



# BİTKİLER

# VE SAĞLIKTAKİ ÖNEMİ

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN

Doç. Dr. Cumali KESKİN



İKSAD  
Publishing House

# BİTKİLER VE SAĞLIKTAKİ ÖNEMİ

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN

Doç. Dr. Cumali KESKİN

## YAZARLAR

Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN

Doç. Dr. Cumali KESKİN

Dr. Öğr. Üyesi Abdulkerim HATİPOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Hülya HOŞGÖREN

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri ATALAR

Dr. Öğr. Üyesi Necmettin AKTEPE

Ayşe BARAN

Nagihan DEMİR DÜNDAR



Copyright © 2022 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,  
distributed or transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or  
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other  
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic  
Development and Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)  
TURKEY TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: iksadyayinevi@gmail.com  
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
Iksad Publications – 2022©

**ISBN: 978-625-8405-30-9**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
February / 2022  
Ankara / Turkey  
Size = 16 x 24 cm

## **ÖNSÖZ**

Bitkiler toprağa bağımlıdırlar ve yaşam alanlarındaki değişen koşullara karşı koyup ortama uyum sağlamak zorundadır. Bunun için ışığın olduğu yöne doğru büyürler. Değişen koşullara uyum sağlayabilmek için hayvansal organizmaların sahip olduğu karmaşık duyu sistemleri ve düzenleyici sistemlere benzer sistemler geliştirmişlerdir. Bitkiler geliştirdikleri bu sistemler sayesinde çeşitli kimyasallara, dış faktörlere, hastalık etkeni patojenlere, fiziksel bozulma, ses ve dokunma gibi olaylara tepki verebilirler. Çeşitli kimyasallar üreterek diğer bitkilerle iletişim kurabilir, ölçülebilir sesler yayar, hatırlar ve öğrenir, insanlarda hormon gibi davranan Serotonin ve Melatonin gibi kimyasallar üretirler. Bitkiler genellikle farklı kısımlarında (çiçekler, tomurcuklar, meyveler, tohum kökleri, gövdeler, yapraklar vb.) ve bitkinin büyümesi ve gelişmesi sırasında belirli bir zamanda benzersiz oranlarda bulunan çok sayıda fitokimyasala sahiptir. Bitki sekonder metabolitleri, bitkilerin çevrelerine adaptasyonunda yer alan ancak hücre büyümesi ve üremesinin birincil biyokimyasal yollarının bir parçası olmayan çeşitli molekül gruplarıdır. Bitkilerde meydana gelen bazı büyük bitki ikincil metabolitleri veya fitokimyasalları arasında proteaz inhibitörleri, lektinler, alkaloidler, protein olmayan amino asitler, siyanojenik glikozitler, saponinler ve tanenler bulunur. Bu bileşikler, otçullara ve patojenlere karşı savunmada, simbiyozun düzenlenmesinde, tohum çimlenmesinin kontrolünde ve rakip bitki türlerinin kimyasal olarak engellenmesinde (allelpati) yer alır. Bu nedenle ikincil metabolitler, bitki ve hayvan topluluklarındaki türlerin etkileşimlerinin ve bitkilerin

çevrelerine adaptasyonunun ayrılmaz bir parçasıdır. Memeliler üzerinde antibesinsel ve toksik etkileri olan birçok bileşik de dahil olmak üzere bitkiler tarafından üretilen 24.000'den fazla yapı olduğu düşünülmektedir. Bu sayıya yeni tanımlanan oligomerik polifenolik bileşikler (proantosiyanidinler ve hidrolize edilebilir tanenler) dahil değildir. Bununla birlikte memeliler pek çok metabolik reaksiyon için elementlere ihtiyaç duyarlar. Elementlerin elde edilebileceği temel besin kaynaklarından biride bitkilerdir. Memelilerin ihtiyaç duyduğu beş ana mineral kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum ve magnezyumdur. Bununla birlikte belirli bir biyokimyasal işlevi olan kükürt, demir, klor, kobalt, bakır, çinko, manganez, molibden, iyot ve selenyum bitkilerin bünyelerinde barındırdığı önemli eser elementlerdir. Bitkilerin bilinmeyen bazı davranışlarının da incelendiği bu çalışmanın araştırmacıların ilgisini çekeceğini düşünüyoruz.

## **EDİTÖRLER**

Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN

Doç. Dr. Cumali KESKİN

## İÇİNDEKİLER

### EDİTÖRDEN ÖNSÖZ

Mehmet Fırat BARAN, Cumali KESKİN..... 2

**İÇİNDEKİLER**..... 3

### BÖLÜM 1

#### **Bitkilerin Duyuları Var Mıdır?**

Hülya HOŞGÖREN ..... 5

### BÖLÜM 2

#### **Çinko Açısından Zengin Besinler ve Halk Sağlığında Önemi**

Necmettin AKTEPE, Ayşe BARAN, Mehmet Fırat BARAN ..... 21

### BÖLÜM 3

#### **Gıdalarda Kullanılan Tıbbi Bitkiler**

Mehmet Nuri ATALAR, Abdülkerim HATİPOĞLU,  
Nagihan DEMİR DÜNDAR ..... 41

### BÖLÜM 4

#### **Resveratrolün Bitkilerde Sentezi ve Sağlıktaki Önemi**

Necmettin AKTEPE, Ayşe BARAN, Cumali KESKİN ..... 57

### BÖLÜM 5

#### **Scutellarin'in Klinik Faydaları**

Mehmet Nuri ATALAR ..... 77

### BÖLÜM 6

#### **Zehirli Tıbbi Bitkiler**

Hülya HOŞGÖREN ..... 91



## **BÖLÜM 1**

### **Bitkilerin Duyuları Var Mıdır?**

Hülya HOŞGÖREN\*

---

\*Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü 21280 Diyarbakır/Türkiye  
hulyah@dicle.edu.tr, orcid :0000-0002-3528-3157





## GİRİŞ

Bitkiler, daha iyi şartlara sahip ortamlara hareket edemedikleri için, değişen hava koşulları, zararlı böcekler veya gölgesinde kaldıkları bitkiler gibi zorlu koşullara direnir ve yaşadıkları ortama uyum sağlamak zorundadır. Bunun için ışığın nerede olduğunu bilip o yöne doğru büyürler. Bu durumlara uyum sağlayabilmek için karmaşık duyu sistemleri ve düzenleyici sistemler geliştirmişlerdir (1).

Yapılan çalışmalar, bitkilerin insanlarla aynı duylara sahip olduğu konusunda bilgi verir. Örneğin iştihaya ek olarak, tat alabildikleri, yerçekimini, suyun varlığını ve onunla temas etmeden önce köklerinin yolunda bir engelin varlığını hissederek, engelin varlığında köklerin engellerden kaçınmak için yön değiştirebileceği belirtilmektedir (2).

### ✚ 1.Bitkiler “Görür” mü?

Bitkiler, gözleri olmasa da gövdeleri ve yapraklarında bulunan **fotoreseptörler** ile görürler. Gelen ışığın rengini (mavi mi kırmızı mı), mesafesini (uzaktan mı yakından mı), güneşin doğuşunu-batışını, ışığın soldan mı sağdan mı geldiğini bilir, mevsimleri ayırt edebilirler (3).

Yıllarca belli bir yönden gelen ışığı bitkinin nasıl gördüğü merak edilen bir konuydu.



Untamedscience.com

**Charles Darwin** ve oğlu Francis, bunu açıklayabilmek için basit bir deney yapmışlar. Deneyde saksıda yetiştirdikleri kanarya otu bitkisini günlerce karanlık bir odaya bırakmışlar. Günler sonunda,

bitkiden 3,5 m uzağa çok kısık ayarda bir gaz lambası yerleştirmişler. 3 saat sonra bitkinin bu ışığa doğru eğildiğini görmüşler. Bu deneyle, bu eğilmenin fotosentezden değil de, bitkilerin doğasında olan ışığa doğru hareket etme duyarlılığından kaynaklandığı sonucuna varmışlar (4).

Bu deneyi yaparken bitkilerdeki eğilme hareketinin her zaman bitkinin tepe kısmının birkaç santim aşağısında oluştuğunu da izlemişler. Baba-oğul, bitkilerin gözlerinin tepe kısmında olduğu varsayımıyla yeni bir deney yapmışlar (4).

### **Fideler ışığı nasıl “görür”?**

Deney, daha önce yapılan ortam koşullarında, 5 ayrı fide üzerinde yapılmış

1. fideye hiçbir şey uygulanmadan ilk deney tekrarlanmış ve aynı sonuca ulaşılmış
2. fidenin tepesi kesilmiş
3. fidenin tepesi ışık geçirmez bir başlıkla örtülmüş
4. fidenin baş kısmı şeffaf bir cam başlıkla kapatılmış
5. fidenin orta kısmı ışık geçirmeyen bir tüple kapatılmış

Tahmin ettikleri gibi, tepe kısmı ışığı gören 1., 4. ve 5. fidelerde eğilme, diğerlerinde ise körleşme olduğunu izlemişler. Böylece bitkilerdeki ilkel görme olayını göstermişlerdir.

Takip eden yıllardaki gözlemler, birçok bitkinin günler kısıyken, birçoğunun da uzunken çiçeklendiğini ortaya koymuştur. Konu üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, Fotoperiyodizm olarak adlandırılan bu olgu ile bitkilerin, gün içinde aldıkları ışık miktarını ölçtükleri kanıtlanmıştır (5, 6). Ardından bilim insanları bitkilerin, “gündüzün mü, gecenin mi” uzunluğunu ölçtüklerini merak etmişler.

### **Peki, Bitkiler ışığın hangi renklerini görürler?**

Araştırmacılar, bitkilerin hangi renkleri gördüğü konusuyla da ilgilenmişlerdir. Deneye tabii tutulan bitkilerin hiçbirinde geceleri yakılan mavi veya yeşil ışıkta çiçeklenme etkilenmemiş, ama birkaç dakikalığına yakılan kırmızı ışıkta duyarlılık göstermiştir. Bunun sonucunda da bitkilerin gece uzunluğunu ölçmek için kırmızı ışıktan yararlandıkları bilgisine ulaşmışlardır (7).

Bitkilerin, bir ışık kaynağının yönüne tepki olarak görülen yönlü büyümede ise, mavi ışıktan yararlandıkları tespit edilmiştir. Fotosentez,

karbondioksiti ve suyu şekere dönüştürmek için ışık enerjisini kullanır, bu nedenle bitkilerin yiyecek alabilmek için ışık kaynaklarını algılaması gerektiğini, bunu da bitkinin ucundaki hücrelerin zarlarındaki, ışık reseptörleri olan fototropinleri kullanarak yaptıklarını ispatlanmıştır. Fototropinler mavi ışığa duyarlıdır. Fototropinler, mavi ışığı algıladıklarında, oksin hormonunun aktivitesini modüle eden bir dizi sinyal başlatırlar. Bu da, gövdenin gölgeli tarafındaki hücrelerin uzamasına ve bitkinin ışığa doğru yönelmesine neden olmaktadır (8). Ayrıca kriptokromlar, bir organizmanın iç saatini veya sirkadiyen ritimlerini ayarlamak için bu sinyali kullanarak yaprak hareketleri ve fotosentez dahil birçok işlemi düzenler. Böylece görme, bitkilerin zamanı söylemesine bile yardımcı olur.

Francis Darwin'in yıllar önce öne sürdüğü, "yaprakların lens benzeri hücelere ve ışığa duyarlı hücrelerin bir kombinasyonu olan organlara sahip olabileceği" varsayımı, birkaç yıl önce tekrar gündeme alınmış ve bu yapıların 'ocelli' olarak adlandırılması uygun bulunmuştur (9, 10).

Araştırmacılar ilk olarak, 2016 yılında fotosentez yapabilen tek hücreli organizma olan siyanobakterilerden bazılarının, "ocelli" gibi davrandıklarını keşfetmişler ve bu keşifle siyanobakterilerin, tüm hücre duvarını, gözün retina tabakası gibi kullanarak, ışık kaynağının görüntüsünü hücre zarına odakladıklarını göstermişlerdir (11).



Treehugger.com

Son yapılan çalışmalarda, lahana ve hardal gibi bazı bitkilerde, basit görme yeteneği gelişimi ve işleyişi ile ilgili bazı proteinlerin üretildiği görülmüştür. Bu proteinler özellikle, sonbahar yapraklarına kırmızı ve turuncu renkleri vermekle ünlü olan 'plastoglobuli' adıyla

bilinen yapılarda görülürler. Işığın plastoglobuli ile, epidermal amiloplastlar ve subepidermal kloroplastlara bir çeşit görme yeteneği kazandırabileceği de öne sürülmektedir (12). Örneğin, yapılan bir çalışmada, *Boquila trifoliolata*'nın, beraber olduğu diğer bitkiyi taklit ederek, yapraklarının renk ve şekillerini değiştirebildiği bildirilmiştir (13, 14).

Kıyası, bitkilerin gözleri yoktur. Bununla birlikte, özellikle kırmızı ışık ve uzak kırmızı ışık ve mavi ışığın oranını "görebilir" ve fizyolojik olarak tepki verebilirler. Bitkiler bu renkleri algılayabilir çünkü kendilerinde fotoreseptör adı verilen ve bu renklere karşılık gelen dalga boylarına duyarlı protein pigmentleri vardır. Bu fotoreseptörler, bitkiyi çevreleyen ortamın ışık kalitesi hakkında bilgi iletir ve büyüme alışkanlığında veya gelişmede bir değişiklik ortaya çıkarır (15).

Ayrıca gölgede olduklarını hissetmelerini sağlar. Fotosentezin ana pigmenti olan klorofil kırmızıyı emer ama kırmızı ötesi ışığı emmez, bu nedenle bir bitki diğer bitkiler tarafından sıkıştırıldığında tam güneş ışığında büyüdüğünden daha fazla kırmızı ötesi ışık görür. Bu, aktif fitokromların seviyesini doğrudan etkiler ve bitkinin güneşe daha çok maruz kalması için hızla büyümesine neden olur. Gölgede olduklarını hissetmelerini sağlar.

## ✚ 2.Bitkiler “Koklar” mı?

Evet, bitkiler koklar. Ancak bu, “koklama” olarak değil de uyarılar aracılığıyla “kokuyu algılama yeteneği” olarak tanımlanmalıdır (16).

Bitkilerin koklamak için buruna ihtiyacı yoktur. Yetenek onların genlerinde bulunur. Koku almada her biri kendine özgü bir uçucu kimyasala göre tasarlanmış birbirinden farklı yüzlerce reseptör görev almaktadır (17). Bu reseptörler sayesinde meyvelerinin olgunlaştığını, komşularının budandığını ya da böcek istilasına uğradığını anlayıp, diğer bitkileri kokularıyla ayırtedebilmektedirler (18).

### **Bitkiler hangi kokuları alır ve bu kokular bitkilerin davranışını nasıl etkiler?**

*Cuscuta pentagona* (Küsküt), klorofil taşımayan asalak bir bitkidir. Fotosentez yapamayan bu bitki çevresinden kendine yiyecek sağlayacak olan bitkiyi bulunca onun gövdesine sarılarak, dokunaçlarını bitkinin floem (bitkinin şekersi özünü taşıyan damarlar)

borularına yerleştirir. Bu davranışın sonucunda kendisi serpilip büyürken, diğer bitki ise solar ve nihayetinde ölür (19).



Britannica

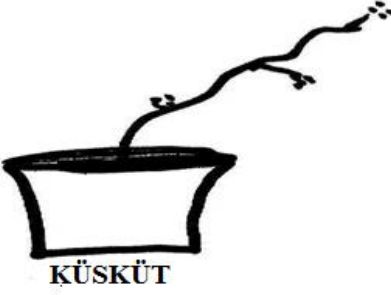
Küsküt'ün kurbanlarını nasıl bulduğunu merak eden bir grup araştırmacı bir proje geliştirmiştir.

Deneyde, Küskütün bir yanına boş, diğer yanına içinde yapay çiçek bulunan birer saksı yerleştirilmiş ve bitkinin boş veya yapay çiçeklerin olduğu saksılara doğru hiçbir hareketi izlenmemiştir (20).



Robert Krulwich/NPR

Bu saksılar kaldırılıp, onların yerine önce üstü kapatılmış, sonra üstü açık domates bitkisi bırakılmış. Deneyin sonunda, ister aydınlık, ister karanlık olsun küskütün daima domatese doğru büyüdüğü izlenmiş ve bundan hareketle küskütün domatesin kokusunu aldığı sonucu çıkarılmıştır (20).



Robert Krulwich/NPR

Bir başka deneyde ise;

Küsküte eşit mesafede buğday ve domates saksıları yerleştirilmiş ve bitkinin yine domatese yöneldiği izlenmiştir. Çünkü küsküt koklayarak, domatesteki bulunan beta mirsen adındaki ona çekici gelen uçucu bileşiğe yönelim göstermekteyken; buğdaydaki uçucu bileşikten uzaklaşmaktadır. Parazit bitkilerin, yalnızca uçucu maddeleri algılamakla kalmayıp, koku ayırımı yapabildikleri de gözlenmiştir. Bu çalışmadan hareketle, bu kovucu bileşiklerden elde edilen spreylerin, bir ürünün istilaya karşı korunmasına yardımcı olarak, itici veya caydırıcı etki yaratılabileceği tavsiyesi verilmiştir (20, 21).



Robert Krulwich/NPR

*Nicotiana tabacum* (Tütün) ve onun düşmanı olan *Heliothis* güvesi ile ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada, *Heliothis* (Güve)'in saldırısı karşısında Tütün bitkisinin, yaban arısını çeken bir uçucu madde salgıladığı izlenmiştir. Kokuya gelen yaban arısı, güve

krizalitini istila ederek, güve larvasını öldürmüş ve güvenin yerine kendi larvalarından birini yerleştirmiştir (22).

Böylece, uçucu madde salgılamayan bitkinin olmadığını, ancak stresli olduklarında farklı uçucu maddeler saldıkları sonucuna varmışlardır (23).

### ✚ 3.Bitkiler “Duyar” mı?

Müziğin bitkilerin gelişimi üzerinde belirgin bir etkisi olabileceğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır(24).

Yapılan çalışmalarla, yüksek ve uyumsuz seslerin bitkilerin ruh halini ve sağlığını bozduğu, yumuşak ritmik müziğin ise bitkilerin büyüme hızlarını, boyutlarını arttırıp genel sağlıkları üzerinde olumlu etki gösterdiği kanıtlanmıştır (25, 26, 27).

İndol Asetik Asit (IAA), bitkinin büyüme ve gelişmesine yardımcı olan temel bir bitki hormonudur. Çalışmada, müzikal akustik frekanslara maruz kaldıklarında kontrol bitkilerine kıyasla bitkilerdeki IAA içeriğinin arttığı gözlemlenmiştir (28).

Hint klasik ragalarının buğday, ıspanak, soya ve çeltik üzerinde genel bitki proteini üretimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (29, 30). Bir diğer çalışmada; kabak ve bamyaya tohumunun sessiz ortama oranla hafif müzik sesleri sırasında daha fazla çimlendiğine işaret edilmiştir (31, 32).

Yapılan çalışmalarda, müziğin sadece büyümeyi hızlandırmakla kalmayıp, aynı zamanda çeşitli metabolitlerin konsantrasyonunu da önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Örneğin; müziğin klorofil ve nişasta miktarını arttırdığı gibi (33).

*Arabidopsis*, "tırtılların çiğneme sesleri ile rüzgar titreşimlerini ayırt edebilmekte; çiğneme sesiyle beraber toksin seviyelerini arttırarak savunma sistemi geliştirmektedirler (34).

"Örümcek akarları tarafından saldırıya uğradığında bir lima fasulyesinin ne yaptığını biliyor musun? Dünyaya yayılan uçucu bir kimyasal salgılar ve içeri giren ve örümcek akarına saldıran ve lima fasulyesini koruyan başka bir akar türünü çağırır (35).

#### **Bitkiler nasıl duyar?**

Bitkilerin müziğe tepki verdiği; tepkilerinin, bestelerin içindeki belirli frekanslara göre olabileceği düşünülerek, yapılan çalışmada, mısır fidanlarının köklerinin, 220 hertz frekansta sesler çıkardığı keşfedilmiş. Suya konulan mısır fideleri kendi çıkardıkları seslerle aynı



frekanstaki seslere maruz bırakıldıklarında köklerinin, sesin geldiği yöne doğru döndüğü izlenmiş. Normalde o gelişim aşamasındaki köklerin, yerçekiminin etkisiyle aşağı doğru büyümesi beklenirken, sesin kaynağına doğru dönüşleri bitkilerin duyabildiğini göstermiştir (36, 37).



Floransa Üniversite'sinde **bitki biyoloğu** olan *araştırmacı*, 5 yıl boyunca sarmaşık bitkisiyle bir müzik deneyi yapmış. Deney sonucuna göre bitkilerin aslında duymadığını, fakat sesleri, **ses dalgası** formunda algıladıklarını açıklamış. Mısır kökleri üzerine yapılan bir deneyde ise, köklerin düşük tonda dinletilen müzik yönünde geliştiği, müziğin tonu arttırılınca köklerin sesin aksi yönüne doğru uzadığı görülmüştür (38).

#### 🌱 4.Bitkiler “Hisseder” mi?

Bitkilerin ağrı alıcıları, sinirleri veya beyinleri olmadığı düşünüldüğünde, tabii ki bitkiler bilinen anlamda acı hissetmezler. Bununla birlikte, birçok bitkinin fiziksel uyarıları ve hasarı önceden düşünülenenden daha karmaşık yollarla algılayabildiği ve iletebildiği bildirilmektedir (39).

Venüs sinekkapanındaki yaklaşık yarım saniyede kapanabilen tuzakları veya küstümotundaki dokunmaya karşı verilen tepkileri, bitkilerin gözle görülür şekilde duyusal kapasitesini ortaya koymaktadır. Birçok araştırma, bitkilerin hücresel düzeyde mekanik uyarıları algılayabildiğini ve tepki verebildiğini de göstermiştir (40).

Bitkilerin hasar görmüş bölgelerinden salgıladıkları kimyasal bir kavanoz içerisine geçiren araştırmacılar, bu gazı özel olarak kalibre edilmiş lazer bombardımanı uygulamışlar. Böylece titreşen kimyasal, ses dalgaları oluşturmaya başlamış. Bunu da, aşırı hassas bir mikrofonla dinleyen araştırmacılar, sağlıklı olan bitkilerin "baloncuklanma" gibi bir ses çıkardıklarını, kendilerini tehdit altında hissettiklerinde ise sesin daha çok tiz bir çığlığa/cırlamaya dönüştüğünü bildirmişlerdir. En ufak bir böcek ısırığının bile bu etkiyi yaratabileceği gözlenmiştir. Araştırmanın başındaki kişi, "saldırı" altındaki bitkilerin tüm yüzeylerinden etilen gazı salgıladıklarını ve *bitki ne kadar strese maruz kalırsa, sinyalin de o kadar şiddetlendiğini belirtmiştir (41)*.

Bitkilerin belleğinin olduğunu kanıtlamak isteyen bilim insanları, sardunya bitkisi üzerinde deneyler yapmış. Yardımcılarından birine bitkinin yapraklarına iğne batırmasını, köklerini asite değdirip kesmesini ve bitkiyi sarsarak ona kötü sözler söylemesini istemiş. Diğer yardımcısına da eziyet gören aynı sardunyaya yakınlık göstererek dallarına su püskürtmesini, ona güzel sözler söylemesini ve toprağını havalandırmasını istemiş. Kendisi de bitki yapraklarına elektrot bağlayarak bir odaya koymuş ve bitkinin tepkilerini tespit etmeye çalışmış. Test sonucunda, bitkinin, odaya giren iki asistana da farklı tepkiler verdiğini söylemektedir (42).



Fona / Shutterstock

## 5.Bitkiler “Hatırlar” mı?

Nature Communications'da yayınlanan bir çalışmada, küçük ısı şoku genlerini kontrol eden bir protein ailesinin, bitkilerin ısı stresiyle nasıl başa çıkacaklarını "hatırlamasına" yardımcı olduğu

belirtilmektedir. Bitkilerin bir kez hafif ısı stresine maruz kaldıklarında, toleranslı hale geldiklerini, daha fazla ısı stresine uyum sağlayabildikleri de bu bilgilere ilave edilmiştir. Buna ısı stresi 'hafızası' denir ve epigenetik modifikasyonlarla ilişkili olduğu rapor edilmektedir (43, 44).

Kızılötesi ışık ve patojen saldırısı gibi koşulların da bitki genomunda yeni DNA kombinasyonları oluşturmaktadır. Stres kaynaklı bu değişiklikler ekolojik açıdan oldukça önemlidir ve bitkiler, bu stresli koşullar altında hayatta kalmanın yollarını bulmak zorundadır. Bitkinin yaşadığı stres kalıcı bir kalıtsal değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişiklikler diğer nesillere aktarılmakta ve sonraki nesiller de stres altındaymış gibi davranış sergilemektedir (45).

Yavrular, ebeveynlerinin stres altında yaşadıklarını hatırlamakta ve buna gereken tepkiyi vermektedirler. Sonucunda da genomlarında daha fazla değişiklik meydana gelmektedir. Bu, evrimin edinilmiş özelliklerin kalıtım yoluyla sonraki nesillere aktarılması esasına dayanan Lamarck teorisiyle de uyumludur (46).

Son yıllarda bitki bilimciler, bitki hücrelerinin birbirleriyle elektrik akımlarıyla haberleştiğini, içerdikleri nöroreseptör adıyla bilinen proteinler içerdiklerini bildirmektedirler. İnsan beynindeki glutamat reseptörü nöral iletişim, anı oluşturma ve öğrenme için çok önemlidir ve birçok nöroaktif ilaç glutamat reseptörlerini hedef almaktadır. Bitkilerde de bulunan bu reseptörler insanlarda olduğu gibi, hücreden hücreye sinyal gönderme işini yapmaktadırlar (47).

Sonuç olarak; Bitkilerin çok çeşitli duyuları vardır ve kimyasallar, yerçekimi, basınç, ışık, nem, enfeksiyonlar, sıcaklık, oksijen ve karbondioksit konsantrasyonları, parazit istilası, hastalık, fiziksel bozulma, ses ve dokunma gibi olaylara tepki verebilirler. Topraktaki gazları ve kimyasal salgıları kullanarak iletişim kurar, ölçülebilir sesler yayar, diğer bitkilere yakınlığı belirtmek için sinyaller gönderir, tepki verir, hatırlar ve öğrenir, insanlarda hormon gibi davranan Serotonin, GABA ve Melatonin üretirler (48).

## KAYNAKLAR

1. Anderson, P.R., <https://boweryfarming.com/do-plants-have-senses/>
2. Pollan-<https://boweryfarming.com/do-plants-have-senses/>
3. Eyüboğlu, İ.Z.,(1994), İstanbul. Payel, s.100.
4. Darwin, C. and Darwin, F., (1881), *The Power of Movement in Plants*, New York:d.Appleton, s.l.
5. Wood, M., (1999), *New Clue About Plants Sunlight Sensors Revealed*. Peter H. Quail, ARS/University of California at Berkeley Plant Gene Expression Center, [www.ars.usda.gov/is/timeline/light.htm/](http://www.ars.usda.gov/is/timeline/light.htm/)
6. Garner, W.W. and Allard, H.A., (1922), *Photoperiodism, the response of the plant to relative length of day and night*, *Science* 55, no.1431,582-83.
7. Ballare, C.L., Scopel, A.L. and Sanchez, R.A., (1990), *Far-red radiation reflected from adjacent leaves: an early signal of competition in plant canopies*. *Science*, 247(4940), p.329.
8. Darwin, F., (1906), *Lectures on the Physiology of Movement in Plants*. *New Phytologist*, p.36-42.
9. Kreimer, G., (2009), *The Red Algal Eyespot Apparatus:a Primordial Visual system and more?*, *Current Genetics*, 55, no.1:19-43.
10. Schuergers, N., Lenn, T., Kampmann, R., Meissner, M.V., Esteves, T., Temerinac-Ott, M., Korvink, J.G., Lowe, A.R., Mullineaux, C.W. and Wilde, A., (2016), *Cyanobacteria use micro-optics to sense light direction*, *eLife*.
11. Baluska, F., Mancuso, S., (2016), *Vision in Plants via Plant-Specific Ocelli?*. *Trends in Plant Science*, 21(9):727-730
12. Gianoli, F., Carrasco-Urra, F., (2014), *Leaf Mimicry in a Climbing Plant Protects against Herbivory*. *Current biology: CB* 24(9), 984-987.
13. Swarup, R., Kramer, E.M., Perry, P., Knox, K., Leyser, H.O., Haseloff, J., Beemster, G.T., Bhalarao, R. and Bennett, M.J., (2005), *Root gravitropism requires lateral root cap and epidermal cells for transport and response to a mobile auxin signal*. *Nature cell biology*, 7(11), pp.1057-1065.
14. Kasperbauer, M.J., (1971), *Spectral distribution of light in a tobacco canopy and effects of end-of-day light quality on growth and development*. *Plant physiology*, 47(6), pp.775-778.
15. Ballare, C.L., Scopel, A.L. and Sanchez, R.A., (1990), *Far-red radiation reflected from adjacent leaves: an early signal of competition in plant canopies*. *Science*, 247(4940), p.329.
16. Webster, M., [www.merriam-webster.com/dictionary/sight](http://www.merriam-webster.com/dictionary/sight)
17. *Plants can smell, now researchers know how: First steps to understanding biochemistry of how plants detect odors*. *ScienceDaily*. 23 January 2019. <https://www.sciencedaily.com/>

18. Chamovitz, D., (2012), *What a plant smells*, *Scientific American*, Vol. 306, No. 5, pp. 62-65.
19. Nagashima A, Higaki T, Koeduka T, Ishigami K, Hosokawa S, Watanabe H, Matsui K, Hasezawa S, Touhara K, (2019), *Transcription regulators involved in responses to volatile organic compounds in plants*, *Journal of Biological Chemistry*.  
<https://www.sciencedaily.com/releases>
20. Gane, R., (1934), *Production of ethylene by some ripening fruits*, *Nature*,134:1008.
21. Runyon, J.B., Mescher, M.C., De Moraes, C.M., (2006), *Volatile Chemical Cues Guide Host Location and Host Selection by Parasitic Plants*, *Science*, 313, no.5795:1964-67
22. De Moraes, C., (2006), *Parasitic plants sniff out hosts*, *News Release*.<https://www.eurekalert.org/news/>
23. Pollan, M., (2001), *The Botany of desire:A Plant's Eye View of the World*, New York: Random House.
24. Chamovitz, D., (2012), *What a plant smells*, *Scientific American*, Vol. 306, No. 5, pp. 62-65.
24. Chivukula, V., Ramaswamy, S., (2014), *Effect of different types of music on Rosa Chinensis Plants*, *Int. J. of Env. Sc, and Dev.*, vol. 5(5), pp. 431-434.
26. White, G., (2015), *Does music affect plants?*, Available: <http://thewomensjournals.biz/music-affect-plants/>
27. Vanol, D. & Vaidya, R. (2014). *Effect of sound (music and noise) and varying frequency on growth of guar or cluster bean seed germination and growth of plants*.*Quest*,2(3),9–14.
28. Jun-Ru, R., Shi-Ren, J., (2011), *Lian-qing, Effects of music acoustic frequency on Indoleacetic Acid in plants*, *Agricultural Science &Technology*, vol. 12(12), pp. 1749-1752.
29. Gautama Reddy, K.V., Geetha, Raghavan, R., (2013), *Classical ragas: A new protein supplement in plants*, *Indian J.L. Sci.*, vol. 3(1), pp. 97-103.
30. Sharma, D., Gupta, U., Fernandes, A.J., Mankad, A., Solanki, H.A., (2015), *The effect of music on physico-chemical parameters of selected plants*, *Int. J. of Plant, Animal and Environmental Sciences*, vol. 5(1), pp 282–287.
31. White, G., (2015), *Does music affect plants?* Available: <http://thewomensjournals.biz/music-affect-plants/>
32. Creath, K., Schwartz, G.E., (2004 ), *Measuring effects of music, noise, and healing energy using a seed germination bioassay*, *J. Alt. And Complementary Medicine*, vol. 10(1), pp. 113-122.
33. Bose, J.C., (1906), *Plant Response as a means of Physiological Investigation*, London, New York & Bombay: Longmans, Green & Co.

34. Appel, H.M., Cocroft, R.B., (2014), *Plants respond to leaf vibrations caused by insect herbivore chewing*, *Oecologia*, 175, 1257-1266.
35. Heil, M., Bueno, J.C.S., (2007), *Within-plant signaling by volatiles leads to induction and priming of an indirect plant defense in nature*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (13) 5467-5472
36. Gagliano, M., Renton, M., Depczynski, M., Mancuso, S., (2014), *Experience teaches plants to learn faster and forget slower in environments where it matters*, *Oecologia*, 175:63-72.
37. Gagliano, M., Mancuso, S., Robert, D., (2012), *Towards understanding plant bioacoustics*, *Trends in Plant Science*, 17(6):323-5.
38. Mancuso, S., Viola, A., (2019), *Bitki zekası*, *Yeni İnsan Yayınevi*, 144 pp.
39. Petruzzello, M., *Do Plants Feel Pain?* <https://www.britannica.com/story/do-plants-feel-pain>
40. Darwin, C., (1875), *Insectivorous Plants*, Londra: John Murray, s.286.
41. Kahl, J., Siemens, D.H., Aerts, R.J., Gabler, R., Kuhnemann, F., Preston, C.A., Baldwin, I.T., *Herbivore-induced ethylene suppresses a direct defense but not a putative indirect defense against an adapted herbivore*. *Planta*, 10: 336±342
42. Atar, A., (2017), <https://insanvehayat.com/bitkiler-hisseder-mi/>
43. *How to beat the heat: memory mechanism allows plants to adapt to heat stress*, at *Science Daily*, 2021
44. Gagliano, M., Renton, M., Depczynski, M., Mancuso, S., (2014), *Experience teaches plants to learn faster and forget slower in environments where it matters*, *oecologia*, 175(1), 63-72.
45. Molinier, J., (2006), *Transgeneration Memory of Stress in Plants*, *Nature* 442, no.7106:1046-49.
46. Ghose, T., (2011), *How stress is inherited*, *Scientist*, [the-scientist.com/2011/07/01/how-stress-is-inherited](http://the-scientist.com/2011/07/01/how-stress-is-inherited).
47. Michard, E., (2011), *Glutamate receptor-like genes form Ca<sup>2+</sup> channels in pollen tubes and are regulated by pistil D-serine*, *Science* 332, no.434.
48. Mescher, M.C., De Moraes, C.M., (2015), *Role of plant sensory perception in plant-animal interactions*, *Plant perception (physiology)*, 66(2):425-33



## **BÖLÜM 2**

### **Çinko Açısından Zengin Besinler ve Halk Sağlığında Önemi**

Necmettin AKTEPE\*, Ayşe BARAN\*\*,

Mehmet Fırat BARAN\*\*\*

---

\*Mardin Artuklu Üniversitesi Hemşirelik Bölümü 47200 Mardin/Türkiye  
necmettinaktepe@gmail.com orcid: 0000-0001-6503-6686

\*\*Mardin Artuklu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü 47200 Mardin/Türkiye  
ayse.gorgec43@gmail.com orcid: 0000-0002-2317-0489

\*\*\*Mardin Artuklu Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü 47200  
Mardin/Türkiye mfiiratbaran@gmail.com, orcid: 0000-0001-8133-6670





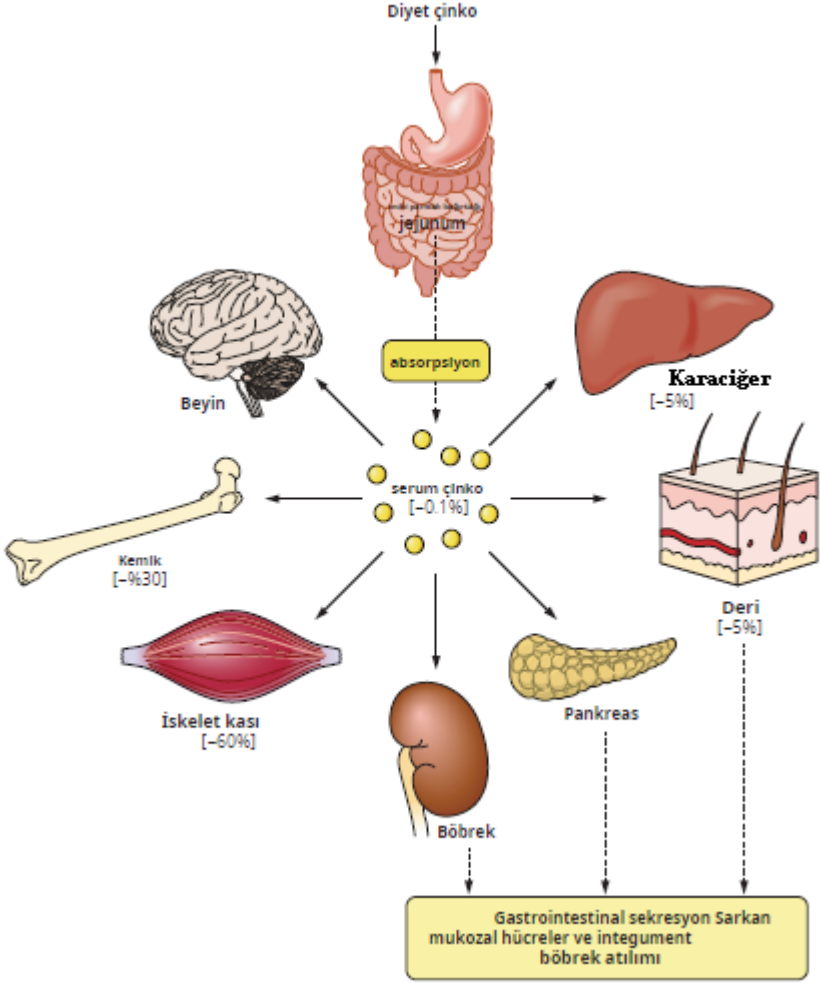
## GİRİŞ

Çinko (Zn) tabiatta çok bulunan bir eser elementtir ve insan vücudu 2-4 g çinko içermesine rağmen, plazmada hareketli çinko havuzu olarak sadece 12-16 µmol/L mevcuttur. Zn vücutta depolanmaz, bu nedenle temel seviyeleri korumak ve tüm fonksiyonlarını desteklemek için günlük Zn alımı gereklidir. Çinko, iki değerli bir katyon olarak bulunur ( $Zn^{2+}$ ) ve fizyolojik koşullar altında redoks aktif değildir, bu da çinkonun çeşitli biyolojik işlemlerde neden çok çeşitli fizyolojik roller üstlendiğini açıklar. Vücuttaki en önemli eser elementlerden biridir ve mikroorganizmaların, bitkilerin ve hayvanların büyümesi ve gelişmesi için vazgeçilmezdir. Mikro besinlerin sağlık ve beslenmedeki önemi tartışılmazdır ve bunlar arasında çinko, sağlık için değeri giderek artan ve eksikliği hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rol oynayabileceği bir eser elementtir (Salgueiro et al. 2000). Aynı zamanda, katalizör, yapısal ve düzenleyici iyon olmak üzere üç ana biyolojik rol üstlenen organizmadaki en önemli eser elementlerden biridir. Canlı organizmalarda demirden sonra en bol bulunan ikinci geçiş metal iyonudur; ancak hemoglobine bağlı demir dikkate alınmazsa, Zn en bol geçiş metalidir. Çinko, 300'den fazla enzimin kofaktörü olan tek metaldir ve başlıca rolü, hücresel sinyal transdüksiyonunun ve transkripsiyon faktörlerinin tüm seviyelerindeki sinyal enzimleri de dâhil olmak üzere çok sayıda proteinin yapısının stabilizasyonunu sağlamaktır (Chasapis et al. 2012).

Bakır ve demir gibi diğer geçiş metal iyonlarının aksine çinko, d kabuğu sahip olması nedeniyle redoks reaksiyonlarına girmez. Biyolojik olarak gerekli bir eser elementtir. Zn, protein ve kollajen

sentezini uyardığı için yara iyileşmesine ve sağlıklı bir cilde katkıda bulunur ve hücre büyümesi, gelişimi, farklılaşması, homeostaz, bağ dokusu büyümesi ve bakımı, DNA sentezi, RNA transkripsiyonu, hücre bölünmesi ve hücre aktivasyonu için kritik öneme sahiptir. Ayrıca yara iyileşmesi, tat keskinliği, bağışıklık sistemi işlevi, prostaglandin üretimi, kemik mineralizasyonu, uygun tiroid işlevi, kan pıhtılaşması, bilişsel işlevler, fetal büyüme ve sperm üretiminde kritik öneme sahiptir. Vücut sıvısı pH'ını düzenler, saç, cilt, tırnak yapmak için kolajen oluşumunu destekler ve hafızayı güçlendirmeye ve zihinsel gelişimi iyileştirmeye yardımcı olur, prostatın normal işlevini korur ve testosteron salgılanmasında önemli etkileri vardır. Ayrıca Zn, bağışıklık tepkilerinde, oksidatif strese, apoptozda ve yaşlanmada rol oynar (Bhowmik et al. 2010). Çinko aynı zamanda oksidatif strese tepki, homeostaz, bağışıklık tepkileri, DNA replikasyonu, DNA hasar onarımı, hücre döngüsü ilerlemesi, apoptoz ve yaşlanma gibi biyokimyasal yollar ve hücre fonksiyonlardaki rolü önemlidir. Kronik ve dejeneratif hastalıkların ilerlemesine yol açan, hücrelere zarar verebilen bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren kararsız atomlar olan serbest radikallerin oluşumunu ve reaktif yanıtını önlemek için önemli bir antioksidan mineraldir (Chasapis et al. 2012). Çinko, hücre sinyalleşmenin önemli bir aracıdır. Bunlardan en belirginini insülin hormonunun etkisini artırmak için olanıdır. Bir anti-inflamatuar ajan olarak çinko, hücre zarlarına yapısal stabilite sağlar ve aynı zamanda gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir (Fung et al. 2015).

Biyoyararlanım, kan sistemine emilebilen ve vücudun fizyolojik fonksiyonları için kullanılabilen alım miktarını ifade eder. Sağlıklı bireylerde çinko için, üç faktör tarafından belirlenir: a) bireyin çinko durumu, b) diyetin toplam çinko içeriği ve c) diyetin besin bileşenlerinden çözünür çinkonun mevcudiyeti. Bireyin çinko durumu indirimli ise, çinko emilimi büyük ölçüde bağırsak lümenindeki çözünürlüğü ile belirlenir, bu da çinkonun kimyasal formundan ve çinko emiliminin spesifik inhibitörlerinin ve arttırıcılarının varlığından etkilenir (Şekil 1) Çinko, taşıyıcı aracılı bir mekanizma ile ince bağırsakta emilir. Normal fizyolojik koşullar altında, alım taşıma süreçleri doygun değildir. Emilen çinko fraksiyonunun belirlenmesi zordur çünkü çinko da bağırsaklara salgılanır. Açlık çeken kişilere sulu çözeltiler içinde verilen çinko verimli bir şekilde emilir (%60-70), buna karşın katı diyetlerden emilim daha az etkilidir ve çinko içeriğine ve diyet bileşimine bağlı olarak değişir. Genel olarak, ortalama çinko emilimi olarak %33 kabul edilir (Roohani et al. 2013). Diyetle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i ise boşaltım sistemi ile atılır. Ter ve idrar yoluyla da bir miktar atılım vardır. Çinko metabolizmasının ana organı karaciğerdir.



**Şekil 1:** Vücutta çinko dağılımı. Diyet ile alınan çinko, ince bağırsakta (duodenum ve jejunum) emilir ve daha sonra periferik dokulara dağıtılır. Çinkonun yaklaşık %60'ı iskelet kasında, %30'u kemiklerde ve -%5'i karaciğer ve deride depolanır. Kalan yüzde beyin, böbrek ve pankreas gibi diğer dokulara dağıtılır. Fazla çinko, gastrointestinal sekresyon, dökülen mukozal hücreler ve integument yoluyla atılır. Vücuttaki çinko dağılımı, çinko taşıyıcı proteinleri tarafından koordineli düzenleme ile titizlikle kontrol edilir (Kambe et al. 2015).

### 1 - Çinko Elementi Açısından Bitkiler

Bitkilerde çinko (Zn) dağılımı bitkinin türü ve topraktaki çinko kaynağına göre değişmektedir. Bitkiler düşük ya da yeterli Zn kaynağına sahip olduğunda, Zn konsantrasyonları genellikle büyüyen dokuda olgun dokuya göre daha yüksektir; bu kökler, vejetatif sürgünler ve üreme dokuları için de geçerlidir. Bitkilerdeki ilk Zn havuzu, büyüyen fide ve büyümekte olan tohumdur. Kökler tarafından alınan çinko, saplardan yapraklara doğru hareket eder. Saplarda depolanabilir ve daha sonra büyüyen dokuya doğru hareket eder. Çinko, yaşlanan dokudan büyüyen bitkisel dokuya ve üreme organlarına ve tohumlara geçebilir. Zn'nin bu havuzlar arasındaki hareketi, bitkinin Zn miktarı ile yakından ilişkilidir. Olgun tohumlardaki çinko içeriği embriyo kısmında yoğunlaşmıştır. Örneğin, mısır tanelerindeki toplam Zn içeriğinin tane kuru ağırlığının sadece %8'ini oluştururken rüşeym kısmında %47'lik bir düzeye ulaşır (Longnecker and Robson 1993).

Çinko bitkinin tohum ve gövde kısımlarında bulunmaktadır. Bitkilerde çinko en çok kuru baklagiller, tahıllar, yağlı tohumlar, kabak çekirdeği, yer fıstığı, fındık, bezelye, barbunya, fasulya, beyaz mantar gibi besinlerde bol bulunmaktadır. Rafine edilmiş unlarda çinko miktarı azalmaktadır. Bitkisel besinlerde bulunan fitatlar çinkonun emilimini azalttığı için biyoyarlanımda olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle çinko yetersizliği daha çok kepekli tahıl ürünleri ile beslenen toplumların problemi olabilmektedir.

## **2 - Çinko ve Sağlık**

Bu yazımızda çinko bir mikrobesein olan çinko eementini tanımaya çalışıp, sağlıkta temel bazı sistemlere etkisini tanımaya çalışacağız

Çinkonun sağlıktaki başlıca katkısını şu ana başlıklarda inceleyebiliriz

**a- Çinkonun Biyokimyası, Fizyolojisi ve Homeostaz**

**b - Çinko ve Enzimoloji**

**c – Çinko ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

**d- Çinko ve Bağışıklık Sistemi**

### **2 a) Çinkonun Biyokimyası, Fizyolojisi ve Homeostaz**

Fizyolojik fonksiyonlarda çinkoya bağımlı biyokimyasal mekanizmalar kapsamlı bir şekilde çalışılmış olmasına rağmen, net ilişkiler tam olarak kurulmamıştır. Çinko, tanımlanmış hücrenel bileşenlerde bulunan ve tanımlanmış fizyolojik rollere sahip olan demirin aksine hücreler içinde her yerde bulunur. Çinkonun biyolojideki rolü, katalitik, yapısal ve düzenleyici işlevler olmak üzere üç genel işlevsel sınıfa ayrılabilir.

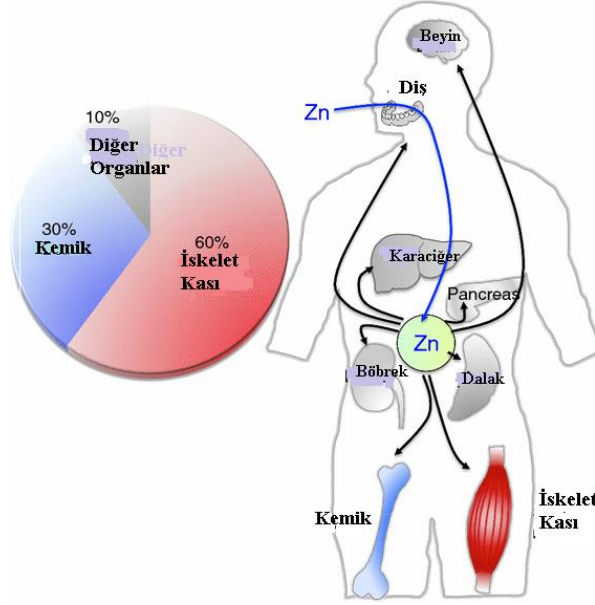
Çinko atomunun, bu metalin koordinasyon geometrisinin dikkate değer esnekliğı ile birlikte, güçlü fakat kolaylıkla değıştirilebilir ligand bağlanmasına katılma konusundaki istisnai yeteneğinin, biyolojik sistemlerde olağanüstü yararlı olduğı kanıtlanmıştır. Demir ve bakırdan farklı olarak çinko nötr bir elementtir Yani Biyolojik tepkimelerde bir Lewis asidi olarak reaktiftir. Bu özelliğinden dolayı çinko yapısal ve katalitik sinyal ve sinyal bileşeni olarak kilit rol oynar.

Proteinlerin yapısal bir bileşen olarak çinkonun ptotein/peptidler ile ilişkisi ilk olarak insülin çinko ile kristalleşmesiyle doğrulanmıştır (Hambidge 2000).

Vücuttaki çinkonun çoğu hücre içinde bulunur. Hücre içi çinkonun %30-45'i çekirdekte, yaklaşık %50'si sitoplazmada ve diğer hücresel organellerde bulunur ve geri kalan çinko hücre zarında bulunur. Hücresel sinyalleşmeye yalnızca çinkonun serbest formu katılabilir. Serbest çinko homeostazını ve dolayısıyla çinko sinyalini düzenleyen birkaç mekanizma vardır. Bu mekanizmalar, hücre dışı boşluklardan çinko alımını, farklı hücre içi bölmeler arasında yeniden dağılımını veya depo proteinlerinden serbest çinkonun geri dönüşümlü oksidatif salınımını kontrol etmeyi içerir (Haase and Rink 2009).

Çinko, biyolojik süreçlerin çeşitli yönlerinde çok önemli rollere sahip temel bir mikro besindir. Çinko (Zn), hücresel fonksiyonlar için gereklidir ve organizmada Zn homeostazının sağlanamaması, büyüme geriliği, immün yetmezlik, hipogonadizm ve nöronal ve duyusal işlev bozukluklarını gibi çeşitli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Zn homeostazı, Zn taşıyıcıları, geçirgen kanallar ve metalloproteinler aracılığıyla düzenlenir (Şekil 2). Yapılmış en son çalışmalar çinkonun canlı sistemlerde aktif olduğunu ve önemli bir sinyal aracılığı görevi üstlenmiş olmasıdır. Zn, hücreler arasında iletişim kurabilen, hücre dışı uyarıları hücre içi sinyallere dönüştürebilen ve hücre içi olayları kontrol edebilen bir hücre içi sinyal molekülü olarak görev yapmaktadır (Fukada et al. 2011).





**Şekil 2:** Vücutta Zn depolanması ve dağılımı. Diyetteki Zn ince bağırsaktan emilir ve organlara dağıtılır. Kemikler ve iskelet kasları, ana Zn rezervuar dokuları olarak işlev görür.

Zn, büyüme faktörleri, sitokinler, reseptörler, enzimler ve hücrel sinyal yollarına ait transkripsiyon faktörleri dâhil olmak üzere çok sayıda proteinde yapısal bir bileşendir ve biyolojik aktiviteleri için esastır. Fizyolojik deneyimler ve uzun süreli anılarla ilişkili beyindeki Zn seviyelerindeki dinamik değişiklikler belgelenmiştir bu da serbest Zn'nin nörotransmitter işlevlerinde yakından ilgili olduğunu düşündürmektedir. Zn'nin sadece hücreler arası iletişime aracılık eden bir nörotransmitter olarak değil, aynı zamanda kalsiyum (Ca) gibi hücre içi bir sinyal molekülü olarak da hareket ettiğine dair artan kanıtlar vardır.

## **2 b) Çinko ve Enzimoloji**

Çinko, normalde Zn olarak mevcut olan nispi toksik olmayan bir metaldir.+2 hücresel proteinlere bağlanır. Bir antioksidan metal rolü nedeniyle çinko, antioksidan fonksiyonlara sahip birçok proteinin ekspresyonunu düzenleyerek hücreleri oksijen kaynaklı serbest radikal hasara karşı korur. Ek olarak, plazmatik membrandaki çinko varlığı, stabilizasyonuna ve bütünlüğüne katkıda bulunur. Bu nedenle çinkonun, zarın yapısında ve işlevinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ve normal farklılaşma ve gelişmenin birçok süreci için gerekli olan çeşitli hücre tiplerinin temasını ve tanınmasını etkileyebilir.

Çinkonun proteinlerdeki işlevleri genellikle katalitik, yapısal ve düzenleyici olarak adlandırılır. Katalitik ve yapısal bölgelerin koordinasyon ortamları oldukça iyi tanımlanmıştır. Çinko, canlılarda yaklaşık 300 enzimin bir bileşeni olarak katalitik faktör, kofaktör veya enzim yapısının bir parçası olarak bulunur. Çinkonun, çok çeşitli fizyolojik aktivitelerden sorumlu olan etkileyici çeşitlilikteki proteinlerle ilişkili olduğu bulunmuştur, böylece çinkonun birçok farklı biyolojik sürece katılımını açıklamaktadır. Protein sentezi ve yıkımı, DNA metabolizması ve onarımı ve nörotransmisyon. Özellikle, çinko enzimleri hakkında, üç boyutlu yapılar, kinetik ve biyokimyasal özellikler ve reaksiyon mekanizmaları hakkındaki veriler dâhil olmak üzere, yıllar içinde birikmiş çok sayıda bilgi birikimi olmuştur. Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli bazı metaloproteinlerin yapısında yer almaktadır. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanarak enzim hızını artırır ve böylece katalitik

bölgelerinde klit rolü bulunur. Aynı zamanda intraselüler bir düzenleyicidir ve moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destekleyicidir.

### **2 c) Çinko ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyovasküler hastalık (KVH), modern toplumlarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Altta yatan ana patoloji, kan damarı duvarındaki aterosklerozdur; burada trombojenik lipid yüklü plakların yavaş gelişimi ve ardından rüptürü , kalp krizi, felç veya alt ekstremitte hastalığı olarak kendini gösteren doku hipoksisi ve nekrozuna yol açar Kardiyovasküler hastalıkların durumlarında önemli bir role sahip olduğu birçok araştırma grubu tarafından araştırılmış ve açıklanmıştır. Koroner arter hastalığında ve kardiyomiyopatide koruyucu etkileri olduğu görülmektedir. Hücre içi çinko, redoks sinyal yolunda kritik bir rol oynar, bu sayede iskemi ve enfarktüs gibi belirli tetikleyiciler çinkonun proteinlerden salınmasına ve miyokardiyal hasara neden olur.

Çok sayıda çalışma ayrıca çinkonun kardiyomiyopatiler, aritmiler ve koroner hastalıklar ile ilişkisini araştırdı. Birkaç araştırmacı, iskemi/miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, iletim anormallikleri ve kalp nakli olan hastalarda kan çinko düzeylerinin azaldığını ve bunun kötü sonuçlara yol açtığını göstermiştir. Kemirgenlerde, çinkonun reperfüzyon sırasında çinko iyonofor piriton olarak uygulanmasının, miyokardiyal iyileşmeyi neredeyse %100'e kadar iyileştirdiği ve ayrıca aritmileri iki kattan fazla azalttığı gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, iskemiden iyileşme çinko tedavisi ile iki PKC izoformunun,  $\alpha$  ve  $\epsilon$ 'nin bozulmasının önlenmesi ile

ilişkilidir. İkinci haberci olarak çinkonun rolü ve kritik bir terapötik konsantrasyonun sürdürülmesi, altta yatan mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (Andreini and Bertini 2012).

Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan ana patoloji, ateroskleroz sürecidir. Ateroskleroz, ani ölümle veya daha sonra kalp yetmezliğinden ölümle sonuçlanan kalp krizlerine ve felçlere yol açan “hassas plakların” yavaş gelişmesi ve ardından yırtılması olarak gösterilir. Kardiyovasküler hücreler çinko ile etkileşime girer. Çinko iyonları, muhtemelen endositoz yoluyla endotel hücreleri tarafından hızla alınır. Albümine bağlı çinko. Albümine bağlı çinko, aynı zamanda  $\alpha$ 2-makroglobulin gibi büyük makromoleküllere de bağlanan plazmadaki en büyük bağlı çinko havuzudur. Plazma proteinine bağlı çinko havuzu çok hızlı bir şekilde döner ve toplam plazma çinko ile hızlı bir denge içindedir, bu nedenle diyet çinkosundaki eksiklikler de dâhil olmak üzere değişiklikler, çinkonun endotel hücre seviyelerini değiştirme potansiyeline sahiptir. Yapılan bazı çalışmalar çinkonun endotel hücrelerinin bütünlüğünü korumak için koruyucu bir rolü olabileceğini[ve böylece damarın ateroskleroza duyarlılığını azaltabileceğini düşündürmektedir (Little et al. 2010).

#### **2 d) Çinko ve Bağışıklık Sistemi**

Bulaşıcı bir hastalığın neden olduğu sonuçlar, yalnızca enfeksiyonun doğasına ve süresine değil, özellikle bireyin önceki beslenme durumuna ve iyileşme dönemindeki diyetine de bağlıdır. Çinko, bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar ve çinko eksikliği

çeken kişilerde çeşitli patojenlere karşı duyarlılıkta bir artışa ve ayrıca uzun bir iyileşme süresine neden olur.

Mikrobesin homeostazı, sağlıklı bir bağışıklık sisteminin korunmasında önemli bir faktördür. Çinko, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde rol oynayan temel bir mikro besindir. Çinko eksikliğinin ana nedeni yetersiz beslenmedir. Çinko eksikliği, diğer belirtiler arasında hücre aracılı bağışıklık işlev bozukluklarına yol açar. Çinko, hemen hemen her hücresel sistemdeki ana metabolik yollar için gerekli olmasına rağmen, biriken kanıtlar çinkonun bağışıklık sistemi üzerindeki derin etkisinin altını çizmektedir. Klinik olarak, diyet alımının azalması, yetersiz emilim veya dishomeostaz gibi yetersiz beslenmenin neden olduğu çinko eksikliği, birçok viral ve bakteriyel enfeksiyona karşı artan konak duyarlılığına katkıda bulunan genel bağışıklık fonksiyonlarını bozar. Bu nedenle, çinko takviyesinin bulaşıcı hastalıklarda bağışıklık fonksiyonunu geri kazandırmak için faydalı olduğu düşünülmektedir. Katalitik ve yapısal bir kofaktör olarak geleneksel rolünün yanı sıra çinkonun, bağışıklık tepkilerinde bir sinyal dönüştürücüsü olarak kalsiyuma benzer temel bir rol oynadığı bilinmektedir. Mekanik olarak, sitoplazmik çinko iyonları, sinyal proteinlerinin fosforilasyonunu koruyan ve genellikle sinyalleme aktivitesini sürdüren protein tirozin fosfatazların (PTP'ler) ve serin/treonin fosfatazların inhibitörleri olarak tanınırlar bu da çoğunlukla uzun süreli bağışıklık hücresi sinyali verir ve bağışıklık tepkilerini artırır. Bununla birlikte, çinko aracılı fosfataz inhibisyonunun altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır (Kim and Lee 2021)

Çinkonun bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi, kısmen, gen ifadesinin modülasyonu ile sonuçlanan bağışıklık hücresi sinyal iletimine katılan bir sinyal iyonu olarak önemli rolünden kaynaklanmaktadır. Bağışıklık sistemi, belirli besinlerin mevcudiyetinden etkilenen oldukça çoğalan bir organdır. Çinko eksikliğine sıklıkla otoimmün bozukluklar, alerjiler, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, timik atrofi ve kanserler gibi bağışıklıkla ilgili çeşitli bozuklukların eşlik ettiği iyi belgelenmiş bir gerçektir. Çinko sadece bağışıklık sistemindeki her hücreyi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda yüzlerce genin ekspresyon seviyelerini de etkiler (Gammoh and Rink 2019). Mikro hücresele düzeyde, makrofajların, nötrofillerin, doğal öldürücü hücrelerin ve kompleman aktivitesinin normal işleyişi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu etki sinyal molekülü şeklindedir ve hücre aracılı immün fonksiyonlarda ve oksidatif streste önemli bir rol oynar

### **3 – Çinko Eksikliği**

Çinko, insanlar için gerekli bir mikro besindir ve protein, lipid, nükleik asit metabolizması ve gen transkripsiyonunda geniş ölçüde yer alır. İnsan vücudundaki rolü üreme, bağışıklık fonksiyonu ve yara onarımında kapsamlıdır. Mikro hücresele düzeyde, makrofajların, nötrofillerin, doğal öldürücü hücrelerin ve kompleman aktivitesinin normal işleyişi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsan vücudunda en bol bulunan eser elementlerden biri olmasına rağmen çinko, önemli miktarlarda depolanamaz ve bu nedenle düzenli alım veya takviye gerektirir.

Çinko, insan vücudunda sentezlenmeyen iki değerlikli bir katyondur ve yeterli seviyeleri korumak için dışarıdan alınması gerekir. Diyet çinko alımı çocuklarda 3 mg/gün'den yetişkin kadınlarda 8 mg/gün'e ve yetişkin erkeklerde 11 mg/gün'e yükselir. Bu gereksinimler hamile ve emzikli kadınlarda daha da yüksektir.

Gelişmekte olan bölgelerde yetersiz beslenmeye bağlı olarak çinko eksikliği yaygın olarak görülmektedir; ancak gelişmiş bölgelerde yaşlanma ve birçok kronik hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Çinko eksikliği edinilebilir veya kalıtsal olabilir. Edinilmiş eksiklik, alımın azalması, mikro besin maddelerinin emilmemesi, artan metabolik talep veya aşırı kayıptan kaynaklanabilir. Fitatlar, kalsiyum ve fosfatın birlikte alınmasıyla absorpsiyon azalır. Yetersiz alım, özel parenteral beslenme, katı vejetaryen diyetler ve anoreksiya nervoza ile görülebilir. Yetersiz emilim nedenleri arasında Crohn hastalığı ve ardından ince bağırsak emilim bozukluğu, kısa bağırsak sendromu, kancalı kurt istilası ve pankreas yetmezliği yer alır (Maxfield and Crane 2020; Prasad 2009).

Çinkonun hücre içinde çok sayıda temel biyokimyasal görevi vardır. Bu nedenle çinko eksikliği de çok çeşitli fizyolojik belirtileri vermektedir. Bu belirtiler çinko eksikliğinin ciddiyetine göre değişir. Klinik olarak çinko eksikliği durumlarından etkilendiği bilinen organ sistemleri arasında epidermal, gastrointestinal, merkezi sinir, bağışıklık, iskelet ve üreme sistemleri bulunur. Toplum temelli araştırmalarda tanımlanan fonksiyonel bozukluklar, hafif veya orta derecede eksikliği daha fazla temsil edebilir.

Klinik olarak şiddetli çinko eksikliği durumlarından etkilendiği bilinen organ sistemleri arasında epidermal, gastrointestinal, merkezi sinir, bağışıklık, iskelet ve üreme sistemleri yer alır. Çinko biyolojisi hakkında şu anda bilinenler göz önüne alındığında, çinkoya bağımlı metabolik fonksiyonların tüm dokularda bozulmuş olması muhtemeldir. Çinkoya sadece optimal sağlık için değil, aynı zamanda yaşamın kendisi için de bağlı olduğumuzun iç karartıcı bir hatırlatıcısı olarak, klasik akrodermatitis enteropatika hastaları, oral çinko takviyesinin terapötik faydaları tanınmadan ve rutin olarak uygulanmadan önce tipik olarak daha sonraki bebeklik döneminde ölürlür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, daha hafif ancak klinik olarak önemli çinko eksikliği durumlarının halk sağlığı açısından öneminin belgelenmesindeki son hızlı ilerleme, çinko biyolojisini anlamamızdaki heyecan verici ilerlemeyle birleştiğinde, çinkonun bir mikro besin maddesi olarak ilgi odağı haline gelmesini sağlamıştır. İnsan beslenmesinde özel bir öneme sahiptir. Bu bölüm, daha hafif çinko eksikliği durumlarının prevalansını ve bunların klinik etkilerini ve halk sağlığıyla ilişkisini tespit etme ve belirleme zorluklarına kısa bir genel bakış sağlar (Kocyigit et al. 1998; KÖSECİK et al. 1999; Prasad 2009).

### **Sonuç**

Çinko demirden sonra vücudumuzda en bol bulunan bir element ve vücudumuzun sağlıklı çalışabilmesi için gerekli en önemli mikrobeseinlerden birisidir belki en önemlisidir. Çinko eksikliği ço çeşitli klinik belirtilerle karşımıza çıkmakta ve çinko eksikliği ile ilişkili



sayısız hastalık durumu, çinkonun biyokimyasal yollarda oynadığı geniş ve temel rolleri göstermektedir. Eksiklik durumunun tespitidurumunda çinko takviyeleri gerekli olmakta ve çoğu zaman iyi sonuçlar vermektedir. Çinkonun hem normal hem de hastalık durumlarında oynadığı birçok rolü daha fazla aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Andreini C, Bertini I (2012) A bioinformatics view of zinc enzymes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 111:150-156 doi:<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.11.020>
- Bhowmik D, Chiranjib K, Kumar S (2010) A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic. *Int J Pharm* 1(1):05-11
- Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME (2012) Zinc and human health: an update. *Archives of toxicology* 86(4):521-534
- Fukada T, Yamasaki S, Nishida K, Murakami M, Hirano T (2011) Zinc homeostasis and signaling in health and diseases. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* 16(7):1123-1134
- Fung EB, Gildengorin G, Talwar S, Hagar L, Lal A (2015) Zinc status affects glucose homeostasis and insulin secretion in patients with thalassemia. *Nutrients* 7(6):4296-4307
- Gammoh NZ, Rink L (2019) Zinc and the immune system *Nutrition and Immunity*. Springer, p 127-158
- Haase H, Rink L (2009) Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annual review of nutrition* 29:133-152
- Hambidge M (2000) Human zinc deficiency. *The Journal of nutrition* 130(5):1344S-1349S
- Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N (2015) The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiological reviews*
- Kocyigit A, Erel Ö, Seyrek A, et al. (1998) Effects of antimonial therapy on serum zinc, copper and iron concentrations in patients with cutaneous leishmaniasis. *Eastern Journal of Medicine* 3(2):58-61
- KÖSECİK M, ATAŞ A, EMİROĞLU HH, TATLI MM, FİDANCI UR, AKTEPE N (1999) Şanlıurfa içme sularında flor düzeyleri. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor* 5(4):517-519

- Little PJ, Bhattacharya R, Moreyra AE, Korichneva IL (2010) Zinc and cardiovascular disease. Nutrition 26(11):1050-1057 doi:https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.03.007*
- Longnecker NE, Robson AD (1993) Distribution and transport of zinc in plants Zinc in soils and plants. Springer, p 79-91*
- Maxfield L, Crane JS (2020) Zinc deficiency. StatPearls [Internet]*
- Prasad AS (2009) Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. J Am Coll Nutr 28(3):257-65 doi:10.1080/07315724.2009.10719780*
- Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R (2013) Zinc and its importance for human health: An integrative review. J Res Med Sci 18(2):144-157*
- Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, et al. (2000) Zinc as an essential micronutrient: a review. Nutrition Research 20(5):737-755*

## BÖLÜM 3

### Gıdalarda Kullanılan Tıbbi Bitkiler

Mehmet Nuri ATALAR<sup>\*</sup>, Abdulkerim HATİPOĞLU<sup>\*\*</sup>,  
Nagihan DEMİR DÜNDAR<sup>\*\*\*</sup>

---

<sup>5</sup>Iğdır Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Iğdır, Türkiye. mnuri.atalar@igdir.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2993-2605

<sup>6</sup>Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Mardin, Türkiye. abdulkerimhatipoglu@artuklu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1487-1953

<sup>7</sup>MEB Diyarbakır İl Milli Eğitim Müdürlüğü, Adnan Menderes Anadolu Lisesi, Diyarbakır, Türkiye. nagihan\_demir1@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-0291-5645



## GİRİŞ

Son yıllarda sağlıklı gıda arayışında olan insanlar “doğal gıda”, “organik gıda”, “koruyucu içermeyen gıda” gibi farklı alternatiflere yönelmektedirler. Bu nedenle bitkiler ve bitkisel kaynaklı doğal maddelerle gıdaların tat-aroma ve raf ömrünü artırma çalışmaları yoğunlaşmıştır (Gonelimali ve ark., 2018; Chibane ve ark., 2019; Takó ve ark., 2020).

Bitkilerin kendilerini biyotik (canlı) ve abiyotik (cansız) streslere karşı korumak için salgıladıkları ikincil metabolitler (polifenoller, terpenoidler, alkaloidler, lektinler, polipeptitler ve poliasetilenler) antimikrobiyal ajanlardır. Bu metabolitlerin çoğu, gıda ürünleri için ihmal edilebilir yan etkiler gösteren bir GRAS (Generally recognized as safe-Genel olarak güvenli kabul edilen) materyali olarak da onaylanmıştır (Nabavi ve ark., 2015). Bu nedenle birçok bitki kaynaklı biyoaktif bileşik (Tablo 1), sentetik antimikrobiyal ve antioksidan gıda katkı maddelerine iyi alternatifler olarak kabul edilmektedir (Covan, 1999; Silva-Espinoza ve ark., 2013). Halen dünyada üretimi yapılabilen yaklaşık 1340 bitkinin potansiyel antioksidan ve antimikrobiyal bileşen kaynakları olduğu bilinmektedir (Nieto, 2020).

Bugün yerkürede yetişen 300 civarı bitki familyasının yaklaşık 1/3’ünde uçucu yağ asitleri bulunmaktadır. Söz konusu uçucu yağ asitlerinin birçoğu antikandidal ve antibakteriyel etkiye sahiptir. Örneğin, *Lamiaceae* familyasına ait bitkilerdeki (*Mentha*, *Thymus*, *Rosmarinus*, *Origanum*, *Sideritis*, *Ocimum*, *Salvia*) uçucu yağlar hem mayalar hem de bakterilerin gelişmelerini

engellediklerinden gıdaların raf ömrünün uzamasına yardımcı olmaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013). Bitkilerdeki antimikrobiyal aktivitenin güçlü olabilmesi; bitkinin türü, bileşimi ve konsantrasyonu, gıdanın bileşimi, hedef mikroorganizmanın türü ve yükü ile işleme ve muhafaza şartlarına bağlıdır. Diğer taraftan bitkilerdeki fenolik maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri pH, proteinler, tuzlar, lipitler ve sıcaklıktan etkilenmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013).

Kekik (*Thymus vulgaris*), çörekotu (*Nigella sativa*), nane (Mentheae), tarçın (*Cinnamomum verum*), kimyon (*Cuminum cyminum*), zerdeçal (*Curcuma longa*), zencefil (*Zingiber officinale*), karanfil (*Eugenia caryophyllata*), ıhlamur (*Tilia cordata*), lavanta (*Lavandula officinalis*), iğde (*Eleagnus angustifolia* L.) ve meyan (*Glycyrrhiza glabra*) yaygın bir şekilde gıdaların bileşimine katılan ve/veya tek başlarına tüketilen tıbbi bitkilerdir. Bu çalışmada, çörekotu, kekik, nane ve tarçın ele alınmıştır.

**Tablo 1.** Bazı tıbbi bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşiklerin antimikrobiyal, antioksidan özellikleri ile koku/tat ve toksisite (Ortega-Ramirez ve ark., 2014)

Bitki	Bileşik	Antimikrobiyal Etki	Antioksidan Etki	Koku/Tat Notları	Oral Toksikite (LD <sub>50</sub> )
<i>C. ambrosioides</i>	Carvacrol	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	(DPPH <sub>IC50</sub> = 448.05, 433), (ABTS- <sup>-</sup> <sub>IC50</sub> = 1.77), $\beta$ -karoten/linoleik <sub>IC50</sub> = 50.18, 8.13. Sitotoksitesite <sub>IC50</sub> = 60 $\mu$ g CO25 myoblast hücreleri için	Baharatlı, serinletici, timol benzeri, bitkisel ve dumanlı nüanslarla kafurlu/baharatlı, bitkisel, fenolik, tıbbi ve odunsu	Ratlarda 810 mg/kg
<i>C. citratus</i>	Citral	<i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> ,	HeLa hücre hattına karşı sitotoksik aktivite (100 $\mu$ g/mL)	Taze, sulu, limon kabuğu, tatlı keskin yeşil nüanslı/Limon kabuğu, narenciye, sulu, yeşil, misket limonu, odunsu ve bitkisel	Ratlarda 4960 mg/kg
<i>C. citratus</i>	<i>p</i> -Cymene	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. cereus</i>	(DPPH <sub>IC50</sub> = >1000), (ABTS- <sup>-</sup> <sub>IC50</sub> = >1000), ( $\beta$ -karoten/linoleik <sub>IC50</sub> = 388	Oksitlenmiş narenciye limon belirtisi ile sert kimyasal, odunsu ve terpy benzeri. Kimyon, kekik ve kişniş/terpiyi andıran baharatlı nüanslara sahiptir ve hafif odunsu oksitlenmiş narenciye belirtileri ile kokuşmuştur. Yeşil biber ve kekik baharat nüanslarına sahiptir.	Ratlarda 4750 mg/kg
<i>M. vulgare</i> , <i>E. polystachya</i> ve <i>E. stenoclada</i>	Quercetin	<i>C. perfringens</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. lutea</i> , <i>M. flavus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aureginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. Monocytogenes</i>	(DPPH <sub>IC50</sub> =19.98 $\mu$ g/mL, 3.07 $\mu$ mol/L, 4.9 $\mu$ M), ( $\beta$ -karoten/linoleik <sub>IC50</sub> 3.64 $\mu$ mol/L, 6.67 $\mu$ mol/L). hücrelerde sitotoksik aktivite jurkat <sub>IC50</sub> =8.4 $\mu$ M, 5 $\mu$ g/mL için toksik değil	Kokusuz/acı	Ratlarda 161 mg/kg
<i>G. mexicanum</i> , <i>E. polystachya</i> ve <i>P. boldus</i>	Catequin	<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. lutea</i> , <i>M. flavus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Streptococcus sp</i>	(FRAP = 2.0), (DPPH%inhibisyon = 94)	Kokusuz/acı	Ratlarda >10000 mg/kg, Farelerde >10000 mg/kg



<i>G. mexicanum</i> <i>E. polystachya</i> ve <i>G. oxyphyllum</i>	Epicatechin	<i>M. catarrhalis</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. pneumonia</i>	(DPPH <sub>IC50</sub> =7.4 µM)	Kokusuz/acı	
<i>L. tridentata</i> ve <i>M. vulgare</i>	Apigenin	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	(DPPH <sub>IC50</sub> = 115.3 µM), (ABTS- <sup>+</sup> IC <sub>50</sub> =107.8 µM)		
<i>G. mexicanum</i> , <i>L. tridentata</i> ve <i>G. oxyphyllum</i>	Kaempferol	<i>B. cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>L. Monocytogenes</i> , <i>P.aeruginosa</i> ,	DPPHIC <sub>50</sub> = 35.6 µM, 14.3 uM). 80 µM'ye kadar sitotoksik H460 hücre apoptozu, hücrelerde sitotoksik aktivite jurkatIC <sub>50</sub> =48.,2 µM		Ratlarda 980 mg/kg, Tavşanlarda 3200 mg/kg
<i>C. citratus</i>	Geraniol	<i>E. coli</i> , <i>S. enterica</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i> <i>L. monocytogenes</i> , <i>B. cereus</i>		Narenciye nüansı ile çiçeksi, tatlı, pembemsi, meyvemsi ve sitronella benzeri/meyvemsi, şeftali benzeri bir nüansa sahip çiçeksi, pembemsi, mumsu ve parfümlü	Tavşanlarda >5000 mg/kg Ratlarda, 3600 mg/kg
<i>P. boldus</i>	Boldine				HeLa hücreleri için; IC <sub>50</sub> =0.66 mg/mL

## 1. ÇÖREKOTU

Mısır Firavunu Tutankamon'un mezarında bulunan birkaç eşyadan biri olan çörek otunun (*Nigella sativa*) (Padhye ve ark., 2008) bileşimindeki temel aktif bileşikler nigellon,



timokinon, ditimokinon (nigellon), timohidrokinon ve timoldür. Bileşiminde %37 lif içeren çörekotu, oleik asit ve linoleik asit açısından zengin bir bitkidir (Çakmakçı ve Çakır, 2011; Turkomp, 2022).

Çörekotu uçucu yağının, *Shigella flexneri*'ye karşı güçlü aktivite sergilediği, kancalı kurtlara ve nodüler solucanlara karşı antelmintik aktivite gösterdiği, metanolik özütün, *Streptococcus mutans*'ı güçlü bir şekilde inhibe edip diş çürüklerini (plakları) önlediği bildirilmiştir. Ayrıca *Micrococcus pyogenes var. aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella sonnei*, *Shigella boydii*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Çörekotu sulu özütünün farelerde kandidiyaza karşı güçlü in vivo antifungal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Ramadan, 2007).

Çörek otu tohumu yağının cilt döküntüleri, felç, hemipleji, sırt ağrısı, romatizma ve ilgili iltihabi hastalıklarda çok faydalı olduğu, ham yağ ve timokinonun her ikisinin de siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz (5-LO) araşidonat metabolizması yollarının inhibisyonu yoluyla eikosanoid oluşumunu ve membran lipid peroksidasyonunu inhibe

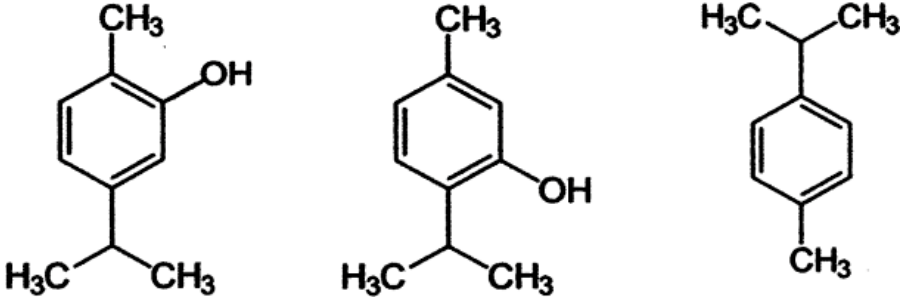
ettiği, dolayısıyla antiinflamatuvar aktiviteden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Ramadan, 2007). Diğer taraftan, çörekotunun hipoglisemik ve antioksidan etkilere sahip olduğu, antikanser ajanı olarak kullanılabileceği farklı literatürlerde belirtilmiştir (Meral ve ark., 2001; Fararh ve ark., 2002; Khan ve ark., 2011).

## 2. KEKİK

Kekik bitkisi (*Thymus vulgaris*), %0.8-2.6 esansiyel yağ içermektedir. Bunların çoğu fenoller, monoterpen, hidrokarbonlar ve alkollerdir. Kekik esansiyel yağı timol, karvakrol (Şekil 1), flavonoidler ve rosmarinik asit gibi



antiödemik, antimikrobiyal ve makrofaj inhibe edici etkilere sahip fenol bileşikleri içermektedir.



Şekil 1. Kekik uçucu yağında bulunan terpenlerin (soldan sağa: timol, karvakrol ve p-cymen) ana kimyasal yapıları (Nieto, 2020)

Kekiğin uçucu yağı (timol ve karvakrol) *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* vb. bakterilere karşı

antibakteriyel etki göstermektedir (Tablo 2). Kekik ayrıca, antispazmadik ve sindirim uyarıcı olarak değerlendirilebilmekte (Ertürk ve ark., 2010; Hosseinzadeh ve ark., 2015; Jafari ve ark., 2020), kekikten elde edilen ekstraktların da antioksidan, antibakteriyel, antiviral (özellikle *Herpes simplex* virüsüne karşı), *antiinflamatuvar* ve *antiinsekdisidal* etkili fitokimyasalları barındırdığı bildirilmektedir (Prasanth Reddy ve ark., 2014; Hosseinzadeh ve ark., 2015).

Tablo 2. Bazı bitkilerin esansiyel yağlarının in vitro koşullarda gıda kaynaklı patojenlere karşı minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri (Keskin ve Toroğlu, 2011a)

Bakteri	Bitki	Esansiyel yağ	MİK (µL/mL )
<i>E. coli</i>	Biberiye	Rosmanol	0.2- >20
	Limonotu	Sitral	0.06-66.7
	Keklikotu	Karvakrol	0.015-1.2
<i>S. typhimurium</i>	Adaçayı	Sineol	0.2-20
<i>S. aureus</i>	Kekik	Timol	0.1- >20
<i>L. monocytogenes</i>	Zerdeçal	Kurkumin	>0.2- >100
	Karanfil	Ojenol	0.1- >20
	Tarçın	Sinamik asit	0.015-166.7

### 3. NANE

Salatalar, çorbalar, peynirler, bitki çayları, ekmekler ve diğer bazı çiğ tüketilen gıdalarda aroma maddesi olarak kullanılan nane, Lamiaceae (ballıbabagiller) familyasının *Mentha*



cinsini oluşturan 25-30 türün ortak adıdır. *Mentha* şu anda ekonomik açıdan önemli olan *Agastache*, *Calamintha*, *Cedronella*, *Hedeoma*, *Hyssopus*, *Monarda*, *Nepeta*, *Origanum*, *Rosmarinus*, *Salvia*, *Satureja* ve *Thymus* cinslerini de içeren *Mentheae* familyası içinde sınıflandırılmaktadır (Mamadalieva ve ark., 2020).

Nane yaprakları geleneksel olarak baş ağrısı, ateş, gastrointestinal sistem bozuklukları ve çeşitli küçük rahatsızlıkların tedavisinde çay olarak kullanılmıştır. Ayrıca, nane esansiyel yağları, antiinflamatuvar, analjezik, antienfeksiyöz, antimikrobiyal, antiseptik, antispazmodik, büzücü (astringent), gaz giderici, sinir uyarıcı, vazokonstriktör, dekonjestan açıdan incelenmiş ve belgelenmiştir. Bu yönüyle nane yağı, insan derisindeki hafif yoğunluklu mantar ve bakteriyel enfeksiyonlarının, baş ağrısı sendromlarının ve postherpetik nevraljinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Salehi ve ark., 2018; Mamadalieva ve ark., 2020).

*Mentha* yağının (*Mentha piperita*, *Mentha cervina*, *Mentha citrata*) antimikrobiyal özellikleri üzerine yapılan çalışmalarda, söz konusu yağın farklı bakteri suşları (*Escherichia coli*  $\alpha$ DH5, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* MTCC-723, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus mutans*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, ve *Staphylococcus aureus*), mantar suşları (*Penicillium digitarum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* ATCC 46645, *Mucor* spp ve *Fusarium oxysporum*) ve mayaların (*Candida albicans*, *Candida krusei* H9, *Candida tropicalis* ATCC 13803, *Candida guilliermondii* MAT23, *Candida parapsilosis* ATCC ve

*Sacchromyces cerevisiae*) üremelerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (GonÇalves ve ark., 2007; Tyagi ve Malik, 2011; Verma ve ark., 2016).

#### 4. TARÇIN

Yaklaşık 4000 yıl öncesine dayanan geleneksel Çin tıbbına göre, tarçın hem nöroprotektif bir ajan olarak hem de diyabet tedavisi için



kullanılmıştır. Tarçın ayrıca inflamasyon, gastrointestinal bozukluklar ve idrar yolu enfeksiyonları gibi hastalıkların tedavisinde de sağlığı geliştirici bir ajan olarak kullanılmıştır (Nabavi ve ark., 2015). *Cinnamomum verum* (*Cinnamomum zeylanicum*, Seylan tarçını veya gerçek tarçın olarak da bilinir) ve *Cinnamomum cassia* (Cassia tarçını veya Çin tarçını olarak da bilinir) dünyadaki en popüler tarçın türleridir (Muhammad ve Dewettinck, 2017). Çin tarçını, gerçek tarçınla karşılaştırıldığında daha fazla aromatik bileşik kumarin (1-benzopiran-2-on) içermektedir. Kumarin, olası bir genotoksik kanserojen olarak kabul edildiğinden Avrupa Birliği, gıdalarda kumarin limitini 2 mg/kg olarak belirlemiştir (Ballin ve Sørensen, 2014).

Tarçından (*Cinnamomum zeylanicum*) izole edilen ve tanımlanan ana bileşikler polifenoller ve uçucu fenollerdir. Polifenoller başlıca vanillik, kafeik, gallik, protokateşik, p-kumarik ve ferulik asitlerdir. Ana uçucu fenol ise sinnamaldehitir. Sinnamaldehit kabuk esans yağında, ekstraksiyon tipine bağlı olarak % 62-90 arasında değişen bir

oranda en çok temsil edilen maddedir (Nabavi ve ark., 2015).

Antihipertrigiseridemi, antidiyabet, antiinflamatuvar, antikanser ve sindirim sistemi koruyucu özelliklere sahip tarçın, gıdalarda antimikrobiyal ve antioksidan ajan olarak kullanılmaktadır (Muhammad ve Dewettinck, 2017). Tarçın yağının, bakteri (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Corynebacterium xerosis*, *Streptococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumonia*) ve mantar türlerine (*Alternaria* sp., *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp. ve *Rhizomucor* sp.) karşı inhibisyon etkisinin güçlü olduğu bildirilmiştir (Gupta ve ark., 2008; Keskin ve Toroğlu; 2011b).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Tıbbi bitkiler, gıdaların kabul edilebilirliğini (lezzetini ve raf ömrünü) artırmakta ve bazı hastalıkların önlenmesi/tedavi edilmesi için kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, gıdalarda katkı maddesi olarak kullanılan birçok sentetik maddenin insan sağlığını bozucu etkilerini ortaya koymaktadır. Bu nedenle insanlar sentetik maddeler yerine bitkiler veya bitkilerden elde edilen doğal koruyucular içeren gıdalara yönelmektedirler. Bahse konu bitkilerin gıda sanayiinde yaygın bir şekilde kullanılabilmesi için hükümetlerin gerekli ekonomik ve yasal düzenlemeleri yapmaları, gıda üreticilerinin ise üretim planlarını yaparken bitkisel kaynaklı doğal katkı maddelerine yönelmeleri önem arz etmektedir.

## KAYNAKÇA

- Ballin, N. Z., Sørensen, A. T. (2014). Coumarin content in cinnamon containing food products on the Danish market. *Food Control*, 38, 198-203.
- Chibane, L. B., Degraeve, P., Ferhout, H., Bouajila, J., Oulahal, N. (2019). Plant antimicrobial polyphenols as potential natural food preservatives. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(4), 1457-1474.
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564.
- Çakmakçı, S., Çakır, Y. (2011). Çörekotu (*Nigella sativa* L.): Bileşimi, Gıda Sanayinde Kullanımı ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*, 9(3), 61-69.
- Ertürk, R., Çelik, C., Kaygusuz, R., Aydın, H. (2011). Ticari olarak satılan kekik ve nane uçucu yağlarının antimikrobiyal aktiviteleri. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, 32, 281-286.
- Fararh, K. M., Atoji, Y., Shimizu, Y., Takewaki, T. (2002). Insulinotropic properties of *Nigella sativa* in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science*, 73, 279-282.
- Faydaoğlu, E., Sürücüoğlu, M. S. (2013). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Antimikrobiyal, Antioksidan Aktiviteleri ve Kullanım Olanakları. *EÜFBED-Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(2), 233-265.
- Gonçalves, M. J., Vicente, A. M., Cavaleiro, C., Salgueiro, L. (2007). Composition and antifungal activity of the essential oil of *Mentha cervina* from Portugal. *Natural Product Research*, 21, 867-871.
- Gonelimali, F. D., Lin, J., Miao, W., Xuan, J., Charles, F., Chen, M., Hatab, S. R. (2018). Antimicrobial Properties and Mechanism of Action of Some Plant Extracts Against Food Pathogens and Spoilage Microorganisms. *Frontiers in Microbiology*, 9, doi: 10.3389/fmicb.2018.01639
- Gupta, C., Garg, A. P., Uniyal, R. C., Kumari, A. (2008). Comparative analysis of the antimicrobial activity of cinnamon oil and cinnamon extract on some food-borne microbes. *African Journal of Microbiology Research*,



2(9), 247-251.

- Hosseinzadeh, S., Jafarikukhdan, A., Hosseini, A., Armand, R. (2015). *The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of Thymus vulgaris*. *International Journal of Clinical Medicine*, 6, 635-642.
- Jafari, B., Jafari-Sales, A., Khaneshpour, H., Fatemi S., Pashazadeh, M., Al-Snafi, A., Shariat, A. (2020). *Antibacterial effects of Thymus vulgaris, Mentha pulegium, Crocus sativus and Salvia officinalis on pathogenic bacteria: A brief review study based on gram-positive and gram-negative bacteria*. *Jorjani Biomed J.*, 8(3), 58-74.
- Keskin, D., Toroglu, S. (2011b). *Studies on antimicrobial activities of solvent extracts of different spices*. *J. Environ. Biol.*, 32, 251-256.
- Keskin, D., Toroğlu, S. (2011a). *Gıda Kaynaklı Bazı Patojen Bakterilerin Gelişmesini Engelleyen Tıbbi Bitkiler ile Bunların Ekstraktları ve Uçucu Yağları*. *Akademik Gıda*, 9(3), 53-60.
- Khan, A., Chen, H.-C., Tania, M., Zhang, D.-Z. (2011). *Anticancer Activities of Nigella sativa (Black Cumin)*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 8(S), 226-232.
- Mamadalieva, N. Z., Hussain, H., Xiao, J. (2020). *Recent advances in genus Mentha: Phytochemistry, antimicrobial effects, and food applications*. *Food Frontiers*, 1(4), 435-458.
- Meral, I., Yener, Z., Kahraman, T. Mert, N. (2001). *Effect of Nigella sativa on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defense system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits*. *Journal of Veterinary Medicine A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 48, 593-599.
- Muhammad, D. R. A., Dewettinck, K. (2017). *Cinnamon and its derivatives as potential ingredient in functional food—A review*. *International Journal of Food Properties*, 20(sup2), 2237–2263.
- Nabavi, S. F., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sánchez, E., Daglia, M., Nabavi, S. M. (2015). *Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food*,

- Cosmetic and Pharmaceutical Industries. Nutrients. 2015; 7(9), 7729-7748.*
- Nieto, G. (2020). *A Review on Applications and Uses of Thymus in the Food Industry. Plants, 9, 961.*
- Ortega-Ramirez, L. A., Rodriguez-Garcia, I., Leyva, J. M., Cruz-Valenzuela, M. R., Silva-Espinoza, B. A., Gonzalez-Aguilar, G. A. Siddiqui, Md. W., Ayala-Zavala, J. F. (2014). *Potential of Medicinal Plants as Antimicrobial and Antioxidant Agents in Food Industry: A Hypothesis. Journal of Food Science, 79(2), R129-R137.*
- Padhye, S., Banerjee, S., Ahmad, A., Mohammad, R., Sarkar, F. H. (2008). *From here to eternity - the secret of Pharaohs: Therapeutic potential of black cumin seeds and beyond. Cancer therapy, 6(b), 495-510.*
- Prasanth Reddy, V., Ravi Vital, K., Varsha, P.V., Satyam, S. (2014). *Review on Thymus vulgaris Traditional Uses and Pharmacological Properties. Med Aromat Plants, 3, 167.*
- Ramadan, M. F. (2007). *Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (Nigella sativa L.): an overview. International Journal of Food Science & Technology, 42(10), 1208-1218.*
- Salehi, B., Stojanović-Radić, Z., Matejić, J., Sharopov, F., Antolak, H., Kręgiel, D., Sen, S., Sharifi-Rad, M., Acharya, K., Sharifi-Rad, R., Martorell, M., Sureda, A., Martins, N., Sharifi-Rad, J. (2018). *Plants of Genus Mentha: From Farm to Food Factory. Plants, 7(3):70.*
- Silva-Espinoza, B. A., Ortega-Ramirez, L. A., Gonzalez-Aguilar, G. A., Olivas, I., Ayala-Zavala, J. F. (2013). *Antifungal protection and antioxidant enrichment of strawberry using cinnamon leaf oil. Revista fitotecnia mexicana, 36(3), 217-24.*
- Takó, M., Kerekes, E. B., Zambrano, C., Kotogán, A., Papp, T., Krisch, J., Vágvölgyi, C. (2020). *Plant Phenolics and Phenolic-Enriched Extracts as Antimicrobial Agents against Food-Contaminating Microorganisms. Antioxidants, 9, 165.*
- Turkomp (2022). *T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Ulusal Gıda Kompozisyon Veri*

Tabanı. <http://www.turkomp.gov.tr/food-corek-otu-444> (Erişim tarihi: 19.01.2022).

Tyagi, A. K., Malik, A. (2011). Antimicrobial potential and chemical composition of *Mentha piperita* oil in liquid and vapour phase against food spoiling microorganisms. *Food Control*, 22(11), 1707-1714.

Verma, S. K., Goswami, P., Verma, R. S., Padalia, R. C., Chauhan, A., Singh, V. R., Darokar, M. P. (2016). Chemical composition and antimicrobial activity of bergamot-mint (*Mentha citrata* Ehrh.) essential oils isolated from the herbage and aqueous distillate using different methods. *Industrial Crops and Products*, 91, 152-160.

## **BÖLÜM 4**

### **Resveratrolün Bitkilerde Sentezi ve Sağlıktaki Önemi**

Necmettin AKTEPE\*, Ayşe BARAN\*\*, Cumali KESKİN\*\*\*

---

\* Mardin Artuklu Üniversitesi Hemşirelik Bölümü 47200 Mardin/Türkiye  
necmettinaktepe@gmail.com orcid: 0000-0001-6503-6686

\*\* Mardin Artuklu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü 47200 Mardin/Türkiye  
ayse.gorgec43@gmail.com orcid: 0000-0002-2317-0489

\*\*\* Mardin Artuklu Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü 47200  
Mardin/Türkiye ckeskinoo@gmail.com orcid: 0000-0003-3758-0654

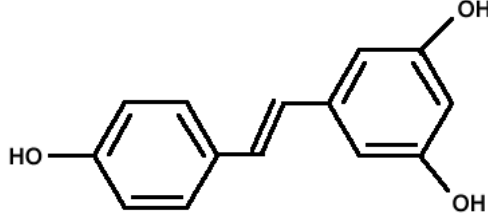


## GİRİŞ

Resveratrol (RSV) (3,4',5-trihidroksistilben), stilben grubu fitoaleksinin olarak adlandırılan fenolik mikrobisindenendir. Özellikle siyah üzüm, çilek, erik, dut, ahududu, fındık, yerfıstığı, yabanmersini, kıvılcık, gibi bitki ve meyvelerde bol miktarda üretilmektedir. Üzüm asmasının köklerinde, saplarında ve tohumunda da bulunmakla birlikte, resveratrolün en yüksek konsantrasyonda bulunduğu kısım üzümün kabuğudur. Bu bileşik üretildiği bitkilerin büyüme ve gelişme aşamalarında karşılaştığı ve karşılaşacağı mantarlar gibi mikroorganizmaların enfeksiyonuna karşı, maruz kaldığı ultraviyole ışınları gibi çevresel strese ve çeşitli hastalıklara karşı, savunma sisteminde dayanıklılık sağlayabilmektedir. Bitkide bulunduğu miktar, maruz kaldığı stress şartlarıyla doğru orantıda olduğu gösterilmiştir (Christaki et al. 2012). Çevresel stres tarafından uyarılan antimikrobiyal aktiviteye sahip düşük moleküler kütleli sekonder metabolitler, topluca fitoaleksinler olarak adlandırılmaktadırlar ve bitki savunma sisteminin önemli bir parçasını oluştururlar. Yani fitoaleksinler heterojen bir bileşik grubudur ve patojenler gibi çeşitli çevresel zararlılara karşı biyolojik aktivite gösteren ve hastalık direncinin moleküler belirteçleri olarak kabul edilmektedirler. Fitoaleksinler sadece patojenlere ve zararlılara karşı savunmadaki rollerini incelemekle ilgili olarak değil, aynı zamanda insan ve hayvan sağlığını geliştirici etkileriyle ilgili olarak da kapsamlı bir şekilde incelenmektedirler (Ahuja et al. 2012).

Resveratrol en az 72 bitki türünde bulunmaktadır ve 3 molekül malonil CoA ile 1 molekül 4-kumaroil CoA arasındaki bir yoğunlaşma reaksiyonu yoluyla oluşturulur (Şekil 1). Resveratrol sentaz, aynı

zamanda 4 molekül CO<sub>2</sub> üreten bu yoğunlaşma reaksiyonunu kolaylaştırır (King et al. 2006). Resveratrol oksidasyon işlemlerinin ilk adımlarından biri, molekülün etilen köprüsüne göre para-OH parçası üzerinde gerçekleşebilir. Bu modalite ile resveratrol, iki kinonik halka ve bütadienil zinciri üzerinde rezonans stabilize olan radikal kinonoid türleri oluşturabilir. Aşırı asidik pH'ta, OH grupları, pozitif yüklü hidronyum kation oluşumuyla radikal oksidasyondan korunur (Francioso et al. 2014).



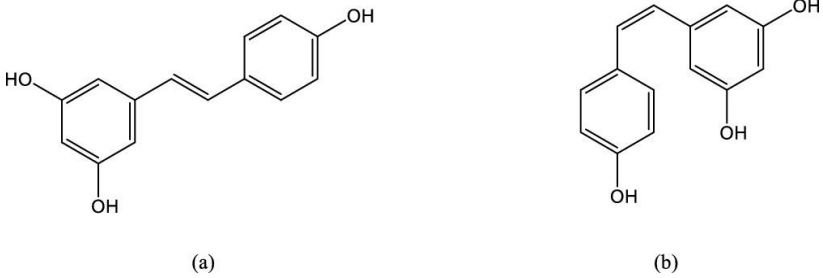
**Resveratrol**

Şekil 1: Resveratrol

### **1- Bitkilerde Sentez Sebepleri**

Fitoaleksinler, bitkilerin olumsuz çevre şartları enfeksiyonuna tepki olarak stilben sentaz (STS) enzimi aracılığı ile üretilen düşük moleküler ağırlıklı savunma maddeleridir. Bazı bitkilerin biyolojik ve fiziksel stres faktörlerine karşılık ürettiği fitoaleksinler aynı zamanda çeşitli sağlık bilim dalları açısından son yirmi yılda büyük ilgi ile izlenmektedir. Resveratrol, birçok bitkide doğal olarak oluşan bir

polifenoldür. Bir C-C çift bağının varlığından dolayı belirli koşullar altında birbirine dönüşebilen cis ve trans konfigürasyonlarına sahiptir (Şekil 2). Stilben fitoaleksinleri, son adımı STS tarafından katalize edilen, iyi karakterize edilmiş fenilalanin/polimalonat biyosentetik yolu aracılığıyla oluşturulur. Stilbenlerin ve diğer fenilpropanoidlerin biyosentezi, sırasıyla aromatik amino asitler fenilalanin veya tirozinden trans -sinnamik asit veya türevi p -kumarik asidin sentezinden başlar. STS, substrat olarak malonil-koenzim A (malonil-CoA) ile tekrarlı kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştiren bir enzim sınıfı olan poliketid sentaz enzim süper ailesinin devasa tip III grubuna aittir (Delaunois et al. 2009). Basit stilbenler, spesifik enzimlerin etkisi ile glikosile edilebilir, metillenebilir veya prenile edilebilir.



**Şekil 2:** Resveratrol (a) trans - (b) cis - konfigürasyonları.

## 2- Bitki Kaynakları:

Resveratrol esas olarak 100 tür içeren 34 familyadan gelir. Genellikle köklerden, gövdelerden, yapraklardan, çiçeklerden, meyvelerden ve tohumlardan elde edilir. Resveratrol başta üzüm olmak üzere, yabanmersini, fındık, mor üzüm, kıvılcık, ahududu, dut,



yerfıstığı, erik, bazı çam ağaçları, gibi önemli sayıda besleyici gıdada tespit edilmiştir (Şekil 3).



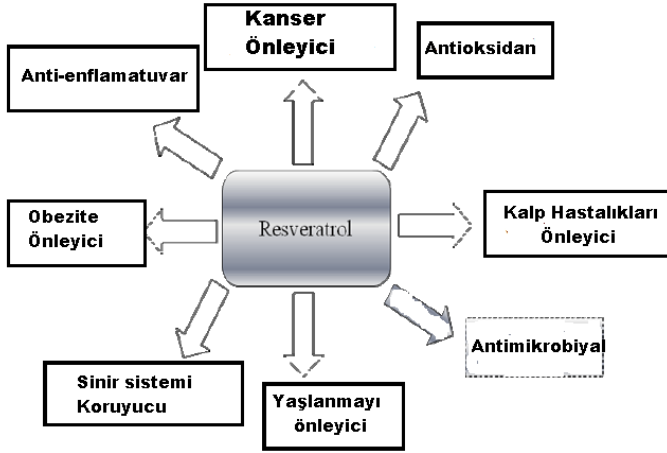
Şekil 3: Resveratrol açısından en zengin meyvelerden üzüm

### **3 - Sağlıkta Resveratrol**

Fitoaleksinler, bitkilerin biyotik veya fiziksel streslere yanıt olarak ürettiği düşük moleküler ağırlığa sahip antimikrobiyal kimyasal moleküllerdir. Böyle durumlarda bitkinin savunma mekanizmaları, ikincil metabolitler olarak tanımladığımız fitoaleksinler üretir. Fitoaleksinler bir etki-tepki sisteminin bir sonucu olarak üretildiğinden, çeşitli koşulların bu bileşiklerin sentezini uyardığı düşünülmektedir. Bu uyarıcılar, bitkilerde fitoaleksin üretimini başlatan maddelerdir.

Asmada daha bol olarak bulunan resveratrol bileşiğinin, biyotik (bakteriler, mantarlar ve diğer hastalığa neden olan mikroplar) veya abiyotik (yaralanma veya ultraviyole ışınları, alüminyum, bakır veya gümüş gibi metal iyonları) stres faktörlerine yanıt olarak oluşturulduğu düşünülmektedir.

Resveratrol, anti-aging, antikanser, anti-inflamatuvar, antidiyabetik ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi gibi sayısız faydaları nedeniyle son zamanlarda diyetisyenlerin, tıbbi biyokimyacıların ve sağlık profesyonellerinin dikkatini çekmiştir. Resveratrol, inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, mitokondriyal disfonksiyon ve anjiyogenez gibi çeşitli patolojik durumlara karşı etkili bir role sahiptir (Şekil 4). Ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe ederek kardiyoprotektif ve benzer şekilde serbest radikaller için de güçlü bir temizleyicidir. Resveratrolün bu yüksek verimliliği, bileşiğin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yapısındaki üç hidroksil grubundan kaynaklanıyor olabileceği tahmin edilmektedir (Rauf et al. 2017).



Şekil 4: Resveratrolün sağlıktaki yararları (Paulo et al. 2001)

Yukarda bahsedildiği gibi resveratrolün sağlıkta birçok etkisi bulunmaktadır. Biz burada önemli 4 özelliğinden bahsedeceğiz

- a) Resveratrolün Antimikrobiale Etkileri
- b) Resveratrolün Kardiyoprotektif Etkileri
- c) Resveratrol ve Kansere Önleyici Etkileri
- d) Resveratrolün Nöroprotektif Etkileri

**a) Resveratrolün Antimikrobiale Etkileri:**

Antimikrobiyal tedavi şekli tıpta son yüzyıl içinde oldukça etkili bir tedavi şekli olmuştur ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasının önlenmesinde önemli katkı yapmıştır. Ancak son zamanlarda antimikrobiyal ilaçlara karşı mikroorganizmaların kendi savunmalarını geliştirmeleri ve antimikrobiyal direncin gelişmesi bu alanda yeni alternatif potansiyel antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin araştırılmasına ve değerlendirilmesine yol açmıştır. Son yıllarda, bitkilerden ve diğer doğal kaynaklardan elde edilen antioksidanlar da dâhil olmak üzere biyolojik olarak aktif bileşiklere ilgi gittikçe artmaktadır. Bu nedenle, resveratrol, yukarıda açıklanan biyolojik aktivitelere ek olarak, Gram pozitif ve Gram negatif bakteri ve mantarlar gibi bazı patojenik mikroorganizmaların büyümesini inhibe etme yeteneği nedeniyle araştırmalara konu olmuştur. Antibiyotiklerin sadece enfeksiyonların tedavisi için değil aynı zamanda hayvanların büyümesini teşvik etmek için de kullanıldığı tarımda aşırı kullanımı, gıda üreten hayvanlardan antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını ve yayılmasını teşvik ettiği için önemli bir halk sağlığı riskidir (Vestergaard and Ingmer 2019).

Bilim adamları sürekli olarak yüksek antibakteriyel etkiye ve etkiye sahip, yan etkileri ve komplikasyonları daha az olan yeni

antibiyotikler keşfetmek için sürekli bir arayış içindedirler. Doğal antibiyotikler bahsi geçen sorunların çözümü olarak ilk sırada düşünülen moleküllerdir. Spesifik olarak doğal antibiyotikler arasında, bitkisel antimikrobiyal maddeler gram pozitif ve negatif bakterilerin tedavisi için oldukça faydalı çalışmalar bulunmaktadır. Resveratrolün antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktivite gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Bostanghadiri et al. 2017; Campagna and Rivas 2010; Lee and Lee 2015; Lee et al. 2014; Palamara et al. 2005). Resveratrol, hepatit C virüsü, solunum sinsityal virüsü, herpes simpleks, varicella zoster, Epstein-Barr virüsü, influenza, HIV ve enterovirüs gibi birçok virüs türüne antiviral etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Resveratrol bu etkiyi viral replikasyonu, nükleik asit sentezi, protein sentezi inhibisyonu ve gen ekspresyonu gibi farklı mekanizmalar yoluyla göstermiştir (Bostanghadiri et al. 2017). Resveratrol, *Pyricularia oryzae*, *Plasmopara Viticola*, *Cladosporium cucumerinum* ve *Sphaeropsis sapinea* gibi çeşitli patojenik mantarlara karşı etkili biyolojik aktivite göstermiştir. Antimikrobiyal etkilerinin aksine antifungal aktivitesi ve mekanizması hala bilinmemektedir. Resveratrolün antifungal aktivitesi, RSV'nin hücre zarı üzerinde ölümcül aktivite olmaksızın hücreye nüfuz edebildiği ve aktive metakaspaz yoluyla apoptozu indükleyebildiği ve düşük konsantrasyonlarda *C. albicans*'ta sitokrom C salınımını teşvik ettiği *Candida albicans* üzerinde test edilmiştir. Resveratrolün bakteriosidal etkisi bakteriostatik etkisinden daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Çeşitli Laboratuvar çalışmaları, bu enfeksiyonların doza bağlı bir şekilde

resveratrol ile önlenebileceğini veya iyileştirilebileceğini düşünülmektedir (Jeandet et al. 2002).

### **b) Resveratrolün Kardiyoprotektif Etkileri**

Aterojenik veya yüksek yağlı diyetlerin kardiyovasküler hastalıkları indüklediği biliniyor ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı da bilinmektedir. Aterogenezi, fiziksel, kimyasal ve biyolojik zorluklar şeklinde yaşam tarzına ve çevresel olaylara maruz kalmaktan kaynaklanan çoklu hücresel işlev bozukluklarının klinik tezahürü olarak tanımlayabiliriz. Bilindiği üzere kardiyovasküler sistem için en büyük risklerden birisi düşük dansiteli lipoproteinlerdir (LDL). LDL'nin oksidasyonu, aterosklerozun başlangıcında Birincil anahtar olay olarak kabul edilir. Resveratrol burada LDL'nin oksidasyonunu inhibe ederek ateroskleroz oluşumunu engeller (Zou et al. 1999). Diğer taraftan resveratrol aynı zamanda trombosit agregasyonunu inhibe ederek çeşitli trombüs olumunu da engellemektedir. Bilindiği gibi trombositler, kanın akışkanlığını tehlikeye atmamak için damar endotellerindeki hasarın hızla onarıldığı hemostaz sürecinde aktif olarak yer almaktadırlar. Normal endotel hasarında, trombositler hasarlı bir damarın subendotelyal matrisine yapışır, yüzeye yayılır ve bir trombüs oluşturmak için diğer trombositleri de toplar. Bu onarım sisteminin yanlış düzenlenmesi veya aşırı reaktivitesi patolojik tromboza yol açabilir. *In vivo* ve *in vitro* olarak yapılan çalışmalar resveratrolün bu tür patolojik trombüs oluşumlarını engellediği gösterilmiştir (Wang et al. 2002).

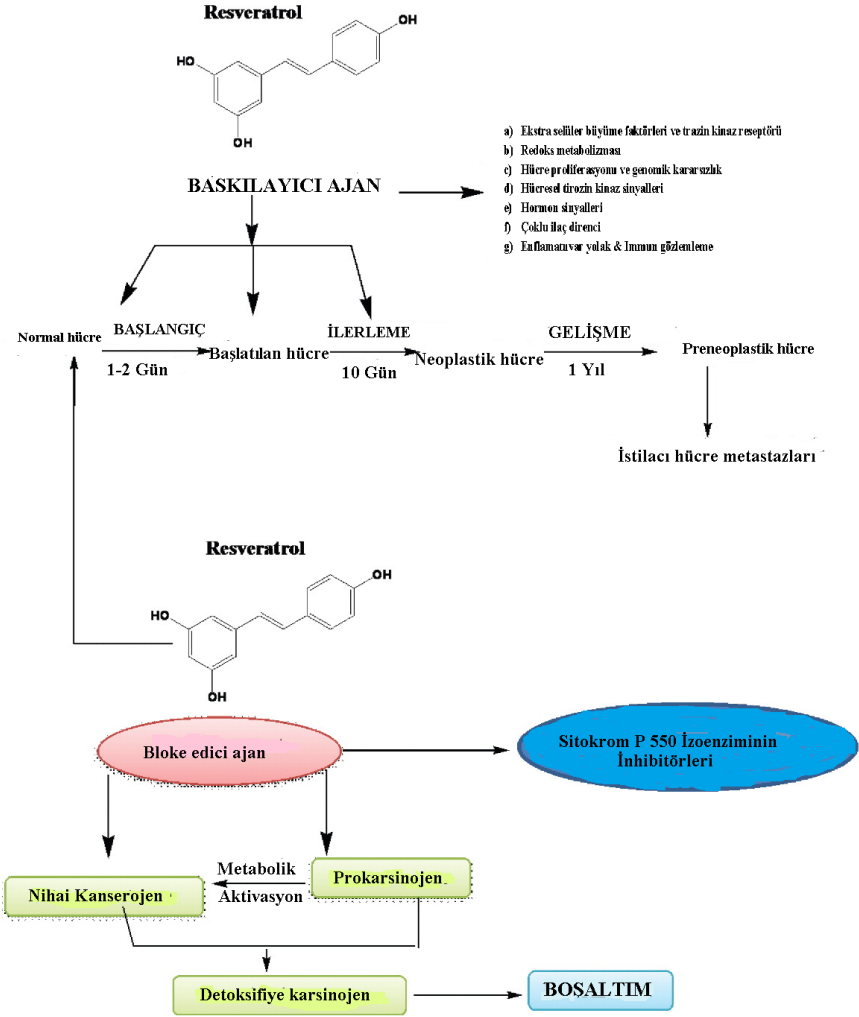
Bir diğeri, duyarlı damarların intimasında düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu aterogeneze yol açmaktadır. Resveratrol, düz kas hücrelerinin ve pulmoner aort endotel hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Poussier et al. 2005). Aynı şekilde resveratrol, doza bağlı bir şekilde nitrik oksit sentazın indüklenmesiyle birlikte kültürlenmiş sığır pulmoner aort endotel hücrelerinin (BPAEC) proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (Hsieh et al. 1999). Yine resveratrol, iliak arterde soyulma ile indüklenen endotel hasarını ve damar intimasında, oluşmuş "tepeler ve vadiler" şekli ve a-aktin için pozitif reaktivite ile karakterize edilen düz kas hücrelerinin nispi içeriği de orantılı olarak bastırılmıştır (Wu and Hsieh 2011).

Bu sonuçlar resveratrolün ateroskleroz ve çeşitli kalp damar hastalıklarının önlenmesinde kilit öneme sahip olayları etkileyen çok sayıda aktivite ile kardiyoprotektif bir mikro besin olarak hareket ettiği, kalp damar hastalıklarına bağlı ölümleri önleyebileceği fikrini güçlendirdiği sonucuna destek sağlamaktadır.

### **c) Resveratrol ve Kanseri Önleyici Etkileri**

Kanser, hastalıklarla ölüme dünyadaki en yaygın olan sebeplerden biridir. Klasik kanser tedavisi kemoterapi ve radyasyon tedavisi şeklindedir. Bununla birlikte, bir tedavi süresi boyunca çoğu kanser hücresi, ölümcül yan etkilerine ek olarak hem kemoterapiye hem de radyoterapiye direnç kazanmaktadır. Bu, araştırmacıları daha az yan etki ile daha etkili tedaviler aramaya sevk etmektedir. Doğal bir polifenolik fitoaleksinin olan resveratrol, geniş biyolojik etkileri ve yan

etkilerin en az düzeyde olması nedeniyle son yıllarda oldukça ilgi gören doğal moleküllerden birisidir. Resveratrol, meme, servikal, rahim, kan, böbrek, karaciğer, göz, mesane, tiroid, yemek borusu, prostat, beyin, akciğer, deri, mide, kolon, baş ve boyun, kemik, yumurtalık dahil olmak üzere farklı insan kanserlerini azaltmadaki rolü yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Aktepe and Yukselten 2022; Rauf et al. 2018). Resveratrol *in vitro* ve *in vivo* deneysel uygulanmalarında karsinogenezin üç ana aşamasının tümünde (yani başlama, ilerleme ve sonlanma) müdahale etme yeteneği olup gerek durdurulmasında gerekse tedavisinde iyi sonuçlar alınmıştır (Şekil 5) (Elshaer et al. 2018).



Şekil 5. Resveratrolün kanser önleyici rolü (Rauf et al. 2018).

### Resveratrolün kansere karşı etki mekanizmaları

Resveratrolün kansere karşı etkisi iyi araştırılmış olmasına rağmen, kansere müdahale ettiği kesin mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, kemopreventif ve terapötik



etkilerini açıklamak için birkaç moleküler hedef önerilmiştir. Resveratrolün kemopreventif etkisi, inflamasyonu baskılama, reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırma, pro-karsinojenleri devre dışı bırakma ve bir kalori kısıtlaması durumunu taklit etme yeteneğine bağlanmaktadır. Resveratrolün, inflamatuvar yanıtın başlatılmasında yer alan birkaç molekülün düzenlenmesi yoluyla inflamasyona müdahale ettiği de kanıtlanmıştır. Son zamanlarda, resveratrolün inflamasyonunu inhibe ederek baskıladığı belirtilmiştir (Elshaer et al. 2018).

Resveratrolün çok çeşitli kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir, ancak altta yatan mekanizma, farklı kanser hücresi tipleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Resveratrol ile indüklenen apoptozun kesin mekanizması hala iyi tanımlanmamasına rağmen, mevcut veriler resveratrolün birkaç apoptotik yolu tetiklediğini göstermektedir. P53'ü aktive ederek hücre döngüsü durmasını ve apoptozu indüklediği bildirilmiştir; bununla birlikte, P53 mutant tümör hücrelerinde apoptozu indüklediği de bulunmuştur. Bu bulgular resveratrolün P53'e bağımlı ve P53'ten bağımsız yollar yoluyla apoptozu indükleyebileceğini düşündürmektedir (Aktepe and Yukselten 2022; Huang et al. 1999).

#### **d) Resveratrolün Nöroprotektif Etkileri**

Bir stilben türü olan Resveratrolün, demanslı veya demanssız makula dejenerasyonu, felç ve bilişsel eksiklikler dahil olmak üzere yaşa bağlı nörolojik bozuklukları üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda hastalığı hafiflettiği gösterilmiştir. Resveratrol, çeşitli toksisite modellerinde nöroprotektif bir etki gösterdiğinden, nörolojik

hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde anahtar bileşenlerden biri olarak kabul edilmiştir. İyi belgelenmiş serbest radikal süpürücü ve anti-inflamatuar özelliklerinin yanı sıra, resveratrolün Alzheimer hastalığının temel bir özelliği olan beta-amiloid klirensini arttırdığı ve oksidatif stres (örneğin heme oksijenaz), nöronal enerji ile ilişkili hücre içi efektörleri modüle ettiği, homeostaz (örn. Adenozin monofosfat (AMP) kinaz), hücre ölümünü (örn. Apoptoz Indükleyici Faktör (AIF) ve uzun ömürlülüğü (örn. sirtuinler) programladığı kanıtlanmıştır (Bastianetto et al. 2015).

Hücre kültürlerinden hayvan çalışmalarına kadar çok sayıda çalışma, resveratrolün anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler sergilediğini, beta-amiloid (A $\beta$ ) protein agregasyonunu inhibe ettiğini ve nöronal hücre sağkalımı/ölümünde yer alan hücre içi efektörleri modüle ettiğini göstermiştir. Daha yakın zamanlarda, resveratrolün, hücresel düzenleme ile ilişkili proteinleri deasetilasyona uğratan bir enzim olan Sirtuin 1 (SIRT1)'in aktivasyonu yoluyla nöroprotektif etkiler gösterdiği öne sürülmüştür (Lagouge et al. 2006).

## **SONUÇ**

Doğal ürünler ile geleneksel tedaviler, özellikle kanser tedavisinde daha az yan etkileri ve maliyeti nedeniyle bilim ve tıp çevrelerinde oldukça popülerdir. Resveratrol, polifenol bazlı kemoprevensiyon ve/veya kemoterapi alanında harika bir mikro besindir. En kapsamlı şekilde çalışılan moleküldür ve görünüme göre en az toksik olandır. Uygun farmasötik formda saflaştırılmış resveratrolün kullanıldığı klinik çalışmalar, resveratrolün kanserlerin, özellikle de

tütünle ilgili kanserlerin tedavisindeki ilgisini belirlemek için gereklidir (Savouret and Quesne 2002).

Patojenik gıda kaynaklı bakteriler tarafından gıda kontaminasyonu halk için büyük bir sağlık riskidir ve durum, antibiyotiklerin giderek artan kullanımıyla teşvik edilen antibiyotiğe dirençli suşların ortaya çıkmasıyla daha da kötüleşmektedir. Doğal antimikrobisidler, antibiyotiklere alternatif olarak umut vaat ediyor ve dirençli suşların yayılmasını azaltmak için kullanılabilirler. Resveratrolün antibiyotik ve antivirülans aktiviteleri, bağımsız alternatif tedavi olarak veya gıda kaynaklı patojenlere karşı mevcut antibiyotik tedavisine yardımcı maddeler olarak kullanılabilirler. Yapılan çalışmalarda toksikolojik verilere dayanarak, resveratrolün yüksek dozlarda alındığında bile düşük toksisiteye sahip olduğu ve bildirilen ana yan etkinin hafif gastrointestinal rahatsızlıklar olduğu gösterilmiştir. Bu yönüyle resveratrol antibiyoterapide önemli bir gelecek vaat etmektedir (Ma et al. 2018).

Resveratrol, antioksidan ve anti-inflamatuar etkiler dahil olmak üzere pleiotropik aktivitelerin yanı sıra, çeşitli nörolojik hastalıkların tedavilerinin geliştirilmesi için en umut verici bileşiklerden biri olduğunu destekleyen bir inhibitör etki göstermiştir. Resveratrol içeren lipid çekirdekli nanokapsüllerin kullanımı gibi çeşitli yöntemlerin resveratrolün etkinliğini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu yeni teknolojiler, resveratrolün yaşa bağlı nörodejeneratif bozukluklarda potansiyel bir terapötik ajan olup olmadığını doğrulamak için başka çalışmalara ihtiyaç vardır Şu anda, kardiyovasküler bozukluklar, kanser ve bağışıklık fonksiyon bozukluğu gibi hastalıklarla mücadelede

bitkisel biyoaktif bileşiklere ilgi oldukça artmıştır (Wu and Hsieh 2011). Üzüm, tarihte eşsiz bir yere sahiptir ve tıbbi özellikleri ile ünlü bir meyvedir. Özellikle siyah üzümde bulunan resveratrol fitokimyacıların dikkatini çekmektedir. Bağışıklık güçlendirme, farmakoloji ve fizyoloji alanındaki mevcut ilerleme, resveratrolün çeşitli rahatsızlıklara karşı besleyici bir mikro besindir. Resveratrolün sağlığı geliştirme potansiyeli üzerine, genellikle serbest radikalleri temizlemesi, zarları hasardan koruması ve hücre bütünlüğünü koruması ile ilgili olarak pek çok araştırma yapılmıştır. Antiplatelet agregasyonu, antitromboz, azalan homosistein seviyesi ve kolesterol düşürme de ateroskleroz ve ilgili kardiyovasküler rahatsızlık risklerinin azalmasıyla sonuçlanan olası etki biçimleridir. Bu hususta da oldukça çok araştırmalar yapıldı, ancak bazı kesinleşmemiş belirsiz raporlar daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bağırsakta resveratrol emilimini arttırmanın bir yolu, ana bileşikten daha çözünür olacak türevleri sentezlemek veya çıkarmaktır. Diğer bir yaklaşım, hücre duvarları boyunca resveratrol taşımak için araç görevi görecektir katı lipid nanoparçacıklarını (SLN) kullanmaktır. Bu derlemede atıfta bulunulan bulguların çoğu, resveratrol veya ekstraktlarının insanlar üzerindeki etkisini mutlaka temsil etmeyen in vitro ve in vivo çalışmalara dayandığından, tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde, bu madde reçeteli bir ilaç olarak piyasaya çıkmadan önce farklı farmakokinetik parametreleri içerebilecek daha fazla araştırma yapılması önerilir. Ek olarak, klinik deneylerde standart bir özüt veya dozajın geliştirilmesi de izlenebilir.

## KAYNAKLAR

- Ahuja I, Kissen R, Bones AM (2012) Phytoalexins in defense against pathogens. *Trends in Plant Science* 17(2):73-90 doi:<https://doi.org/10.1016/j.tplants.2011.11.002>
- Aktepe N, Yukselten Y (2022) Induction of apoptosis in human hormone-refractory prostate cancer cell lines by using resveratrol in combination with AT-101. *Andrologia* 54(1):e14267
- Bastianetto S, Ménard C, Quirion R (2015) Neuroprotective action of resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1852(6):1195-1201
- Bostanghadiri N, Pormohammad A, Chirani AS, Pouriran R, Erfanimanesh S, Hashemi A (2017) Comprehensive review on the antimicrobial potency of the plant polyphenol Resveratrol. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 95:1588-1595
- Campagna M, Rivas C (2010) Antiviral activity of resveratrol. *Biochemical Society Transactions* 38(1):50-53
- Christaki E, Bonos E, Giannenas I, Florou-Paneri P (2012) Aromatic plants as a source of bioactive compounds. *Agriculture* 2(3):228-243
- Delaunois B, Cordelier S, Conreux A, Clément C, Jeandet P (2009) Molecular engineering of resveratrol in plants. *Plant biotechnology journal* 7(1):2-12
- Elshaer M, Chen Y, Wang XJ, Tang X (2018) Resveratrol: An overview of its anti-cancer mechanisms. *Life Sciences* 207:340-349 doi:<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.06.028>
- Francioso A, Mastromarino P, Masci A, d'Erme M, Mosca L (2014) Chemistry, stability and bioavailability of resveratrol. *Medicinal Chemistry* 10(3):237-245
- Hsieh T-c, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM (1999) Resveratrol Increases Nitric Oxide Synthase, Induces Accumulation of p53 and p21WAF1/CIP1, and Suppresses Cultured Bovine Pulmonary Artery Endothelial Cell Proliferation

- by Perturbing Progression through S and G2. Cancer research 59(11):2596-2601*
- Huang C, Ma W-y, Goranson A, Dong Z (1999) Resveratrol suppresses cell transformation and induces apoptosis through a p53-dependent pathway. Carcinogenesis 20(2):237-242*
- Jeandet P, Douillet-Breuil A-C, Bessis R, Debord S, Sbaghi M, Adrian M (2002) Phytoalexins from the Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. Journal of Agricultural and food chemistry 50(10):2731-2741*
- King RE, Bomser JA, Min DB (2006) Bioactivity of resveratrol. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 5(3):65-70*
- Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. (2006) Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . Cell 127(6):1109-1122*
- Lee J, Lee DG (2015) Novel antifungal mechanism of resveratrol: apoptosis inducer in Candida albicans. Current microbiology 70(3):383-389*
- Lee K, Lee J-H, Ryu SY, Cho MH, Lee J (2014) Stilbenes reduce Staphylococcus aureus hemolysis, biofilm formation, and virulence. Foodborne pathogens and disease 11(9):710-717*
- Ma DS, Tan LT-H, Chan K-G, et al. (2018) Resveratrol—potential antibacterial agent against foodborne pathogens. Frontiers in Pharmacology 9:102*
- Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, et al. (2005) Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. Journal of Infectious Diseases 191(10):1719-1729*
- Paulo L, Oleastro M, Gallardo E, Queiroz J, Domingues F (2001) Antimicrobial properties of resveratrol: a review. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances 2:1225-1235*
- Poussier B, Cordova AC, Becquemin J-P, Sumpio BE (2005) Resveratrol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis. Journal of Vascular Surgery 42(6):1190-1190. e14*

- Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS (2018) Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Critical reviews in food science and nutrition* 58(9):1428-1447
- Rauf A, Imran M, Suleria HAR, Ahmad B, Peters DG, Mubarak MS (2017) A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol. *Food & function* 8(12):4284-4305
- Savouret JF, Quesne M (2002) Resveratrol and cancer: a review. *Biomedicine & pharmacotherapy* 56(2):84-87
- Vestergaard M, Ingmer H (2019) Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *International Journal of Antimicrobial Agents* 53(6):716-723
- Wang Z, Zou J, Huang Y, Cao K, Xu Y, Wu JM (2002) Effect of resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Chinese medical journal* 115(03):377-380
- Wu JM, Hsieh Tc (2011) Resveratrol: a cardioprotective substance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1215(1):16-21
- Zou JG, Huang YZ, Chen Q, Wei EH, Hsieh Tc, Wu JM (1999) Resveratrol inhibits copper ion-induced and azo compound-initiated oxidative modification of human low density lipoprotein. *IUBMB Life* 47(6):1089-1096

## **BÖLÜM 5**

### **Scutellarin'in Klinik Faydaları**

Mehmet Nuri ATALAR\*

---

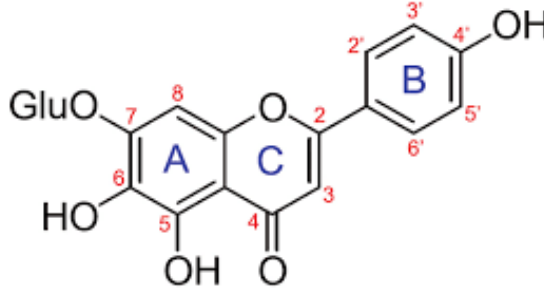
\*\*İğdır Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü 76000 İğdır/Türkiye  
mnuri.atarlar@igdir.edu.tr, orcid: 0000-0003-2993-2605





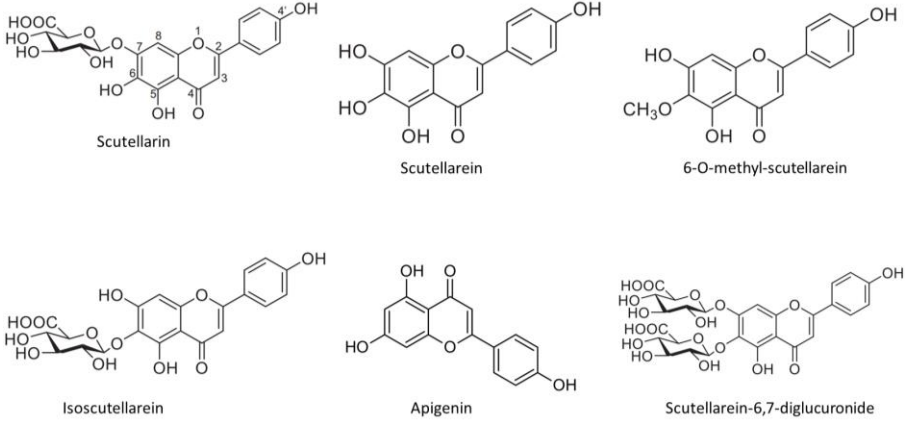
## 1. Giriş

Scutellarin (Scu), papatya ailesi Asteraceae'nin çok yıllık bir bitkisi olan *Erigeron breviscapus* (Vant.) bitkisinden elde edilen önemli bir flavonoid bileşiktir. Bu sekonder metabolitin, çoklu farmakolojik etkileri ve klinik uygulamaları olduğu bilinmektedir. Bir flavon glikozit olan Scu (4',5,6,7-tetrahidroksiflavon-7-O-glukuronid), moleküler formülü  $C_{21}H_{18}O_{12}$  ve moleküler ağırlığı 462.35 g/mol'dür [1]. Scu'nun moleküler yapısı, aromatik A ve 2. konumunda bir fenil B halkası bağlı C halkalarından oluşur (Şekil 1). Molekülün C5, C6 ve C4'e bağlı bir -OH grubu, C7'de bir glukuronid (-Oglu) parçası, C4'te bir karbonil grubu ve bir C2-C3 te ise çift bağ vardır.



Şekil 1. Scutellarin moleküler yapısı

Scu ile benzer moleküler yapısına sahip bileşiklerden C7'de -OH grubuna sahip scutellarein, C6'da -OCH<sub>3</sub> grubuna sahip 6-O-methylscutellarein, izoscutellarein, C6 pozisyonunda bir glukuronid (-Oglu) grubu daha bulunduran scutellarein-6,7-diglukuronid ve C6'da -H grubuna sahip apigenin gibi metabolitler karakterize edilmiştir [2,3]. (Şekil 2).



**Şekil 2.** Scutellarine benzer bileşiklerin yapısı. scutellarin (scutellarein-7-0-glucuronide, S-7-G, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>12</sub>); scutellarein (aglikon, 5,6,7,4'-tetrahidroksiflavon, S, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>); isoscutellarin (scutellarein-6-O-glukuronid, S-6-G); scutellarein-6,7-O-diglukuronid (S-6,7-diG), 6-O-methyl-scutellarein

Scutellarin, *Erigeron* bitkisinin ana aktif bileşeni olarak tanımlanmıştır. *Erigeron breviscapus* (Vant.) bitkisinin yanı sıra Scutellarin, *S. Altissima*, *S. Barbata*, *S. Multiradiatus*, *S. acer* gibi diğer *Scutellaria* türlerinde olduğu rapor edilmiştir ve anti-kanser özelliklerine sahip *S. baicalensis*'in köklerinde de tespit edilmiştir [3]. Yine, *Centaurea sivasica* Wageitz (*Asteraceae*) ve diğer *Centaurea* türlerinde de yüksek düzeyde tespit edilmiştir. *Centaurea sivasica* Wageitz (*Asteraceae*) LC-MS/MS ile yapılan analiz sonucunda bitkinin metanol ekstraktının bir gramında 27.844 mg scutellarin belirlenmiştir [4].

Son yıllarda, klinik ve farmakolojik çalışmalar, Scu 'nun sadece terapötik etkileri göstermekle kalmayıp, aynı zamanda insanlarda ve hayvan modellerinde farmakokinetik davranışı, terapötik profili ve etki şekli hakkında önemli bilgiler sağlayan bir dizi kanıt sunmuştur. Scu'nun çoklu moleküler hedefleri ve yolları, sitotoksitesinin yapı-aktivite ilişkileri ve gelecekteki araştırmalar özellikle ilgi çekicidir. In vitro deneylerde, Scu sentetik ilaçlarla aynı hatta daha yüksek aktivite göstermiştir. Buna karşın, düşük çözünürlüğü ve absorpsiyonu biyoyararlanımını düşürdüğü, ancak günümüzde bu sorunlar, modern ilaç formları uygulandığında ve terapötik yeteneklerinden tam olarak yararlanılabildiğinde kolayca çözülebilir. Scutellarin, apoptozu ve hücre döngüsü durmasını indükler ve geniş bir insan kanser hücresi yelpazesinin proliferasyonunu ve ilerlemesini engeller. Kanser, inme, diyabetik komplikasyonlar ve diğer kronik hastalıkların tedavisi için Scu'nun farmakolojik aktivitesi, etki mekanizması ve terapötik potansiyeli hakkında kapsamlı bir bakış açısı sağlamak önemlidir.

### **1.1. Scu'nun terapötik etkisi ve klinik faydası**

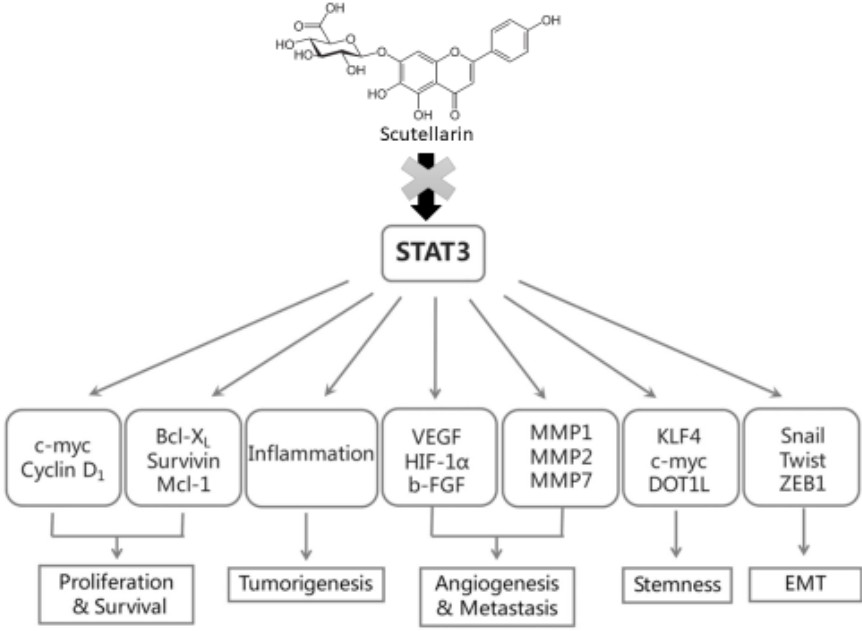
Yüksek miktarda aktif scutallerin bileşenini yüksek miktarda bulunduran *E. breviscapus* (Vant.) bitkisi Çin' de Yi halkı tarafından felç ve romatizma tedavisine ek olarak yüzlerce yıldır baş ağrısı, diş ağrısı, gastrit ve ateşi dengelemek için kullanılmakta [3,5]. Ayrıca, Scu ve türevleri ile birlikte, genellikle Batı tıbbi ve diğer Çin tıbbi ilaçlarıyla birlikte, bir dizi hastalığı tedavi etmek için ilaç olarak kullanılmıştır. Literatürde, klinik deneysel çalışmalarla kanser, serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık ve diyabetik komplikasyon

tedavisinde Scu'nun etkinliğini ve faydalarını göstermiştir [1]. Öte yandan, saf formundaki Scu, biyolojik sistemlerde düşük çözünürlük, düşük biyoyararlanım ve kısa yarı ömre sahip olduğu için, bazı klinik uygulamalarda etkinliğini sınırlamaktadır. Örneğin, köpeklerde oral uygulamadan elde edilen biyoyararlanımı yalnızca  $0.40 \pm 0.19$  ve yarı ömrü  $79.98 \pm 44.50$  dakikadır [7,8]. Bu nedenle, tıbbi biyoyararlanımını ve etkinliğini artırmak için, ilaç çalışmalarında önemli yaklaşım haline gelmiştir. Bununla birlikte, saf Scu ve türevleri in vivo ve in vitro farmakolojik ve farmakokinetik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır fakat ilgili farmasötiklerin etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesi için geniş çapta, randomize ve kontrollü klinik çalışmalara daha çok ihtiyaç duyulmaktadır.

### **1.1.1. Anti tümör/anti kanser aktivitesi**

Bilimsel kanıtlar, Scu'nun karaciğer dâhil olmak üzere geniş bir kanser hücre yelpazesine karşı anti-kanser aktivitelere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Scu'nun prostat, akciğer, meme, kolon ve böbrek gibi çeşitli insan kanserlerinin tedavisi ve önlenmesi için potansiyel aktiviteye sahiptir. Ayrıca, apoptozu ve hücre döngüsünün durmasını indükleyerek, yolaklardaki çoklu moleküler üzerinden kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve ilerlemesini engelleyerek bu aktiviteyi göstermektedir [8]. Yine, bu sekonder metabolitin proliferasyonu inhibe edebildiğini ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3) sinyal yoluyla insan hepatoselüler karsinoma hücre hattının (HepG2) apoptozunu indükleyebildiğini açıklamışlardır [9]. Bu metabolitin, STAT3 onkojenik yolunun aşağı

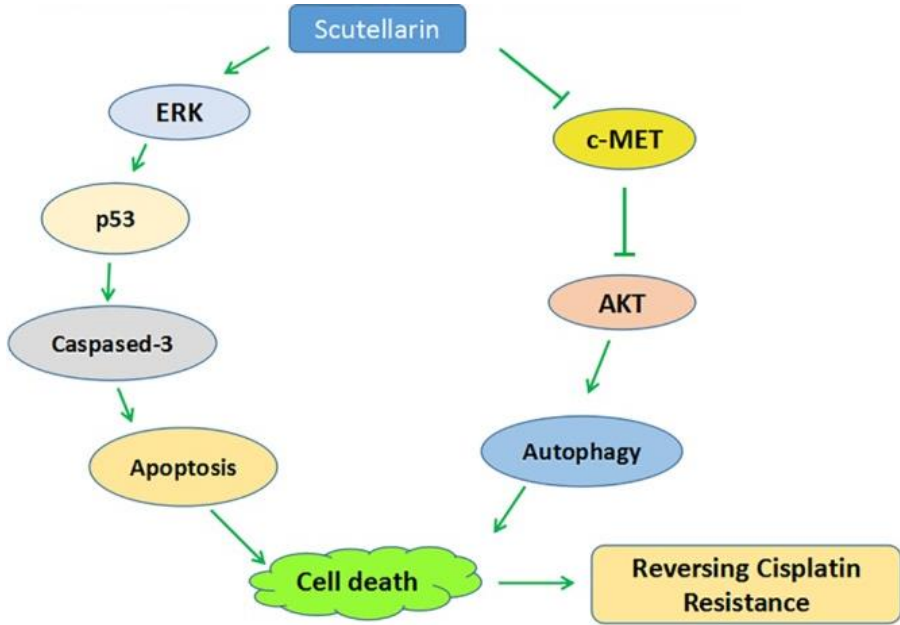
akışının doğrudan hedefleri olan Bcl-xL ve Mcl-1 gibi anti-apoptotik proteinlerin seviyelerini önemli ölçüde azaltmaktadır.



**Şekil 3.** Scu, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3) sinyal yolu üzerinden çeşitli anti-apoptotik proteinlerin seviyelerini etkilemektedir.

Karaciğer kanserine karşı yeni bir anti kanser ilaç adayı olarak görülen Scu'nun, bir insan hepatoselüler karsinom (HCC) hücre dizisi olan HepG2 hücrelerinin apoptozunu indüklediği bulunmuştur. Bu bileşik, STAT3 yolunu inhibe ederek HepG2 tümör hücrelerinin apoptozunu göstermiş [10] ve STAT3, Girdin ve AKT'nin aktivitelerini inhibe ederek karaciğer kanseri hücrelerinin yayılmasını baskıladığı yakın tarihli bir çalışma ile yeniden doğrulandı [11].

Akciğer kanseri hücrelerine karşı ise microRNA-7'yi güçlendirerek hücre büyümesini inhibe etmekte ve apoptozu arttırmaktadır [12]. Ayrıca, akciğer kanseri hücrelerinin ERK/p53 ve c-met/AKT sinyal yolları aracılığıyla apoptozu ve otofajiyi arttırdığı da ifade edilmektedir [13].



**Şekil 4.** Scu'nun, akciğer kanseri hücrelerinde ERK/p53 ve c-met/AKT sinyal yolları aracılığıyla apoptoza ve otofajiye etkisi

Scu'nun, *in vivo* mRNA ve protein seviyelerinde matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve -9'un yanı sıra tümör büyümesi ve metastazında rol oynayan integrin  $\alpha\beta 6$  genlerinin ekspresyonunu modüle ederek proliferasyonu baskılamış ve tümör hücrelerinin apoptozunu indüklemiştir. Bu sekonder aktif bileşiğin, antitümör

aktivitesinin başka bir mekanizmasında ise G0/G1 geçişinde hücre döngüsü durmasını indüklenmesidir.

Prostat kanseri hücrelerine karşı yine çeşitli mekanizmalar üzerinden apoptozu indüklüyor [3]. Bu mekanizmalardan; G2/M hücre döngüsü durmasını teşvik ederek, DNA'ya zarar vererek ve MCM protein-7 modülasyonu yoluyla [14] hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Moleküler düzeyde Scu etki mekanizmasının daha ayrıntılı açıklanmasına ihtiyaç vardır. Muhtemelen bileşik hücre plazma zarından geçerek sitoplazma veya çekirdekteki bilinmeyen reseptörlerine bağlanır ve bu hayati aktivitelerde rol almaktadır.

**Tablo 1.** Farklı kanser hücre hatlarına karşı Scu'nun etki mekanizmaları.

<b>Kanser hücre hattı</b>	<b>Scu'nun etki mekanizması</b>	<b>Referans</b>
<b>Kolorektal HCT116</b>	Kaspaz-6'nın aktivasyonu yoluyla kanser hücrelerinin apoptozu ve metastazını sağlar	[15]
<b>Hepatosellüler HepG2</b>	Bcl-2, Bax ve kaspaz-3'ü aşağı düzenleyerek apoptozu indükler	[16]
<b>B-lenfoma Namalwa</b>	Kaspazların aktivasyonu ile hücre apoptozunu destekler	[17]
<b>Prostat PC3</b>	G2/M hücre döngüsü durmasını teşvik ederek ve apoptozu indükleyerek hücre proliferasyonu baskılar	[6]
<b>MCF-7</b>	Hippo/YAP sinyal yolunu yukarı doğru düzenleyerek hücre proliferasyonunu ve yayılmasını inhibe eder	[18]
<b>Akciğer A549/DDP</b>	ERK/p53 ve c-met/AKT sinyal yolları aracılığıyla apoptozu ve otofajiyi artırır	[13]



### **1.1.2. Anti-tromboz ve antikoagülasyon etkisi**

Tromboz, bir kan damarı içinde kan pıhtısı oluşmasıdır. Bu durumda dolaşım sistemi yoluyla kan akışı kısmi ya da tamamen engellenir. Özellikle, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu tromboz sürecinde kritik öneme sahiptir. Tromboz sürecinde plateletlerin aktivasyonu ve agregasyonu, tromboksan A2 ve trombin dahil olmak üzere yüzey reseptörlerinin agonistleri olan bir dizi spesifik sinyal faktörü tarafından aktive edilir. Tromboksan A2 ve ADP (p2Y13 inhibitörleri klopidogrel ve tiklopidin) yollarını hedef alan antiplatelet ajanlar, miyokard enfarktüsü ve inmeden dolayı mortalite ve morbiditeyi azaltmada faydalı olmuşlardır. Bununla birlikte, mevcut antiplatelet ajanların kullanımı sıklıkla artan yan etki risklerini beraberinden doğurmakta ve daha etkili ve daha güvenli antiplatelet ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda yapılan farmakolojik çalışmalar, Scu ve türevlerinin etkili antiplatelet ajanlar olduğu açıklanmaktadır. Scu'nun, trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini ve trombozu önlendiğini yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [19, 20]. Ayrıca, pıhtılaşma sürecinde trombosit yapışmasını ve agregasyonunu konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği de bildirilmektedir.

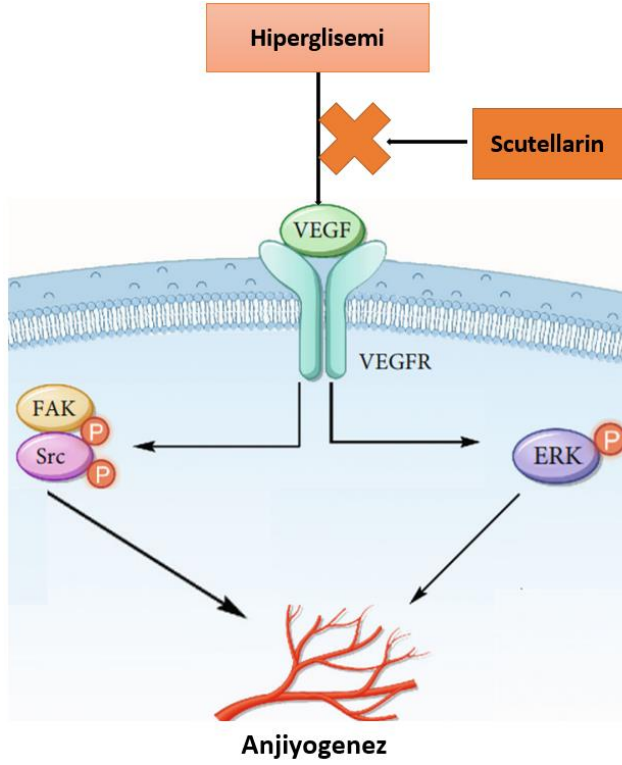
### **1.1.3. Diyabetik komplikasyonlara karşı koruma**

Diyabetes mellitus, vücudun ihtiyacını karşılamak için pankreas beta hücrelerinde insülin hormonunu üretememesi veya buna yanıt verememesinden kaynaklanıyor. Bu durum, kan ve idrarda yüksek glikoz seviyelerine yol açar. Uzun süre kontrol edilemeyen yüksek kan

glikozu ise mortalite ve morbidite sebebi olan diyabetik komplikasyonlara neden olmaktadır. Kalıcı ve kontrolsüz yüksek kan şekeri seviyeleri kardiyovasküler hastalık, inme, kronik böbrek hastalığı, periferik nöropati, ayak ülseri ve retinopati dâhil olmak üzere diyabetik komplikasyonlara yol açarak organ sistemlerine zarar verir. Diyabetik nefropati ve periferik nöropati gibi diyabetik komplikasyonları tedavi etmek için geleneksel ilaçlara ek olarak ilgi artmakta ve bu komplikasyonları tedavi etmek için yeni ilaçlar üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

Pre-klinik çalışmalarda, scutellarinin oksidatif stresi inhibe ederek bu yolla diyabetik komplikasyonları önleyebilir. Tatmin edici sonuçları, güvenliği ve toleransı nedeniyle Scu, diyabetle ilişkili hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antioksidan özelliği nedeniyle, Scu, diyabetle ilişkili kardiyovasküler hastalık, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati gibi diyabetik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için çalışılmıştır [21].

Scu, vasküler disfonksiyonu önleyebildiği için diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Özellikle, diyabetik retinopati için potansiyel bir terapötik ajan olarak da kabul edilmiştir [22]. Scu'nun diyabetik retinopatide VEGF ekspresyonunu azalttığını, p-ERK, p-FAK ve p-Src aktivasyonunu bloke ettiğini ve HREC'lerde hücrel anjiyogenezi inhibe ettiğini çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, in vivo ve in vitro çalışmalarda Scu'nun diyabet kaynaklı anjiyogenezi gerçekten azalttığı kanıtlanmış ve bu etkileri VEGF, p-ERK, p-FAK ve p-Src'nin aşağı regülasyonu ile ilgili olabilir[23].



Şekil 5. Scu'nun diyabet kaynaklı anjiyogenez rolü

## Sonuç

Scu'nun, birçok hastalığın iyileştirilmesinde ve terapötik ajan olarak çeşitli biyokimyasal etkileri gösterilmiştir. Scu'nun önemli bir antikanser ve diyabetik komplikasyonlarına karşı terapötik ajan olarak lider bileşik olarak kullanılabilir. Scu'nun elde edilen türevleri, ana bileşik gibi iyi farmakokinetik özelliklere sahiptir ve umut verici ilaç olarak kullanılabilir. Birçok biyoaktiviteye sahip olan Scu, insan sağlığına katkı sağlayacak çok işlevli yeni bir ilaç olarak geliştirilme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, klinik çalışmalara dayalı daha fazla bilimsel kanıtı ciddi şekilde ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Gao, J., Chen, G., He, H., Liu, C., Xiong, X., Li, J., & Wang, J. (2017). Therapeutic effects of breviscapine in cardiovascular diseases: a review. *Frontiers in pharmacology*, 8, 289.
2. Plochmann K, Korte G, Koutsilieri E, Richling E, Riederer P, Rethwilm A, Schreier P, Scheller C. Structure-activity relationships of flavonoid-induced cytotoxicity on human leukemia cells. *Arch Biochem Biophys*, 2007; 460:1–9.
3. Chan, E. W., Lim, C. S., Lim, W. Y., Loong, Z. J., & Wong, C. W. (2019). Role of scutellarin in human cancer—A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(01), 142-146.
4. Yurtci, Ü., Ergene, A., Atalar, M. N., & Adem, Ş. (2022). Phytochemical composition, antioxidant, enzyme inhibition, antimicrobial effects, and molecular docking studies of *Centaurea sivasica*. *South African Journal of Botany*, 144, 58-71.
5. Wang L, Ma Q. Clinical benefits and pharmacology of scutellarin: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*, 2018; 190:105–27
6. Gao C, Zhou Y, Jiang Z, Zhao Y, Zhang D, Cong X, Cao R, Li H, Tian W. Cytotoxic and chemo-sensitization effects of scutellarin from traditional Chinese herb *Scutellaria altissima* L. in human prostate cancer cells. *Oncol Rep*, 2017b; 38:1491–9.
7. Chen, X., Cui, L., Duan, X., Ma, B., & Zhong, D. (2006). Pharmacokinetics and metabolism of the flavonoid scutellarin in humans after a single oral administration. *Drug Metabolism and Disposition* 34, 1345–1352
8. Wang, L., & Ma, Q. (2018). Clinical benefits and pharmacology of scutellarin: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics*, 190, 105-127.
9. Xu H, Zhang S. Scutellarin-induced apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via a STAT3 pathway. *Phytother Res*, 2013; 27:1524–8.
10. Wu Y, Fan Q, Lu N, Tao L, Gao Y, Qi Q, Guo Q. Breviscapine-induced apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 was involved in its anti-tumour activity. *Phytother Res*, 2010; 24:1188–94.
11. Ke Y, Bao T, Wu X, Tang H, Wang Y, Ge J, Fu B, Meng X, Chen L, Zhang C, Tan Y. Scutellarin suppresses migration and invasion of human hepatocellular carcinoma by inhibiting the STAT3/Girdin/Akt activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017; 483:509–15.
12. Zeng J, Cai S. Breviscapine suppresses the growth of non-small cell lung cancer by enhancing microRNA-7 expression. *J Biosci*, 2017; 42:121–9.
13. Sun, C. Y., Zhu, Y., Li, X. F., Wang, X. Q., Tang, L. P., Su, Z. Q., ... & Feng, B. (2018). Scutellarin increases cisplatin-induced apoptosis and autophagy to overcome cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via ERK/p53 and c-met/AKT signaling pathways. *Frontiers in pharmacology*, 9, 92.
14. Guan YB, Yang DR, Nong SJ, Ni J, Hu CH, Li J, Zhu J, Shan YX. Breviscapine (BVP) inhibits prostate cancer progression through damaging DNA by mini-

- chromosome maintenance protein-7 (MCM-7) modulation. *Biomed Pharmacother*, 2017; 93:103–16.
15. Chan JY, Tan BKH, Lee SC. Scutellarin sensitizes drugevoked colon cancer cell apoptosis through enhanced caspase-6 activation. *Anticancer Res*, 2009; 29:3043–8
  16. Wu Y, Fan Q, Lu N, Tao L, Gao Y, Qi Q, Guo Q. Breviscapineinduced apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 was involved in its anti-tumour activity. *Phytother Res*, 2010; 24:1188–94
  17. Feng Y, Zhang S, Tu J, Cao Z, Pan Y, Shang B, Liu R, Bao M, Guo P, Zhou Q. Novel function of scutellarin in inhibiting cell proliferation and inducing cell apoptosis of human Burkitt lymphoma Namalwa cells. *Leuk Lymphoma*, 2012; 53:2456–64.
  18. Hou L, Chen L, Fang L. Scutellarin inhibits proliferation, invasion, and tumorigenicity in human breast cancer cells by regulating Hippo-YAP signaling pathway. *Med Sci Monit*, 2017; 23:5130–6.
  19. Li, X. L., Li, Y. Q., Yan, W. M., Li, H. Y., Xu, H., Zheng, X. X., et al. (2004). A study of the cardioprotective effect of breviscapine during hypoxia of cardiomyocytes. *Planta Medica* 70, 1039–1044.
  20. Song, Y., Zhang, H. M., Ma, J. J., & Li, C. L. (2011). Effects of scutellarein on thrombosis and hemorheology in rats. *Chinese Journal of New Drugs* 20, 1446–1449.
  21. Long, L., Wang, J., Lu, X., Xu, Y., Zheng, S., Luo, C., & Li, Y. (2015). Protective effects of scutellarin on type II diabetes mellitus-induced testicular damages related to reactive oxygen species/Bcl-2/Bax and reactive oxygen species/microcirculation/staving pathway in diabetic rat. *Journal of diabetes research*, 2015.
  22. R. Gao, B. H. Zhu, S. B. Tang, J. F. Wang, and J. Ren, “Scutellarein inhibits hypoxia- and moderately-high glucose-induced proliferation and VEGF expression in human retinal endothelial cells,” *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 29, no. 6, pp. 707–712, 2008
  23. Long, L., Li, Y., Yu, S., Li, X., Hu, Y., Long, T., ... & Xiao, H. (2019). Scutellarin prevents angiogenesis in diabetic retinopathy by downregulating VEGF/ERK/FAK/Src pathway signaling. *Journal of diabetes research*, 2019.

## **BÖLÜM 6**

### **Zehirli Tıbbi Bitkiler**

Hülya HOŞGÖREN\*

---

\*Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü 21280 Diyarbakır/Türkiye  
hulyah@dicle.edu.tr orcid :0000-0002-3528-3157



## GİRİŞ

Yararlı ve zehirli bitkilerin insan tarafından keşfedilmesi, MÖ 2800'de Çinliler, MÖ 5000'de Ayurveda, MÖ 1500'de Mısırlılar, M.Ö. 400'de Yunanlılara dayanmaktadır (1).

Yararlı bitkilerin (gıda, ilaç, giysi, enerji/yakıt, süs, kereste, kültürel ve geleneksel değerlere sahip etnik kökenli bitkiler vb. için) ilk keşifleri, hayvanların onları nasıl kullandığına dair gözlemler ile olmuştur (2, 3). Nitekim, “Zehirli ve Tıbbi Bitkiler” de benzer şekilde bir deneme yanılma yöntemiyle keşfedilmiştir.

Zehir kelimesi cinayet ve kargaşa düşünceleri uyandırabilir, ancak yüzyıllardır şifacılar ve bilim adamları toksin ve zehirlerin tıbbi gücünden yararlanmışlardır (4, 5).

Bitkiler genellikle farklı kısımlarında (çiçekler, tomurcuklar, meyveler, tohum kökleri, gövdeler, yapraklar vb.) ve bitkinin büyümesi ve gelişmesi sırasında belirli bir zamanda benzersiz oranlarda bulunan çok sayıda fitokimyasala sahiptir (6).

Bitkisel ilaç, bitkilerin içeriğinde bulunan bu fitokimyasalların, uygun dozlarda ayarlanarak hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için kullanılmasıdır. Bu ilaçlar genellikle güvenli olmakla beraber, şayet doz aşımı olursa bazılarının ciddi yan etkileri de olabilmektedir (7). Bitkiler normalde yutma, temas, absorpsiyon veya soluma yoluyla zehirlenmeye neden olur (8). Ancak zehirlenme tabiri, her zaman öldürücü anlamına gelmemelidir. Ciltteki tahriş, kusma, ishal vb gibi semptomlar da ciddiyet oranına göre bu tabirin içinde yerini alabilmektedir.

Zehir etkisi en yüksek olan tıbbi bitkilerden bazıları;

### ✚ *Atropa belladonna* L. (Güzelavrat Otu)

**Etkili Bileşik:** Tüm bitki zehirlidir. Özellikle kök, yaprak ve meyve içeriğindeki “Atropin” alkaloidi zehirlenmeye sebep olur (9).

**Zehirlenme Belirtileri:** Zehirlenen kişilerde ilk olarak baş ağrısı ve uyku hali gözlenir. Sonrasında yavaş yavaş ağız kuruluğu, dehidrasyon yani susuzluk ve sayıklama başlar. Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Göz muayenelerinde, kalp hastalıklarında kullanılmaktadır (11). Ter ve mide salgısını azaltıcı, spazm giderici ve ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. İdrar yolları ve safra kesesi rahatsızlıklarında, romatizma ağrılarının dindirilmesinde, boğmaca, sigara içmeden meydana gelen astım (nefes darlığı) üzerine de etkilidir



(12). Güzelavrat otu iltihaplanmaları önlemede, Parkinson hastalığında, böbrek ve safra taşlarında, hipertansiyon ve hipotansiyonda kullanılmaktadır (13).

**Geleneksel Kullanımı:** Halk hekimliğinde de mide rahatsızlıkları için çay, astımda sigara şeklinde kullanılır. Yara ve şişliklerde de yapraklardan hazırlanan lapadan yararlanılmaktadır. Ancak çok zehirli bir bitki olduğu için çok küçük miktarlardaki doz aşımı bile zehirlenmelere sebep olacağından, evde kullanımı tercih edilmemelidir (14, 15).



*Atropa belladonna*-Monaco Nature Encyclopedia

#### ✚ *Nerium oleander* L. (Zakkum)

**Etkin Bileşik:** Tüm bitki zehirlidir. İçerdiği “Oleandrin, Nerosid” glikozitleri zehir etkisini verir (16).

**Zehirlenme Belirtileri:** Zehirlenmenin başladığını gösteren ilk semptom kalp ritim bozukluğudur. Zehirlenme bulantı, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk, yavaş ve zayıf nabzın ardından hızlı solunuma neden olur. Kurbanlar, yutma güçlüğü ve çene kilitlenmesi yaşayabilir, ardından kasılmalar yaşayabilir, bu da bitkinliğe, uyuşukluğa, komaya, kalp yetmezliğine ve ölüme yol açabilir (17). Zehirlenmeler, genellikle pembe ve beyaz çiçekleri ile çoğu sahil yerleşimlerinin sokaklarını süsleyen bitkinin yapraklarının yenmesiyle gerçekleşmektedir. Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Güçlü bir kardiyotoksik bitkidir. Bitkiden elde edilen bileşikler, kalp hastalıkları, miyalji, yara iyileşmesi vb. için yerli ilaçlarda kullanılır (18).

**Geleneksel Kullanımı:** Sina çölünde (Mısır), bitki, geleneksel Bedevi tıbbında kanserleri tedavi etmek için yaygın olarak

kullanılmaktadır. Köklerin kaynatılmasından kaynaklanan buharların solunması, baş ağrılarını ve soğuk algınlığını tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca cilt hastalıklarında, felç ve ağrılarda ve yılan sokmasına karşı da kullanıldığı ifade edilmektedir (19). 10 g toz haline getirilen yaprak, bir hafta zeytinyağında bekletilir. Bezden süzülen sıvı parazitlere karşı cilde sürülür (15).



*Nerium oleander*-wikipedi

#### ✚ *Digitalis purpurea* L. (Yüksük Otu)

**Etkili Bileşik:** Taşıdığı “Digitoksin, Gitoksin” glikozitleri nedeniyle zehirlidir (20).

**Zehirlenme Belirtileri:** Bu bitki tüketildiğinde mide bulantısı, kusma, ishal, bilinç kaybı, bulanık görme ve ritim bozukluğu gibi zehirlenme belirtilerine neden olur (21, 22). Çocukların, potansiyel olarak ölümcül olan bu bitki ile temas etmesine izin verilmemelidir. Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Kalp kuvvetlendirici, idrar arttırıcı ve böbrekler üzerindeki tedavi edici özelliği yanında kanser ve diyabette de tıbbi öneme sahiptir (23, 24).

**Geleneksel Kullanımı:** Eskiden 0.20-0.80 g yaprak 150 ml suyla hazırlanır ve gün içerisinde 4-5 defada alınır (15).



*Digitalis purpurea*-Original Image by Andrew Shiva

✚ ***Ricinus communis* L. (Hint Yağı)**

**Etkili Bileşik:** Tohumları zehirlidir, tek bir tohumu bile kişiyi iki gün içerisinde öldürebilir. Zehir etkisi “Risin”den gelir (25).

**Zehirlenme Belirtileri:** Bu bitki tüketildiğinde ilk olarak boğazda yanma hissi oluşur. Ardından mide bulantısı ve sindirim sistemi problemleri görülür. Zehirlenme başladıktan sonra geri dönüşü yoktur (26). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Hint yağının belki de en iyi bilinen tıbbi kullanımlarından biri doğal bir müshildir. Astım (27), antihistaminik (28), Parasetamolün neden olduğu hasara karşı karaciğeri onarıcı (29) özelliğinden yararlanılmaktadır.

**Geleneksel Kullanımı:** Müshil olarak kullanılır. Çocuklarda yaşa göre ayarlanarak, kötü tadını örtmek için portakal suyu, kahve veya limon içine bırakılarak verilir (15).



*Ricinus communis*-Pinterest

#### ✚ ***Taxus baccata* L. (Porsuk Ağacı)**

**Etkili Bileşik:** Tüm bitki özellikle, yapraklar ve kırmızı renkli meyveleri içerdiği “Taksin” nedeniyle zehirlidir ve kesinlikle tüketilmemelidir (30).

**Zehirlenme Belirtileri:** Ciddi mide sorunlarına, kalp atış hızının tehlikeli bir şekilde yavaşlamasına veya hızlanmasına neden olur. Zehirlenme belirtileri arasında mide bulantısı, ağız kuruluğu, kusma, mide ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, sinirlilik, kalp sorunları ve diğerleri sayılabilir (31). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10). Çocuk oyun alanları yakınlarında kullanılması sakıncalıdır. Kent parklarında da pek tercih edilmez. Ancak Ankara’daki Kuğulu Park’ta kullanılmıştır.

**Tıbbi Kullanımı:** Ciddi güvenlik endişelerine rağmen, difteri, tonsilit, epilepsi nöbetleri, romatizma, idrar yolu ve karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (32).

**Geleneksel Kullanımı:** Yatıştırıcı, midevi ve gaz söktürücü etkilere sahip olmakla beraber, çok zehirli olduğu için ender olarak kullanılır (15).



*Taxus baccata*-Pixers.cz

✚ *Conium maculatum* L. (Baldıran Otu)

**Etkili Bileşik:** Tüm bitki özellikle kök ve tohumlar zehirlidir. Zehir etkisini veren “Konin, Konhidrin” alkaloidleridir (33).

**Zehirlenme Belirtileri:** Baş dönmesi, ritim bozukluğu, tükürük artışı, hızlı kalp atışı ve ardından, konuşma kaybı, felç, bilinç kaybı, kalp, akciğer ve böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanır (34). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Bronşit, boğmaca ve astım gibi solunum problemlerinde, çocuklarda diş çıkarma, şişmiş ve ağrılı eklemler ve kramplar gibi ağrılı durumlar için kullanılır. Ayrıca kaygı ve mani, spazm tümörleri, cilt enfeksiyonları, epilepsi, Parkinson hastalığı ve mesane enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (35).



*Conium maculatum*-Wikimedia commons

**Geleneksel Kullanımı:** Yaprakları lapa halinde yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (15).

✚ ***Colchicum autumnale* L. (Acıçiğdem)**

**Etkili bileşik:** Kolşisin alkaloidi (36).

**Zehirlenme Belirtileri:** Kusma, salya, ağrılı ve kanlı ishale başlar. 1-2 gün içinde ölümle sonuçlanır (37). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** İdrar arttırıcı, terletici, müshil ve romatizma ağrılarını dindirici olarak kullanılır. Behçet sendromu, Akdeniz ateşi gibi diğer iltihabi rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (38).

**Geleneksel Kullanımı:** Bir tutam acı çiğdem tohumu 2-3 diş sarımsakla havanda dövülür. Tülbente sürülerek ağrıyan yere sarılır (39).



*Colchicum autumnale*-Amazon.com

✚ ***Mandragora autumnalis* Bertol. (Adamotu Kökü)**

**Etkili Bileşik:** Tüm bitki özellikle kökler “Hiyosiyamin, Skopolamin” alkaloidinden dolayı zehir etkisi taşır (40).



*Mandragora autumnalis*-Depositphotos



Kök-optolov.ru

**Zehirlenme Belirtileri:** Tohumları yedikten birkaç saat sonra, oryantasyon bozukluğu, deliryum, halüsinasyonlar, nöbetler, fotofobi ve koma oluşabilir. Midriyazis, siklopleji, taşikardi, hipertansiyon görülür (41). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Yatıştırıcı, analjezik, anestezi ve afrodisyak amaçlarla olduğu gibi, halüsinojenik özellikleri nedeniyle madde bağımlıları tarafından da kullanılmaktadır (42, 43).

**Geleneksel kullanımı:** Ağrı kesici, uyutucu, yatıştırıcı ve cinsel kudreti arttırıcı etkilerinden dolayı toz, hap veya çay şekillerinde kullanılır (15).

✚ ***Hyoscyamus niger* L. (Banotu)**

**Etkili Bileşik:** Kök, yaprak ve tohumların içerdiği “Hyosiyamin ve Skopolamin” dir. (44)

**Zehirlenme Belirtileri:** Baş dönmesi, sarhoşluk hali ve göz bebeklerinin büyümesi gibi rahatsızlıklarla belirir (45). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Antienflamatuar, antiparkinson, antipiretik, analjezik özelliklerinden yararlanılmaktadır (46, 47).

**Geleneksel Kullanımı:** Bitkisel tıpta kemik rahatsızlıkları, romatizma, diş ağrısı, astım, öksürük, sinir hastalıkları ve mide ağrısı için kullanılır. Bazı kültürlerde analjezik, yatıştırıcı ve narkotik olarak da kullanılabilir. Yağı tıbbi masaj için kullanılır (48, 49).



*Hyoscyamus niger*-Matt lavin

✚ ***Cannabis sativa* L. (Kenevir)**

**Etkili Bileşik:** Zehir etkisini veren “Tetrahidrokannabinol, Kannabinoid” bileşikleridir (50).

**Zehirlenme Belirtileri:** Toksik etkiler başlıca merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve endokrin sistemini etkiler. Halüsinasyon, sanrı, bulanık görme, zayıf koordinasyon, stupor ve komaya neden olur. Sedasyon, kalıcı kabızlık, iştahsızlık, mide bulantısı, solunum



depresyonu, tolerans, bağımlılık ve opioid kaynaklı hiperaljezi gibi hoş olmayan yan etkilerindedir (51, 52, 53). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Yara ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik ağrı (kansere ilişkili ağrı, nöropatik ağrı veya multipl skleroz ile ilişkili ağrı), özellikle yaşlı insanlarda önemli bir sağlık sorunudur (54). Çoğu durumda, kronik ağrı opiyatlarla (ilaç kötüye kullanımına yol açabilir), antidepresanlar ve antikonvülzan ilaçlarla tedavi edilmektedir. Şu anda, şiddetli ağrıyı tedavi eden tek analjezikler opioidlerdir (55). Yakın zamanlarda Multiple Sclerosis (MS) tedavi çabışmaları da olumlu sonuçlar vermiştir (56).



*Cannabis sativa*-Gaiga dergi

**Geleneksel Kullanımı:** Ağrı kesici olarak baş ve romatizma ağrılarında kullanılmıştır (15).

#### ✚ *Datura stramonium* L. (Tatula)

**Etkili Bileşik:** “Atropin, Hiyosiyamin, Skopolamin” bitkinin tüm kısımlarında bulunur (57, 58).

**Zehirlenme Belirtileri:** Alımdan birkaç dakika sonra düzensiz nabız ve kalp atışının olduğu akut bir seyir gösterir; görme bozuklukları, ağız kuruluğu, koordinasyonsuzluk, ve koma izlenir (59). Bitkinin tüketilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (10).

**Tıbbi Kullanımı:** Ülser, yaralar, iltihaplanma, romatizma ve gut, siyatik, çürük ve şişlikler, ateş, astım, bronşit ve diş ağrısı dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıklar üzerinde etkilidir (60, 61, 62).

**Geleneksel Kullanımı:** Çiçekleri nefes darlığına karşı sigara halinde kullanılır (15).



*Datura stramonium*-EvHobi

Zehirli tıbbi bitkilerin kullanımında dikkat edilecek hususlar:

- ✓ Sözü edilen bitkilerin kullanımında zehirli bileşikler içerdikleri unutulmamalı gerektiğinde de dozunda kullanılmalı.
- ✓ Pek çok şifalı bitki üzerinde bilimsel çalışmalar yapılmadığı için, içeriğindeki bileşikler bilinmez. Bu yüzden bitkilerin özellikle, hamileler, emziren anneler, yaşlılar, bebekler ve küçük çocuklar üzerinde ciddi sağlık sorunları geliştirebilme ihtimalinden dolayı kullanımına dikkat edilmeli.
- ✓ Güvenli olduklarından emin olmadıkça, doğadan toplanan bitkiler veya mantarlar yenmemeli.
- ✓ Bu otlar, reçeteli veya reçetesiz satılan bir ilaçla alındığında sağlık sorunları ortaya çıkabilir. Bu ilaçların kullanımından önce mutlaka doktora danışılmalıdır (63, 64, 65).

**KAYNAKLAR**

- 1.Maitai, C.K., (1996), *The dynamic interplay between man, health and medicines: A historical perspective. Inaugural Lecture. Department of Pharmacology and Phamacognosy, Faculty of Pharmacy, College of Health Sciences, University of Nairobi, Kenya.*
- 2.Ayensu, S.E., (1978), *Medicinal plants of West Africa, 1st edn. Reference Publications, Algonac, MI, USA., pp. 1- 45.*
- 3.Wanzala, W., Takken, W., Pala, A.O., Mukabana, R.W., Hassanali, A., (2012), *Ethnoknowledge of Bukusu community on livestock tick prevention and control in Bungoma district, western Kenya. Journal of Ethnopharmacology, 140 (2): 298-324.*
- 4.Kipkore, W., Wanjohi, B., Rono, H., Kigen, G., (2014), *A study of the medicinal plants used by the Marakwet Community in Kenya. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 10: 24.*
- 5.Bhatt, A.K., *Poison Plants of India. [Online]. Available from: <http://www.sawf.org/newedit/edit01052009/AnandsDish.asp>.*
- 6.Anonymous (2008). *Drugs and Poisonous. Hard science. Soft touch <http://www.drugsandpoisons.com/2008/01/lectins-peas-and-beans-gone-bad.html> as retrieved on Wednesday, January 3rd 2008 at 12:31 GMT +3.*
- 7.Erdem, S., Ata-Eren, P., (2009), *Tedavi Amacıyla Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Ürünlerin Yan Etkileri. (Adverse Effects of Herbal Medicines and Products), Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi; 66 (3): 133-141.*
- 8.Dolan, R., Welch-Keese, M., (2016), *A guide to poisonous and non-poisonous plants in Indiana. Indiana Poison Center. <https://iuhealth.org/images/met-doc-upl/plant-guide.pdf>, as retrieved on Thursday, May 05th 2016 at 10:51 AM, East Africa Time.*
9. Berdai, M.A., Labib, S., Chetouani, K., Pan, M.H., (2012), *Atropa belladonna intoxication: a case report, Afr. Med. J. p.4.*
- 10.Lee, M.R., *Solanaceae 4: Atropa belladonna, Deadly Nightshade. J.R. Coll Physicians Edinb, 2007. 37(7): p.77-84.*
- 11.Ceylan, A., (1994), *Tıbbi Bitkiler III. E.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları, No.509, İzmir.*
- 12.Asha Rani, N.S. and Prasad, M.P., (2013), *Studies on the Organogenesis of Atropa belladonna in in-vitro Conditions. İnternational Journal Of Biotechnology and Bioengineering Research.*
- 13.Bown, D., (2002), *Encyclopedia Of Herbs and Their Uses. The definite A-Z guide to herbs. The Royal Horticultural Society, Revised Edition.*
- 14.Gun, M. and S. Aytac, (2019), *Güzel Avrat Otu (Atropa belladonna L.) Genel Özellikleri. International Journal of Life Sciences and Biotechnology, 2(2): p. 50-57.*
15. Baytop, T., (1984), *Türkiye 'de Bitkilerle Tedavi. İstanbul Üniv Yay No: 3255, Eczacılık Fak Yay No:40., 182-183.*
16. Shumaik, G.M., Wu, A.W., Ping, A.C., (1988), *Oleander poisoning: Treatment with digoxin- specific Fab antibody fragments. Ann Emerg Med.17:732-5.*
- 17.Al, B., Yarbil, P., Doğan, M., Kabul, S., Yıldırım, C., (2010), *A case of non-fatal oleander poisoning. BMJ Case Reports.*

18. Gupta, P.K., (2016), *Toxic effects of cardiac poisons, in Fundamentals of Toxicology.*
19. (Karabulut ve diğ., 2014) ??????
20. <https://www.drugs.com/npp/digitalis.html/>
21. Feather, A., (2021), *Prescribing, therapeutics and toxicology. MBBS, FRCP, FAcadMed, in Kumar and Clark's Clinical Medicine.*
22. Bradberry S, Vale A., (2016), *Digitalis purpurea, Nerium oleander, Thevetia peruviana (yellow oleander), Plants.Medicine, 44:113–115.*
23. Johansson, S., Lindholm, P., Gullbo, J., Larsson, R., Bohlin, L., Cleason, P., (2001), *Cytotoxicity of digitoxin and related cardiac glycosides in human tumor cells. Anticancer Drugs, 12(5):475-483.*
24. Ebaid, G.M., Faine, L.A., Diniz, Y.S., et al., (2006), *Effects of digitonin on hyperglycaemia and dyslipidemia induced by high-sucrose intake. Food Chem Toxicol. 44(2):293-299.*
25. Scarpa, A., Guerci, A., (1982), *Various uses of the castor oil plant (Ricinus communis L.). A review. J. Ethnopharmacol. g 5 117 137 10.1016/0378-8741(82)90038-1*
26. Jitendra, J., Gupta, A.K., (2012), *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences ISSN- 0975-1491 Vol 4, Issue 4, Ricinus communis Linn: A Phytopharmacological Review.*
27. Dnyaneshwar, J.T. et al. (2011), *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, S13-S16.*
28. Dnyaneshwar J. T., (2011), *Am. J. Pharm. 30 (6): 1226-8.*
29. Shukla, B., Visen, P.K.S., Patnaik, G.K., Kapoor, N.K., Dhawan, B.N., (1992), *Hepatoprotective effect of an active constituent isolated from the leaves of Ricinus communis Linn, Drug Development Research, Volume 26, Issue 2, pages 183–193.*
30. Wilson, C.R., Sauer, J.M., Hooser, S.B., (2001). *Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (Taxus spp.) alkaloids. Toxicol. 39(2-3): 175-185.*
31. Purohit, A., Maikhuri, R.K., Rao, K.S., Nautiyal S., (2001), *Impact of bark removal on survival of Taxus baccata L.(Himalayan yew) in Nanda Devi Biosphere Reserve, Garwhal Himalaya, India. Curr Sci. 81:586–90.*
32. Erdemoğlu, N., Şener, B., (2001), *Antimicrobial activity of the heartwood of Taxus baccata. Fitoterapia. 72:59–61. https://www.rxlist.com/yew/supplements.htm/*
33. Vetter, J., (2004), *Review: Poison hemlock (Conium maculatum L.). Food and Chemical Toxicology, 42(9): 1373–1382.*
34. Al-Snafi, A.E., (2016), *Pharmacology and Toxicology of Conium Maculatum- A Review, The Pharmaceutical and Chemical Journal, 3(2):136-142.*
35. Mondal, J., Panigrahi, A.K. and Khuda-Bukhsh, A.K., (2014), *Anticancer potential of Conium maculatum extract against cancer cells in vitro: Drug-DNA interaction and its ability to induce apoptosis through ROS generation Pharmacogn Mag., 10(Suppl 3): S524–S533. https://www.rxlist.com/hemlock/supplements.htm- Reviewed on 6/11/2021*

36. Folpini, A., Furfori, P., (1995), *Colchicine toxicity-clinical features and treatment. Massive overdose case report. J Toxicol Clin Toxicol.*,33:71–77.
37. Stapczynski, J.S., Rothstein, R.J., Gaye, W.A., Niemann, J.T., (1981), *Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature. Ann Emerg Med.*,10:364–369.
38. Sabouraud, A., Rochdi, M., Urtizberea, M., Christen, M.O., Achtert, G., Scherrmann, J.M., (1992), *Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. Z Gastroenterol.*,30:35–39
39. Finkelstein, Y., Aks, S.E., Hutson, J.R., Juurlink, D.N., Nguyen, P., Dubnov-Raz, G., Pollak, U., Koren, G., Bentur, Y., (2010), *Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol Jun*;48(5):407-14.
40. Hanus, Rezanka, Spížek ve Dembitsky, 2005. J.K. Aronson MA, DPhil, MBChB, FRCP, HonFBPhS, HonFFPM, in *Meyler's Side Effects of Drugs*
41. Tsiligianni, J.G., Vasilopoulos, T.K., Papadokostakis, P.K., Arseni, G.K., Eleni, A. and Lionis, C.D., (2009), *A two cases clinical report of mandragora poisoning in primary care in Crete, Greece: two case report. Cases J.*, 2: 9331.
42. Hanus, L.O., Rezanka, T., Spížek, J. and Dembitsky, V.M., (2005), *Substances isolated from mandragora species. Phytochemistry* 66,2408-2417
43. Artal, C., Javier, F., (2003), *Neurological syndromes linked with the intake of plants and fungi containing a toxic component (I). Neurotoxic syndromes caused by the ingestion of plants, seeds and fruits. Revista de Neurologia*, 36(9):860-71.
44. Orbak, Z., Tan, H., Karakelleoğlu, C., Alp, H., Akdağ, R., (1998). *Hyoscyamus niger (henbane) poisonings in the rural area of east Turkey. AÜTD*, 30, 145-148.
45. Avicenna, J., (2014), *Black henbane and its toxicity – a descriptive review, Phytomed.*, 4(5): 297–311.
46. Gilani, A.H., Khan, A.U., Raoof, M., Ghayur, M.N., Siddiqui, B.S., et al. (2008). *Gastrointestinal, selective airways and urinary bladder relaxant effects of Hyoscyamus niger are mediated through dual blockade of muscarinic receptors and Ca<sup>2+</sup> channels. Fundam Clin Pharmacol*, 22: 87-99.
47. Sajeli, Be., Shweta, V., Kathrin, M.S., Roderich, S., Süßmuth, D., (2009), *Hyoscyamal, a new tetrahydrofurano lignan from Hyoscyamus niger Linn., Natural Product Research* 23(7):595-600
48. Raetsch, C.H., (2005), *The encyclopedia of psychoactive plants: ethnopharmacology and its applications. US: Park Street Press. pp. 277–282.*
49. Lindequist, U., (1993), *Hyoscyamus. In Haegers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5th ed., 5.: Berlin: Springer. pp. 460–74.*
50. Meissner, H., Cascella, M., (2020), *Cannabidiol (CBD) StatPearls; Treasure Island, FL, USA.*
51. Gonçalves, J., Rosado, T., Soares, S., Simão, A.Y., Caramelo, D., Luís, Á., Fernández, N., Barroso, M., Gallardo, E., Duarte, A.P., (2019), *Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. Medicines.*,6:31.

52. Duke, J.A., (2012), *Ethnobotanical uses. Germplasm Resources Information Network: Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. USDA.*
53. Bonini, S.A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., Mastinu, A. *Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J. Ethnopharmacol., 227:300–315.*
54. Russo, E.B., (2008), *Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Ther. Clin. Risk Manag., 4:245–259.*
55. Elikkottil, J., Gupta, P., Gupta, K., (2009), *The analgesic potential of cannabinoids. J. Opioid Manag., 341–357.*
56. Giacoppo, S., Bramanti, P., Mazzon, E., (2017), *Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. Mult. Scler. Relat. Disord., 17:22–31.*
57. Krenzelok, E.P., (2010), *Aspects of Datura poisoning and treatment, Clinical Toxicology, vol. 48(2), Pages 104-110.*
58. Burrows, G.E., Tyrl, R.J., (2001), *Toxic Plants of North America. Ames, IA: Iowa State University Press; 1113–1118.*
59. Devi, M.R., Bawari, M., Paul, S.B., Sharma, G.D., (2011), *Neurotoxic and Medicinal Properties of Datura stramonium L. – Review, Assam University Journal of Science & Technology, Biological and Environmental Sciences, Vol. 7 no. 1, 139-144.*
60. Kirtikar, K.R., Basu, B.D., (1999), *Indian medicinal plants. 2<sup>nd</sup> (Edn). Volume III. Dehradun: International Book Distributors pp.1783-1787.*
61. Mdee, L.K., Masoko, P., Eloff, J.N., (2009), *The activity of extracts of seven common invasive plant species on fungal phytopathogens. South African Journal of Botany 75(2): 375-379.*
62. Balachandran, P., Rajgopal, G., (2005), *Cancer-an Ayurvedic perspective. Pharmacol Res 51(1): 19-30.*





**ISBN: 978-625-8405-30-9**