1-skör metrikleri ile karşılaştırılmıştır. CNN+LSTM modelinin %91,0 doğruluk ile en yüksek sınıflandırma başarısını gösterdiğini ortaya koymuştur. VGG16 (%90,6), InceptionV3 (%89,6) ve ResNet50 (%88,9) gibi transfer öğrenme tabanlı modeller de %88-%91 aralığında rekabetçi ve yüksek doğruluk oranları elde etmiştir. Buna karşın, standart CNN modeli %27,4 gibi oldukça düşük bir doğruluk oranı sergileyerek, bu spesifik görev için yetersiz kalmıştır. Öğrenme eğrileri transfer öğrenme modellerinin ve CNN+LSTM'in başarılı öğrenme süreçleri sergilediğini, ancak özellikle CNN ve CNN+LSTM'de aşırı öğrenme eğilimleri (CNN-LSTM'de ayrıca test doğruluğunda yüksek varyans) olduğunu göstermiştir. ResNet50 en dengeli öğrenme profilini sunmuştur. Gelecekteki çalışmalarda, daha büyük ve çeşitli veri setleri kullanmayı, IoT tabanlı gerçek zamanlı tanı sistemlerine entegrasyonunu sağlamayı ve farklı tıbbi görüntüleme modalitelerinde uygulanabilirliğini incelemeyi hedefleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, derin öğrenme, CT-KIDNEY, sınıflandırma, evrimsel sinir ağları, öğrenme aktarımı.

Performance Analysis of Deep Learning Models in the Diagnosis of Kidney Diseases

Abstract

Chronic kidney disease is a major global health problem affecting 10-15% of the world's population and can lead to serious health problems if left untreated. If not diagnosed early, it can lead to kidney failure and cardiovascular complications. In this study, the effectiveness of DL models in diagnosing and classifying CKD was evaluated using the CT-KIDNEY dataset. InceptionV3, ResNet50, CNN, CNN+LSTM and VGG16 architectures were compared using accuracy, precision, recall and F1 score metrics. The CNN+LSTM model showed the highest classification success with an accuracy of 91.0%. Transfer learning based models such as VGG16 (90.6%), InceptionV3 (89.6%) and ResNet50 (88.9%) also achieved competitive and high accuracy rates in the range of 88%-91%. In contrast, the standard CNN model was inadequate for this particular task, with a very low accuracy of 27.4%. The learning curves showed that the transfer learning models and CNN+LSTM exhibited successful learning processes, but there were tendencies to overlearn, especially in CNN and CNN+LSTM (CNN-LSTM also showed a high variance in test accuracy). ResNet50 showed the most balanced learning profile. Future work could aim at using larger and more diverse datasets, integrating them into IoT-based real-time diagnostic systems, and investigating their applicability in different medical imaging modalities.

Key Words: Chronic kidney disease, deep learning, CT-KIDNEY, classification, convolutional neural networks, transfer learning.

Atıf / Töcite: Özdemir S, Çubukçu B (2025). Böbrek Hastalıklarının Tanısında Derin Öğrenme Modellerinin Performans Analizi. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Dergisi, 7(1): 19-32.

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreklerin kanı yeterince filtreleyememesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Böbrekler, fazla suyu ve zararlı maddeleri kandan süzerek idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırır. Ancak, KBH durumunda bu işlev bozulur ve atıklar vücutta birikerek bel ağrısı, ishal, burun kanaması, ateş, deri döküntüleri, kusma ve karın ağrısı gibi belirtilere neden olur. Hastalık zamanla ilerleyerek vücudun diğer sistemlerini etkiler ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açar. İleri evrelere ulaştığında ise ölümcül olabilecek ciddi sonuçlara neden olabilir. Dünya genelinde yaklaşık 850 milyon kişinin farklı nedenlerden dolayı böbrek hastalıklarına sahip olduğu tahmin edilmektedir (Lal ve ark. 2024). 2019 Dünya Böbrek Günü raporuna göre, her yıl en az 2,4 milyon kişi böbrek hastalıkları nedeniyle hayatını kaybetmekte ve bu hastalıklar, dünya çapında en hızlı artan ölüm nedenlerinden biri olarak 6. sırada yer almaktadır. KBH, özellikle düşük gelirli ülkelerde teşhis, önleme ve tedavi imkanlarının sınırlı olması nedeniyle giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Goel 2022).

Son yıllarda tıbbi görüntüleme ve biyomedikal veri analizinde derin öğrenme algoritmalarının kullanımı, böbrek hastalıklarının tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirme potansiyeli sunmaktadır. Derin öğrenme, yapay sinir ağları kullanarak karmaşık veri yapılarından anlamlı özellikler çıkarma yeteneğine sahip güçlü bir makine öğrenimi yöntemidir. Özellikle, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrason gibi tıbbi görüntüleme modalitelerinde böbrek yapılarının ve hastalığa özgü anomalilerin analizinde önemli bir rol oynamaktadır. KBH, böbrek fonksiyonunun kademeli olarak azalması ve bu durumun böbrek hasarına veya yetmezliğine yol açabilmesidir. Hastalık ilerledikçe teşhis koymak daha zor hale gelir. Doktor görüşmeleri ve veri kullanılarak KBH'nin çeşitli aşamalarını değerlendirmek, erken teşhis ve müdahaleyi kolaylaştırabilir. Bu amaçla, araştırmacılar öğrenme sürecinden ilham alarak KBH'yi kategorize etmek için bir optimizasyon tekniği önermektedir. Yapay zekâ, dünyadaki pek çok şeyi mümkün kılma potansiyeline sahip olup, bazı doktorlar, hastaların vücutlarını tarayarak hastalıklarını analiz edebilecek teknolojilere heyecanla yaklaşmaktadır (Venkatrao ve Kareemulla 2023).

Bu zorlukların üstesinden gelmek için derin öğrenme (DL) modelleri umut verici bir çözüm olarak ortaya çıkmıştır. Derin öğrenme tekniklerinin KBH tespitinde uygulanması, tıp alanında ve hasta sonuçlarında büyük bir potansiyele sahiptir. Derin öğrenme algoritmaları, tanı hassasiyetini ve hızını artırarak tıp alanında daha hızlı ve doğru teşhisler yapılmasına yardımcı olabilir. Bu tekniklerin kullanımıyla, tıp profesyonelleri teşhis hatalarını azaltabilir, tedavi planlamasını iyileştirebilir ve nihayetinde KBH bağlamında hasta bakımı ve sonuçlarını geliştirebilir. Derin öğrenmenin teşhis süreçlerine entegrasyonu, sağlık uygulamalarını büyük ölçüde iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu teknoloji, tıp uzmanlarına hastaların prognozunu ve genel sağlığını

olumlu yönde etkileyebilecek değerli bir araç sunabilir (Zhang ve ark. 2021).

Ayrıca, çeşitli ve geniş veri setlerinden yararlanarak bu modeller, tıbbi görüntülerde insan gözünden kaçabilecek karmaşık desenleri algılayabilir. Bu yetenek, KBH işaret eden ince anormallikleri, özellikle de tedavinin en etkili olduğu erken aşamalarda tespit etmek için çok önemlidir. KBH tanı ve tedavisi için doğruluğu yüksek sınıflandırılması yenilikçi yaklaşımlar gerektirir. Özellikle konvolüsyonel sinir ağları (CNN) gibi derin öğrenme teknikleri, tıbbi görüntü analizinde devrim yaratmıştır. Bu algoritmalar, tıbbi görüntülerden karmaşık desenleri ve özellikleri çıkarmada üstün bir performans sergileyerek glomerüler anormalliklerin kesin şekilde tanımlanmasını sağlamaktadır (Elhoseny ve ark. 2019).

Bu çalışmanın amacı, KBH, derin öğrenme algoritmaları kullanılarak verimli bir şekilde tahmin ve sınıflandırma yoluyla teşhis edilip edilemeyeceğini analiz etmektir. Bu hedefe ulaşmak için çalışmada beş farklı derin öğrenme algoritması ResNet50, VGG, InceptionV3, CNN ve CNN+LSTM uygulanmıştır. Bu algoritmalar, KBH hastalıklarını sınıflandırmada doğruluk ve hata oranları açısından kapsamlı bir şekilde karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda, çalışmanın literatüre temel katkıları şu şekilde özetlenebilir:

- ResNet50, VGG, InceptionV3, CNN ve CNN+LSTM modellerinin KBH teşhisindeki performansları sistematik olarak analiz edilmiştir.
- InceptionV3 modelinin %0,9840 doğruluk oranıyla veri kümesinde üstün performans sergilediği gösterilmiş ve KBH teşhisinde en uygun model olarak önerilmiştir.
- Çalışma, yalnızca doğruluk metriklerini değil, aynı zamanda kesinlik, geri çağırma ve F1-Skor gibi ek değerlendirme kriterlerini kullanarak kapsamlı bir analiz sunmuştur.

Makalenin geri kalanı şu şekilde yapılandırılmıştır: Bölüm 2, makine öğrenimi (ML) ve derin öğrenme (DL) algoritmalarını kullanan araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen ilgili çalışmaları ve mevcut literatürdeki eksiklikleri incelemektedir. Bölüm 3, çalışmanın materyal ve metodunun detaylı açıklamalarıyla birlikte ele alınmasını sağlamaktadır. Bölüm 4, elde edilen bulguları, bölüm 5'te ayrıntılı bir tartışma ile birlikte çalışmanın sınırlamaları sunulmaktadır. Son olarak bölüm 6, araştırmanın sonuçlarını özetlemektedir.

2. İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Birçok çalışma, derin öğrenme modelleri kullanarak KBH'yi tespit ve analiz etmeye çalışmıştır. Mevcut bazı çalışmaların özeti aşağıdaki şekilde sunulmuştur:

KBH taranması, yüksek gelirli ülkelerde bile zor bir süreçtir. Sabanayagam ve ark. (2020) çalışmalarında, retina görüntülerinden kronik böbrek hastalığını tespit etmek için bir yapay zekâ derin öğrenme algoritması

(DLA) geliştirilmiştir. Singapur ve Çin'deki üç kesitsel çalışmadan elde edilen verilerle, DLA, risk faktörleri (yaş, cinsiyet, etnik köken, diyabet ve hipertansiyon) ve bu ikisinin birleşimi olan hibrit bir model kullanılarak üç farklı model eğitilmiştir. Modeller, alıcı işletim karakteristik eğrisinin altındaki alan (AUC) ile değerlendirilmiştir. DLA hem geliştirme hem de doğrulama aşamalarında başarılı performans göstermiş ve kronik böbrek hastalığı tanısına katkı sağlayabilecek bir araç olarak önerilmiştir. Böbrek hastalığının tespiti için gelişmiş makine öğrenimi algoritmaları geliştirilmiştir.

Kumar ve ark. (2023) fuzzy derin sinir ağları kombinleyen yeni bir derin öğrenme modeli sunmakta olup, böbrek hastalığının tanı ve tahmininde kullanılmaktadır. Sonuçlar, önerilen modelin 0,9923 doğruluk oranı ile mevcut yöntemlerden daha başarılı olduğunu göstermektedir. Önerilen yaklaşım, mevcut bilgi madenciliği sınıflandırmalarına kıyasla sınıflandırma doğruluğu, hassasiyet, F1-Skor ve duyarlılık metriklerinde iyileştirme sağlamaktadır. Diyabet ve yüksek tansiyon, KBH için ana nedenlerdir. KBH'nin erken tespiti, doktorlar için zorlayıcıdır.

Singh ve ark. (2022) araştırmalarında, KBH'nin erken tanısı için yeni bir derin öğrenme modeli önerilmiştir. Model, Recursive Feature Elimination (RFE) ile seçilen önemli özellikler (Hemoglobin, Serum Kreatinin, Hipertansiyon vb.) kullanarak, sınıflandırma amacıyla makine öğrenimi modellerine verilmiştir. Sonuçlar, önerilen derin öğrenme modelinin %100 doğrulukla diğer dört sınıflandırıcıyı (SVM, KNN, Lojistik Regresyon, Naif Bayes) geride bıraktığını göstermektedir. Bu yaklaşım, KBH tespiti için nefrologlar için yararlı bir yaklaşımdır.

Zhang ve ark. (2024) çalışmalarında, böbrek taşı teşhisinde erken tanı için derin öğrenme ve metaheuristik optimizasyon tekniklerini birleştiren bir metodoloji önerilmektedir. InceptionV4 modelinin performansı, Combined Dwarf Mongoose Optimization (CDMO) algoritması ile optimize edilmiştir. Bu metodoloji, CT Böbrek Veri setine uygulanarak mevcut yöntemlerle karşılaştırılmış ve 0,9814 doğruluk, 0,9774 hassasiyet, 0,9633 özgüllük ve 0,9251 F1-skor ulaşılmıştır. Sonuçlar, önerilen yaklaşımın böbrek taşı teşhisinde yüksek doğruluk ve etkinlik sunduğunu göstermektedir.

Kumar ve ark. (2023) koronal CT görüntülerinde böbrek taşlarını otomatik tespit etmek için derin öğrenme ve bilgisayar tabanlı bir teşhis sistemi geliştirmişlerdir. Önerilen yöntem, giriş görüntülerinden soyut ve derin özellikler çıkararak 0,9856 doğruluk elde etmiştir ve CNN, ResNet, AlexNet gibi geleneksel yaklaşımları geçmiştir. 1799 koronal CT taraması kullanılarak yapılan testlerde, model 10 katlı çapraz doğrulama (CV) ile doğrulanmıştır. Otomatik model, BT görüntülerini kullanarak böbrek taşlarını 0,9856 doğrulukla tespit etmiştir.

Tahir ve Abdulrahman (2023) böbrek taşlarını tespit etmek için Discrete First Chebyshev Wavelets Transform (DFCWT) tekniği ve CNN kombinasyonu önermişlerdir. DFCWT, tıbbi görüntülerdeki safsızlıkları ortadan kaldırarak görüntü kalitesini artırmıştır. DFCWTCNN

algoritması, derin öğrenme ve DFCWT kullanarak böbrek taşlarını başarıyla tespit etti ve bu yaklaşımın diğer tıbbi durumlarda da uygulanabileceğini göstermiştir. Algoritma, 0,9884 doğruluk elde etmiştir.

Sundaramoorthy ve Jayachandru (2023) böbrek taşları, kistler ve tümörlerin tanısında derin öğrenme kullanarak otomatik sınıflandırma yapan bir model geliştirmişlerdir. Model, VGG-16 ve AlexNet'ten ilham alarak %79 doğruluk elde etmiştir. CT tarama görüntülerinin doğruluk için önemli olduğu vurgulandı, ancak ultrason ve MR görüntüleri de dikkate alınmıştır. Görüntü işleme ve gürültü kaldırma teknikleri ile doğruluk artırılmıştır. Ancak modelin mevcut yöntemlerle karşılaştırması yapılmadı ve CT tarama görüntülerine bağımlılık, modelin sınırlı ortamlarda uygulanabilirliğini kısıtlayabilir.

Sapra ve ark. (2023) ultrason görüntülerinden böbrek yapılarının çıkarılmasını amaçlayan bir sistem geliştirmişlerdir. Yöntem, görüntü kalitesini artırmak için Gabor filtresi ve histogram eşitleme kullanılmıştır. Hücre segmentasyonu ve bölge temelli segmentasyon karşılaştırılarak en iyi sonuç bölge temelli segmentasyonla elde edilmiştir. Sonrasında CNN-ELM modeliyle böbrek alanı üzerinde eğitim yapıldı ve 0,9850 doğruluk elde edilmiştir. Ancak, çalışma farklı veri setleri üzerinde test edilmemiştir.

Rani ve ark. (2023) CT görüntülerinden böbrek taşlarını tespit etmek için bir yöntem sunmuşlardır. Bu yöntem, ön işleme, segmentasyon, özellik çıkarımı ve sınıflandırma aşamalarını içermektedir. 3×3 medyan filtre ve DWT ile tuz ve karabiber gürültüsü temizlendikten sonra taşlar watershed segmentasyonu ile izole edilmiştir. Özellik çıkarımı GLCM kullanılarak yapıldı ve sınıflandırma PNN ile gerçekleştirilmiştir. Yöntem, 0,868 doğruluk oranı ile başarılı olmuştur. Ancak, çalışma farklı veri setlerinde doğrulanmamıştır. Yüzey güçlendirilmiş Raman spektroskopisi (SERS), hızlı ve non-invaziv bir teknik olarak hastalık teşhisinde umut vaat etmektedir.

Yang ve ark. (2023) tavllanmış AgNPs/PSB SERS alt tabakası geliştirilmiş ve AlexNet, ResNet, TCN, MCNN gibi derin öğrenme algoritmalarıyla birleştirilmiştir. MCNN, 0,9470 ve 0,9200 doğruluk oranlarıyla en iyi sonucu vermiştir. Bu yöntem, bağışıklık ve kronik hastalıkların erken teşhisinde önemli bir potansiyel taşımaktadır. KBH, erken tanı ve kesin tahmin gerektiren önemli bir küresel sağlık sorunudur.

Jeyalakshmi ve ark. (2024) genetik, klinik ve görüntüleme verilerini değerlendiren yenilikçi bir DL sistemi sunmuşlardır. Önerilen model, karmaşık desenleri otomatik olarak çıkararak biyobelirteç tespitinde duyarlılık (0,945), özgüllük (0,922), doğruluk (0,908) ve AUC-ROC (0,94) ile mevcut yöntemleri geride bırakmıştır. Çalışma, CKD'nin erken teşhisi ve bireyselleştirilmiş tedavi için derin öğrenme ile devrim niteliğinde bir adım sunmaktadır.

KBH, dünya nüfusunun %10-15'ini etkileyen ve ciddi sağlık sorunlarına yol açan önemli bir hastalıktır. CKD'nin erken ve doğru tespiti, komplikasyonların azaltılması için kritik öneme sahiptir.

Debal ve Sitote (2022) çalışmalarında CKD evrelerinin ikili ve çoklu sınıflandırması için Random Forest (RF), Destek Vektör Makinesi (SVM) ve Karar Ağacı (DT) kullanılmıştır. Özellik seçimi için özyinelemeli eleme ve çapraz doğrulama uygulanmış, modeller on katlı çapraz doğrulama ile değerlendirilmiştir. RF, SVM ve DT'den daha iyi performans göstermiştir.

Akter ve ark. (2022), çalışmalarında KBH'nin tahmin ve sınıflandırılması için yedi derin öğrenme algoritması (ANN, LSTM, GRU, Bidirectional LSTM, Bidirectional GRU, MLP, Simple RNN) kullanılmıştır. Algoritmalar, pre-proses edilmiş CKD veri setlerinden özellikler çıkarılarak uygulanmıştır. Sonuçlar, ANN, Simple RNN ve MLP algoritmalarının sırasıyla %99, %96 ve %97 doğruluk sağladığını ve modelin geleneksel yöntemlere göre üstün performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışma, KBH tahmini için derin öğrenme algoritmalarının entegrasyonunu ve Internet of Medical Things (IoMT) kullanımını öneriyor.

Alsuhibany ve ark. (2021) IoT ortamında KBH tanısı için derin öğrenmeye dayalı klinik karar destek sistemleri (EDL-CDSS) geliştirilmişlerdir. EDL-CDSS, IoT cihazlarıyla toplanan tıbbi verileri kullanarak CKD'nin evrelerini tespit ve sınıflandırmak için derin inanç ağı (DBN), kernel ekstrem öğrenme makinesi (KELM) ve CNN-GRU modellerini birleştirir. Aykırı değer tespiti için Adaptive Synthetic (ADASYN) ve hiperparametre ayarı için kuazi-opozisyonel kelebek optimizasyon algoritması (QOBOA) kullanılmıştır. Simülasyonlar, EDL-CDSS'nin mevcut yöntemlere göre üstün performans gösterdiğini ortaya koymuştur.

Saif ve ark. (2023) çalışmalarında, KBH'nin 6 veya 12 ay öncesinde tahmin edilmesi için üç model önerilmiştir: CNN, LSTM ve derin ansambl model. Ansambl model, CNN, LSTM ve LSTM-BLSTM modellerini çoğunluk oylama ile birleştirir. İki farklı veri seti üzerinde yapılan deneylerde, derin ansambl modelinin 6 aylık ve 12 aylık tahminlerde sırasıyla 0,993 ve 0,992 doğrulukla en iyi sonuçları verdiği bulunmuştur.

Ma ve ark. (2020) Heterojen Modifiye Yapay Sinir Ağı (HMANN), Kronik Böbrek Yetmezliğinin erken tespiti, segmentasyonu ve teşhisi için IoMT platformunda önermişlerdir. Ayrıca, önerilen HMANN, Destek Vektör Makinesi ve Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) ile Backpropagation (BP) algoritmasıyla sınıflandırılmaktadır. Önerilen algoritma, ultrason görüntüsü üzerinde çalışmakta olup, görüntüdeki böbrek ilgi alanı segmentasyonu gerçekleştirilir. Böbrek segmentasyonunda, önerilen HMANN yöntemi yüksek doğruluk elde etmekte ve konturun belirlenme süresini önemli ölçüde azaltmaktadır. KBH sınıflandırmasında, temel özellikleri belirlemek için İstatistiksel Olarak Eşdeğer İmza (SES) yöntemi kullanılmıştır. SES, birden fazla prediktif özellik alt kümesi tanımlayabilir.

Yogesh ve ark. (2024) LASSO ile birleşik özellik seçimi ve LSTM ile GRU ağlarını içeren topluluk derin öğrenme modeli önermişlerdir. Modelin performansı, doğruluk, keskinlik, geri çağırma ve F1-Skoru ile değerlendirilmiş ve hibrit yöntem, bireysel sınıflandırıcılara göre %2 daha iyi sonuçlar vermiştir. Ayrıca bazı özelliklerin

sınıflandırma üzerinde minimal etkisi olduğu bulunmuştur.

Çalışmalar, KBH ve böbrek taşlarının erken tespiti ve tanısı için yapay zekâ ve DL yöntemlerinin etkili olduğunu göstermektedir. Ancak mevcut literatür incelendiğinde bazı önemli boşluklar dikkat çekmektedir.

Literatürdeki çalışmaların birçoğu, sınırlı veri setleri üzerinde değerlendirilmiş ve farklı veri setleri veya popülasyonlarda genel performans yeterince test edilmemiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamız da CT-KIDNEY veri seti üzerinde odaklanmış olup, çalışmamızın birincil amacı bu spesifik veri seti üzerinde kapsamlı bir model karşılaştırması gerçekleştirerek en uygun derin öğrenme yaklaşımını belirlemektir.

Mevcut literatürde kullanılan modellerin klinik ortamlarda uygulanabilirliği ve gerçek zamanlı tanı süreçlerine entegrasyonu hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu önemli boşluk, çalışmamızın gelecek araştırma yönerimiz olarak belirlenmiş olup, sonuç bölümünde de belirttiğimiz gibi ileride IoT tabanlı gerçek zamanlı tanı sistemleri ile entegrasyon araştırmaları planlanmaktadır.

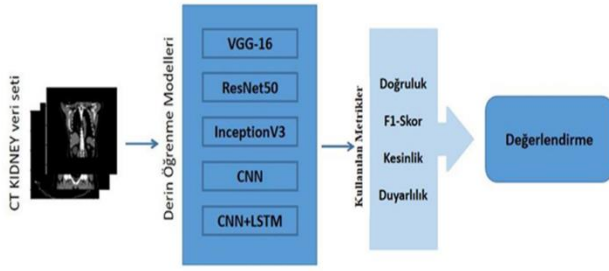
Bazı modeller yüksek doğruluk oranları sunsa da çoğu çalışma diğer yöntemlerle doğrudan karşılaştırma yapmamış veya kullanılan özellik seçimi tekniklerinin biyolojik anlamlılığını detaylandırmamıştır. Çalışmamız bu noktada literatüre katkı sağlamakta olup, beş farklı derin öğrenme modelini (InceptionV3, ResNet50, CNN, CNN+LSTM ve VGG16) aynı veri seti üzerinde sistematik olarak karşılaştırmıştır.

Özellikle, KBH'nin farklı evrelerinin ayrımı ve taş teşhisinde coğrafi, genetik ve klinik değişkenlerin etkisinin daha derinlemesine araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, yöntemlerin IoT tabanlı sağlık izleme platformlarına entegrasyonu gibi yenilikçi yaklaşımlarda teknik zorluklar ve maliyet unsurları da ele alınmamıştır.

Gelecekteki araştırmalarda, bu çalışmada elde ettiğimiz bulguları temel alarak, daha geniş ve çeşitlendirilmiş veri setlerinde kapsamlı testlerin yapılması, model genelleştirilebilirliğinin artırılması, biyolojik olarak anlamlı özellik seçiminin teşvik edilmesi ve gerçek zamanlı tanı sistemlerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu adımlar, KBH ve böbrek taşı teşhisi alanında ilerleme sağlamak için kritik gerekliliklerdir ve araştırma programımızın gelecek fazlarında ele alınacaktır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, KBH analizi CT KIDNEY veri seti üzerinde çeşitli derin öğrenme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan veri seti, açık kaynaklı bir veri seti olan böbrek taşı, tümör, normal ve kist bulgularına ait bir veri setidir. Bu veri seti üzerinde Inception-V3, ResNet50, CNN, CNN + LSTM ve VGG16 modelleri kullanılmıştır. Testler, NVIDIA GeForce GTX 860M, Intel(R) HD Graphics 4600 ve 64GB Sistem RAM 'ine sahip, Google Colab ortamında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın genel akışı Şekil 1'de sunulmaktadır. Bu bölümün devamında veri seti ve kullanılan yöntemler ile ilgili detaylar verilmektedir.



Şekil 1. Çalışmanın genel akış şeması

3.1. CT KIDNEY Veri Seti

Veri seti, Bangladeş'in Dakka şehrindeki bir hastanenin PACS (Resim Arşivleme ve İletişim Sistemi) ve çalışma istasyonlarından toplanmıştır. Bu veri setinde yer alan hastalar, böbrek tümörü, kist, normal bulgular veya taş tanısı almış bireylerdir. Araştırmaya katılan tüm kişiler, veri toplama öncesinde bilgilendirilmiş onam alarak gönüllü olmuşlardır. Veri toplama ve deneyler, Dakka Central International Medical College and Hospital (DCIMCH) yetkilileri tarafından onaylanmış ve geçerli düzenlemelere uygun şekilde yapılmıştır.

Veri toplama sürecinde hem kontrastlı hem de kontrastsız çalışmalarla yapılan koronal ve aksiyal kesitler seçilmiştir. Dicom çalışmaları dikkatlice incelenip, her bir teşhis için ilgili bölgeyi içeren bir Dicom görüntü grubu oluşturulmuştur. Ardından, hastaların kişisel bilgileri ve meta verileri görüntülerden çıkarılmış ve Dicom görüntüleri kayıpsız JPEG/JPG formatına dönüştürülmüştür. Veri etiketleme, Philips IntelliSpace Portal 9,0 aracılığıyla yapılmış ve dönüştürme işlemi için Sante Dicom Editor aracı kullanılmıştır.

Etiketleme işlemi sonrasında, görüntüler doktorlar ve tıbbi teknologlar tarafından yeniden kontrol edilmiştir. Oluşturulan veri seti, toplamda 12,446 benzersiz veri içermekte olup, bu veriler arasında 3,709 kist, 5,077 normal, 1,377 taş ve 2,283 tümör bulgusu yer almaktadır. Bu veri seti, Kaggle platformuna yüklenmiş ve diğer araştırmacıların kullanabilmesi amacıyla kamuya açık hale getirilmiştir. Veri setinden alınan örnekler, radyologların tanı koyarken kullandığı bulgu alanlarını kırmızı işaretlerle göstermektedir (Islam ve ark. 2022). Bu sayıdaki resmi işlemekte bilgisayarlar zorlandığı için her bir veriden 288 tane alınarak bu çalışma yürütüldü. Bu şekilde az veriseti ile bu modellerin çalışma performanslarının karşılaştırma imkanı elde edildi.

3.2. Veri Hazırlama ve Ön İşleme

Görsel verilerin yeniden boyutlandırılması, orijinal görüntülerin belirli bir boyuta yeniden örneklenmesi süreci olup, işleme ve analiz verimliliğini artırmak için kritik bir ön işleme adıdır. Bu çalışmada, tüm karın ve ürogram CT taraması görüntüleri, 224×224 piksel boyutuna yeniden boyutlandırılmıştır.

3.3. Derin Öğrenme Modelleri

Bu çalışmada, çeşitli derin öğrenme modelleri kullanılmıştır. Kullanılan modeller arasında VGG16, ResNet50, Inceptionv3, CNN ve CNN+LSTM yer almaktadır. Bu bölümün alt başlıklarında kullanılan modellerin özelliklerine yer verilmiştir.

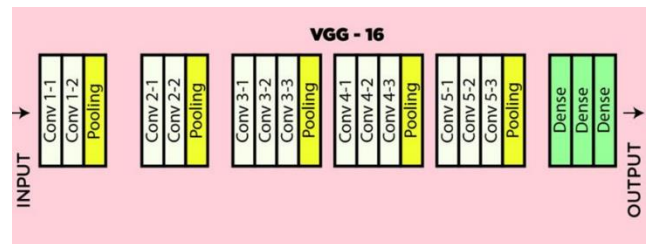
Tablo 1. Modellerin parametreleri

Hiper-parametre	VGG16	InceptionV3	CNN	CNN+LSTM	ResNet50
Dropout oranı	0.5	0.5	0.5, 0.3 (son katman)	0.3, 0.4 (son katman)	0.5
Batch boyutu	32	32	32	32	32
Epoch sayısı	10	10	30 (erken durdurma ile)	50 (erken durdurma ile)	10
Öğrenme oranı	Adam varsayılan	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-03	1,00E-04
Optimizasyon algoritması	Adam	Adam	Adam	Adam	Adam
Aktivasyon fonksiyonu (gizli katmanlar)	ReLU	ReLU	ReLU	ReLU, tanh (LSTM)	ReLU
Filtre sayıları (evrişimli katmanlar)	-	-	32,64,128	32,64,128	-
Çekirdek boyutu	-	-	3x3	3x3	-
LSTM birimleri	-	-	-	64	-
Tam bağlantılı katman boyutu	512	512	128	256	512

Her bir modelin eğitimi sırasında kullanılan hiper-parametreler Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunulmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar neticesinde bu parametre kombinasyonlarının, daha etkili performans sonuçları sağladığı gözlemlenmiştir.

3.3.1. VGG-16

Bu ağ mimarisi, AlexNet prensiplerine benzer şekilde üretilmiş olup, giriş olarak 224×224×3 boyutunda RGB formatındaki görüntüleri alır. Konvolüsyon katmanında 3×3 boyutunda filtreler kullanılır. 2014 yılında tanıtılan VGG-16 mimarisi, toplamda 16 katmandan oluşur; bunlardan 13'ü konvolüsyonel ve 3'ü tam bağlantılıdır. Mimarinin son katmanında softmax sınıflandırıcısı kullanılır. VGG-16 mimarisinden farklı olarak, VGG-19 mimarisine 3 ek konvolüsyon katmanı eklenmiş ve toplamda 19 katmanlı olarak tasarlanmıştır, bunlardan 16'sı konvolüsyon katmanlarıdır (Simonyan ve Zisserman 2014). Şekil 2, VGG16 mimarisinin katmanlarını sunmaktadır (Ul Hassan 2018).



Şekil 2. VGG16 mimarisi

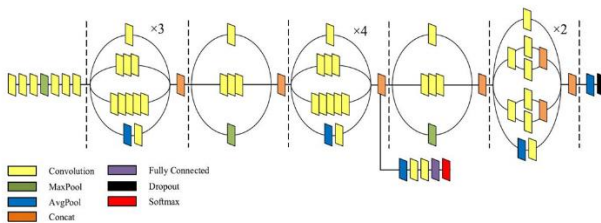
Bu çalışmada, transfer öğrenme yöntemleri kullanılarak VGG16 modeli, böbrek hastalığı sınıflandırması için özelleştirilmiştir. İlk olarak, ImageNet üzerinde eğitilmiş ağırlıkları içeren önceden eğitilmiş bir VGG16 modeli temel olarak kullanılmıştır. Özellik haritalarını sıkılaştırmak ve daha fazla bilgi yoğunluğu elde etmek için pooling='max' ayarı tercih edilmiştir. Girdi boyutu, modelle uyumluluk sağlamak için 224×224 piksel olarak belirlenmiştir. Önceden eğitilmiş model, bir Sequential modelin içine entegre edilmiştir. Daha sonra, modelin üzerine çeşitli katmanlar eklenmiştir.

Bu katmanlar, özelliklerin düzeltilmesi için bir Flatten katmanı, sınıflandırma yeteneğini artırmak için 512 nöronlu ve ReLU aktivasyon fonksiyonuna sahip bir Dense katmanı, eğitim sırasında ağırlıkların stabilize edilmesi amacıyla bir Batch Normalization katmanı ve aşırı öğrenmeyi önlemek için bir Dropout katmanından oluşmaktadır. Çıkış katmanı ise, 4 sınıf için olasılık tahminleri sağlayan softmax aktivasyon fonksiyonuna sahip bir Dense katman olarak tasarlanmıştır. Modelin derlenmesinde, optimizasyon algoritması olarak Adam, kayıp fonksiyonu olarak ise sparse_categorical_crossentropy kullanılmıştır. Modelin eğitim süreci, eğitim ve doğrulama veri setlerinde 10 epoch boyunca gerçekleştirilmiştir. Eğitim sırasında doğruluk ve kayıp değerleri kaydedilmiş ve modelin performansı detaylı bir şekilde incelenmiştir. Eğitim sonunda, model mimarisi özetlenmiş ve doğrulama veri setindeki performansı analiz edilmiştir.

3.3.2. Inception-V3

Inception-V3 çok katmanlı model olarak, üç tür Inception modülüne sahip olup, Inception A, Inception B ve Inception C olarak bilinir. Bu modüller, veri özelliklerini ayırt etme konusunda üstün başarı göstermekte olup, bitki sınıflandırma çalışmalarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Xia ark. 2017). Google tarafından geliştirilen TensorFlow kütüphanesi, transfer öğrenme yöntemlerinin kullanılmasında yüksek esneklik sağlamakta olup, Kumar ve ark. (2023) tarafından da belirtilmiştir ve bu durum, derin öğrenmeye dayalı görüntü tanıma ve sınıflandırma görevlerinde araştırma alanlarını açmaktadır (Ali ark. 2021).

Şekil 3'te gösterilen Inception-V3 modeli, konvolüsyonel, maksimum havuzlama, birleştirme, dropout, tam bağlantılı ve ortalama havuzlama katmanlarından oluşan çok yönlü bir mimariye sahiptir (Lee ark. 2017). Bu mimari, özellik çıkarımının etkinliğini artırmakta ve görüntü özelliklerinin yorumlanmasına yardımcı olmaktadır. Şekil 3, inception-V3 mimarisini sunmaktadır.



Şekil 3. Inception-V3 mimarisi

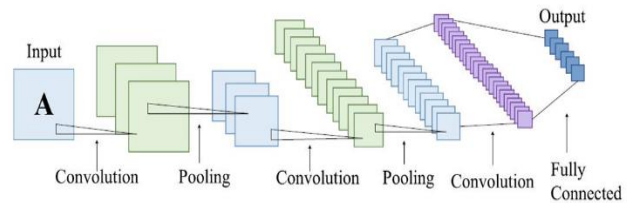
Bu çalışmada, CT böbrek hastalığı sınıflandırması için önceden eğitilmiş InceptionV3 modeli kullanılmış ve transfer öğrenme yöntemleri uygulanmıştır. Model, ImageNet üzerinde eğitilmiş ağırlıkları içerecek şekilde yapılandırılmış ve temel özellik çıkarımını korumak amacıyla tüm katmanları dondurulmuştur. Daha sonra, modelin üzerine ek katmanlar eklenerek özelleştirilmiştir.

Bu katmanlar arasında, özellik haritalarını düzeltmek için bir Flatten katmanı, 512 nöronlu ve ReLU aktivasyon fonksiyonuna sahip tam bağlı bir katman, Batch Normalizasyon ve Dropout katmanları ile softmax aktivasyonlu çıkış katmanı bulunmaktadır. Eğitim sürecinde, Adam optimizasyon algoritması kullanılmış ve kayıp fonksiyonu olarak sparse_categorical_crossentropy tercih edilmiştir. Modelin performansı, eğitim ve doğrulama setlerindeki kayıp ve doğruluk değerleri görselleştirilerek analiz edilmiştir. Doğrulama veri kümesi üzerindeki sınıflandırma başarısını değerlendirmek amacıyla bir karışıklık matrisi oluşturulmuş ve bu matriste modelin her bir sınıf için doğru ve yanlış tahminleri incelenmiştir.

3.3.3. Konvolüsyonel Sinir Ağları

Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN), derin öğrenme alanında en yaygın ve etkili ağ mimarilerinden biridir. Özellikle görüntü işleme ve sınıflandırma görevlerinde yüksek performans sergileyen CNN, görsel verileri analiz etmek için özel olarak tasarlanmış katmanlardan oluşur. CNN, görüntüdeki yerel özellikleri tanıyabilen konvolüsyonel katmanlar, bu özellikleri daha genel ve soyut temsillere dönüştüren havuzlama katmanları ve sınıflandırma işlemini gerçekleştiren tam bağlantılı katmanlar kullanır.

Bu yapı, görüntülerin doğrudan işlenmesini sağlar, böylece karmaşık ön işleme gereksinimlerini ortadan kaldırır. Ayrıca, ağırlık paylaşımı ve yerel alıcı alan gibi özellikler sayesinde, ağırlık eğitim parametrelerini önemli ölçüde azaltır ve genel performansını artırır. CNN, tıbbi görüntüleme, yüz tanıma, nesne tespiti gibi birçok alanda başarıyla kullanılmaktadır (Wu 2017). Şekil 4 CNN mimarisini sunmaktadır.



Şekil 4. CNN mimarisi

Bu çalışmanın metodolojisi, CT böbrek hastalığı görüntülerinin sınıflandırılması için CNN kullanılarak yapılandırılmış bir yaklaşım içermektedir. Bu CNN modeli, ardışık konvolüsyon ve havuzlama katmanlarıyla derin özellikler çıkartacak şekilde tasarlanmıştır.

Model, ilk olarak 32 filtreli bir 'Conv2D' katmanı ve 'ReLU' aktivasyon fonksiyonu ile başlar. Aşırı öğrenmeyi önlemek için her konvolüsyon katmanından sonra 'Dropout' uygulanır ve özellik haritasını küçültmek için 'MaxPooling2D' katmanı eklenir. Bu yapı, sırasıyla 64 ve

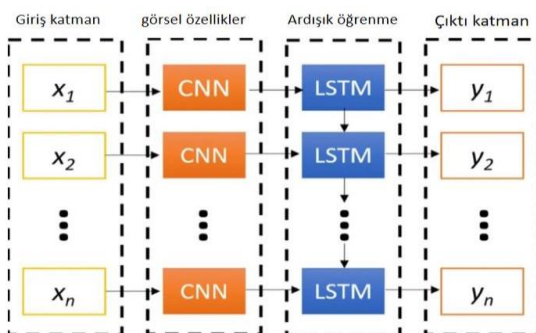
128 filtrelili ek konvolüsyon katmanlarıyla tekrarlanır. Tam bağlantılı katmanlar, özellikleri düzleştiren bir 'Flatten' katmanı, ardından 128 nöronlu bir yoğun katman, 'BatchNormalization' ve bir çıkış katmanı içerir. Çıkış katmanı, 4 sınıfı temsil eden 'softmax' aktivasyon fonksiyonuyla sonlandırılır.

Model, Adam optimizasyon algoritması ve 'sparse_categorical_crossentropy' kayıp fonksiyonu kullanılarak derlenmiştir. Eğitim sırasında doğrulama doğruluğunda iyileşme olmadığında erken durdurma sağlamak için 'EarlyStopping', en iyi model ağırlıklarını kaydetmek için ise 'ModelCheckpoint' kullanılmıştır. Eğitim sonuçları görselleştirilmiş ve hem doğruluk hem de kayıp değerleri epoch bazında çizdirilmiştir. Doğrulama veri seti üzerinde modelin performansını ölçmek için tahmin edilen etiketlerle gerçek etiketler arasında bir karışıklık matrisi hesaplanmış ve bu matris, sonraki analizlerde kullanılmak üzere bir dosyaya kaydedilmiştir.

3.3.4. CNN+LSTM

Bu çalışmada, CNN ve LSTM birleşimiyle bir model tasarlanmıştır. Modelin ilk kısmı, üç konvolüsyonel katmandan oluşan bir CNN yapısı kullanır. İlk katmanda, 32 filtreli bir 3×3 boyutunda konvolüsyon işlemi yapılır ve ardından Dropout katmanı ile aşırı uyum önlenir. Bu katman, MaxPooling katmanı ile devam eder. İkinci ve üçüncü konvolüsyon katmanlarında sırasıyla 64 ve 128 filtreler kullanılır ve her iki katman için de Dropout ve MaxPooling işlemleri uygulanır. Sonrasında, son konvolüsyon katmanındaki çıktılar, bir LSTM katmanına beslenmek üzere yeniden şekillendirilir. Bu LSTM katmanı, sıralı verilere dair özellikleri öğrenir ve modelin sıralı ilişkileri anlamasına yardımcı olur. LSTM katmanının ardından, bir gizli katman (Dense katmanı) eklenir, burada 256 nöron bulunur ve bu katmanda BatchNormalization ile öğrenme süreci hızlandırılır. Aşırı uyumun engellenmesi için bir Dropout katmanı da eklenmiştir.

Modelin son katmanında, 4 sınıfı sınıflandırmak için softmax aktivasyon fonksiyonu ile bir çıkış katmanı eklenmiştir. Model, Adam optimizer'ı ve $1e-3$ öğrenme oranı ile derlenmiştir. Kayıp fonksiyonu olarak sparse categorical crossentropy kullanılmıştır ve doğruluk metriği izlenmiştir. Bu yapı, derin öğrenme yöntemlerinin güçlü birleşimiyle, görsel verilerdeki sıralı ve uzamsal ilişkileri etkili bir şekilde öğrenmek için tasarlanmıştır (Khorram ve ark. 2021). Şekil 5, CNN+LSTM mimarisini sunmaktadır.



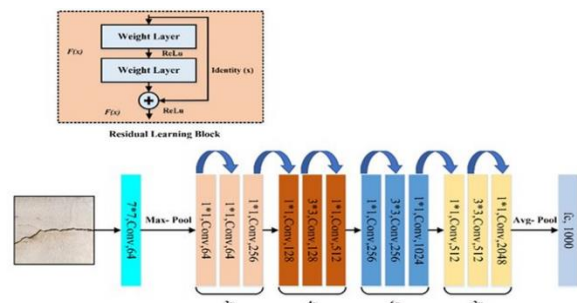
Şekil 5.CNN+LSTM mimarisi

Bu çalışmada, zaman-mekansal özellikleri aynı anda öğrenebilen bir CNN+LSTM modeli, böbrek hastalığı sınıflandırması için tasarlanmıştır. Model, uzamsal özelliklerin çıkarılması için bir CNN ve zaman içindeki ilişkileri öğrenmek için LSTM katmanlarını birleştirmiştir. İlk olarak, CNN kısmında üç konvolüsyon katmanı kullanılmıştır. Bu katmanlar, 32, 64 ve 128 filtreye sahiptir ve her biri 3×3 boyutunda çekirdekler kullanarak özellik çıkarımı gerçekleştirmiştir. Her konvolüsyon katmanının ardından aşırı öğrenmeyi önlemek için Dropout ve veri boyutlarını küçültmek için MaxPooling katmanları eklenmiştir. Son konvolüsyon katmanının çıkışı, LSTM için sıralı bir giriş haline getirilebilmesi amacıyla yeniden şekillendirilmiştir.

LSTM katmanı, mekansal ilişkileri dikkate alarak zaman içindeki özellikleri öğrenmek için kullanılmıştır. Bu katman, 64 LSTM birimiyle yapılandırılmıştır. Tam bağlı katmanlar arasında, ReLU aktivasyon fonksiyonuna sahip 256 nöronlu bir gizli katman, modelin genelleştirme kapasitesini artırmak için Batch Normalization ve aşırı öğrenmeyi önlemek için Dropout katmanları yer almıştır. Çıkış katmanı, 4 sınıfa ilişkin olasılık tahminleri yapmak için softmax aktivasyon fonksiyonuna sahiptir. Model, Adam optimizasyon algoritması ve `learning_rate=1e-3` ile derlenmiştir, kayıp fonksiyonu olarak `sparse_categorical_crossentropy` kullanılmıştır. Eğitim süreci, 50 epoch boyunca gerçekleştirilmiş ve erken durdurma kriterleri ile doğrulama doğruluğunu iyileştiren en iyi modeli kaydetmek için geri çağırma fonksiyonları eklenmiştir. Eğitim sonrası, modelin doğrulama veri kümesi üzerindeki performansı bir karışıklık matrisi (confusion matrix) kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.3.5. ResNet50

He ve ark. (2016), 2015 yılında ImageNet Büyük Ölçekli Görsel Tanıma Yarışması'nda (ILSVRC 2015) birincilik elde eden rezidüel sinir ağı (ResNet50) modelini önermiştir. ResNet50, katmanlar arasında rezidüel bağlantılar sunarak kayıpları azaltır, bilgi kazanımını korur ve eğitim sürecindeki performansı artırır. Bir katmandaki rezidüel bağlantı, o katmanın çıktısının, girişinin konvolüsyon işlemine tabi tutulmuş hali ile girişin toplamı olduğu anlamına gelir. ResNet50 modelinin mimarisine ait bir blok diyagramı Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 6. ResNet-50 mimarisi

Bu çalışmada, ResNet50 transfer öğrenme modeli özelleştirilerek kullanılmıştır. Model, ImageNet veri kümesi üzerinde önceden eğitilmiş ağırlıklarla başlatılmıştır ve sınıflandırma katmanı çıkarılmıştır.

Önceden eğitilmiş ResNet50 modeli, giriş boyutu (224×224×3) ve maksimum havuzlama işlemiyle adapte edilmiştir. Modelin transfer öğrenme aşamasında, önceden eğitilmiş ağırlıkların değiştirilmemesi için ağırlıklar dondurulmuştur. ResNet50 modelinin ardından sırasıyla yassılaştırma (flatten), tam bağlantılı (dense) ve sınıflandırma katmanları eklenmiştir. Gizli katman olarak, 512 nörona sahip ReLU aktivasyon fonksiyonu kullanılan

bir katman eklenmiş, ardından Batch Normalization ile öğrenme süreci optimize edilmiştir. Aşırı uyumu önlemek için Dropout (0,5) uygulanmıştır. Son katman olarak, softmax aktivasyon fonksiyonuna sahip bir çıkış katmanı eklenmiş ve 4 sınıflı sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu yapı, önceden öğrenilmiş özellikleri yeniden kullanarak sınıflandırma görevinde performansı artırmayı amaçlamaktadır.

Tablo 2. Kullanılan modellerin özeti

Model	Parametreler	Katman	Özellikler
Inceptionv3	22,855,972	53	İç içe çevrilişimler, paralel evrişimler ve boyut azaltma
ResNet50	24,640,900	55	Kalıntı bağlantılarıyla derin ağlarda gradyan kaybını önleme
CNN+LSTM	-	-	CNN görsel özellikleri, LSTM ise zamansal dinamikleri işler
CNN	-	-	Evrişim katmanlarıyla uzamsal ilişkileri öğrenme
VGG16	27,602,772	23	Küçük filtreler ve maksimum havuzlama

Tablo 2 kullanılan modellerin özetini sunmuştur. CNN+LSTM modelde toplamda 15 katman bulunmaktadır. Model, sırasıyla 32 filtre ile evrişim işlemi (Conv2D), 32 kanalda dropout uygulanması (Dropout), boyut küçültme işlemi (MaxPooling2D), 64 filtre ile evrişim işlemi (Conv2D), 64 kanalda dropout uygulanması (Dropout), boyut küçültme işlemi (MaxPooling2D), 128 filtre ile evrişim işlemi (Conv2D), 128 kanalda dropout uygulanması (Dropout), boyut küçültme işlemi (MaxPooling2D), çıktı tek boyutlu hale getirilmesi (Flatten), 128 nöronlu tam bağlantılı katman (Dense), 128 kanalda dropout uygulanması (Dropout) ve son olarak 4 sınıfa çıkış veren son katman (Dense) içermektedir. CNN modelinde toplam 13 katman bulunmaktadır. Model, sırasıyla 32 filtre ile evrişim işlemi (Conv2D), 32 kanalda dropout uygulanması

(Dropout), boyut küçültme işlemi (MaxPooling2D), 64 filtre ile evrişim işlemi (Conv2D), 64 kanalda dropout uygulanması (Dropout), boyut küçültme işlemi (MaxPooling2D), 128 filtre ile evrişim işlemi (Conv2D), 128 kanalda dropout uygulanması (Dropout), boyut küçültme işlemi (MaxPooling2D), çıktı tek boyutlu hale

getirilmesi (Flatten), 128 nöronlu tam bağlantılı katman (Dense), 128 kanalda dropout uygulanması (Dropout) ve son olarak 4 sınıfa çıkış veren katman (Dense) içermektedir.

3.4. Metrikler

Kullanılan derin öğrenme yöntemlerini karşılaştırmak için literatürde yaygın olarak kullanılan doğruluk, kesinlik, geri çağırma ve F1-Skor metrikleri kullanılmaktadır (Senthil ve Vidyaathulasiraman 2019; Aydın ve Şamlı 2020; Doğru ve Altuntaş 2023). Bu değerlerin bir karışıklık matrisindeki görünümüne bir örnek Şekil 7'de gösterilmektedir (Sulistyowati ark. 2023).

Gerçek Değerler	Tahmin Değerler	
	Doğru Pozitif (TP)	Yanlış Negatif (FN)
	Yanlış Pozitif (FP)	Doğru Negatif (TN)

Şekil 7. Karmaşıklık matrisi

Doğruluk, Kesinlik, Duyarlılık ve F1-Skor 1-4 denklemlerinde gösterildiği gibi hesaplanır.

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (1)$$

4. BULGULAR

Bu bölümde, çalışmada kullanılan veri setine dayalı olarak derin öğrenme yöntemlerinin VGG16, ResNet50, Inceptionv3, CNN ve CNN+LSTM karşılaştırması sunulmaktadır.

Her model 10 epoch için eğitilmiştir. Ancak CNN ve CNN+LSTM modelleri için erken durdurma (early stopping) mekanizması kullanılmış ve belirli bir epoch'tan sonra eğitim durdurulmuştur. Bu modellerde, sırasıyla 30 ve 50 epoch belirtilmiş olsa da erken durdurma nedeniyle daha erken sonlanmışlardır. Erken durdurma, modelin

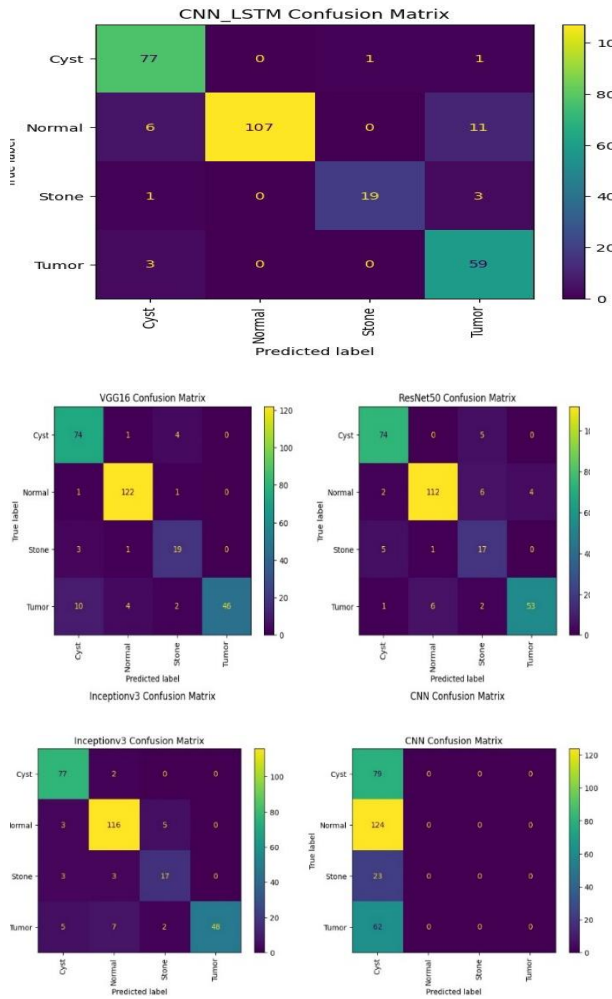
$$\text{Kesinlik} = \frac{TP}{TP + FP} \quad (2)$$

$$\text{Duyarlılık} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (3)$$

$$F1 - \text{Skor} = 2 \times \frac{\text{Precision} \times \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}} \quad (4)$$

eğitim verilerine aşırı uyum sağlamasını önlemek için eğitimi erken durdurur, bu sayede daha iyi genelleme yeteneği sağlar. Veri seti, %80 eğitim ve %20 doğrulama (validation) olarak ayrılmıştır. Yani, verinin %80'i modeli eğitmek için, %20'si ise modelin performansını değerlendirmek için kullanılmıştır. Tüm modellerde batch boyutu 32 olarak ayarlanmıştır. Şekil 8, farklı derin öğrenme modellerinin (VGG, ResNet50, InceptionV3, CNN ve CNN_LSTM) dört sınıflı bir sınıflandırma problemindeki performansını göstermektedir. Bu

matrisler, her bir modelin performansını dört ayrı sınıf için göstermektedir: Cyst (Kist), Normal, Stone (Taş) ve Tumor (Tümör). Bu matrisler, modellerin her bir sınıfı diğer sınıflardan ayırt etme kapasitesini açıkça göstermektedir.



Şekil 8. Modellerin karmaşıklık matrisleri

Çalışmada kullanılan derin öğrenme modellerinin CT-KIDNEY veri seti üzerindeki sınıflandırma performansları, Şekil 8'de sunulan ayrıntılı karmaşıklık matrisleri ve Tablo 2'de özetlenen nicel metrikler aracılığıyla kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Karmaşıklık matrisleri (Şekil 8), her bir modelin Kist, Normal, Taş ve Tümör sınıfları arasındaki doğru ve yanlış sınıflandırma sayılarını görselleştirerek, modellerin hangi sınıfları ayırt etmekte zorlandığını veya hangi sınıfları birbirine karıştırdığını ayrıntılı olarak ortaya koymaktadır. Tablo 2 ise bu performansları özetleyen Doğruluk, F1-Skor, Kesinlik ve Duyarlılık metriklerinin makro ortalama değerlerini sunmaktadır.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde (Tablo 2), test edilen modeller arasında en yüksek performansı CNN+LSTM hibrit modelinin sergilediği açıkça görülmektedir. Bu model, %91,0 gibi dikkat çekici bir genel doğruluk oranına ulaşmıştır. Daha da önemlisi,

%90,1'lik F1-Skor değeri, modelin Kesinlik (%90,8) ve Duyarlılık (%90,4) metrikleri arasında güçlü bir denge kurduğunu göstermektedir. Bu yüksek değerler, CNN+LSTM modelinin hem ilgili böbrek durumunu doğru bir şekilde tespit etme (yüksek duyarlılık) hem de sağlıklı veya farklı bir duruma sahip böbreği yanlışlıkla hasta olarak etiketlememe (yüksek kesinlik) konusunda diğer modellere kıyasla üstün bir yetenek sergilediğini işaret etmektedir.

VGG16 modeli, %90,6'lık doğruluk oranı ile CNN+LSTM modeline oldukça yakın bir genel performans göstermiştir. Bu, VGG16'nın da KBH sınıflandırması için oldukça etkili bir mimari olduğunu teyit etmektedir. Ancak, VGG16'nın F1-Skor (%86,7), Kesinlik (%87,4) ve Duyarlılık (%87,5) değerleri, CNN+LSTM modelinin metriklerine göre bir miktar daha düşüktür. Bu durum, VGG16'nın genel doğruluğu yüksek olsa da, yanlış pozitif ve yanlış negatif tahminler arasındaki denge veya belirli sınıflardaki performansı açısından CNN+LSTM kadar optimize olmayabileceğini düşündürmektedir.

InceptionV3 ve ResNet50 modelleri de sırasıyla %89,6 ve %88,9 doğruluk oranları ile KBH sınıflandırmasında başarılı ve kabul edilebilir performanslar sergilemişlerdir. Bu iki modelin metrikleri birbirine oldukça yakındır (InceptionV3: F1 %86,0, Kesinlik %87,2, Duyarlılık %85,6; ResNet50: F1 %86,8, Kesinlik %87,0, Duyarlılık %86,9). Bu sonuçlar, her iki derin mimarinin de CT görüntülerinden anlamlı özellikler çıkararak sınıflandırma yapabildiğini, ancak en iyi performansı gösteren CNN+LSTM ve VGG16'nın bir miktar gerisinde kaldıklarını göstermektedir.

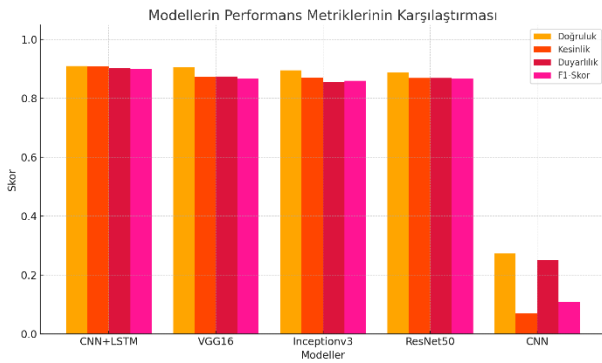
Değerlendirilen modeller arasında en dikkat çekici ve farklı sonuç standart CNN modeline aittir. Bu model, %27,4 gibi oldukça düşük bir doğruluk oranı elde etmiştir. Diğer metrikler (F1-Skor %10,8, Kesinlik %6,9, Duyarlılık %25,0) de bu modelin sınıflandırma görevinde başarısız olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Özellikle %6,9'luk Kesinlik değeri, modelin yaptığı pozitif tahminlerin çok büyük bir kısmının yanlış olduğunu göstermektedir. %25,0'lık Duyarlılık değeri ise (dört sınıf olduğu düşünüldüğünde), modelin muhtemelen tüm örnekleri veya büyük çoğunluğunu tek bir sınıfa (örneğin, veri setindeki en yaygın sınıf) atama eğiliminde olduğunu düşündürmektedir, bu da diğer sınıfları neredeyse hiç tanıyamadığı anlamına gelir. Bu durum, Şekil 8'deki CNN karmaşıklık matrisinde de muhtemelen tek bir sütunda yoğunlaşma olarak gözlemlenecektir. Sonuç olarak, temel bir CNN mimarisi, bu spesifik CT görüntüsü sınıflandırma görevinin karmaşıklığı için yetersiz kalmıştır.

Genel olarak bulgular, daha derin (VGG16, ResNet50, InceptionV3) veya hibrit (CNN+LSTM) mimarilerin, basit bir CNN'e kıyasla CT görüntülerinden böbrek patolojilerini ayırt etmede belirgin şekilde daha etkili olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Özellikle CNN ve LSTM'in birleştirildiği hibrit yaklaşım, bu veri seti ve görev için en umut verici sonuçları vermiştir.

Tablo 2: CT-KIDNEY veri setinde derin öğrenme modellerinin sonuçları

Model	Doğruluk	F1-Skor	Kesinlik	Duyarlılık
CNN+LSTM	0,910	0,901	0,908	0,904
VGG16	0,906	0,867	0,874	0,875
Inceptionv3	0,896	0,860	0,872	0,856
ResNet50	0,889	0,868	0,870	0,869
CNN	0,274	0,108	0,069	0,250

Şekil 9, çalışmada değerlendirilen beş farklı derin öğrenme modelinin (CNN+LSTM, VGG16, InceptionV3, ResNet50 ve CNN) performansını dört temel metrik (Doğruluk, F1-Skor, Kesinlik ve Duyarlılık) açısından karşılaştırmalı olarak sunmaktadır. Grafik, her model için bu dört metriğin skor değerlerini (0 ile 1,0 arasında) farklı renklerdeki çubuklarla görselleştirerek, modellerin göreceli başarılarını ve her bir metriğe göre güçlü/zayıf yönlerini bir bakışta anlamayı kolaylaştırmaktadır.



Şekil 9. CT-KIDNEY veri setinde derin öğrenme modellerinin sonuçlarının grafiksel gösterimi

Grafik incelendiğinde, CNN+LSTM modelinin tüm metriklerde en yüksek veya en yükseğe çok yakın değerlere sahip olduğu açıkça görülmektedir. Doğruluk (0,910), F1-Skor (0,901), Kesinlik (0,908) ve Duyarlılık (0,904) çubuklarının tümü 0,9 seviyesinin üzerinde yer almakta ve diğer modellere kıyasla tutarlı bir üstünlük sergilemektedir. Bu durum, CNN+LSTM modelinin hem genel sınıflandırma başarısı (yüksek doğruluk) hem de kesinlik ile duyarlılık arasındaki denge (yüksek F1-Skor) açısından en iyi performansı gösterdiğini görsel olarak teyit etmektedir.

VGG16, InceptionV3 ve ResNet50 modelleri de oldukça başarılı sonuçlar sergilemektedir. Bu üç modelin doğruluk çubukları sırasıyla 0,906, 0,896 ve 0,889 seviyelerinde olup, hepsi %88'in üzerinde performans göstermiştir. Diğer metrikler (F1-Skor, Kesinlik, Duyarlılık) açısından da bu üç model genellikle 0,85 ile 0,88 arasında, birbirlerine yakın ve yüksek değerler almıştır. Bu, her üç modelin de KBH sınıflandırması için yetkin olduğunu, ancak CNN+LSTM'in ulaştığı zirve performansının biraz altında kaldıklarını göstermektedir.

Grafikteki en çarpıcı bulgu ise CNN modelinin performansıdır. Diğer dört modelin aksine, CNN modelinin tüm metrikleri temsil eden çubukları belirgin bir şekilde kısıdır. Doğruluk çubuğu sadece 0,274 seviyesine ulaşırken, F1-Skor (0,108) ve özellikle Kesinlik (0,069) değerleri son derece düşüktür. Duyarlılık

değeri (0,250) ise, dört sınıflı bir problemde modelin muhtemelen rastgele tahminden biraz daha iyi veya tüm tahminleri tek bir sınıfa yönlendirme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Bu görsel kontrast, standart CNN mimarisinin bu özel görev için diğer daha karmaşık veya hibrit modellere kıyasla açıkça yetersiz kaldığını vurgulamaktadır.

Özetle, Şekil 9, Tablo 2'deki sayısal verileri etkili bir şekilde görselleştirerek, CNN+LSTM modelinin üstünlüğünü, VGG16, InceptionV3 ve ResNet50'nin güçlü performansını ve temel CNN modelinin zayıflığını net bir biçimde ortaya koymaktadır.

Şekil 10, her bir modelin eğitim süreci boyunca (epoch'lar ilerledikçe) nasıl öğrendiğini ve öğrendiklerini görmediği yeni verilere (doğrulama veya test verisi) ne kadar iyi genellebildiğini gösterir.

Modellerin öğrenme dinamikleri ve genelleme yetenekleri, eğitim ve doğrulama/test doğruluklarının epoch'lar boyunca değişimini gösteren öğrenme eğrileri incelenerek analiz edilmiştir.

VGG16 modeli, eğitim verisi üzerinde hızlı bir öğrenme eğrisi sergilemiştir; eğitim doğruluğu 10 epoch sonunda yaklaşık %98 seviyesine ulaşmıştır. Doğrulama (validation) doğruluğu da başlangıçta belirgin bir artış göstermiş, yaklaşık 6. epoch civarında %90 seviyesinde bir platoya ulaşmış ve sonraki epoch'larda bu seviyede kararlılık kazanmıştır. Eğitim ve doğrulama eğrileri arasındaki gözlemlenen fark, modelin bir miktar aşırı öğrenme (overfitting) eğilimi gösterdiğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, doğrulama doğruluğunun ulaştığı yüksek ve stabil plato, modelin önemli ölçüde genelleme yeteneği kazandığını ve optimum performansına 6 ila 10 epoch aralığında yaklaştığını göstermektedir.

ResNet50 mimarisi, daha dengeli bir öğrenme süreci ortaya koymuştur. Eğitim doğruluğu, 10 epoch sonunda yaklaşık %88'e ulaşarak istikrarlı bir artış göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, doğrulama doğruluğu eğrisi, eğitim eğrisini yakından takip etmiş ve özellikle son epoch'larda belirgin bir artışla 10. epoch'ta eğitim doğruluğuna oldukça yakın bir değere (~%89) ulaşmıştır. İki eğri arasındaki bu minimal fark, ResNet50'nin değerlendirilen eğitim süresi boyunca etkili bir genelleme yaptığını ve aşırı öğrenmenin oldukça sınırlı kaldığını göstermektedir. Her iki eğrinin de hala yükselme eğiliminde olması, eğitim süresinin uzatılmasıyla potansiyel olarak daha ileri performans iyileştirmelerinin mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

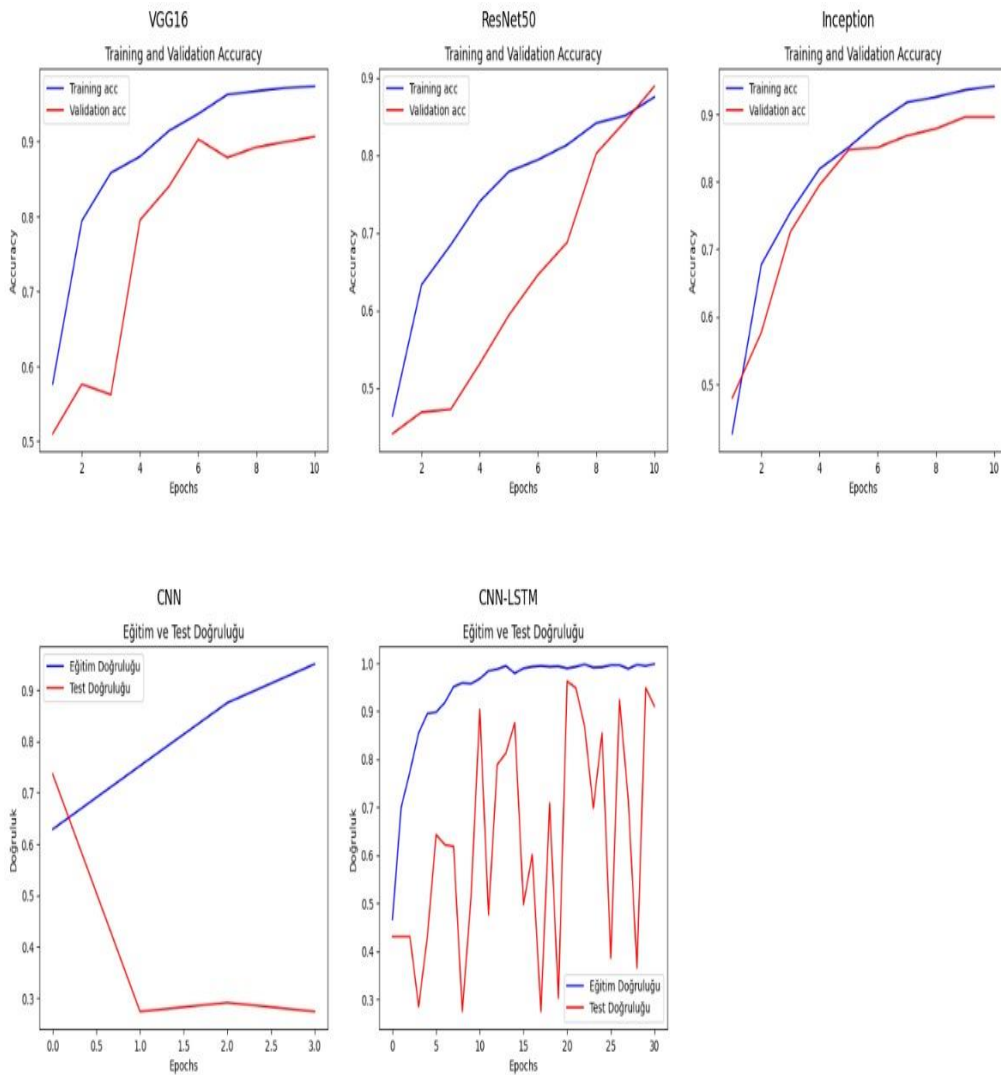
InceptionV3 modelinin öğrenme dinamikleri, VGG16'ya benzer şekilde, eğitim verisi üzerinde hızlı bir yakınsama göstermiş ve doğruluk yaklaşık %94 seviyesine ulaşmıştır. Doğrulama doğruluğu da bu eğilimi yakından takip ederek, 10 epoch sonunda %90 civarında yüksek bir platoda stabilize olmuştur. Bu durum, modelin hem öğrenme hem de genelleme açısından yetkin olduğunu göstermektedir. Eğitim ve doğrulama doğruluğu arasındaki farkın VGG16'ya kıyasla potansiyel olarak biraz daha dar olması, aşırı öğrenmenin bir miktar daha iyi kontrol edildiğine işaret edebilir. Doğrulama eğrisinin

platoya ulaşması, modelin yaklaşık 10 epoch civarında optimal performansına yaklaştığını göstermektedir.

Standart CNN modelinin öğrenme eğrisi, ciddi bir genelleme sorununu ortaya koymuştur. Model, eğitim verisini oldukça hızlı bir şekilde öğrenerek 3 epoch içinde %95'in üzerinde bir doğruluğa ulaşmıştır. Ancak, test doğruluğu başlangıçtaki (~%73) değerinden sonra ilk epoch'un ardından dramatik bir düşüş yaşayarak %30'un altına inmiş ve bu düşük seviyede kalmıştır. Eğitim ve test doğrulukları arasındaki bu aşırı ayrışma, modelin eğitim verisini ezberlerken yeni verilere genelleme yapamadığı şiddetli bir aşırı öğrenme (overfitting) durumunu açıkça göstermektedir. Bu bulgu, daha önce rapor edilen düşük genel sınıflandırma metrikleriyle (%27,4 doğruluk) tutarlıdır ve modelin karmaşıklığının veri seti için uygun

olmadığını veya kullanılan regülerizasyon mekanizmalarının yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

CNN-LSTM hibrit modeli ise farklı bir öğrenme profili sergilemiştir. Eğitim doğruluğu çok hızlı bir şekilde artarak yaklaşık 15. epoch sonrasında %100'e yakın bir seviyeye ulaşmış ve bu seviyeyi korumuştur, bu da eğitim verisinin tamamen ezberlendiğini göstermektedir. Test doğruluğu ise başlangıçta önemli ölçüde artsa ve %90-95 aralığında tepe noktalarına ulaşsa da, eğitim süreci boyunca belirgin dalgalanmalar (yüksek varyans) göstermiştir. Test doğruluğundaki bu kararsızlık, eğitim doğruluğunun doyumluğa ulaşmasıyla birlikte, modelin hem aşırı öğrenme eğiliminde olduğunu hem de eğitiminin stabil olmadığını göstermektedir. Modelin genelleme performansı epoch'lar arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermiştir. Fakat en iyi sonucu üretmeyi başarmıştır.



Şekil 10. Derin öğrenme modellerinde eğitim doğrulukları

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığının (KBH) erken teşhisi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve ciddi komplikasyonları önlemek adına büyük önem taşımaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri bu teşhis sürecinde değerli

bilgiler sunarken, derin öğrenme (DL) modelleri bu görüntülerin otomatik analizinde umut verici bir potansiyel sergilemektedir. Bu çalışma, KBH teşhisi ve sınıflandırması için InceptionV3, ResNet50, temel bir

Evrişimli Sinir Ağı (CNN), CNN+LSTM ve VGG16 gibi farklı DL mimarilerinin performansını, literatürde de kullanılan CT-KIDNEY veri seti üzerinde, özellikle **288 örnek gibi kısıtlı bir veri** kullanarak değerlendirmiştir.

Çalışmanın bulguları, test edilen modeller arasında %91,0 doğruluk ile en yüksek performansı CNN+LSTM modelinin sergilediğini göstermektedir. VGG16 (%90,6), InceptionV3 (%89,6) ve ResNet50 (%88,9) gibi transfer öğrenme modelleri de %88-%91 aralığında rekabetçi sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar, özellikle veri kısıtlamaları altında bile DL modellerinin KBH sınıflandırmasında %90 civarında bir doğruluğa ulaşabildiğini göstermesi açısından önemlidir. Ancak, temel CNN modelinin %27,4 gibi oldukça düşük bir doğruluk oranı sergilemesi, bu spesifik modelin implementasyonu veya eğitimi ile ilgili olası sorunlara işaret etmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarını, aynı CT-KIDNEY veri setini kullanan literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırmak, elde edilen bulguların değerini ve bağlamını daha iyi anlamamızı sağlar. Örneğin, Mehedi ve ark. (2022) VGG16 ile %99,48 ve InceptionV3 ile %97,38 gibi olağanüstü doğruluk oranları elde etmişlerdir. Benzer şekilde, Bingol ve ark. (2023), yine aynı veri seti üzerinde kendi geliştirdikleri hibrit bir modelle %99,37 doğruluğa ulaşmışlardır. Zhang ve ark. (2024) ise, özel bir optimizasyon algoritması (CDMO) ile optimize ettikleri InceptionV4 modeliyle %98,14 doğruluk raporlamışlardır. Bu çalışmalar, uygun koşullar ve yeterli veri ile CT-KIDNEY veri setinde %98-%99 doğruluk seviyelerine ulaşılabilirliğini göstermektedir.

Literatürdeki bu yüksek başarı oranları ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada elde edilen %91'lik en yüksek doğruluk ilk bakışta düşük görünebilir. Ancak, bu çalışmanın **önemli bir gücü, bu sonuçları sadece 288 veri örneği gibi oldukça sınırlı bir veri seti ile elde etmiş olmasıdır**. Tıbbi görüntüleme alanında genellikle büyük ve etiketlenmiş veri setlerine ulaşmanın zorluğu göz önüne alındığında, **kısıtlı veri ile %90'ın üzerinde bir doğruluğa ulaşmak, kullanılan yöntemlerin veri verimliliğini (data efficiency) ve pratik uygulanabilirliğini göstermesi açısından değerlidir**. Bu durum, çalışmanın daha gerçekçi klinik senaryolara yakın bir bağlamda değerlendirilmesini sağlar.

Diğer bir dikkat çekici nokta, bu çalışmada en iyi performansı gösteren CNN+LSTM modelidir. İncelenen literatürdeki diğer çalışmalarda (Mehedi ve ark. 2022; Bingol ve ark. 2023; Zhang ve ark. 2024) bu spesifik hibrit mimari doğrudan ele alınmamıştır. CNN+LSTM modelinin, bu çalışmanın kendi deney koşulları ve veri kısıtlamaları altında standart VGG16, InceptionV3 ve ResNet50 modellerinden daha iyi performans göstermesi, **bu yaklaşımın potansiyel bir katkısı olarak değerlendirilebilir**. LSTM katmanlarının, BT görüntülerindeki kesitler arası ardışık bilgiyi veya uzamsal bağımlılıkları yakalayarak, özellikle kısıtlı veri

durumunda sınıflandırma performansına olumlu katkı sağlama potansiyeli bulunmaktadır. Bu bulgu, daha ileri araştırmalar için ilginç bir başlangıç noktası sunmaktadır.

Model bazında karşılaştırmalara bakıldığında; VGG16 (%90,6) ve InceptionV3 (%89,6) için elde edilen sonuçlar, Mehedi ve arkadaşları tarafından raporlanan %99,48 ve %97,38'lik değerlerin altında kalsa da, Bingol ve arkadaşları tarafından raporlanan ince ayarlı InceptionV3 (%87,75) sonucuyla karşılaştırılabilir düzeydedir. ResNet50 için elde edilen %88,9'luk doğruluk ise, Bingol ve arkadaşlarının [2] %86,06'lık sonucundan biraz daha iyidir. Bu durumlar, kısıtlı veri göz önüne alındığında, transfer öğrenme modellerinin bu çalışmada makul bir performans sergilediğini desteklemektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, CT-KIDNEY veri seti üzerinde farklı derin öğrenme modellerinin performansları karşılaştırılmış ve KBH erken teşhisi ve sınıflandırmasında derin öğrenmenin etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, KBH sınıflandırması için DL modellerinin performansını oldukça kısıtlı bir veri seti (288 örnek) üzerinde değerlendirerek önemli bilgiler sunmaktadır. %91'e varan doğruluk oranları, veri azlığına rağmen elde edilen kayda değer bir başarı elde edilmiştir. Özellikle CNN+LSTM modelinin bu kısıtlı veri setinde diğer standart modellere göre daha iyi performans göstermesi, çalışmanın özgün bir yönü olarak öne çıkmaktadır. Literatürdeki daha yüksek doğruluk oranları, genellikle daha büyük veri setleri ve/veya gelişmiş optimizasyon ve ön işleme teknikleri ile elde edilmiştir. Gelecekteki çalışmalar, bu çalışmada elde edilen umut verici sonuçları temel alarak, literatürdeki gelişmiş teknikleri (örn. segmentasyon, veri artırma, ince ayar) kısıtlı veri senaryolarına adapte etmeyi ve özellikle CNN+LSTM mimarisinin potansiyelini daha derinlemesine araştırmayı hedefleyebilir.

Gelecekteki çalışmalar, veri çeşitliliğini artırarak modelin genelleme kabiliyetini daha da geliştirebilir ve IoT tabanlı gerçek zamanlı tanı sistemleri ile entegrasyonunu araştırabilir. Bu yenilikçi yaklaşımlar, KBH gibi küresel sağlık sorunlarının çözümüne önemli katkılar sağlayacaktır. Gelecekteki çalışmalar, daha geniş ve çeşitli veri setleri üzerinde modelin genelleme kapasitesini artırmayı, IoT tabanlı gerçek zamanlı tanı sistemlerine entegrasyonunu sağlamayı ve farklı tıbbi görüntüleme modalitelerinde uygulanabilirliğini araştırmayı hedefleyebilir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı Beyanı

Yazar-1: Fikir, Orijinal Taslak Oluşturma, Yazım, Metot Oluşturma, Deneysel Çalışma, Verilerin Düzenlenmesi, Sonuç ve Tartışma

Yazar-2: Fikir, Yazım, Revize, Metot Oluşturma, Sonuç ve Tartışma

KAYNAKLAR

- Ahmed F, Abbas S, Athar A, Shahzad T, Khan Wa, Alharbi M, Khan MA, Ahmet A (2024). Identification of kidney stones in KUB X-ray images using VGG16 empowered with explainable artificial intelligence. *Scientific Reports*, 14(1): 6173.
- Akter R, Golam M, Doan VS, Lee Jm, Kim DS (2022). Iomt-net: Blockchain-integrated unauthorized uav localization using lightweight convolution neural network for internet of military things. *IEEE Internet of Things Journal*, 10(8): 6634-6651.
- Ali L, Alnajjar F, Jassmi HA, Gocho M, Khan W, Serhani MA (2021). Performance evaluation of deep CNN-based crack detection and localization techniques for concrete structures. *Sensors*, 21(5):1688.
- Alsuhibany SA, Abdel-Khalek S, Algarni A, Fayomi A, Gupta D, Kumar V, Mansour RF (2021). Ensemble of deep learning based clinical decision support system for chronic kidney disease diagnosis in medical internet of things environment. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2021(1): 4931450.
- Aydın ZBG, Şamlı R (2020). A comparison of software defect prediction metrics using data mining algorithms. *Journal of Innovative Science and Engineering (JISE)*, 4(1): 11-21.
- Bingöl H, Yıldırım M, Yıldırım K, Alatas B (2023). Automatic classification of kidney CT images with relief based novel hybrid deep model. *PeerJ Computer Science*, 9:e1717. doi: 10.7717/peerj-cs.1717
- Debal DA, Sitote TM (2022). Chronic kidney disease prediction using machine learning techniques. *Journal of Big Data*, 9(1): 109.
- Doğru Ş, Altuntaş V (2023). Prediction of Cancer in DNA Sequences Using Unsupervised Learning Methods. *Journal of Innovative Science and Engineering*, 7(1): 40-47.
- Elhoseny M, Shankar K, Uthayakumar J (2019). Intelligent diagnostic prediction and classification system for chronic kidney disease. *Scientific reports*, 9(1): 9583.
- Goel A (2022). *Deployed deep learning kidney segmentation for polycystic kidney disease MRI*. *Radiol Artif Intell*, 4 (2): e210205.
- He K, Zhang X, Ren S, Sun J (2016). Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 770-778.
- Islam MN, Hasan M, Hossain MK, Alam MGR, Uddin MZ, Soylu A (2022). Vision transformer and explainable transfer learning models for auto detection of kidney cyst, stone and tumor from CT-radiography. *Scientific Reports*, 12(1):1-14.
- Jeyalakshmi G, Lloyd FV, Subbulakshmi K, Vinduevi G (2024). Application of Deep Learning in Identifying Novel Biomarkers for Chronic Kidney Disease Progression. In *2024 10th International Conference on Advanced Computing and Communication Systems (ICACCS)*, Vol. 1, pp. 353-358. IEEE.
- Khorram A, Khalooei M, Rezghi M (2021). End-to-end CNN+ LSTM deep learning approach for bearing fault diagnosis. *Applied Intelligence*, 51(2): 736-751.
- Kumar K, Pradeepa M, Mahdal M, Verma S, Rajarao MVLN, Ramesh JVN (2023). A deep learning approach for kidney disease recognition and prediction through image processing. *Applied Sciences*, 13(6): 3621.
- Kumar S, Ratan R, Desai JV (2022). Cotton disease detection using tensorflow machine learning technique. *Advances in Multimedia*, 2022(1): 1812025.
- Lal S, Chanchal AK, Kini J, Upadhyay GK (2024). FPGA implementation of deep learning architecture for kidney cancer detection from histopathological images. *Multimedia Tools and Applications*, pp. 1-19.
- Lee SH, Chan CS, Mayo SJ, Remagnino P (2017). How deep learning extracts and learns leaf features for plant classification. *Pattern recognition*, 71: 1-13.
- Ma F, Sun T, Liu L, Jing H (2020). Detection and diagnosis of chronic kidney disease using deep learning-based heterogeneous modified artificial neural network. *Future Generation Computer Systems*, 111: 17-26.
- Mehedi MHK, Haque E, Radin SY, Rahman MAU, Reza MT, Alam MGR (2022). Kidney tumor segmentation and classification using deep neural network on CT images. 2022 International Conference on Innovations in Science, Engineering and Technology (ICISSET), 406-411. doi:10.1109/ICISSET54810.2022.10034638.
- Patro KK, Allam JP, Neelapu BC, Tadeusiewicz R, Acharya UR, Hammad M, ... Pławiak P (2023). Application of Kronecker convolutions in deep learning technique for automated detection of kidney stones with coronal CT images. *Information Sciences*, 640:119005.

- Rani S, Malu G, Sherly E (2023). Kidney stone detection from CT images using probabilistic neural network (PNN) and watershed algorithm. In 2023 International Conference on Advances in Intelligent Computing and Applications (AICAPS) (pp. 1-6). IEEE.
- Sabanayagam C, Xu D, Ting DS, Nusinovici S, Banu R, Hamzah H, ... Wong TY (2020). A deep learning algorithm to detect chronic kidney disease from retinal photographs in community-based populations. *The Lancet Digital Health*, 2(6):e295-e302.
- Saif D, Sarhan AM, Elshennawy NM (2023). Deep-kidney: an effective deep learning framework for chronic kidney disease prediction. *Health Information Science and Systems*, 12(1):3.
- Sapra P, Mary SSC, Chauhan A, Parte SA, Nishant N (2023). Hybrid convolutional neural network and extreme learning machine for kidney stone detection. In 2023 Second International Conference on Electronics and Renewable Systems (ICEARS) (pp. 936-942). IEEE.
- Senthil K, Vidyathulasiraman (2021). Ovarian cancer diagnosis using pretrained mask CNN-based segmentation with VGG-19 architecture. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, (0):000010151520210098.
- Simonyan K, Zisserman A (2014). Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv preprint arXiv:1409.1556*.
- Singh V, Asari VK, Rajasekaran R (2022). A deep neural network for early detection and prediction of chronic kidney disease. *Diagnostics*, 12(1):116.
- Sulistyowati T, Purwanto P, Alzami F, Pramunendar RA (2023). Vgg16 deep learning architecture using imbalance data methods for the detection of apple leaf diseases. *Moneter: Jurnal Keuangan dan Perbankan*, 11(1):41-53.
- Sundaramoorthy S, Jayachandru K (2023). Designing of enhanced deep neural network model for analysis and identification of kidney stone, cyst, and tumour. *SN Computer Science*, 4(5):466.
- Tahir FS, Abdulrahman AA (2023). Kidney stones detection based on deep learning and discrete wavelet transform. *Indonesian Journal of Electrical Engineering and Computer Science*, 31(3):1829.
- Ul Hassan M (2018). Vgg16-convolutional network for classification and detection. *Neurohive*. Dostopno na: <https://neurohive.io/en/popular-networks/vgg16/> [10.4.2019].
- Venkatrao K, Kareemulla S (2023). HDLNET: a hybrid deep learning network model with intelligent IoT for detection and classification of chronic kidney disease. *IEEE Access*.
- Wu J (2017). Introduction to convolutional neural networks. National Key Lab for Novel Software Technology. Nanjing University. China, 5(23):495.
- Xia X, Xu C, Nan B (2017, June). Inception-v3 for flower classification. In 2017 2nd international conference on image, vision and computing (ICIVC) (pp. 783-787). IEEE.
- Yang J, Chen X, Luo C, Li Z, Chen C, Han S, ... Chen C (2023). Application of serum SERS technology combined with deep learning algorithm in the rapid diagnosis of immune diseases and chronic kidney disease. *Scientific Reports*, 13(1):15719.
- Yogesh N, Shrinivasacharya P, Naik N (2024). Novel statistically equivalent signature-based hybrid feature selection and ensemble deep learning LSTM and GRU for chronic kidney disease classification. *PeerJ Computer Science*, 10:e2467.
- Zhang L, Zhang J, Gao W, Bai F, Li N, Sheykahmad FR (2024). A novel approach for automated diagnosis of kidney stones from CT images using optimized InceptionV4 based on combined dwarf mongoose optimizer. *Biomedical Signal Processing and Control*, 94:106356.
- Zhang X, Agborbesong E, Li X (2021). The role of mitochondria in acute kidney injury and chronic kidney disease and its therapeutic potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20):11253.

Böbrek Doku Mühendisliğinde Hücreleştirilmiş Hücre Dışı Matris

Kevser ERYILDIZ¹ , Murat IHLAMUR^{2*} 

¹Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakülte, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

Alındı/Received: 23/07/2024; Kabul/Accepted: 03/11/2024; Yayın/Published: 09/01/2025

* Sorumlu yazar e-posta: ihlamurmurat@gmail.com

Özet

Böbrekler, vücudun atık ürünlerini filtreleyen ve hayati işlevleri yerine getiren organlardır. Bu hayati organların fonksiyonlarını yitirmesi sonucu, geri döndürülemez ve çeşitli sonuçlar doğuran böbrek hastalıkları ortaya çıkabilmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH), akut böbrek hastalığı (ABH) ve böbrek yetmezliği gibi durumlar, ciddi sağlık sorunlarına yol açmakta ve genellikle diyaliz veya böbrek organ nakli gerektirmektedir. Böbrek doku mühendisliği, bu sorunlara yenilikçi çözümler sunmakta ve organ nakline olan ihtiyacı azaltmayı hedeflemektedir. Hücreleştirme teknolojisi, donör böbreklerden elde edilen hücrelerin ekstraselüler matrislerinden (ECM) hücresel bileşenlerin uzaklaştırılması ve doğal ECM'nin korunarak yeniden fonksiyonelleştirilmesi sürecini içermektedir. Bu yöntem, böbrek yetmezliği tedavisinde umut vaat etmekte ve klinik uygulamalarda büyük potansiyel taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Doku Mühendisliği, ECM, Hücreleştirme

Decellularized Extracellular Matrix in Kidney Tissue Engineering

Abstract

Kidneys are organs that filter the body's waste products and perform vital functions. Kidney diseases, which cause various irreversible consequences, may occur due to the loss of function in these vital organs. Conditions such as chronic kidney disease (CKD), acute kidney disease (AKI), and kidney failure cause serious health problems and often require dialysis or kidney transplantation. Kidney tissue engineering offers innovative solutions to these problems and aims to reduce the need for organ transplantation. Decellularization technology involves removing cellular components from the extracellular matrix (ECM) of donor kidneys and refunctionalizing the ECM while preserving its native structure. This method shows promise in treating renal failure and has great potential in clinical applications.

Key Words: Kidney, Tissue Engineering, ECM, Decellularization

Atıf / To cite: Eryıldız K, Ihlamur M (2024). Böbrek Doku Mühendisliğinde Hücreleştirilmiş Hücre Dışı Matris. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Dergisi, 7(1): 33-38.

1. GİRİŞ

Böbrekler, başta üre olmak üzere, üremik toksinleri ve atık ürünleri kandan süzüp su ile birlikte idrar olarak vücuttan uzaklaştırmakla görevli olan, omurgalılarda bulunan, boşaltım organıdır. Alyuvar yapımını uyaran eritropoetin, kan basıncı kontrolünü sağlayan renin, D vitamininin aktifleşmesi sonucu oluşan ve kemik metabolizmasından sorumlu kalsitriol gibi hormonlar da bu organda üretilmekte veya aktiveleştirilmektedir (Jelkmann, 2011). Temelde korteks (dış kısım) ve medulla (iç kısım) denilen iki kısımdan oluşmaktadır. Korteks kısmında glomerüller tarafından kan süzülme ve fazla su, atık maddeler, elektrolitler Bowman kapsülünde birikerek birincil idrarı

oluşturmaktadır. Daha sonra proksimal tübüllerde glomerüllerden süzülen sıvının bir kısmı geri emilmekte ve süzülen sıvıda vücut için önemli maddeler var ise vücuda geri kazandırılmaktadır. Aynı zamanda renin gibi bazı hormonlar da korteks kısmından salgılanmaktadır. Medulla kısmında bulunan Henle kulbu sayesinde su geri emilimi sağlanarak idrar konsantrasyonu artmakta böylece vücutta su-elektrolit dengesi sağlanmaktadır. Böylece bu iki kısım böbreğin temel fonksiyonlarını yerine getirip vücut homesostazını korumaya yardımcı olmaktadır (Scott ve Quaggin 2015). Böbreğin olağan fonksiyonel işleyişi sırasında yaşanabilecek küçük aksaklıklar vücutta

belirli sıvı, elektrolit ve atık madde dengesizliklerine yol açmaktadır. Böbrek fonksiyonlarında gözlenebilir düşüşe neden olan bu bozukluklar akut böbrek hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun tekrarlayan ve uzun süreli olması böbrek fonksiyonlarında ciddi bozuklukların gözlemlendiği kronik böbrek hastalığının doğmasına neden olmaktadır. Yapısal ve fonksiyonel olarak böbreğin uzun dönemli anormalliklerini içeren bu durum, vücutta çeşitli sistemleri olumsuz etkileyip geri döndürülemez sonuçlar doğuran bir hastalıktır. Böbrek hastalıkları büyük morbidite ve mortaliteyle de yakından ilişkilidir. Dünya genelinde yaygınlığının yanı sıra yüksek kan basıncı, diyabet, otoimmün hastalıklar, genetik faktörler ve belirli ilaçlar da kronik böbrek hastalığı için yüksek risk faktörüdür (Lameire ve ark. 2021; Siew ve Davenport 2015).

Böbrek yetmezliğinin ileri bir aşaması olan ve böbreklerin tamamen fonksiyonunu yitirdiği son dönem böbrek hastalığında mevcut tedavi yöntemleri böbrek nakli ve diyalizdir. Kanın dışarıdan cihazlarla temizlenip tekrar hastaya verilmesi işlemini içeren hemodiyaliz ancak hastaların böbrek yetmezliğiyle daha uzun yaşamasına katkı sağlamaktadır. Bu yöntemler de zamanla çeşitli komplikasyonlar ve böbrek fonksiyonlarının tamamen yitirilmesiyle sonuçlanabilmektedir (Agarwal 2016; Wouk 2021).

Böbrek transplantasyonu da böbrek yetmezliğine sahip hastalar için etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen çeşitli risk ve komplikasyonları göz önünde bulundurmaktadır. Akut veya kronik rejeksiyonlar vücudun kendi bağışıklık sisteminin yeni böbreğe karşı saldırmasına neden olmakta ve zamanla fonksiyon yitimine yol açmaktadır (Sigdel ve ark. 2022). Transplantasyon sonrası bağışıklık baskılayıcı ilaçlar kullanıldığından çeşitli enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Kullanılan bu ilaçlar çeşitli yan etkileri de beraberinde getirmektedir. 3 Aralık 2020 itibarıyla ABD’de 100 binden fazla hasta organ nakli sırasında olup 90 binden fazlası hala nakil beklemektedir. Organ nakline olan bu yüksek talep ve kısıtlı süreden dolayı, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp böbrek yetmezliği tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Bu alanlardaki gelişmeler, böbrek yetmezliğine sahip hastalar için potansiyel tedavi seçeneği olabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini artırarak organ nakli bekleme sürelerini azaltabilmektedir. Devam eden araştırmalar ve klinik çalışmalar, bu teknolojilerin daha yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlamaya yönelik önemli adımlardır (Ajmal ve ark. 2023; Nalesso ve ark. 2024).

Böbrek doku mühendisliği, hasarlı veya işlevini yitirmiş böbrek dokusunu onarmak veya baştan oluşturmak amacıyla biyomühendislik ve hücresel biyoloji tekniklerinin kullanıldığı bir alandır. Bu alan, hücresizleştirilmiş böbrek ekstraselüler matriksi (ECM) gibi biyomimetik (doğal olanın taklit edilmesi) iskelelerin ve kök hücreler gibi biyolojik materyallerin kullanımını içermektedir. Amaç, böbrek fonksiyonlarını yerine getirebilecek yapay böbrekler veya böbrek dokuları oluşturmaktır (Song ve Ott 2011). Doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta böbrek ECM’sinin hücresizleştirme

teknolojisinde kullanımı, böbrek yetmezliği tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Bu derlemede böbrek doku mühendisliğinde hücresizleştirilmiş ekstraselüler matriks teknolojisinin mevcut durumu, bu alandaki yapılan çalışmalar ve araştırmalara ilişkin gelecekteki beklentiler sunulmaktadır.

2. BÖBREK EXTRASELÜLER MATRİKSİ

Böbrek ECM’si, böbrek dokusunun yapısal bütünlüğünü sağlayan ve hücrelerin organize bir şekilde büyümesini destekleyen kompleks bir protein ve polisakkarit ağıdır. ECM, böbrek dokusunun morfolojisini ve fonksiyonunu korurken, hücrelerin tutunması, proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalması için gerekli biyokimyasal ve mekanik sinyalleri sağlamaktadır (Rogers ve ark. 2015). Böbrek ECM’si, hücrelerin birbiriyle iletişimini düzenleyen ve çevresel koşullara uyumunu sağlayan bir mikroyapı oluşturan kolajenler, glikoproteinler, proteoglikanlar ve diğer matriks bileşenlerinden oluşmaktadır (Gilbert ve ark. 2006). Böbrek dokusunun mekanik dayanımını ve esnekliğini sağlayan kolajen tip I, III, ve IV, böbrek ECM’sinin temel hatlarını oluşturan yapısal proteinlerdir (Badyalak ve ark. 2009). Laminin, fibronectin ve nidogen gibi glikoproteinler, hücrelerin ECM’ye tutunmasını ve haberleşmesini sağlamaktadır (İhlamur ve ark. 2024; Ross ve ark. 2009). Proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar (GAG’lar), ECM’nin su tutma kapasitesini artırmakta ve matriksin viskoelastik özelliklerini düzenlemektedir. Bu moleküller, büyüme faktörlerini bağlayarak hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmektedir (Zhang ve ark. 2022).

3. HÜCRESİZLEŞTİRİLMİŞ BÖBREK EXTRASELÜLER MATRİKS TEKNOLOJİSİ (DKECM)

Hücresizleştirilmiş ECM, doğal ECM’nin immün yanıtı tetikleyebilecek hücresel bileşenlerinden arındırılmasıyla elde edilen doğal bir iskele yapısıdır ve hücrelerin bu iskele üzerinde tutunup büyümesini ve farklılaşmasını teşvik etmektedir. Doğal rejenerasyon süreçlerini taklit ederek hasarlı dokunun yenilenmesini sağlayan bu hücresizleştirme teknolojisinde ilk aşamada hücresel bileşenler, organ ve dokulardan kimyasal, enzimatik veya fiziksel yöntemlerle uzaklaştırılmaktadır. Bu sayede doğal ECM yapısı korunmaktadır. Deterjanlar (sodyum dodesil sülfat (SDS), Triton X-100) ve asitler (perasetik asit, etilen oksit, nitrik asit, hidroklorik asit) kullanılarak kimyasal yöntemlerle hücresel bileşenler uzaklaştırılabilmektedir (Tao ve ark. 2021). DNaz ve RNazlar kullanılarak nükleik asitler ve proteinler parçalanmakta, enzimatik hücresizleştirme sağlanmaktadır (Petersen ve ark. 2010). Dondurma-çözme döngüleri ve mekanik kuvvetlerle hücreler fiziksel olarak da uzaklaştırılabilmektedir (Badyalak ve ark. 2009; Cox ve Emily 2006; Kelleci ve ark. 2023). Sonrasında, hücresizleştirilen ECM’nin yapısal bütünlüğü, biyokimyasal kompozisyonu ve mekanik özellikleri analiz edilmektedir. Bu analizler, elde edilen ECM’nin hücrelerin tutunması, proliferasyonu ve farklılaşması için uygun olup olmadığını tespit etmek için

yapılmaktadır (Crapo ve ark. 2011). Analizden sonra hücre ekimi (Re-seeding) aşamasına geçilmektedir. Hücresizleştirilmiş ECM üzerine böbrek progenitor hücreleri veya pluripotent kök hücreler ekilmektedir. Bu süreçte, hücrelerin doğru bir şekilde ECM ile etkileşime girmesi, çoğalması ve farklılaşması için optimum çevresel koşulların sağlanması kritik öneme sahip olacağından ekim işlemi özel kültür cihazlarının kullanımını gerektirmektedir. Biyoreaktörler, ECM'nin yeniden hücreleştirilmesi esnasında sürekli olarak mekanik gerilim, akış ve kimyasal sinyaller gibi biyolojik uyarıcıları kontrol etmektedir. Bu dinamik ortam, hücrelerin daha doğal bir mikroçevrede büyümesini sağlamak ve böbrek hücrelerinin dokuya yerleşmesini teşvik etmektedir (Gilpin ve Yang 2017). İnkübatörler ise hücre kültürlerinde karbondioksit konsantrasyonu, sıcaklık ve nem gibi çevresel koşulları sabit tutarak hücrelerin yaşaması ve çoğalması için gereken optimum ortamı sağlamaktadır (Zengin ve ark. 2022; Rostami ve ark. 2020). Bir diğer önemli kültür cihazı olan spinner flask sistemleri, hücreleştirilmiş ECM'nin içerisine hücrelerin homojen bir şekilde yayılmasını desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu sistemde, sürekli sıvı hareketi hücrelerin ECM içerisine derinlemesine nüfuz etmesini sağlamak ve hücrelerin yüzeyde yoğunlaşmasını önlemektedir (Park ve ark. 2018). Ayrıca, ECM üzerine yerleştirilen hücrelerin sürekli olarak besin maddelerine erişebilmesi ve metabolik atıkların uzaklaştırılması için perfüzyon biyoreaktörleri de sıklıkla tercih edilmektedir. Bu sistemler, sürekli bir akış sağlayarak hücrelerin uzun süre boyunca sağlıklı bir şekilde ECM üzerinde kültür edilmesini desteklemektedir (Ott ve ark. 2008). Son olarak, konfokal mikroskop gibi ileri görüntüleme cihazları, hücrelerin ECM üzerindeki dağılımını ve organizasyonunu incelemek için kullanılmaktadır. Bu cihazlar, hücrelerin ECM yapısına nasıl adapte olduklarını ve ECM'nin yapısal bütünlüğünü koruyup korumadığını görsel olarak takip etmek için önemli bir rol oynamaktadır (Xu ve ark. 2019). Ekilen hücreler, ECM'nin sağladığı biyokimyasal sinyaller ve fiziksel destek sayesinde proliferasyon ve farklılaşma süreçlerine girmekte, ECM'nin içindeki boşluklara ve damar yapılarına homojen bir şekilde dağıtılmaktadır (Sohn ve ark. 2020). Hücreleştirilmiş ECM üzerine ekilen böbrek hücrelerinin sağlıklı bir şekilde büyüyüp farklılaşması, metabolik ihtiyaçlarını karşılaması için uygun büyüme faktörleri ve kültür ortamları gerekmektedir. Bunlar için en yaygın kullanılan kültür ortamlarından biri DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) veya RPMI 1640 gibi temel hücre kültür ortamlarıdır (İhlamur ve ark. 2022). Bu ortamlar, hücrelerin büyümesi için gerekli olan amino asitler, vitaminler, tuzlar ve glukoz gibi temel besin maddelerini içermektedir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF), başarılı bir şekilde farklılaşma ve ECM ile bütünlüşme sağlayan, böbrek hücre proliferasyonunu destekleyen en yaygın büyüme faktörlerinden ikisidir (Tzanakakis ve ark. 2015). Böbrek tübüler epitel hücrelerinin kültüründe, insülin, transferrin ve selenyum (ITS) da sıkça kullanılmaktadır. Bu maddeler, hücrelerin sağlıklı büyümesini teşvik ederken metabolik işlevlerini düzenlemektedir (Karihaloo ve ark. 2005). Transforme Edici Büyüme Faktör-beta (TGF-β),

böbrek hücrelerinin matürasyonunu ve ECM'ye yapısal entegrasyonuna katkı sağlamak için kullanılmaktadır (Kriz ve ark. 2017). Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), böbrek dokusunun vaskülarizasyonunu artırarak ECM üzerinde büyüyen hücrelerin beslenmesini ve oksijenlenmesini sağlamaktadır (Wilmer ve ark. 2010; Bonandrini ve ark. 2014; Remuzzi ve ark. 2017). Hücreleştirilmiş ECM üzerine ekilen ve büyüme faktörleriyle desteklenen böbrek hücrelerinin fonksiyonelliğini, canlılıklarını, metabolik aktivitelerini ve ECM ile etkileşimlerini değerlendirmek için çeşitli biyokimyasal, fizyolojik ve yapısal testler yapılmaktadır. MTT veya Alamar Blue testleri yeni oluşan böbrek hücrelerinin canlılığını ve metabolik aktivitesini ölçerek ECM üzerine ekilmiş olan hücrelerin sağlığını göstermektedir. (Mosmann 1983). Aynı zamanda Laktat Dehidrogenaz (LDH), TUNEL testleri hücre zarı bütünlüğünü, DNA hasarını ve hücre ölümünü göstermektedir. (Decker ve Lohmann-Matthes 1988; Gavrieli ve ark. 1992). Akış sitometrisi ile hücre ölüm oranları ve apoptoz oranları daha detaylı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Hücreleştirilmiş ECM üzerine ekilen böbrek hücrelerinin, böbrek dokusuna özgü markerları (E-kadherin, Na⁺/K⁺-ATPaz vb.) üretilip üretilmediğini tespit etmek için immünohistokimya uygulanmaktadır (Simões ve ark. 2017). Proteinlerin miktarını ve fonksiyonunu değerlendirmek için Western Blot uygulanabilmektedir. Böbrek hücrelerinin iyon kanallarının çalışıp çalışmadığını ve hücrelerel sinyal iletiminin düzgün bir şekilde gerçekleşip gerçekleşmediğini değerlendirmek için patch-clamp gibi teknikler kullanılmaktadır. (Loo ve Wright, 1999). Hayvan modellerinde transplantasyon yapılarak hücrelerin biyolojik olarak aktif olup olmadığı ve böbrek fonksiyonlarını yerine getirip getirmediği gözlemlenmektedir (Gilbert ve ark. 2006). Bu analizler, ECM üzerindeki hücrelerin gerçekten böbrek fonksiyonlarını gerçekleştirecek şekilde organize olup olmadığını belirlemek ve bu dokuların hastalara nakledilip mevcut böbrek işleyişinin onarımı için kulla adına büyük öneme sahiptir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bir çalışmada biyomühendislik ürünü bir böbreğin ilk deneysel ortotopik transplantasyonu kemirgen modellerinde başarıyla gerçekleştirilmiştir. Hücreleştirilmiş organ iskelelerine yeni hücrelerin ekilmesi ve bu iskelelerin işlevsel hale getirilmesi için perfüzyon teknikleri kullanılmaktadır. Bu, hücrelerin beslenmesi ve atık ürünlerinin uzaklaştırılması için gereklidir. Çalışmada, sağlam ve perfüze edilebilir vasküler, glomerüler ve tübüler bölmelere sahip hücreleştirilmiş tam organ iskeleleri oluşturulmuştur. İskelelere, böbrek endotelial ve epitelial hücre ekimi gerçekleştirmişler ve biyoreaktörlerde perfüze ederek işlevsellik kazandırmışlardır. *İn vitro* ortamda, biyomühendislik ürünü böbrekler, metabolitleri temizleme, elektrolitleri yeniden absorbe etme ve konsantre idrar üretme kapasitesini ortaya koymuştur. *İn vivo* transplantasyondan sonra ise greftler, üreteral kanal aracılığıyla idrar üretmeyi başarmışlardır. Bu da

böbreklerin işlevselliğini koruduğunu göstermiştir (Song ve ark. 2013).

Yapılan bir çalışmada klinik olarak uygun boyutta hücresizleştirilmiş böbreklerin hazırlanması ve bu yapıların biyouyumluluğunun ve hemo-uyumluluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Domuz böbreklerini renal arter yoluyla kanüle edip daha sonra SDS çözeltisi ile perfüze etmişlerdir. Böbreklerdeki mikroyapının korunmasına ek olarak yapının hücrelerinden arındırıldığını görüntülemek için hematoksilin/eozin ve DAPI boyaması yapılmıştır. Taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile 3-boyutlu (3D) iskele içerisinde herhangi bir hücresel içeriğin bulunmadığını doğrulamışlardır. Hücresizleştirilmiş böbreklerin, kontrastlı radyografi ile incelemesi sonrasında böbrek damar sisteminin korunduğunu tespit etmişlerdir. İskelelerin, kolajenaz muamelesi sonrasında enzimatik bozunmaya duyarlı olduğu belirlenmiştir. İskeleler domuz kanına maruz kaldığında iyi bir hemo-uyumluluk göstermiştir. Hücresizleştirme ile, immünojenik ve patojenik antijenlere ek olarak DNA'nın %97,7'sinin doğal böbreklerden uzaklaştırıldığı gösterilmiştir. *In vitro* olarak insan bağışıklık tepkisine bakıldığında iskele yapılarının immün sistemi tetiklediği belirlenmiştir. Hücresizleştirilmiş böbreklerin domuz böbrek hücrelerine karşı sitotoksik olmadığı gözlemlenmiştir. Domuz böbrek hücreleri, hücresizleştirdikleri böbrek iskeleleri içinde, tek katmanlar halinde büyütülen hücrelere oranla fonksiyonlarını koruyarak daha yüksek bir oranda büyüyüp çoğalabilmişlerdir. Sonuç olarak biyouyumlu böbrek iskelelerinin üretilmesi için hızlı bir hücresizleştirme tekniği geliştirmişlerdir (Hussein ve ark. 2018). Yapılan başka bir çalışmada ise domuz böbreğinden elde edilen hücresizleştirilmiş böbrek ECM'si bazlı bir hidrojel oluşturulmuştur. Bu hidrojin böbrek rejenerasyonu için biyomateriyal olarak kullanımını ve biyouyumluluğunu araştırmışlardır. Hidrojeller, böbrek rejenerasyonunu destekleyen hücreler ve diğer maddeleri taşımak için kullanılabilir. İnsanlarda kullanımı güvenli olup zararlı maddeler

içermemekte ve immün yanıt oluşturma riskini azaltmaktadır. Vücuttaki iyileşme tepkisini dengeli bir şekilde teşvik etmektedir. Sonuç olarak böbrek hastalıkları için biyomühendislik alanını kullanarak etkili tedavi yöntemi sunma potansiyeli oluşturmaktadır (Quinteira ve ark. 2024).

Yapılan bir çalışmada insan adipoz dokusundan türetilmiş mezenkimal kök hücrelerin (AD-MSC'ler) böbrek hücrelerine farklılaşmasını destekleyebilen sıçan hücresizleştirilmiş böbrek iskelelerinin hazırlanması için etkili bir yöntem geliştirilmiştir. Hücresizleştirme aşaması için iki deterjan SDS ve TritonX-100 karşılaştırılmıştır ve SDS'in hücreleri uzaklaştırmada ve doğal ECM'yi korumada daha etkili olduğunu ortaya koyulmuştur. Ayrıca AD-MSC'lerin epitelyal ve endotelyal hücrelere farklılaşması, sıçan böbrek iskelelerinde sırasıyla Na-K ATPase ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (VEGFR-2) ekspresyonları ile doğrulanmıştır. Böylece fonksiyonel böbrek doğal iskeleleri oluşturmak için sıçan böbreklerinin hücresizleştirilmesi ve yeniden hücrelendirilmesi için optimize edilmiş bir yöntemi ortaya koymuşlardır (Shahraki ve ark. 2021).

Hücresizleştirilmiş ekstraselüler matris teknolojisi, böbrek doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında önemli bir yenilik olarak öne çıkmaktadır. Bu teknoloji, doğal doku yapısını ve biyokimyasal sinyalleri koruyarak, böbrek rejenerasyonu için ideal bir platform sunmaktadır. ECM bazlı hidrojellerin kullanımı, böbrek hastalıklarının tedavisinde yeni ve etkili yaklaşımlar geliştirme potansiyeline sahiptir. Gelecekteki araştırmalar ve klinik çalışmalar, bu teknolojinin etkinliğini ve güvenliğini doğrularak, böbrek hastalıklarının tedavisinde yeni ve etkili yaklaşımlar sunma potansiyeline sahiptir. Bu, böbrek hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilmekte ve böbrek hastalığının klinik ve mali yüklerini azaltabilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Agarwal R (2016). Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication. *Nephrol Dial Transplant*, 31(6): 864-867.
- Ajmal L, Ajmal S, Ajmal M, Nawaz G (2023). Organ regeneration through stem cells and tissue engineering. *Cureus*, 15(1): e34336.
- Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW (2009). Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. *Acta Biomater*, 5(1): 1-13.
- Bonandrini B, Figliuzzi M, Papadimou E, Morigi M, Perico N, Casiraghi F, Remuzzi G (2014). Recellularization of well-preserved acellular kidney scaffold using embryonic stem cells. *Tissue Engineering Part A*, 20(9-10): 1486-1498.
- Cox B, Emili A (2006). Tissue subcellular fractionation and protein extraction for use in mass-spectrometry-based proteomics. *Nature Protocols*, 1(4): 1872-1878.
- Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF (2011). An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*, 32(12): 3233-3243.
- Decker T, Lohmann-Matthes ML (1988). A quick and simple method for the quantitation of lactate dehydrogenase release in measurements of cellular cytotoxicity and tumor necrosis factor (TNF) activity. *Journal of Immunological Methods*, 115(1): 61-69.

- Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA (1992). Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *The Journal of Cell Biology*, 119(3): 493-501.
- Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF (2006). Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*, 27(19): 3675-3683.
- Gilpin A, Yang Y (2017). Decellularization Strategies for Regenerative Medicine: From Processing Techniques to Applications. *BioMed Research International*, 2017: 9831534.
- Havasi A, Borkan SC (2011). Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney International*, 80(1): 29-40.
- Hussein KH, Saleh T, Ahmed E, Kwak HH, Park KM, Yang SR, Woo HM (2018). Biocompatibility and hemocompatibility of efficiently decellularized whole porcine kidney for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(7): 2034-2047.
- Ihlamur M, Akgül B, Abamor EŞ (2022). Farklı Hücre Hatlarında Besiyeri ve FBS'in Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 17(1): 55–64.
- Ihlamur M, Kelleci K, Zengin Y, Allahverdiyev MA, Abamor E (2024). Applications of exosome vesicles in different cancer types as biomarkers. *Current Molecular Medicine*, 24(3): 281-297.
- Karihaloo A, Nickel C, Cantley LG, Neilson EG (2005). Signals for the initiation of renal tubule regeneration following acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(9): 2477-2485.
- Kelleci K, Allahverdiyev A, Bağirova M, Ihlamur M, Abamor E (2023). Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review. *Journal of Vector Borne Diseases*, 60(2): 125-141.
- Kriz W, Elger M, Lemley KV (2017). Structure and function of renal vasculature in health and disease. *Physiological Reviews*, 97(3): 593-646.
- Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Stevens PE (2021). Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*, 100(3): 516-526.
- Loo DD, Wright EM (1997). Regulation of renal Na⁺/glucose cotransporters. *Journal of Experimental Biology*, 8(5): 511-515.
- Jelkmann W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*, 589, 1251–1258.
- Mosmann T (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2): 55-63.
- Nalesso F, Garzotto F, Cattarin L, Bettin E, Cacciapuoti M, Silvestre C, Calò LA (2024). The future for end-stage kidney disease treatment: implantable bioartificial kidney challenge. *Applied Sciences*, 14(2).
- Ott HC, Clippinger B, Conrad C, Schuetz C, Pomerantseva I, Ikonomou L, Vacanti JP (2008). Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nature Medicine*, 14(2): 207-215.
- Park KM, Kim K, Choi JW, Yang DY (2018). Three-dimensional microenvironment for tissue regeneration: Dynamic cell–ECM interactions. *Journal of Tissue Engineering*, 9: 1-14.
- Petersen TH, Calle EA, Zhao L, Lee EJ, Gui L, Raredon MB, Niklason LE (2010). Tissue-engineered lungs for in vivo implantation. *Science*, 329(5991): 538-541.
- Quinteira R, Gimondi S, Monteiro NO, Sobreiro-Almeida R, Lasagni L, Romagnani P, Neves NM (2024). Decellularized kidney extracellular matrix-based hydrogels for renal tissue engineering. *Acta Biomater*, 180: 295-307.
- Remuzzi A, Figliuzzi M, Bonandrini B, Silvani S, Azzollini N, Nossa R, Remuzzi G (2017). Experimental evaluation of kidney regeneration by organ scaffold recellularization. *Scientific Reports*, 7: 43502.
- Rogers J, Katari R, Gifford S, Tamburrini R, Edgar L, Voigt M, Orlando G (2015). Kidney transplantation, bioengineering and regeneration: An originally immunology-based discipline destined to transition towards ad hoc organ manufacturing and repair. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12.
- Ross EA, Williams MJ, Hamazaki T, Terada N, Clapp WL, Adin C, Batich CD (2009). Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(11): 2338-2347.
- Rostami S, Ghaemi N, Amini H (2020). The role of incubators in maintaining cellular growth in tissue engineering. *Cellular Medicine*, 12(4): 215-225.
- Scott RP, Quaggin SE (2015). Review series: The cell biology of renal filtration. *Journal of Cell Biology*, 209(2): 199-210.

- Shahraki S, Moghaddam Matin M, Ebrahimzadeh Bideskan A, Aslzare M, Bahrami AR, Hosseinian S, Khajavi Rad A (2021). Kidney tissue engineering using a well-preserved acellular rat kidney scaffold and mesenchymal stem cells. *Veterinary Research Forum*, 12(3): 339-348.
- Siew ED, Davenport A (2015). The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney International*, 87(1): 46-61.
- Sigdel TK, Fields PA, Liberto J, Damm I, Kerwin M, Hood J, Sarwal MM (2022). Perturbations of the T-cell immune repertoire in kidney transplant rejection. *Frontiers in Immunology*, 13: 1012042.
- Simões T, Santos JD, Duarte AS, Marinho HS, Saramago B, Gonçalves IC (2017). Fibronectin adsorption modulates the biological activity of hydroxyapatite. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 157: 178-187.
- Sohn S, Buskirk MV, Buckenmeyer MJ, Londono R, Faulk D (2020). Whole organ engineering: approaches, challenges, and future directions. *Applied Sciences*, 10(12).
- Song JJ, Guyette JP, Gilpin SE, Gonzalez G, Vacanti JP, Ott HC (2013). Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nature Medicine*, 19(5): 646-651.
- Song JJ, Ott HC (2011). Organ engineering based on decellularized matrix scaffolds. *Trends in Molecular Medicine*, 17(8): 424-432.
- Tao M, Ao T, Mao X, Yan X, Javed R, Hou W, Wang Y, Sun C, Lin S, Yu T, Ao Q (2021). Sterilization and disinfection methods for decellularized matrix materials: Review, consideration and proposal. *Bioactive materials*, 6(9): 2927–2945.
- Tzanakakis ES, Hansen LK, Searson PC (2015). Biochemical and mechanical regulation of liver and kidney development. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 17(1): 399-429.
- Wilmer MJ, Saleem MA, Heuvel LPW, Levchenko EN (2010). Fifty years of research into the human condition: Lessons learned from nephronophthisis. *Journal of Nephrology*, 23(6): 677-683.
- Wouk N (2021). End-stage renal disease: medical management. *American Family Physician*, 104(5): 493-499.
- Xu Y, He J, Li C (2019). Confocal microscopy for cell-ECM interactions in tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 25(2): 123-133.
- Zhang X, Chen X, Hong H, Hu R, Liu J, Liu C (2022). Decellularized extracellular matrix scaffolds: Recent trends and emerging strategies in tissue engineering. *Bioactive Materials*, 10: 15-31.
- Zengin Y, Ihlamur M, Başarı H (2022). Immunostimulant/Cytotoxic Effect of Cardamom Extract with Adjuvant Combination on Breast Cancer Cell Line. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5(2): 229-234.

Plant-Derived Food Antioxidants and Their Effects on Health

Duygu DOĞAN¹, Emine OKUMUŞ², İsmet MEYDAN¹

¹ Van Yüzüncü Yıl University, Health Services Vocational School, Zeve Campus, 65080, Tuşba, Van, Turkey

² Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, Zeve Campus, 65080, Tuşba, Van, Turkey

Alındı/Received: 11/02/2025; Kabul/Accepted: 05/05/2025; Yayın/Published: 30/06/2025

* Corresponding author: emineokumus@yyu.edu.tr

Abstract

Antioxidant foods and ingredients have an important place in the food industry. Many ingredients such as fruits, vegetables, grains and seeds are rich in antioxidants. Antioxidants have become the focus of attention thanks to their protective effect against pathological processes caused by oxidative stress. Apart from this, they exhibit range of biological effects such as anti-inflammatory, anti-aging and anti-diabetic. Traditionally, herbal medicines and dietary foods are sources of antioxidants that protect people from external factors. Obtaining and evaluating antioxidants from foods and medicinal plants is very important for their application in drugs and food additives. Phenolic compounds are bioactive compounds commonly found in many plant tissues, including fruits and vegetables. These compounds, which are used as antioxidant sources, have potential protective roles on health, even though they are not nutrients. In recent studies, polyphenols show antioxidant effects by modulating cell signaling pathways. Thanks to the benefits of polyphenols as protective and therapeutic agents; it shows that it can be consumed in a rich diet, used as a food supplement and used as pharmaceutical drugs. Apart from this, the amount of polyphenols consumed has a great impact on health. This review examines the contents and effects of antioxidants found in foods with sample studies. It is crucial for the food industry to clearly present rich ingredients found in food science for progress in this field. It is necessary to raise awareness by renewing the antioxidant contents in foods and furthering their benefits in the health sector.

Key Words: Food, antioxidants, polyphenols, flavonoids, health.

Bitkisel Kaynaklı Gıda Antioksidanları ve Sağlık üzerindeki Etkileri

Öz

Gıda endüstrisinde antioksidan gıdalar ve bileşenler önemli bir yere sahiptir. Meyveler, sebzeler, tahıllar ve tohumlar gibi birçok içerik antioksidan açısından zengindir. Antioksidanlar, oksidatif stresin neden olduğu patolojik süreçlere karşı koruyucu etkileri sayesinde ilgi odağı haline gelmiştir. Bunun dışında anti-inflamatuvar, anti-aging ve anti-diyabetik gibi çeşitli biyolojik etkiler de gösterirler. Geleneksel olarak bitkisel ilaçlar ve diyet gıdaları insanları dış etkenlerden koruyan antioksidan kaynaklarıdır. Gıdalardan ve şifalı bitkilerden antioksidanların elde edilmesi ve değerlendirilmesi, bunların ilaç ve gıda katkı maddelerinde uygulanması açısından oldukça önemlidir. Fenolik bileşikler, meyve ve sebzeler de dahil olmak üzere birçok bitki dokusunda yaygın olarak bulunan biyoaktif bileşiklerdir. Antioksidan kaynağı olarak kullanılan bu bileşikler, besin maddesi olmasa da sağlık üzerinde potansiyel koruyucu rollere sahiptir. Yapılan son çalışmalarda polifenoller, hücre sinyal yollarını modüle ederek antioksidan etki göstermektedirler. Polifenollerin koruyucu ve tedavi edici ajan olarak faydaları sayesinde; zengin bir diyetle tüketilebileceğini, gıda takviyesi ve farmasötik ilaç olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Bunun dışında tüketilen polifenol miktarının sağlık üzerinde büyük etkisi vardır. Bu derlemede gıdalarda bulunan antioksidanların içerikleri ve etkileri örnek çalışmalarla incelenmektedir. Gıda endüstrisinin, gıda biliminde bulunan bu zengin içerikleri net bir şekilde sunması, bu alanda ilerleme sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Gıdalardaki antioksidan içeriklerinin yenilenmesi ve sağlık sektöründeki faydalarının daha da ileri götürülerek farkındalığı artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gıda, antioksidanlar, polifenoller, flavonoidler, sağlık.

Atıf / To cite: Doğan D, Okumuş E, Meydan İ (2025). Plant-Derived Food Antioxidants and Their Effects on Health Karamanoğlu Mehmetbey University Journal of Engineering and Natural Sciences, 7(1): 39-55.

1. INTRODUCTION

The interest in antioxidants found in foods stems from the fact that they can improve human health and lead to a better quality of life (Amarowicz and Pegg 2019). Thanks to the content of polyphenolic compounds, one of the most researched bioactive classes, many functional products have been created in the food industry and health sector (Valls et al. 2009; Caleja et al. 2017). Polyphenols in food types such as fruits, vegetables, grains and legumes play an important role in reducing the risk of disease, thanks to their physiological benefits as well as their high nutritional values (Fig.1) (Kaushal et al. 2022).

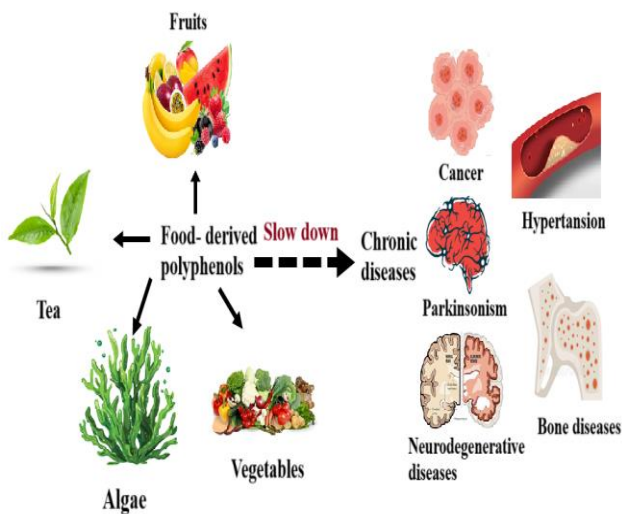


Fig.1 Effects of food-derived polyphenols on chronic diseases (Xu et al. 2024).

Polyphenols are one of the phytochemicals with polyhydroxy compounds that provide the most effective protection against pathogenic attacks and radiation. (Mutha et al. 2021).

The structure of polyphenols varies from simple molecules such as phenolic acids to higher order molecules such as tannins (Tresserra-Rimbau et al. 2018). Polyphenol subgroups vary according to the number of phenol rings they contain and the structural components connecting the rings (Ouideau et al. 2011). Polyphenols have remarkable biological effects such as preventing reactive oxygen and nitrogen species, providing electron transfer to free radicals, activating antioxidant enzymes and eliminating oxidative stress. (De Araújo et al. 2021).

Absorption of polyphenols is metabolized by hepatic enzymes and intestinal microflora in the intestine (Panche et al. 2016). Polyphenols are divided into subclasses as flavonoids, phenolic acids, stilbenes, tannins and lignans (Di Lorenzo et al. 2021). The largest subclass of polyphenols are flavonoids (Tresserra-Rimbau et al. 2018). Flavonoids, are secondary plant metabolites that serve as signaling molecules, detoxifying agents, antioxidants and are responsible for the protection of plants against biotic and abiotic stresses (Mutha et al. 2021; Kaushal et al. 2022). They are divided into flavanols, flavanones, flavonols, flavonones, isoflavones and anthocyanins (Neriuma et al. 2020). Bioflavonoids are found in remarkable concentrations in fruits, vegetables and tea (Frutos et al. 2019). Flavonoids show many nutraceutical properties such as anticancer, anti-inflammatory, antidiabetic, antioxidant, antiproliferative and immunomodulatory, as shown in Table 1 (Kaushal et al. 2022).

Table 1 Natural antioxidants in foods and the diseases they are effective in treating (Li et al. 2014).

Natural antioxidants	Target diseases	Foods rich in natural antioxidants
Flavonoids	Cardiovascular disease, arthritis, Alzheimer's disease, stroke (Jiang et al. 2013; Khan and Dangles 2014; Jiang et al. 2014; Zhang et al. 2014).	Plants, berries, honey
Flavanols (catechin)	Arteriosclerosis, coronary heart disease, and alcoholic liver (Kurosawa et al. 2005; Suzuki et al. 2013).	Cocoa bean
Flavanols (epigallocatechin-3-gallate)	Aging, Alzheimer's disease, diabetes, cardiovascular diseases, tumors and inflammation (Rezai-Zadeh et al. 2005; Baba et al. 2012; Bornhoeft et al. 2012; Riegsecker et al. 2013; Zuo et al. 2014).	Green tea
Flavanols (catechin, epicatechin, gallic acid)	Diabetes, cardiovascular diseases (Du et al. 2007; Hokayem et al. 2013).	Red wine, grape seeds
Isoflavonoids	Prostate, ovarian, cervical and breast cancers (Wu et al. 1998; Suter et al. 2011; Aufderklamm et al. 2014; Lee et al. 2014)	Soybean
Anthocyanins	Cardiovascular disease, neurodegenerative diseases, Breast cancer, liver cancer (Zafra-Stone et al. 2007; Bishayee et al. 2010; Tremblay et al. 2013; Noratto et al. 2014).	Black rice, purple sweet potato, blueberry, mulberry and other dark foods, peaches.

The functionality of flavonoids depends on the presence of conjugated double bonds, which determine the number and orientation of active hydroxyl groups (-OH) in the aromatic ring (B ring), and are responsible for their ability to eliminate free radicals and chelate metals. Thanks to this, they gain antioxidant properties (Mondal et al. 2020).

Increasing concentrations of free radicals disrupt the redox balance and cause oxidative damage (Gupta et al. 2014). This imbalance lies at the basis of diseases such as cancer, Parkinson's, diabetes and Alzheimer's (Labat-Robert et al. 2014). Consuming antioxidants is of great importance to clear these radicals and maintain balance. Obtaining

antioxidants from foods is the most powerful alternative both for the treatment of diseases and for preventing negative reactions (Li et al. 2014).

2. Polyphenols

Polyphenols are natural compounds containing one or more phenol groups, found in many food sources. They are secondary defense metabolites used especially against pathogenic effects and ultraviolet radiation (Tresserra-Rimbau et al. 2018; Silva et al. 2020). More than 8000 classification definitions have been made in phenolic compounds (Cory et al. 2018). In foods; It is used to provide flavour, color, odor and oxidative stability (Lattanzio 2013). It is also responsible for the preservation and diversity of fruits, vegetables and flowers. Shikimate acid and phenylpropanoid pathways are among the pioneers of biosynthesis in providing phenolic compounds (Ferreira et al. 2017). As a result of the research, it has been stated that long-term consumption of plant polyphenols provides protection against cancer, diabetes, cardiovascular diseases and neurodegenerative diseases (Kardum and Glibetic 2018). Phenoxyl radicals are formed thanks to the electron acquisition of phenolic groups in polyphenols. These structures cause a positive deterioration in the oxidative chain reactions within the cell (Mutha et al. 2021). Consuming a diet rich in polyphenols not only protects against oxidative damage but can also act as an antioxidant (Mustafa et al. 2020). Polyphenols are effective on carcinogenesis during the induction of cell defense systems such as detoxifying and antioxidant enzyme systems. It provides inhibition on anti-inflammatory and anti-cellular growth signaling pathways, limiting the cell cycle and resulting in cell death. In this way, they have an anticancer effect by changing the epigenome of cancer cells (Briguglio et al. 2020). Current research emphasizes that polyphenols play an important role during aging. It has been stated that polyphenolic compounds can regulate the redox state of cells and prevent deterioration in biological molecules such as nucleic acids, lipids and proteins. It is possible by directly scavenging reactive oxygen species or by interacting with transcription factors that regulate the antioxidant response. It has been observed that it provides high expression of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase and catalase (Gomes et al. 2012). In addition, polyphenol compounds found in foods are of interest due to their effects on the intestinal microbiota. They do this in two ways; they can directly control their conformation and can be broken down into smaller fragments by intestinal microbes, thus forming metabolites that can be easily absorbed from natural compounds. (Pascale et al. 2018). It has been stated that 5-10% of the total polyphenol intake is absorbed in the small intestine, and the remaining part accumulates in the large intestine and undergoes enzymatic change by the intestinal microbiota (Meccariello and D' Angelo 2021). The majority of natural polyphenols are generally yellow, red and purple pigments and can absorb harmful rays. Natural polyphenols also have a sunscreen effect by reducing radiation-related tissue disorders, oxidative stress and negative traces on DNA caused by harmful rays (Nichols and Katiyar 2010; Dunaway et al. 2018). As an alternative source of phenolic compounds derived from many fruits and vegetables, food-agricultural

waste has also recently become a stimulating area of research by scientists. Being environmentally friendly, sustainable and at a lower cost, it becomes a valuable opportunity for recycling (Ayala- Zavala et al. 2018). For example; approximately 70% of the polyphenols in grapes used in winemaking remain in the pulp (Albuquerque et al. 2020). Different forms of polyphenolic compounds have been found to have sugar residues attached to hydroxyl groups or directly to the aromatic carbon (Kondratyuk and Pezzuto 2004). Citrus peels, seeds and pulp are an important source of hydroxycinnamic acid, flavone glycosides, flavones and flavone aglycones. Pineapple peels are a source of gallic acid, catechin, epicatechin and ferulic acid. Onion peels contain quercetin and kaempferol. Apart from this, it has been stated that wheat straw, wheat bran, sawdust and coffee grounds are rich in polyphenols (Panzella et al. 2020). Recently, monofloral honeys have attracted great attention due to their phytochemical content, which is associated with antioxidant and cancer prevention effects. They contain phenolic compounds such as vanillic acid, caffeic acid, p-coumaric acid, ferulic acid, quercetin and kaempferol. Monofloral honeys are becoming potential therapeutic agents by preventing apoptosis and cell number increase in various cell channels (Mărgăoan et al. 2021). Unlike plants, microorganisms are seen as sources of new bioactive compounds for medicinal and agricultural purposes. Microbes can be grown more rapidly under controlled conditions, thus enabling their use as potential bioactive substances for nutraceutical applications. Actinomycetes, one of these microorganisms, are isolated from various habitats and show antioxidant effects. It has been stated that they have a brain-protective effect as well as a suppressive effect on hydroxyl radicals (Chandra et al. 2020). Mushrooms; It contains phytochemicals such as anthocyanidins, carotenoids, isoflavonoids and flavonoids. They stated that mushroom antioxidants show protective effects through different mechanisms at various stages of the oxidation process. The inhibitory properties of mushroom species against premature death are directly proportional to the amounts of powerful antioxidants such as glutathione. It was found that the polysaccharide extract of *Dictyophora indusiata*, an edible mushroom, showed 72.26% antioxidant properties against lipid peroxidation. It has been stated that extracts obtained from the *Russula virescens* plant have a hydroxyl radical scavenging effect in relation to their amounts (Hasnat et al. 2014; Liu et al. 2017; Mwangi et al. 2022). Seaweeds, which are used as another antioxidant source, may contain up to eight interconnected phenol rings. In this way, they have an antioxidant effect thanks to the presence of bioactive structures such as carotenoids, gallic acid, quercetin, myricetin, flavones, flavonols, flavanones, isoflavones, phenolic acids and tannins. They contribute directly or indirectly to the inhibition of the oxidation process (Kumar et al. 2021). Although *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* strains, which have proven their functionality as probiotics, are used in many food supplements, they have recently attracted attention with their antioxidant effects. Human-derived *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* DPPH have proven to have a high antioxidant effect as a result of free radical scavenging and ABTS radical scavenging analyses. This suggests that probiotic subspecies may be effective as

a complementary part in foods on symptoms associated with oxidative stress (Kim et al. 2020).

Although we examined plant sources in terms of polyphenolic components in our research, there are also animal sources as another alternative. It has been reported that insects, which are a source of nutrition in various cultures, are rich in phenolic compounds. Gallic acid, hydroxybenzoic acid, *p*-coumaric acid, ferulic acid, triclin, luteolin, quercetin, isovitexin are some of the common polyphenols in edible insects. *Blaps rynchopetara* Fairmaire, an insect from the family Tenebrionidae, has been used in Chinese traditional medicine to treat coughs, gastritis, and some types of cancer (Torres-Castillo and Olazarán-Santibáñez 2023). Polyphenols; It can be classified as flavonoids, phenolic acids, stilbenes and lignans (Fig. 2) (Rana et al. 2022).

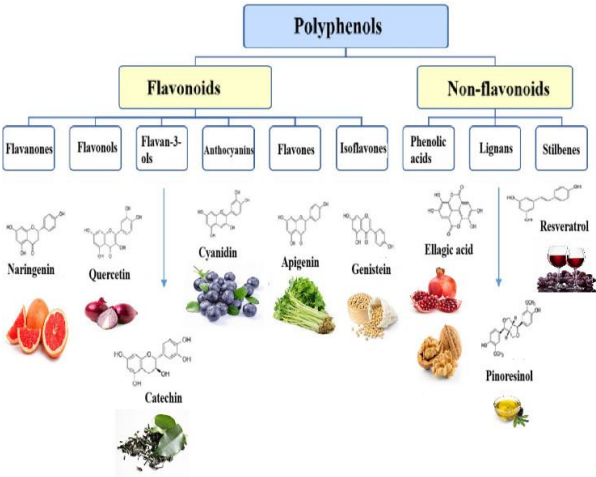


Fig. 2 Structure and diversity of polyphenols (Anhê et al. 2019).

2.1. Phenolic acids

Phenolic acids are the simplest subclass of polyphenols. They contain phenolic rings and carboxylic acids in their structure. It has derivatives as hydroxybenzoic acid and hydroxycinnamic acid (Fig. 3) (Heleno et al. 2015; Durazzo et al. 2019).

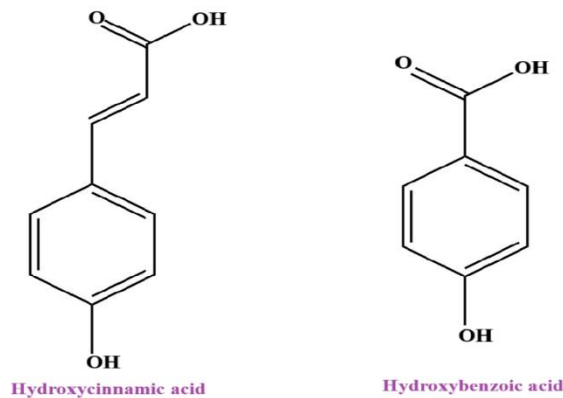


Fig. 3 Chemical structures of hydroxybenzoic acid and hydroxycinnamic acid (De Oliveira et al. 2023).

Phenolic acids are the dominant phenolic compounds obtained from plant sources, cereals, legumes and oilseeds (Fig. 4). Phenolic acids are glycosylated and found bound to other molecules in the cell wall (De la Rosa et al. 2019). Examples of hydroxybenzoic acids include salicylic acid, gallic acid and vanillic acid; Examples of hydroxycinnamic acid are coumaric acid, caffeic acid and chlorogenic acid (Ferreira et al. 2017).

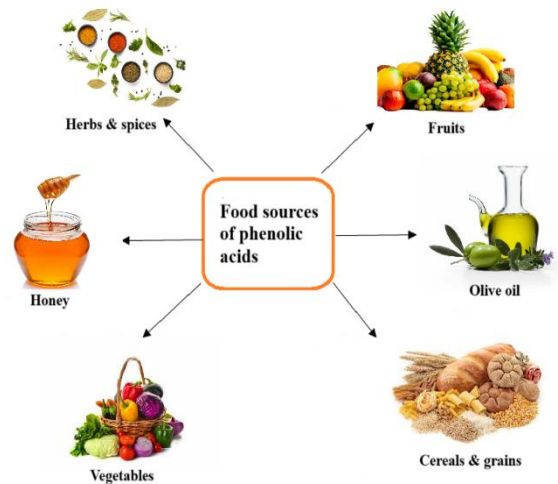


Fig. 4 Phenolic acids and food sources (Ali et al. 2020).

Table 2. Flavonoid subgroups and the nutrients they contain (Nieman and Mitmesser 2017).

Flavonoids	Sample Polyphenols	Food Sources
Simple Flavonoids		
Flavan-3-ols	(+) –catechins, (-)-epicatechin, (-)-epigallocatechin-3-gallate	Green tea, chocolate, tree fruits, grapes, red wine
Flavanones	Hesperetin, Naringenin, Eriodictyol	Citrus fruits and juices
Flavones	Luteolin, Apigenin	Parsley, celery seed, oregano
Isoflavones	Daidzein, Genistein, Glycitein	Soybeans, soy-based foods, legumes
Flavonols	Quercetin, Kaempferol, Myricetin, Isohamnetin	Onions, apples, tea, berries
Anthocyanins	Cyanidin, Delphinidin, Malvidin, Pelargonidin, Peonidin, Petunidin	Most berries, Stone fruits

2.2. Flavonoids

Flavonoids are water-soluble compounds found in glycoside conjugated form in fruits and vegetables (Acosta-

Estrada et al. 2014). They are secondary metabolites responsible for both the scent and color of the flower (Panche et al. 2016). Flavonoids are known to be found in more than 8000 compounds (Durazzo et al. 2019).

Flavonoids chemically consist of 15 carbon atoms contained within two benzene rings and connected by a heterocyclic pyran ring (Fig. 5) (Mark et al. 2019).

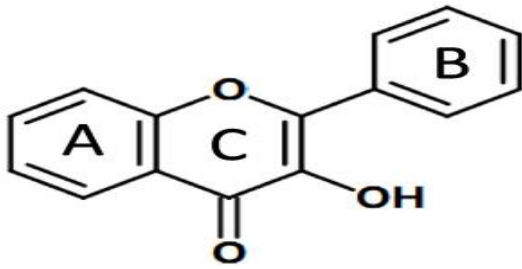


Fig. 5 Chemical structure of flavonoids (Rodriguez et al. 2021).

The various subclasses of flavonoids, differ according to the bond between the B and C rings and the substitution of the C ring (Fig.6) (Kaushal et al. 2022).

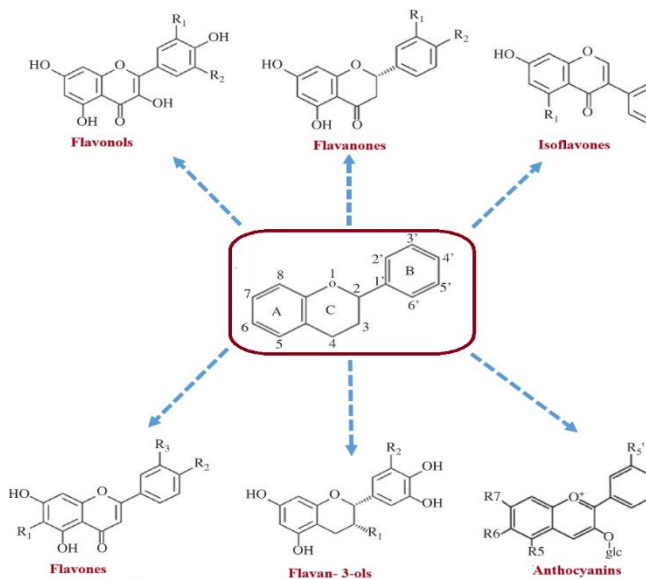


Fig. 6 Generic structures of major classes of flavonoids (Gentile et al. 2018).

Flavonoids occur in nature as a result of esterification, glycosylation and polymerization reactions. Condensed tannins may occur as the polymerization product of flavonoids (Ferreira et al. 2017). Flavonoids are found in many classes of food sources, including blueberries, oranges, lemons, grapefruits, and pomelo. Subclasses of flavonoids and the foods in which they are found are shown in Table 2. The amount of flavonoids found in foods may vary depending on how the foods are processed (Güven et al. 2019). For example, fruits and vegetables are primarily separated into peel and stem parts. However, research shows that removing the peel and stem parts significantly reduces the amount of antioxidants found in fruits and vegetables (Atınc and Kalkan 2018).

Flavonoids also have positive effects on human health. They are known to be important antioxidants for suppressing free radical formation, clearing free radicals by reducing lipid peroxidation, and protecting antioxidant systems (Fig. 7) (Jiang et al. 2020; Duan et al. 2021). In addition, these molecules have biological activities such as antimicrobial, antiviral, hepatoprotective,

nephroprotective, anti-inflammatory, cardiovascular protective effects and potentially cancer prevention (Rodriguez et al. 2021; Mouffouk et al. 2021).

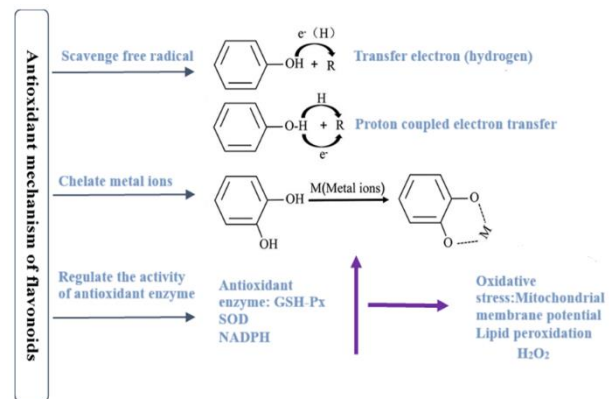


Fig 7. Antioxidant mechanisms of flavonoids. GSH-Px: glutathione peroxidase; SOD: Superoxide dismutase (Lv et al. 2021).

2.2.1 Flavanols (Flavan-3-ols)

Flavanols are 3-hydroxy derivatives of flavanones. Flavanols are also known as flavan-3-ols due to the hydroxyl group attached to the 3rd position of the C rings (Sapian et al. 2021). The most common flavanol monomers are catechin, epicatechin, catechin gallate, epicatechin gallate, gallic catechin, epigallocatechin, gallic catechin gallate, and epigallocatechin gallate (Dias et al. 2021). These ingredients are found in various products such as apples, peaches, cocoa powder, hazelnuts, dark chocolate, strawberries and grapes (Seleem et al. 2017). Flavanols cause nitric oxide (NO) to be released into the blood. It has been stated that flavanol consumption can prevent damage to blood vessels in people who smoke (Pascual- Teresa et al. 2010). Consumption of flavanol-rich foods has a healing effect on endothelial functions and is preventive for cardiovascular diseases (Güven et al. 2019). In addition, it has important effects on health such as clearing free radicals, mediation and inhibition of enzymes, anticarcinogenic, antiviral, positive modulation of hemostasis, and improvement in insulin sensitivity (Ottaviani et al. 2011; Engin et al. 2018).

2.2.2 Flavanones

Flavanones are diversified as naringenin, hesperetin and eriodictiol (Maleki et al. 2019). They are characteristic components of the citrus fruits, such as lemon, sweet orange, tangerine, grapefruit and tomato (Khan et al. 2020). It is present in the trunk, branch, leaf, root, flower and fruit parts of plant groups (Khan and Dangles 2014). The antioxidant activity of flavanones depends on their number and the spatial position of the hydroxyl group attached to the phenol ring. These compounds show high antioxidant activity in hydrophilic environments (Khan and Dnagls 2014; Güven et al. 2019). Naringenin flavanones can inhibit nitrate and nitrite production and proinflammatory cytokines and reduce intestinal edema (Bodet et al. 2008). Flavanones, which have anticancer effects, have the potential to block tumor proliferation. They have an

antimutagenic effect thanks to their UV light absorbing properties (Brodowska 2017; Guven et al. 2019). It has been stated that it is beneficial in reducing inflammatory responses caused by SARS-CoV-2 infection (Tutunchi et al. 2020).

2.2.3 Flavonols

Rutin, quercetin, kaempferol and myricetin are the most well-known types. Lettuce, cranberries, apples, peaches and red peppers are valuable sources of quercetin and kaempferol. Also, there is rutin in spinach leaves; myricetin in hazelnuts, strawberries and tea (Dias et al. 2021). Flavonols act as antioxidants by protecting biomolecules from oxidative damage (Guven et al. 2019). Rutin has antibacterial, antiviral, antifungal, antiallergic, antidiabetic, antioxidant, anticancer, neuroprotective effects as well as healing properties for the thyroid glands (Al-Dhabi et al. 2015). Quercetin protects low-density lipoprotein from oxidation, preventing oxidative damage to cellular structure and blood vessels caused by free radicals (David et al. 2016). Kaempferol modulates important elements in inflammation, metastasis, apoptosis and inflammation-related signaling pathways (Hussain et al. 2024). Myricetin is a compound that has cytotoxic effects on various types of cancer. It can inhibit enzymes that are effective in the initiation and progression of cancer (Semwal et al. 2016).

2.2.4 Flavones

Luteolin, apigenin and chrysin are the most common types of flavones (Maleki et al. 2019). Mostly vegetables, fruits, nuts, grains, seeds and plant-based drinks are rich in flavones (Maleki et al. 2019; Wen et al. 2020). These molecules have regulatory properties for enzyme systems that are effective in many diseases (Hariri et al. 2017). They also have immunomodulatory effects and play an important role in reducing total cholesterol (Hostetler et al. 2017; Zaragoza et al. 2020). Apigenin can be used as a hepatoprotective agent in liver damage caused by oxidative stress by regulating multiple genes at high doses in vivo (Ali et al. 2017). Luteolin has antioxidant activity that chelates metal ions and scavenges free radicals. It also inhibits prooxidant enzymes and prevents the formation of free radicals (Xu et al. 2019). Luteolin crosses the blood-brain barrier, important for central nervous system diseases (Ashaari et al. 2018).

2.2.5 Isoflavones

Isoflavones are divided into genistein, daidzein, glycitein (Maleki et al. 2019). Mainly found in legumes; soybeans, green peas, chickpeas, black beans, lima beans and lupins. It has also been found in low amounts in broccoli, cauliflower, barley and hazelnuts (Ko 2014; Křížová et al. 2019). Isoflavones have effects such as relieving menopausal symptoms, hepatoprotective effect, and cardiovascular protection (Gómez-Zorita et al. 2020; Alipour and Karimi-Sales 2020; Ma et al. 2020). A study conducted on obese rats has shown that it has an improving effect on kidney functions (Pessoa et al. 2020). Daidzein inhibits isoenzymes of human alcohol dehydrogenase (ADH) and mitochondrial aldehyde dehydrogenase, which are degraded in human alcohol metabolism (Hämäläinen et

al. 2007). Genistein is an important therapeutic agent in cancer treatments. In addition, it can prevent bone density loss by directly acting on osteoblasts on the bone (Nazari-Khanamiri and Ghasemnejad-Berenji 2021).

2.3 Anthocyanins

Anthocyanins are produced from flavonols, which contain a hydroxyl group and also have two double bonds (Ayala-Zavala et al. 2018; Mark et al. 2019). The most common anthocyanins are; cyanidin, delphinidin, pelargonidin, peonidin, malvidin and petunidin (Khoo et al. 2017). Anthocyanins are found mostly in red fruits and vegetables such as red onion, radish, red cabbage, red lettuce, eggplant, purple sweet potato, strawberry, plum, blackberry, raspberry, cherry, grape (Fig. 8) (Paun et al. 2011; Chaves-Silva et al. 2018). In addition to its antioxidant, anticancer, antibacterial, antidiabetic, antiangiogenic properties, it is effective in preventing cardiovascular diseases, vision health, obesity, and neurological disorders (Khoo et al. 2017). Anthocyanins are used as natural colorants, especially by the food industry (Carocho et al. 2015).

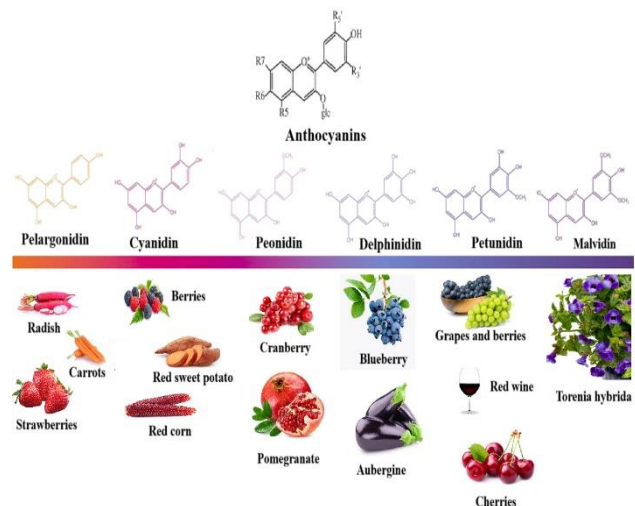


Fig. 8 Food sources rich in anthocyanins (Posadino et al. 2023).

2.4 Stilbenes

Stilbenes are polyhydroxyphenolic compounds with a chemical structure containing two benzene rings linked together by a double bond (Durazzo et al. 2019; Mark et al. 2019). More than 400 stilbenes are known. However, stilbene synthase, the key enzyme involved in stilbene biosynthesis, is restricted to a limited and heterogeneous group of plants (Riviere et al. 2012; Caleja et al. 2017). It is found in various foods such as grapes, peanuts, mulberries, strawberries, wine, celery (El Khawand et al. 2018). They have various biological activities including antitumor, anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, antiviral and antidiabetic (Su et al. 2022). The most well-known and important stilbene is resveratrol (Albuquerque et al. 2020). It is present in more than 70 plant species, including grapes and peanuts (Su et al. 2022). Resveratrol exhibits anti-cancer activity due to its chemopreventive and chemotherapeutic properties (Elshaer et al. 2018). It has been reported to be effective in many types of cancer such

as lung, colon, breast, skin, prostate, ovary, liver, leukemia, and thyroid (Sirerol et al. 2016).

2.5 Tannins

Tannins are water-soluble polyphenolic compounds found in plant tissues. They have been reported to give an astringent and bitter taste to some fruits in particular (Durazzo et al. 2019; Albuquerque et al. 2020). The main classification and structures of tannins are shown in fig.9. Hydrolyzable tannins are formed by the hydrolysis of simple phenols in an acidic or basic environment to produce phenolic acid or carbohydrate molecules (Formation of gallotannin from gallic acid) (Durazzo et al. 2019). Condensed tannins are formed by the condensation of two or more flavan-3-ol unit monomers (Mora et al. 2022).

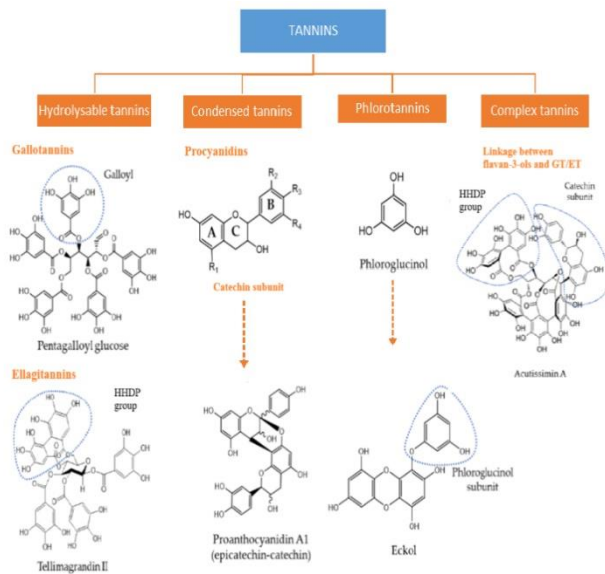


Fig. 9 Classification and general structures of tannins. R: Radical; GT: Gallotannins; ET: Ellagitannins; HHDP: Hexahydroxydiphenol (Fraga- Corral et al. 2021).

Tannins have a significant effect in preventing diseases such as cancer, heart, allergies, Alzheimer's and Parkinson's (Panzella and Napolitano 2017). In addition, tannins have antimicrobial effects and prevent the growth of fungi, yeast, bacteria and viruses (Fraga- Corral et al. 2021). Its antimicrobial properties are attributed to the hydrolysis of the ester bond between gallic acid and polyols, which are hydrolyzed after ripening in many fruits (Kumar et al. 2021).

2.6 Lignans

Lignans consist of two phenylpropanoid units (Rocchetti et al. 2022). It is found in grains, fruits and vegetables, especially flaxseed is the most important source (Luna-Guevara et al. 2018). Animal test evidence has shown that flaxseed and pure lignans have anticancer effects on various types of cancer (De Silva and Alcorn 2019). Lignans have been observed to have significant antioxidant activity and also inhibit lipid peroxidation (Fig. 10) (Shadidi et al. 2019). In addition to other bioactivities, it also has estrogenic and antiestrogenic effects (Caleja et al. 2017).

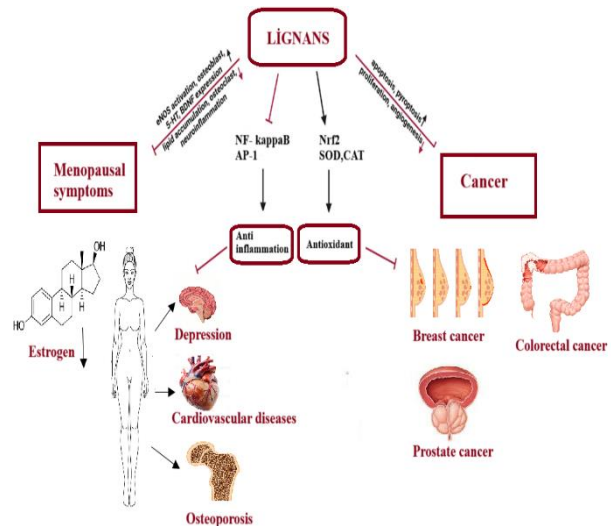


Fig. 10 Scheme of therapeutic properties of lignans. Nrf2: Nuclear factor erythroid 2; SOD: Superoxide dismutase; CAT: Katalaz; AP-1: activator protein; NF-kappaB: Nuclear factor kappa B (Jang et al. 2022).

3. Antioxidant mechanism of action and bioavailability

Phenolic compounds have antioxidant effects such as scavenging free radicals and inhibiting lipid oxidation (San Miguel-Chávez 2017). Many oxidations are caused by the hydroxyl radical (HO) formed by the electron transfer reaction between iron and hydrogen peroxide (Fenton reaction) (Bié et al. 2023). The formation of excessive amounts of reactive hydroxyl radicals and the reduction of hydrogen peroxidase increase free metal ions. Polyphenols can reduce the amount of high amounts of free radicals because they can chelate both metal ions and free radicals (Mishra et al. 2013). Polyphenols can react with non-polar compounds in the hydrophobic inner membrane of the plasma membrane. As a result of the reaction, the oxidation rate of lipids and proteins changes. Flavonoids in the membrane core can protect membrane structure and function (Hussain et al. 2016). Polyphenols can regulate NO production as a result of their interaction with nitric oxide synthase (NOS). Flavonoids such as quercetin and luteolin have been reported to inhibit xanthine oxidase (XO), a source of free radicals (Belščak-Cvitanović et al. 2018). At least four mechanisms have been listed by which polyphenols combat ROS. It can directly eliminate ROS thanks to the presence of phenolic hydroxyl groups in its primary structure. The ROS scavenging capacity of polyphenols varies depending on the hydroxyl groups in their structure, the positions they contain and the glycosylation of phytochemical molecules (Luo et al. 2021). The second mechanism is the effect on the production of endogenous antioxidants and oxidase enzymes. The first mechanism that neutralizes oxidants is sodium oxide dismutase 1 (SOD1) in the cytosol and SOD2 in the mitochondrial matrix, which converts superoxide to hydrogen peroxide with the intracellular enzyme. Hydrogen peroxide is neutralized by catalase (CAT) and glutathione peroxidases (GSH-Px) by converting it into more water and oxygen (Singh et al. 2015). Third, polyphenols regulate the Nrf2-mediated pathway. Nrf2; SOD is a transcriptional factor responsible for regulating

the expression of detoxifying enzymes such as GPx1, GSH, GST. It shows activity by binding to antioxidant response elements located in the promoter regions of enzyme genes (Kobayashi and Yamamoto 2005). The last one is that polyphenols can counter ROS by regulating microRNAs. MicroRNAs; They are endogenous, non-coding and single-stranded RNAs. It binds to mRNA to repress and induce translation to regulate various biological pathways in many diseases, including cell proliferation and death, aging, and cancer (Fig.11)(Kim et al. 2014). Ji et al. stated that kaempferol showed antioxidant activity by affecting the expression of NADPH oxidase and NF- κ B signaling pathway in mice of different age groups (Kim et al. 2010). Kim et al. reported that proanthocyanidins prevent ROS production and oxidative stress by reducing the activity of the MAPK (Mitogen- activated Protein kinase) pathway, which is activated by stress (Kim et al. 2011). In the study, it was observed that chlorogenic acid easily chelates with iron ions and prevents OH production thanks to the Fenton reaction, thus protecting the cells from oxidative damage (Yang et al. 2021). Cao et al. it has been observed that furofuran sesamin reduces ROS and MDA levels. It has been stated that it shows antioxidant activity on oxidative stress caused by fluoride in the liver by increasing antioxidant enzyme levels (Cao et al. 2020).

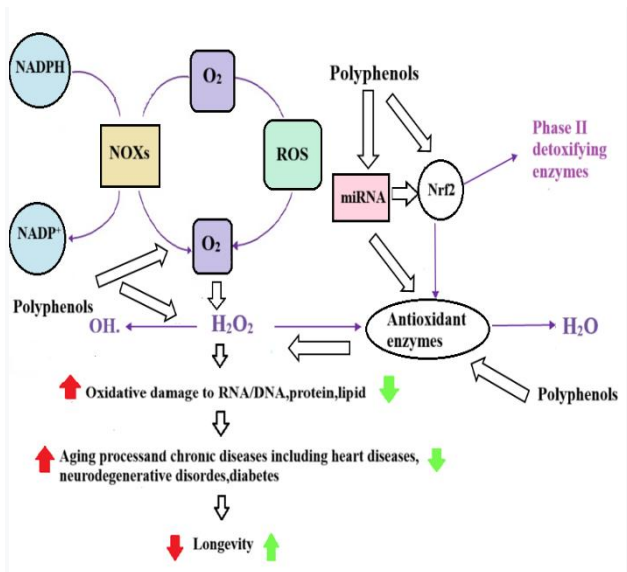


Fig. 11 Schematic diagram of polyphenols antioxidant mechanisms. Nrf2: Nuclear factor erythroid 2; ROS: reactive oxygen species (Luo et al. 2021).

The health effects of polyphenols are related to their concentration and their bioaccessibility and bioavailability after ingestion (Bié et al. 2023). Bioavailability is defined as the proportion of an ingested nutrient that is absorbed after digestion into the body. The measurement of bioavailability is dependent on estimates of antioxidants absorbed (Palafox- Carlos et al. 2011). Polyphenols bind to fiber-like macromolecules, forming chemical and colloidal complexes that reduce or increase their bioavailability and thus may interact with other food products in the intestine (Crozier et al. 2010; Ashley et al. 2019). Many polyphenols are found in foods as unabsorbable esters, glycosides or polymers. Before absorption, they must be hydrolyzed by

enzymes in the intestine or by colon microflora. Some of the polyphenols are broken down by intestinal microbiota to form aromatic acids (Crozier et al. 2010; Bié et al. 2023). Polyphenols that are not absorbed in the small intestine reach the colon and undergo biotransformation by the microbiota (Pérez-Chabela and Hernández-Alcántara 2018). Flavonoids are generally glycosides with a hydrophilic structure and therefore have low bioavailability because they cannot be well absorbed in the intestine. Low bioavailability, coupled with oxidative degradation and metabolic alterations, precludes nutraceutical and pharmaceutical benefits (Manach et al. 2004; Maaliki et al. 2019). Bioaccessibility is expressed as the amount of food component that can pass through the intestinal barrier after the component is released from the solid food matrix. Only antioxidants released from fruits and vegetables by the action of digestive enzymes and intestinal microflora are bioaccessible in the intestine (Palafox- Carlos et al. 2011). Bioavailability studies on polyphenols do not take bioaccessibility into account. Although the bioavailability of all foods is different, molecules isolated from foods or chemically synthesized are mainly used (Saura- Calixto et al. 2007).

4. Examples on therapeutic effects of polyphenols

4.1 Gastroprotective effects

The protective effect of natural flavonoids against peptic ulcer was investigated in the study conducted by Zhang et al. (2020) He listed 60 types of flavonoids that have gastroprotective effects in peptic ulcer models. It has been stated that flavonoids have a good therapeutic effect on peptic ulcers both in combination with existing drugs and as a result of nanocapsulation (Zhang et al. 2020). Thanks to many molecular mechanisms of flavonoids, they can affect the glucose mechanism in the small intestine, muscle, fat, liver and pancreas. It has been reported that it inhibits enzymes involved in the digestion and absorption of carbohydrates, such as α - amylase and α -glucosidase, thus contributing to the reduction of post-meal glycemia (Hanhineva et al. 2010).

4.2 Antioxidant effect and oxidative stress

Ultrasound causes an increase in the extraction of substances that have antioxidant effects. The highest activity in the antioxidant effect of apple waste extracts obtained with the help of ultrasound was determined as leaves, peel and pulp, respectively (Arslan 2023). Cocoa polyphenols were administered as a treatment to mice with alcoholic fatty liver. The level of PLOOH, an oxidative stress indicator of phospholipid hydroperoxide, was significantly reduced in the liver of animals. This is an indication that cocoa polyphenols provide a protective effect on the liver (Suzuki et al. 2013). The antioxidant effect of the scarlet spur apple species, which has a high phenolic content, was investigated separately as peel, pulp and leaf. DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) and ABTS+ (2,2'-azino-bis 3-ethylbenzothiazoline-6-sulfuric acid) radical scavenging assays were used and it was determined that the highest antioxidant effect was especially seen in the apple leaf (Arslan et al. 2024). In a study, mice fed a high-fat and sugary diet were given green

tea polyphenol solution (0, 0.8, 1.6, 3.2 g/L, respectively) instead of water for 4 weeks. Green tea polyphenols have been found to reduce large arterial permeability and ROS levels, as well as NAD(P)H oxidase protein expression levels in mice on a high fat and sugar diet. Since NAD(P)H oxidase is an important source of ROS in vivo, green tea polyphenols have been reported to have antioxidant effects (Zuo et al. 2014). At the beginning of the experiment, 3 groups were formed from 66 healthy adults who consumed less than 2 portions of vegetables and fruits in 1 day.. They were given placebo (water), black currant juice in low concentrations and black currant juice in high concentrations, respectively. As a result of the study, it was determined that people who took black currant juice had lower F2-isoprostane content, an indicator of oxidative stress, than those who took placebo. The cardiovascular system health index for blood flow regulation was reported to be significantly higher than the placebo group (Khan et al. 2016).

4.3 Neuroprotective effect

As an example of research, hesperetin was studied in an Alzheimer's rat model. In the 3-week study, 10 and 20 mg/kg hesperetin and hesperetin nanoparticles were injected. It was stated that it treated learning and cognitive disorders by reducing increased oxidative stress. It was also reported that hesperetin nanoparticles were more effective than the other hesperetin-applied group (Kwon et al. 2018). Grapes with high polyphenol content; 1.5 ml/kg concentrate was administered as a dietary supplement to transgenic mice with Parkinson's disease. As a result of the study, it was observed that it significantly increased memory reconsolidation (Tikhonova et al. 2020). It has been noted that supplementation at 10 mg/kg EC per day significantly improved 6-hydroxydopamine (OHDA) lesioned Parkinson's disease in male rats compared to the treated control group. It provided a neuroprotective effect by increasing locomotor activity and decreasing rotational behavior (Bitu Pinto et al. 2015).

4.4 Antidiabetic effect

Gallic acid and p-coumaric acid were observed to decrease serum glucose levels in diabetic rats. They provided an antidiabetic effect with an increase in insulin values (Abdel- Moneim et al. 2017). Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) has long been used in traditional medicine for the treatment of many health problems, including diabetes. It has a strong α -glucosidase activity under in vitro conditions (95.24%). The treatment results on intraperitoneal glucose tolerance test in diabetic rats have shown good responses. It has been stated that fenugreek has a strong healing effect on diabetes (Laila et al. 2023). Polyphenols found in grapes have been used in the treatment of type 2 diabetes patients and it has been stated that they can prevent insulin resistance, oxidative stress and similar harmful conditions caused by fructose (Hokayem et al. 2013). Apigenin and naringenin were administered intragastrically at a dose of 50 or 100 mg/kg once a day for 6 weeks. Significantly reduced blood glucose, serum lipids, malondialdehyde levels. It improved NO production in diabetic rats by increasing SOD level (Ren et al. 2016). Guo et al. showed a significant reduction

in fasting glucose levels following dietary cyanidin-3-glucoside supplementation (0.2%) for 5 weeks. In this way, it has been observed that it increases insulin sensitivity. It alleviated hepatic TAG (triacylglycerol) content and steatosis in genetically diabetic mice (Guo et al. 2012). The antidiabetic effects of nine medicinal and aromatic plant extracts (peppermint, spearmint, yarrow, sage, yellow cantoron, thyme, lavender, lemon balm, echinacea) were investigated due to their enzyme inhibition related to type-2 diabetes. It was predicted that these plants could be used as α -glucosidase inhibitors. In particular, the highest antidiabetic effect was determined in peppermint, St. John's wort and sage, respectively (Arslan and Çam 2022).

4.5 Anticancer effect

The polyphenols found in peach fruit were treated with 0.8-1.6 polyphenols every day in mice transplanted with breast cancer cells. It showed an inhibitory effect on the growth and metastasis of cancer cells, and the tumor volume of mice in the treatment group was significantly reduced (Noratto et al. 2014). Resveratrol, a stilbene polyphenol, has been demonstrated with anticancer activity such as induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma (HCC), induction of epidermal growth factor receptor (EGFR) cell death via signaling pathway, regulation of AMP-activated protein kinase enzyme (AMPK) (Gao et al. 2017; Jin et al. 2017). It has been reported that a diet containing abundant amounts of blueberries significantly reduced light-induced retinal damage in rats after 7 and 2 weeks of administration. This has been shown to have a protective effect on nerve cells due to the anthocyanins found in blueberries (Tremblay et al. 2017). In the analysis carried out with the participation of more than 57,000 individuals between the ages of 50-64, it was stated that plasma lignan concentration and colon cancer incidence, especially in women, are related and that high lignan concentration can prevent colon cancer formation (Johnsen et al. 2010; Ortiz et al. 2022).

4.6 Antimicrobial effect

Teaflavins found in black tea are known to have antiviral activity and have anti-human immunodeficiency virus-1 (anti-HIV-1) effects. Teaflavin 3' gallate and teaflavin 3'digallate have shown an antiviral effect on coronavirus by restricting chymotrypsin protease (Sharma and Rao 2009). It was determined that the extracts obtained from air and microwave dried peach leaves had inhibitory effects on *E. coli* and *L. monocytogenes*. These results show that peach leaf extracts can be used as antimicrobial agents for pathogenic microorganisms (Şen Arslan et al. 2021). In a study conducted on 32 elderly (60-70 years old) people treated with *G. biloba* extract, there was an increase in small vessel blood flow and red blood cell volume after treatment with 270 mg *G. biloba* extract and placebo compared to the control group. It has been reported that the use of *G. biloba* extract significantly increases GSH levels. Apart from this, it has been found to improve skin and liver microcirculation (Li et al. 2014). In a study, the antibacterial effects of dragon fruit, prickly pear and red beet peel extracts were investigated. It was determined that prickly pear extract had the most effective minimum inhibitory concentration. It was stated that each extract

caused a decrease in the growth rates of both gram-positive and gram-negative bacteria (Şen Arslan 2024). Today, it is known that many polyphenolic compounds have many benefits in medicines and health.

5. RESULT AND DISCUSSION

Polyphenols constitute a natural variety containing various chemicals and enzymes. Studies have shown that these compounds have a healing effect on health thanks to consumable foods. It has been stated that they are effective against chronic conditions such as cancer, diabetes, cardiovascular diseases. They are strong antioxidant sources, especially thanks to their ability to cleanse reactive

species. Due to their strong activity, these compounds could be used as potential materials for a possible treatment of diseases. The use of natural antioxidants as natural food additives after the processing process in foods should become a future goal. Discovering new bioactive components by transferring the properties of these foods with high bioavailability should be the main goal of scientific analysis.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest. The authors declared that this study hasn't received financial support.

REFERENCES

- Abdel-Moneim A, Yousef AI, Abd El-Twab SM, Abdel Reheim ES, Ashour MB (2017). Gallic acid and p-coumaric acid attenuate type 2 diabetes-induced neurodegeneration in rats. *Metabolic brain disease*, 32: 1279-1286.
- Acosta-Estrada BA, Gutiérrez-Urbe JA, Serna-Saldívar SO (2014). Bound phenolics in foods, a review. *Food chemistry*, 152: 46-55.
- Albuquerque BR, Heleno SA, Oliveira MBP, Barros L, Ferreira IC (2020). Phenolic compounds: Current industrial applications, limitations and future challenges. *Food & function*, 12(1): 14-29.
- Al-Dhabi NA, Valan Arasu M, Park CH, Park SU (2015) An up-to-date review of rutin and its biological and pharmacological activities. 2015.
- Ali F, Rahul Naz F, Jyoti S, Siddique YH (2017). Health functionality of apigenin: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(6):1197-1238.
- Ali SS, Ahmad WANW, Budin SB, Zainalabidin S (2020). Implication of dietary phenolic acids on inflammation in cardiovascular disease. *Reviews in cardiovascular medicine*, 21(2): 225-240.
- Alipour MR, Karimi-Sales E (2020). Molecular mechanisms of protective roles of isoflavones against chemicals-induced liver injuries. *Chemico-Biological Interactions*, 329: 109213.
- Amarowicz R, Pegg RB (2019). Natural antioxidants of plant origin. In *Advances in food and nutrition research*, Vol. 90, pp. 1-81.
- Anhê FF, Choi BSY, Dyck JRB, Schertzer JD, Marette A (2019). Host-microbe interplay in the cardiometabolic benefits of dietary polyphenols. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(6): 384-395.
- Arslan HŞ, & Çam M (2022). Antidiabetic and antioxidant properties of nine medicinal and aromatic plants extracts: Inhibition of key enzymes linked to type-2 diabetes. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*. 28(1): 27-34.
- Arslan HŞ (2023). Some bioactive properties of ultrasound-assisted apple waste extracts. *Food*. 48 (5): 972-980.
- Arslan HŞ, Topuz S, & Yerlikaya S (2024). Investigation of some functional properties of scarlet spur apple variety wastes. *Journal of Engineering Sciences and Design*, 12 (4): 676-685.
- Ashaari Z, Hadjzadeh MAR, Hassanzadeh G, Alizamir T, Yousefi B, Keshavarzi Z, Mokhtari T (2018). The flavone luteolin improves central nervous system disorders by different mechanisms: a review. *Journal of molecular neuroscience*. 2018; 65: 491-506.
- Ashley D, Marasini D, Brownmiller C, Lee JA, Carbonero F, Lee SO (2019). Impact of grain sorghum polyphenols on microbiota of normal weight and overweight/obese subjects during in vitro fecal fermentation. *Nutrients*, 11(2): 217.
- Atınc M, Kalkan İ (2018). Flavonoidler ve sağlık üzerine etkileri. *Aydın Gastronomy*, 2(1): 31-38.
- Aufderklamm S, Miller F, Galasso A, Stenzl A, Gakis G (2014). Chemoprevention of prostate cancer by isoflavonoids. *Prostate Cancer Prevention*, 101-108.
- Ayala-Zavala JF, González-Aguilar G, Siddiqui MW (2018). (Eds.). *Plant food by-products: industrial relevance for food additives and nutraceuticals*. CRC Press.
- Baba Y, Sonoda JI, Hayash, S, Tosuji N, Sonoda S, Makisumi K, Nakajo M (2012). Reduction of oxidative stress in liver cancer patients by oral green tea polyphenol tablets during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 4(3): 452-458.

- Belščak-Cvitanović A, Durgo K, Huđek A, Bačun-Družina V, Komes D (2018). Overview of polyphenols and their properties. In *Polyphenols: Properties, recovery, and applications*, (pp. 3-44). Woodhead Publishing.
- Bié J, Sepodes B, Fernandes PC, Ribeiro MH (2023). Polyphenols in health and disease: gut microbiota, bioaccessibility, and bioavailability. *Compounds*, 3(1): 40-72.
- Bishayee A, Háznagy-Radnai E, Mbimba T, Sipos P, Morazzoni P, Darvesh AS, Bhatia D, Hohmann, J (2010). Anthocyanin-rich black currant extract suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells. *Natural Product Communications*, 5(10): 1934578X1000501020.
- Bitu Pinto N, da Silva Alexandre B, Neves KRT, Silva AH, Leal LKA, Viana GS (2015). Neuroprotective Properties of the Standardized Extract from *Camellia sinensis* (Green Tea) and Its Main Bioactive Components, Epicatechin and Epigallocatechin Gallate, in the 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, (1): 161092.
- Bodet C, La VD, Epifano F, Grenier D (2008). Naringenin has anti-inflammatory properties in macrophage and ex vivo human whole-blood models. *Journal of periodontal research*, 43(4): 400-407.
- Bornhoeft J, Castaneda D, Nemoseck T, Wang P, Henning SM, Hong, MY (2012). The protective effects of green tea polyphenols: lipid profile, inflammation, and antioxidant capacity in rats fed an atherogenic diet and dextran sodium sulfate. *Journal of medicinal food*, 15(8): 726-732.
- Briguglio G, Costa C, Pollicino M, Giambò F, Catania S, Fenga C (2020). Polyphenols in cancer prevention: New insights. *International Journal of Functional Nutrition*, 1(2): 1-1.
- Brodowska KM (2017). Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*, 7(2): 108-123.
- Caleja C, Ribeiro A, Filomena Barreiro M, CFR Ferreira I (2017). Phenolic compounds as nutraceuticals or functional food ingredients. *Current Pharmaceutical Design*, 23(19):2787-2806.
- Cao J, Feng C, Xie L, Li L, Chen J, Yun S, Guo W, Wang T, Wu Y, Meng R, Wang G, He X, Luo Y (2020). Sesamin attenuates histological alterations, oxidative stress and expressions of immune-related genes in liver of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to fluoride. *Fish & Shellfish Immunology*, 106: 715-723.
- Carocho M, Morales P, Ferreira IC (2015). Natural food additives: Quo vadis? *Trends in Food Science & Technology*, 45(2): 284-295.
- Chandra P, Sharma RK, Arora DS (2020). Antioxidant compounds from microbial sources: A review. *Food Research International*, 129: 108849.
- Chaves-Silva S, Dos Santos AL, Chalfun-Júnior A, Zhao J, Peres LE, Benedito VA (2018). Understanding the genetic regulation of anthocyanin biosynthesis in plants—tools for breeding purple varieties of fruits and vegetables. *Phytochemistry*, 153: 11-27.
- Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J (2018). The role of polyphenols in human health and food systems: A mini-review. *Frontiers in Nutrition*, 5, 370438.
- Crozier A, Del Rio D, Clifford MN (2010). Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6): 446-467.
- David AVA, Arulmoli R, Parasuraman S (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews*, 10(20): 84.
- De Araújo F F, De Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM (2021). Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chemistry*, 338:127535.
- De la Rosa LA, Moreno-Escamilla JO, Rodrigo-García J, Alvarez-Parrilla E (2019). Phenolic compounds. *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables*, 253-271.
- De Oliveira LMG, Carreira RB, de Oliveira JVR, do Nascimento RP, dos Santos Souza C, Trias E, da Silva VDA, Costa SL (2023). Impact of plant-derived compounds on amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicity Research*, 41(3): 288-309.
- De Silva SF, Alcorn J (2019). Flaxseed lignans as important dietary polyphenols for cancer prevention and treatment: Chemistry, pharmacokinetics, and molecular targets. *Pharmaceuticals*, 12(2): 68.
- Dias MC, Pinto DC, Silva AM (2021). Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26(17): 5377.
- Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P (2021). Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients*, 13(1): 273.

- Du Y, Guo H, Lou H (2007). Grape seed polyphenols protect cardiac cells from apoptosis via induction of endogenous antioxidant enzymes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(5): 1695-1701.
- Duan Y, Santiago FEM, Dos Reis AR, De Figueiredo MA, Zhou S, Thannhauser TW, Li L (2021). Genotypic variation of flavonols and antioxidant capacity in broccoli. *Food Chemistry*, 338:127997
- Dunaway S, Odin R, Zhou L, Ji L, Zhang Y, Kadekaro AL (2018). Natural antioxidants: multiple mechanisms to protect skin from solar radiation. *Frontiers in Pharmacology*, 9: 392.
- Durazzo A, Lucarini M, Souto EB, Cicala C, Caiazzo E, Izzo AA, Santini A (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9): 2221-2243.
- El Khawand T, Courtois A, Valls J, Richard T, Krisa S (2018). A review of dietary stilbenes: Sources and bioavailability. *Phytochemistry Reviews*, 17(5):1007-1029.
- Elshaer M, Chen Y, Wang XJ, Tang X (2018). Resveratrol: An overview of its anti-cancer mechanisms. *Life Sciences*, 207: 340-349.
- Engin AB, Tsatsakis AM, Tsoukalas D, Engin A (2018). Do flavanols-rich natural products relieve obesity-related insulin resistance. *Food and Chemical Toxicology*, 112: 157-167.
- Ferreira IC, Martins N, Barros L (2017). Phenolic compounds and its bioavailability: In vitro bioactive compounds or health promoters. In *Advances in Food and Nutrition Research*, (Vol. 82, pp. 1-44).
- Fraga-Corral M, Otero P, Cassani L, Echave J, Garcia-Oliveira P, Carpena M, Chamorro F, Lourenço- Lopes C, Prieto MA, Simal-Gandara J (2021). Traditional applications of tannin rich extracts supported by scientific data: Chemical composition, bioavailability and bioaccessibility. *Foods*, 10(2): 251.
- Frutos MJ, Rincón-Frutos L, Valero-Cases E (2019). Rutin. In *Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements*, (pp. 111-117). Academic Press.
- Gao F, Deng G, Liu W, Zhou K, Li M (2017). Resveratrol suppresses human hepatocellular carcinoma via targeting HGF-c-Met signaling pathway. *Oncology Reports*, 37(2): 1203-1211.
- Gentile D, Fornai M, Pellegrini C, Colucci R, Blandizzi C, Antonioli L (2018). Dietary flavonoids as a potential intervention to improve redox balance in obesity and related co-morbidities: a review. *Nutrition Research Reviews*, 31(2): 239-247.
- Gomes EC, Silva AN, Oliveira MRD (2012). Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (1): 756132.
- Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, Eseberri I, Trepiana J, Portillo MP (2020). Scientific evidence supporting the beneficial effects of isoflavones on human health. *Nutrients*, 12(12): 3853.
- Guo H, Xia M, Zou T, Ling W, Zhong R, Zhang W (2012). Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(4): 349-360.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Pakuwal U (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 15(11): 4405-4409.
- Güven H, Arici A, Simsek O (2019). Flavonoids in our foods: a short review. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 3(2): 96-106.
- Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E (2007). Anti-inflammatory effects of flavonoids: Genistein, kaempferol, quercetin and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations whereas flavone, isorhamnetin, naringenin and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators of Inflammation*, 2007(1): 045673.
- Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(4): 1365-1402.
- Hariri BM, McMahon DB, Chen B, Freund JR, Mansfield CJ, Doghramji LJ, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, Reed DR, Jiang P, Lee RJ (2017). Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: Anti-inflammatory effects and activation of the T2R14 receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 292(20): 8484-8497.
- Hasnat MA, Pervin M, Debnath T, & Lim BO (2014). DNA Protection, Total Phenolics and Antioxidant Potential of the Mushroom *Russula virescens*. *Journal of Food Biochemistry*, 38(1): 6-17.
- Heleno SA, Martins A, Queiroz MJR, Ferreira IC (2015). Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. *Food Chemistry*, 173: 501-513.

- Hokayem M, Blond E, Vidal H, Lambert K, Meugnier E, Feillet-Coudray C, Coudray C, Pesenti S, Luyton C, Lambert-Porcheron S, Sauvinet V, Fedou C, Brun JF, Rieusset J, Bisbal C, Sultan A, Mercier J, Goudable J, Dupuy AM, Cristol JP, Laville M, Avignon A (2013). Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 36(6):1454-1461.
- Hostetler GL, Ralston RA, Schwartz SJ (2017). Flavones: Food sources, bioavailability, metabolism, and bioactivity. *Advances in Nutrition*, 8(3): 423-435.
- Hussain MS, Altamimi ASA, Afzal M, Almalki WH, Kazmi I, Alzarea SI, Gupta G, Shahwan M, Kukreti N, Wong LS, Kumarasamy V, Subramaniyan V (2024). Kaempferol: Paving the path for advanced treatments in aging-related diseases. *Experimental Gerontology*, 188: 112389.
- Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N (2016). Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (1): 7432797.
- Jang WY, Kim MY, Cho JY (2022). Antioxidant, anti-inflammatory, anti-menopausal, and anti-cancer effects of lignans and their metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24): 15482.
- Jiang J, Zhang X, True AD, Zhou L, Xiong YL (2013). Inhibition of lipid oxidation and rancidity in precooked pork patties by radical-scavenging licorice (*Glycyrrhiza glabra*) extract. *Journal of Food Science*, 78(11): C1686-C1694.
- Jiang J, Yuan X, Wang T, Chen H, Zhao H, Yan X, Wang Z, Sun X, Zheng Q (2014). Antioxidative and cardioprotective effects of total flavonoids extracted from *Dracocephalum moldavica* L. against acute ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in isolated rat heart. *Cardiovascular Toxicology*, 14: 74-82.
- Jiang X, Shi Y, Fu Z, Li WW, Lai S, Wu Y, Wang Y, Liu Y, Gao L, Xia T (2020). Functional characterization of three flavonol synthase genes from *Camellia sinensis*: Roles in flavonol accumulation. *Plant Science*, 300: 110632.
- Jin Z, Feng W, Ji Y, Jin L (2017). Resveratrol mediates cell cycle arrest and cell death in human esophageal squamous cell carcinoma by directly targeting the EGFR signaling pathway. *Oncology Letters*, 13(1): 347-355.
- Johnsen NF, Olsen A, Thomsen BLR, Christensen J, Egeberg R, Bach Knudsen KE, Loft S, Overvad K, Tjønneland A (2010). Plasma enterolactone and risk of colon and rectal cancer in a case-cohort study of Danish men and women. *Cancer Causes & Control*, 21: 153-162.
- Kardum N, Glibetic M (2018). Polyphenols and their interactions with other dietary compounds: Implications for human health. In *Advances in Food and Nutrition Research*, (Vol. 84, pp. 103-144).
- Kaushal N, Singh M, Sangwan RS (2022). Flavonoids: Food associations, therapeutic mechanisms, metabolism and nanoformulations. *Food Research International*, 157, 111442.
- Khan A, Ikram M, Hahm JR, Kim MO (2020). Antioxidant and anti-inflammatory effects of citrus flavonoid hesperetin: Special focus on neurological disorders. *Antioxidants*, 9(7): 609.
- Khan F, Ray S, Craigie AM, Kennedy G, Hill A, Barton KL, Broughton J, Belch JJ (2014). Lowering of oxidative stress improves endothelial function in healthy subjects with habitually low intake of fruit and vegetables: a randomized controlled trial of antioxidant-and polyphenol-rich blackcurrant juice. *Free Radical Biology and Medicine*, 72: 232-237.
- Khan MK, Dangles O (2014). A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *Journal of Food Composition and Analysis*, 33(1): 85-104.
- Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & Nutrition Research*.
- Kim H, Kim JS, Kim Y, Jeong Y, Kim JE, Paek NS, Kang CH (2020). Antioxidant and probiotic properties of *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* of human origins. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 25(3): 421-430.
- Kim H, Kim JY, Song HS, Park KU, Mun KC, Ha E (2011). Grape seed proanthocyanidin extract inhibits interleukin-17-induced interleukin-6 production via MAPK pathway in human pulmonary epithelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 383: 555-562.
- Kim JM, Lee EK, Kim DH, Yu BP, Chung HY (2010). Kaempferol modulates pro-inflammatory NF- κ B activation by suppressing advanced glycation endproducts-induced NADPH oxidase. *Age*, 32: 197-208.
- Kim JY, Park YK, Lee KP, Lee SM, Kang TW, Kim HJ, Dho SE, Kim SY, Kwon KS (2014). Genome-wide profiling of the microRNA-mRNA regulatory network in skeletal muscle with aging. *Aging (Albany NY)*, 6(7):524.
- Ko KP (2014). Isoflavones: chemistry, analysis, functions and effects on health and cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(17): 7001-7010.

- Kobayashi M, Yamamoto M (2005). Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 7(3-4): 385-394.
- Kondratyuk TP, Pezzuto JM (2004). Natural product polyphenols of relevance to human health. *Pharmaceutical Biology*, 42(sup1):46-63.
- Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T (2019). Isoflavones. *Molecules*, 24(6): 1076.
- Kumar Y, Tarafdar A & Badgujar PC (2021). Seaweed as a source of natural antioxidants: Therapeutic Activity and Food Applications. *Journal of Food Quality*, (1): 5753391.
- Kumar H, Bhardwaj K, Cruz-Martins N, Nepovimova E, Oleksak P, Dhanjal DS, Bhardwaj S, Singh R, Chopra C, Verma R, Chauhan PP, Kumar D, Kuča K (2021). Applications of fruit polyphenols and their functionalized nanoparticles against foodborne bacteria: a mini review. *Molecules*, 26(11): 3447.
- Kurosawa T, Itoh F, Nozaki A, Nakano Y, Katsuda SI, Osakabe N, Tsubone H, Kondo K, Itakura H (2005). Suppressive effects of cacao liquor polyphenols (CLP) on LDL oxidation and the development of atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*, 179(2): 237-246.
- Kwon JY, Jung UJ, Kim DW, Kim S, Moon GJ, Hong J, Jeon MT, Shin M, Chang JH, Kim SR (2018). Beneficial effects of hesperetin in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Medicinal Food*, 21(12): 1306-1309.
- Labat-Robert J, Robert L (2014). Longevity and aging. Role of free radicals and xanthine oxidase. A review. *Pathologie Biologie*, 62(2): 61-66.
- Laila O, Murtaza I, Muzamil S, Ali SI, Ali SA, Paray BA, Gulnaz A, Vladulescu G, Mansoor S (2023). Enhancement of nutraceutical and anti-diabetic potential of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*). Sprouts with natural elicitors. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 31(1): 1-13.
- Lattanzio V (2013). Phenolic compounds: introduction 50. *Nat. Prod*, 1543-1580.
- Lee AH, Su D, Pasalich M, Tang L, Binns CW, Qiu L (2014). Soy and isoflavone intake associated with reduced risk of ovarian cancer in southern Chinese women. *Nutrition Research*, 34(4): 302-307.
- Li S, Chen G, Zhang C, Wu M, Wu S, Liu Q (2014). Research progress of natural antioxidants in foods for the treatment of diseases. *Food Science and Human Wellness*, 3(3-4), 110-116.
- Liu X, Chen Y, Wu L, Wu X, Huang Y & Liu B (2017). Optimization of polysaccharides extraction from *Dictyophora indusiata* and determination of its antioxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103: 175-181.
- Luna-Guevara ML, Luna-Guevara JJ, Hernández-Carranza P, Ruiz-Espinosa H, Ochoa-Velasco CE (2018). Phenolic compounds: A good choice against chronic degenerative diseases. *Studies in Natural Products Chemistry*, 59: 79-108.
- Luo J, Si H, Jia Z, Liu D (2021). Dietary anti-aging polyphenols and potential mechanisms. *Antioxidants*, 10(2): 283.
- Lv QZ, Long JT, Gong ZF, Nong KY, Liang XM, Qin T, Huang W, Yang L (2021). Current state of knowledge on the antioxidant effects and mechanisms of action of polyphenolic compounds. *Natural Product Communications*, 16(7): 1934578X211027745.
- Ma L, Liu G, Ding M, Zong G, Hu FB, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Sun Q (2020). Isoflavone intake and the risk of coronary heart disease in US men and women: results from 3 prospective cohort studies. *Circulation*, 141(14): 1127-1137.
- Maaliki D, Shaito AA, Pintus G, El-Yazbi A, Eid AH (2019). Flavonoids in hypertension: a brief review of the underlying mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology*, 45: 57-65.
- Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food chemistry*, 299: 125124.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5): 727-747.
- Mark R, Lyu X, Lee JJ, Parra-Saldívar R, Chen WN (2019). Sustainable production of natural phenolics for functional food applications. *Journal of Functional Foods*, 57: 233-254.
- Mărgăoan R, Topal E, Balkanska R, Yücel B, Oravec T, Cornea-Cipcigan M, & Vodnar DC (2021). Monofloral honeys as a potential source of natural antioxidants, minerals and medicine. *Antioxidants*, 10(7): 1023.
- Meccariello R, D'Angelo S (2021). Impact of polyphenolic-food on longevity: An elixir of life. An overview. *Antioxidants*, 10(4): 507.

- Mishra A, Kumar S, Pandey AK (2013). Research Article Scientific Validation of the Medicinal Efficacy of *Tinospora cordifolia*.
- Mondal S, Rahaman ST (2020). Flavonoids: A vital resource in healthcare and medicine. *Pharm. Pharmacol. Int. J.*, 8(2): 91-104.
- Mora J, Pott DM, Osorio S, Vallarino JG (2022). Regulation of plant tannin synthesis in crop species. *Frontiers in Genetics*, 13: 870976.
- Mouffouk C, Mouffouk S, Mouffouk S, Hambaba L, Haba H (2021). Flavonols as potential antiviral drugs targeting SARS-CoV-2 proteases (3CLpro and PLpro), spike protein, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) and angiotensin-converting enzyme II receptor (ACE2). *European Journal of Pharmacology*, 891: 173759.
- Mustafa SK, Oyouni AAWA, Aljohani MM, Ahmad MA (2020). Polyphenols more than an Antioxidant: Role and Scope. *Journal of Pure & Applied Microbiology*, 14(1).
- Mutha RE, Tatiya AU, Surana SJ (2021). Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: An overview. *Future journal of Pharmaceutical Sciences*, 7:1-13.
- Mwangi RW, Macharia JM, Wagara IN & Bence RL (2022). The antioxidant potential of different edible and medicinal mushrooms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147: 112621.
- Nazari-Khanamiri F, Ghasemnejad-Berenji M (2021). Cellular and molecular mechanisms of genistein in prevention and treatment of diseases: An overview. *Journal of Food Biochemistry*, 45(11): e13972.
- Nichols JA, Katiyar, SK (2010). Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Archives of Dermatological Research*, 302: 71-83.
- Nieman DC, Mitmesser SH (2017). Potential impact of nutrition on immune system recovery from heavy exertion: a metabolomics perspective. *Nutrients*, 9(5): 513.
- Neri-Numa IA, Arruda HS, Geraldi MV, Júnior MRM, Pastore GM (2020). Natural prebiotic carbohydrates, carotenoids and flavonoids as ingredients in food systems. *Current Opinion in Food Science*, 33: 98-107.
- Noratto G, Porter W, Byrne D, Cisneros-Zevallos L (2014). Polyphenolics from peach (*Prunus persica* var. Rich Lady) inhibit tumor growth and metastasis of MDA-MB-435 breast cancer cells in vivo. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(7): 796-800.
- Ortiz ADC, Fideles SOM, Reis CHB, Bellini MZ, Pereira EDSBM, Pilon JPG, Marchi MA, Detregiachi CRP, Flato UAP, Trazzi BFM, Pagani BT, Ponce JB, Gardizani TP, Veronez FS, Buchaim DV, Buchaim RL (2022). Therapeutic effects of citrus flavonoids neohesperidin, hesperidin and its aglycone, hesperetin on bone health. *Biomolecules*, 12(5): 626.
- Ottaviani JJ, Momma TY, Heiss C, Kwik-Urbe C, Schroeter H, Keen CL (2011). The stereochemical configuration of flavanols influences the level and metabolism of flavanols in humans and their biological activity in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(2): 237-244.
- Palafox-Carlos H, Ayala-Zavala JF, González-Aguilar GA (2011). The role of dietary fiber in the bioaccessibility and bioavailability of fruit and vegetable antioxidants. *Journal of Food Science*, 76(1): R6-R15.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, (5):e47.
- Panzella L, Napolitano A (2017). Natural phenol polymers: Recent advances in food and health applications. *Antioxidants*, 6(2): 30.
- Panzella L, Moccia F, Nasti R, Marzorati S, Verotta L, Napolitano A (2020). Bioactive phenolic compounds from agri-food wastes: An update on green and sustainable extraction methodologies. *Frontiers in Nutrition*, 7: 60.
- Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, Giustina A, Gazzaruso C (2018). Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 61: 357-371.
- Pascual-Teresa D, Moreno DA, García-Viguera C (2010). Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(4): 1679-1703.
- Paun N, Niculescu V, Popa MI (2011). Anthocyanins sources--their occurrence and role in human nutrition. *Progress of Cryogenics and Isotopes Separation*, 14(2):147-155.
- Pérez-Chabela ML, Hernández-Alcántara AM (2018). Agroindustrial coproducts as sources of novel functional ingredients. In *Food processing for increased quality and consumption*, (pp. 219-250). Academic Press.

- Pessoa EDA, Convento MB, Castino B, Leme AM, de Oliveira AS, Aragão A, Fernandes SM, Carbonel A, Dezoti C, Vattimo MDF, Schor N, Borges FT (2020). Beneficial effects of isoflavones in the kidney of obese rats are mediated by PPAR-gamma expression. *Nutrients*, 12(6): 1624.
- Posadino AM, Giordo R, Ramli I, Zayed H, Nasrallah GK, Wehbe Z, Eid AH, Güler ES, Kennedy JF, Aldahish AA, Calina D, Abdull-Razis AF, Modu B, Habtemariam S, Sharifi-Rad J, Pintus G, Cho WC (2023). An updated overview of cyanidins for chemoprevention and cancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 163: 114783.
- Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouységu L (2011). Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(3):586-621.
- Rana A, Samtiya M, Dhewa T, Mishra V, Aluko RE (2022). Health benefits of polyphenols: A concise review. *Journal of Food Biochemistry*, 46(10): e14264.
- Ren B, Qin W, Wu F, Wang S, Pan C, Wang L, Zeng B, Ma S, Liang, J (2016). Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 773: 13-23.
- Rezai-Zadeh K, Shytle D, Sun N, Mori T, Hou H, Jeanniton D, Ehrhart J, Townsend K, Zeng J, Morgan D, Hardy J, Town T, Tan, J (2005). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, 25(38): 8807-8814.
- Riegsecker S, Wiczynski D, Kaplan MJ, Ahmed S (2013). Potential benefits of green tea polyphenol EGCG in the prevention and treatment of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Life Sciences*, 93(8): 307-312.
- Riviere C, Pawlus AD, Merillon JM (2012). Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae. *Natural Product Reports*, 29(11):1317-1333.
- Rocchetti G, Gregorio RP, Lorenzo JM, Barba FJ, Oliveira PG, Prieto MA, Simal-Gandara J, Mosele JI, Motilva MJ, Tomas M, Patrone V, Capanoglu E, Lucini L (2022). Functional implications of bound phenolic compounds and phenolics–food interaction: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 21(2): 811-842.
- Rodriguez MC, Caleja C, Nuñez-Estevéz B, Pereira E, Fraga-Corral M, Reis FS, Barros L (2021). Flavonoids: A group of potential food additives with beneficial health effects. *Natural Food Additives*.
- San Miguel-Chávez R (2017). Phenolic antioxidant capacity: A review of the state of the art. *Phenolic Compounds-Biological Activity*, 8: 54-79.
- Saura-Calixto F, Serrano J, Goñi I (2007). Intake and bioaccessibility of total polyphenols in a whole diet. *Food Chemistry*, 101(2): 492-501.
- Sapian S, Taib IS, Latip J, Katas H, Chin KY, Mohd Nor NA, Jubaidi FF, Budin SB (2021). Therapeutic approach of flavonoid in ameliorating diabetic cardiomyopathy by targeting mitochondrial-induced oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21): 11616.
- Seleem D, Pardi V, Murata RM (2017). Review of flavonoids: A diverse group of natural compounds with anti-Candida albicans activity in vitro. *Archives of Oral Biology*, 76: 76-83.
- Semwal DK, Semwal RB, Combrinck S, Viljoen A (2016). Myricetin: A dietary molecule with diverse biological activities. *Nutrients*, 8(2): 90.
- Shahidi F, Varatharajan V, Oh WY, and Peng H (2019). Phenolic images, bioavailability and health effects in agricultural food by-products. *Food Bioact*, 5(1): 57-119.
- Sharma V, Rao LJM (2009). A thought on the biological activities of black tea. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(5): 379-404.
- Silva RF, Pogačnik L (2020). Polyphenols from food and natural products: Neuroprotection and safety. *Antioxidants*, 9(1): 61.
- Singh S, Roy LD, Giri S (2015). Curcumin protects metronidazole and X-ray induced cytotoxicity and oxidative stress in male germ cells in mice. *Prague Medical Report*, 114(2): 92-102.
- Sirerol JA, Rodríguez ML, Mena S, Asensi MA, Estrela JM, Ortega AL (2016). Role of natural stilbenes in the prevention of cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (1): 3128951.
- Su X, Zhou D, Li N (2022). Bioactive stilbenes from plants. *Studies in Natural Products Chemistry*, 73: 265-403.
- Suter A, Niemer W, Klopp R (2011). A new ginkgo fresh plant extract increases microcirculation and radical scavenging activity in elderly patients. *Advances in Therapy*, 28: 1078-1088.

- Suzuki K, Nakagawa K, Miyazawa T, Kato S, Kimura F, Kamei M, Miyazawa T (2013). Oxidative stress during development of alcoholic fatty liver: therapeutic potential of cacao polyphenol. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 77(8): 1792-1794.
- Şen Arslan H, Cabi A, Yerlikaya S, & Sariçoban C (2021). Antibacterial and antioxidant activity of peach leaf extract prepared by air and microwave drying. *Journal of Food Processing and Preservation*. 45(10): e15847.
- Şen Arslan H (2024). Eco-friendly microwave-assisted extraction of fruit and vegetable peels demonstrates great biofunctional properties. *Food Science & Nutrition*. 12(11): 8930-8938.
- Tikhonova MA, Tikhonova NG, Tenditnik MV, Ovsyukova MV, Akopyan AA, Dubrovina NI Amstislavskaya TG, Khlestkina EK (2020). Effects of grape polyphenols on the life span and neuroinflammatory alterations related to neurodegenerative parkinson disease-like disturbances in mice. *Molecules*, 25(22): 5339.
- Tremblay F, Waterhouse J, Nason J, Kalt W (2013). Prophylactic neuroprotection by blueberry-enriched diet in a rat model of light-induced retinopathy. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(4): 647-655.
- Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventos RM, Moreno JJ (2018). Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. *Biochemical Pharmacology*, 156:186-195.
- Torres-Castillo JA, & Olazarán-Santibáñez FE (2023). Insects as source of phenolic and antioxidant entomochemicals in the food industry. *Frontiers in Nutrition*, 10: 1133342.
- Tutunchi H, Naeini F, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar MJ (2020). Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: A promising treatment strategy against COVID-19. *Phytotherapy Research*, 34(12): 3137-3147.
- Valls J, Millán S, Martí MP, Borràs E, Arola L (2009). Advanced separation methods of food anthocyanins, isoflavones and flavanols. *Journal of Chromatography*, 1216(43): 7143-7172.
- Wen W, Alseekh S, Fernie AR (2020). Conservation and diversification of flavonoid metabolism in the plant kingdom. *Current Opinion in Plant Biology*, 55: 100-108.
- Wu AH, Ziegler RG, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Hoover RN, Pike MC (1998). Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(6): 1437S-1443S.
- Xu H, Linn BS, Zhang Y, Ren J (2019). A review on the antioxidative and prooxidative properties of luteolin. *React. Oxyg. Species*, 7:136-147.
- Xu Z, Tan Z, Xiao J, Cheng S, Chen H (2024). Food-derived polyphenols: functional regulation in chronic diseases. *Frontiers in Nutrition*, 11:1333459.
- Yang R, Tian J, Liu Y, Zhu L, Sun J, Meng D, Wang Z, Wang C, Zhou Z, Chen L (2021). Interaction mechanism of ferritin protein with chlorogenic acid and iron ion: The structure, iron redox, and polymerization evaluation. *Food Chemistry*, 349: 129144.
- Zafra-Stone S, Yasmin T, Bagchi M, Chatterjee A, Vinson JA, Bagchi D (2007). Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(6): 675-683.
- Zaragoza C, Villaescusa L, Monserrat J, Zaragoza F, Álvarez-Mon M (2020). Potential therapeutic anti-inflammatory and immunomodulatory effects of dihydroflavones, flavones, and flavonols. *Molecules*, 25(4): 1017.
- Zhang CF, Zhang SL, He X, Yang XL, Wu HT, Lin BQ, Jiang CP, Wang J, Yu CH, Yang ZL, Wang CZ, Li P, Yuan, C. S (2014). Antioxidant effects of Genkwa flos flavonoids on Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(3): 793-800.
- Zhang W, Lian Y, Li Q, Sun L, Chen R, Lai X, Lai Z, Yuan E, Sun S (2020). Preventative and therapeutic potential of flavonoids in peptic ulcers. *Molecules*, 25(20): 4626.
- Zuo X, Tian C, Zhao N, Ren W, Meng Y, Jin X, Zhang Y, Ding S, Ying C, Ye X (2014). Tea polyphenols alleviate high fat and high glucose-induced endothelial hyperpermeability by attenuating ROS production via NADPH oxidase pathway. *BMC Research Notes*, 7: 1-8.