

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE PRATİK BİLGİLER 3



·Editörler·

Prof. Dr. Yusuf UZUN

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Doç. Dr. Abdulhamit BATTAL



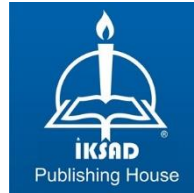
# SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE PRATİK BİLGİLER 3

## EDİTÖRLER

Prof. Dr. Yusuf UZUN  
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN  
Doç. Dr. Abdulhamit BATTAL

## YAZARLAR

Prof. Dr. Ali ASLAN  
Prof. Dr. Gülhan BORA  
Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ  
Prof. Dr. Mehmet Cengiz BALOĞLU  
Prof. Dr. Mucip GENİŞEL  
Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN  
Prof. Dr. Yusuf UZUN  
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN  
Doç. Dr. Abdulhamit BATTAL  
Doç. Dr. Can YILMAZ  
Doç. Dr. Demet ERDÖNMEZ  
Doç. Dr. Mert İLHAN  
Doç. Dr. Metin KONUŞ  
Doç. Dr. Ömer AKGÜL  
Dr. Öğr. Üyesi Ömer TÜRKMEN  
Arş. Gör. Dr. Fatih DÖNMEZ  
Arş. Gör. Beyza MERTAŞ  
Arş. Gör. Dudu ALTINTAŞ GÜNDÜZ  
Arş. Gör. Duygu POLAT  
Arş. Gör. Kübra KAYAN  
Tuğba ERGENÇ  
Gamze BİLEN



Copyright © 2024 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 – 2024©

**ISBN: 978-625-378-066-1**

Cover Design: Yusuf UZUN

December / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

## **İÇİNDEKİLER**

**ÖNSÖZ**.....1

### **BÖLÜM 1**

#### **HEPATİT B VİRÜSÜ**

Prof. Dr. Gülhan BORA

Doç. Dr. Ömer AKGÜL.....3

### **BÖLÜM 2**

#### **β-LAKTAMAZ ÜRETEN PATOJENLERİN**

#### **EPİDEMİYOLOJİSİ**

Doç. Dr. Ömer AKGÜL

Prof. Dr. Gülhan BORA.....21

### **BÖLÜM 3**

#### **PARAZİT ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

Doç. Dr. Demet ERDÖNMEZ

Arş. Gör. Duygu POLAT

Arş. Gör. Kübra KAYAN

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN.....45

### **BÖLÜM 4**

#### **PİRAZOL HALKASI İÇEREN İLAÇLAR**

Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ.....73

## **BÖLÜM 5**

### **BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMINA AKILCI BAKIŞ**

Arş. Gör. Beyza MERTAŞ

Doç. Dr. Mert İLHAN

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN.....93

## **BÖLÜM 6**

### **NİKOTİFLORİN (Kamferol-3-O-rutinosid) BİLEŞİĞİNİN BİYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ**

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Prof. Dr. Yusuf UZUN

Arş. Gör. Dr. Fatih DÖNMEZ

Ecz. Muhamet ARSLAN.....115

## **BÖLÜM 7**

### **ENDOMETRİYOZİS TEDAVİSİNDE APİGENİN, KURKUMİN VE NARİNGENİNİN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİ**

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Tuğba ERGENÇ

Arş. Gör. Dr. Fatih DÖNMEZ.....129

## **BÖLÜM 8**

### **NÖROLOJİK HASTALIKLAR ÜZERİNDE ETKİLİ BİTKİSEL DROGLARIN FARMASÖTİK ETKİLEŞİMLERİ**

Gamze BİLEN

Prof. Dr. Mucip GENİŞEL.....149

## **BÖLÜM 9**

### ***Momordica charantia* L. (KUDRET NARI) BİTKİSİ ÜZERİNDE YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR**

Arş. Gör. Dudu ALTINTAŞ GÜNDÜZ

Doç. Dr. Mert İLHAN

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN.....173

## **BÖLÜM 10**

### **BUĞDAY ÇİMİ E VİTAMİNİ İÇERİĞİNİN ARTIRILMASI**

Doç. Dr. Abdulhamit BATTAL

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Doç. Dr. Can YILMAZ

Doç. Dr. Metin KONUŞ

Dr. Öğr. Üyesi Ömer TÜRKMEN

Prof. Dr. Mehmet Cengiz BALOĞLU

Prof. Dr. Ali ASLAN.....197



## ÖN SÖZ

Eczacılık alanlarından bölümler içeren Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar ve Pratik Bilgiler 3 kitabı 10 bölümden oluşmaktadır. Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar ve Pratik Bilgiler 3 kitabı eczacılık alanından güncel konuları ve pratik bilgileri içermektedir. Sağlık alanında önemli katkılar sunacağını düşündüğümüz bu kitabı siz değerli okurlarımız ile paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen bilim insanlarına ve İKSAD Yayınevi'ne teşekkür ederiz. Aralık 2024

Prof. Dr. Yusuf UZUN

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Doç. Dr. Abdulhamit BATTAL





## BÖLÜM 1

### HEPATİT B VİRÜSÜ

Prof. Dr. Gülhan BORA<sup>1,\*</sup>

Doç. Dr. Ömer AKGÜL<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565837>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5451-5793>, [gulhanarvas@yyu.edu.tr](mailto:gulhanarvas@yyu.edu.tr), \* Sorumlu yazar

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-8757-2970>, [o.akgul@yyu.edu.tr](mailto:o.akgul@yyu.edu.tr)



## 1. GİRİŞ

Hepatit B (HBV) küçük, hepatotrop bir DNA virusudur. Sadece insanlarda enfeksiyon yapar. Virusun doğal kaynağı, enfeksiyon geçiren kişilerdir. Karaciğerde hastalık yapan hayvan DNA viruslarının bulunduğu, Hepadnavirus ailesindedir. Uzun kuluçka dönemi olup, hepatitis etkenidir. Ayrıca, 1950'lere kadar bu hepatitis, infeksiyöz hepatit etkeni olan, hepatit A 'dan ayırt edilememiştir. Daha sonraki yıllarda, gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, antijenik farklılıklar gösterilmeye başlanmıştır. En önemli gelişmelerden birisi de 1965 yıllarında, insanda serum proteinleri üzerinde polimorfizm çalışılırken, "Australia (Au)" isimli antijeni keşfetmeleriyle başlamıştır. Araştırmacılar, bir Amerikalı bir hastanın kanında, kan nakli yapılmış bir hemofili hastasından alınan serum ile agar jel difüzyonda presipitin bandı oluşturan bir antijen saptamışlardır. İlk zamanlar, konağa ait bir antijen olarak düşünülen Australia antijeninin yıllar sonra akut hepatitis ile ilişkisi saptanmıştır ve "Hepatitis associated antigen (HAA)" adı verilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda ise hepatit B ile ilişkisi ortaya konulmuş, "Hepatit B yüzey antigen-Hepatit B yüzey antijeni-HBsAg" olarak adlandırılmıştır. Bu yüzey antijenin keşfinden sonra yapılan araştırmalar Hepatit B virusu 'nun dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturduğu belirtilmiştir (Hollinger., 1991; Hollinger., 1995; Hollinger., 1996).

### 1.1. Hepatit B'nin yapısal özellikleri

Hepatit B enfeksiyonu geçiren kişilerin ilerin serumlarının incelenmesi sonucu üç farklı morfolojik yapıya sahip partikül olduğunu ortaya koymuştur. En fazla sayıda bulunanları yaklaşık 20 nm büyüklükte, yuvarlak, bulaşıcılık özelliği olmayan partiküller olarak belirlenmiştir. İkinci grup partiküller çapları aynı olmasına rağmen, tübüler uzunlukları farklı veya filamentöz yapıdadır. Üçüncü grup partiküller, hepatit B virusu, ortalama 42-47 nm çapında, çift kılıflı, oval

partiküllerdir. Dane partikülleri olarak da bilinen virionlar HBV ile enfekte hastaların serumlarında küçük olan partiküllere oranla daha az sayıdadırlar (1010/ml). Görecelikle daha az sayıda (1010/ml) bulunur. Dane partikülünün yapıları daha kompleks olup; yaklaşık 7 nm kalınlıkta, lipid bir zarfa sahiptirler. Bu bu zarflar, 27 nm çapındaki elektron yoğun iç çekirdeği çevrelemektedir. Nükleusda 3200 baz çifti büyüklüğünde viral DNA ve DNA polimeraz enzimi yer alır. HBV ile ilişkili antijenik yapıları HBV'nin yüzeyinde, küçük yuvarlak ve tübüler oluşumların yapısında kompleks bir yapı olan hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) yer alır. HBV, tüm hayvan virusları içerisinde en küçük sahip bir DNA virusudur. Virusun genomu çift iplikçikli çember şeklindedir. Bu zincir, ortalama 3200 baz çifti taşımaktadır. HBV genomunda dört gen bölgesi mevcuttur. Bunlar X, S, C ve P bölgeleri olarak adlandırılmaktadır. Bu dört gen bölgesi farklı bölgelerden okunmaya başlarlar. Yine farklı proteinleri kodlamada görev alırlar. HBV DNA'nın uzun zincirinde bulunan dört tane gen bölgesinden olan C geni (core-nükleokapsid geni) 21.000 daltonluk "core" (çekirdek) nükleokapsid polipeptidini (HBcAg) kodlar. Bu proteinin bir bölümü HBeAg'dir. Translasyon C kodonundan başlar ve C polipeptidi (HBcAg) öncelikli olarak sentezlenir. Daha sonrasında da HBeAg proteini sentezlenmektedir. Pre-C dizisinde, HBV mutantlarında HBeAg sentezlenememekte ancak HBcAg sentezlenmektedir. Büyük proteinler, HBsAg olarak virusunun yüzeyinde bulunur. Bütün HBsAg antijenleri ortak bir antijenik yapı (a determinanı) taşırlar. Bunlar, a determinanı adını alırlar. Bunun yanı sıra iki tane (d/ly ve w/r) allel determinantları da bulunmaktadır. Böylece HBsAg antijeninin, ayw, adr, adw, ve ayr diye dört majör alt tipi, w determinant ve 10 adet serotipi vardır. HBV alt tipleri enfeksiyonun tanısında yardımcı olurlar. Kimyasal maddeler içerisinde (eter, asit) en az 6 saatte, 98°C'de 1 dakikada veya 60°C'de 10 saatte antijenik özelliği kaybolmasa da, infektivitesi kaybolabilmektedir. Ancak viral yoğunluk çok ise bu

işlemler sonucunda inaktivasyon yeterince yapılamamaktadır. Bunun Yanısıra, HBsAg %2.5'luk sodyum hipoklorit içerisinde 3 dakikada antijenite ve infektivitesini kaybeder (Urdea., 1989; Hollinger., 1991; Hollinger., 1995; Hollinger., 1996).

## 1.2. Hepatit B' nin Replikasyonu

HBV'nin replikasyonu DNA'nın yapısı, polimeraz ve revers transkriptaz enzimleri nedeniyle farklı özellik göstermektedir. DNA'nın replikasyonu bir RNA kullanarak, retranskripsiyonla olur. DNA'nın replikasyonu sitoplazmada başlar ve (-) iplikcik RNA'dan, (+) iplikcik sentezlenir. Hepatit B virusun'un karaciğer dokusu hücrelerine afinitesi vardır. Bu afinite, bazı viral fakörlerce düzenlenmektedir. Karaciğer dışında pankreas hücrelerinde, monositlerde de HBV genomuna rastlanmıştır. PreS proteinleri hepatosit reseptörlerini kullanarak hücre sitoplazmasına girer ve buradan hücre çekirdeğine geçerler. Çekirdekte viral genomun (+) iplikciği tamamamlanır. Daha sonra kovalan bağlı, kapalı çembersel yapı oluşur ve bu yapı cccDNA olarak adlandırılır. Bu cccDNA'dan hücresel RNA polimeraz II yardımıyla 4 tip mRNA sentezlenir. Bunlar da,

1. Precore/core ve pol proteinlerinin sentezlenmesinde yararlanılır.

2. mRNA: PreS1, preS2 ve S protein sentezinde kullanılır.

3. mRNA: PreS2 ve S proteinin sentezinde kullanılır.

4. mRNA: X protein sentezinde kullanılır.

Bu mRNA'lar sitoplazmada preS/S ve X gen proteinlerinin sentezini sağlamaktadırlar. Çekirdek partikülleri içinde viral polimeraz enziminin revers transkriptaz enzimi yardımı ile pgRNA'dan viral DNA (-) sentezlenir. Yine aynı anda revers transkriptaz enziminin RN'ase H

aktivitesi yardımı ile pgRNA da yıkımlanır. Bu polimeraz enzim aktivitesi ile de (-) iplikçikten (+) iplikçik sentezlenir ve viral DNA oluşur. Oluşan viral DNA partikülleri endoplazmik retikulum içine doğru tomurcuklanır ve glikoprotein yapıdaki viral zarfı oluşturur. Bu oluşan yeni virion, veziküler taşınım ile hücre dışına atılır. HBV'nun viral replikasyonu esnasında sitoplazmada yeni sentezlenen DNA'ların bir kısmı da hücre çekirdeğine taşınmaktadırlar ve orada sürekli cccDNA havuzunun oluşturulmasını sağlamaktadırlar (Ulrich ve ark.,1989; Tellier ve ark., 1996; Taylor., 1996).

### **1.3. HBV'nun oluşturduğu hastalıklar ve klinik tablolar**

Hepatit B'nin klinik tablosu oldukça değişkendir. Enfeksiyon klinik veya subklinik seyredebilmektedir. Hastalık sarıksız (anikterik) ve sarıklı (ikterik) seyredebilir. Sıklıkla subklinik hepatit ile anikterik hepatit sözcükleri birbirlerinin yerine kullanılır. Ancak çoğu kez sarıksız hepatit; klinik belirtileri olan, ancak sarılığın görülmediği olguları tanımlamada da kullanılır. Subklinik hepatitte sarılık ve diğer belirtiler yoktur. Bu asemptomatik olgular rastlantısal olarak biyokimyasal veya virusa ait serolojik testlerle saptanır. Klinik tabloda hastalık belirtileri geçici ya da ağır ve uzamış olabilir. Subklinik hepatitiste hastalar tamamen iyileşebilirler veya kronik hepatite doğru ilerleyebilirler ya da fulminan hepatit de gelişebilir. Belirti gösteren bir hastalık kliniği yaşa paralel artarken, taşıyıcılık tersine azalmaktadır (Robinson.,1995).

### **1.4. Akut viral hepatit B'nin klinik evreleri**

Akut hepatit B enfeksiyonunun seyri diğer viral hepatitlere benzer. İnkübasyon dönemi, ikterik dönem, preikterik dönem, ve konvalesan dönem olmak üzere 4'e ayrılır. İnkübasyon dönemi, çoğu olguda 45-120 arasında değişmektedir. Ancak 35 günden daha kısa olabilir ya da 180 güne kadar uzayabilir. Bu süre çeşitli faktörlerin

etkisindedir. Preikterik dönemi ikterik dönem öncesinde görülmektedir. Birkaç gün ile bir hafta arasında değişmektedir. Olguların yarısından fazla kişide tipik prodrom dönemi belirtileri olan hafif ateş, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrıları, mide barsak belirtileri şeklinde görülür. Akut hepatit B enfeksiyonu olgularının çoğunda prodrom dönemi belirtisiz seyreder. İştahsızlıktan ötürü hastalar kilo kaybederler. Büyük çocuklar ve erişkinlerde karnın sağ üst kadranda ağır ve dolgunluk hissi vardır. Şiddetli karın ağrısı ve uzun süren kusma olağan değildir. Sarılık dönemi genel olarak prodrom belirtilerinin yaklaşık onuncu gününde başlar ve 1-3 hafta kadar devam eder. Sarılığın klinik tabloya eklenmesiyle birlikte gürültülü prodrom devri belirtileri hızını yitirir. Hastanın fizik bakısında düzgün kenarlı, yumuşak, ancak duyarlı bir karaciğer palpe edilir. Olguların %5-15'inde hepatomegaliye splenomegali eşlik eder. Generalize lenfadenopati görülmez. Palmar eritem ve spider angiomata görülebilir. Ender olarak akut viral hepatit enfeksiyonlarında karaciğer fonksiyonlarında ileri derecede bozukluk oluşabilir. Akut hepatit B enfeksiyonunun ilk 8 haftasında oluşan bu klinik tabloya "fulminan hepatit" denir. Aniden yükselen ateş, Şiddetli karın ağrısı, kusma, sarılık görülür. Koma ve şuur bulanıklığı olan hepatik ensefalopati tablosunda, ölüm oranı %70-90 görülmektedir (Bahn ve ark., 1995; Robinson.,1995).

### **1.5. Kronik hepatit B**

Hepatit B enfeksiyonu prognozu karanlık bir hastalıktır. Yetişkinlerde ikterik olguların yaklaşık %1-8'i kronik taşıyıcı olarak devam ederler. HBeAg'si pozitif olan, taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin % 80-90'ında enfeksiyon kronikleşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik ka-raciğer hastalığı, erkeklerde ölümle sonuçlanan olan ilk 10 hastalık arasında yer almaktadır. Bunların yaklaşık %50'si 60 yaşın altındaki kişilerdir. Bununla birlikte kronik olarak HBV ile infekte olguların kimilerinde karaciğer hastalığının



linik ve biyokimyasal bulguları yoktur. Bu grubu kronik hepatitli olgulardan ayırt etmek için asemptomatik HBV taşıyıcısı olarak adlandırılanlar vardır. Kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda daha sonra siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilir (Alberti., 1993; Robinson.,1995).

### **1.6. Hepatit B enfeksiyonunun ekstrahepatik belirtileri**

Viral hepatit B karaciğer dışı organ belirtileriyle de ortaya çıkabilir. Olguların %10-20'sinde ekstra hepatik belirtiler görülmektedir. Bunlar arasında serum hastalığına benzer sendrom, akut nekrotizan vaskülit (periarteritis nodoza), membranöz glomerülonefrit, çocukluk döneminin papüler akrodermatiti (Gianotti-Crosti sendromu) sayılabilir (Wright., 1993; Koziel., 1996).

### **1.7. Patogenesis**

HBV enfeksiyonunun patogenezi çok karmaşıktır. Kronik Hepatitis B enfeksiyonu taşıyıcılarının birçoğunun serumunda çok sayıda virus parçacıklarının bulunmasına rağmen, karaciğer semptomlarına rastlanılmaması, virusun hepatotoksik olmadığı fikrini oluşturmuştur. Karaciğerdeki patolojik bozukluktan, T sitotoksik ler ve NK hücreleri sorumludur. HBV ile kronik infekte kimi kişilerde karaciğerde virus replikasyonu sona erer, viral DNA hepatosit DNA'sına integre olur ve hücre HBsAg'ini eksprese etmeye devam edebilir. Akut seyirli enfeksiyonlar daha ciddi seyretmesine rağmen, organizmadan HBsAg'nin temizlenmesi ve anti- HBs'nin oluşumu ile sonuçlanır (Ganem., 1996). HBsAg pozitif, primer hepatoma hastalarında, virus DNA'sının karaciğerde bulunan kanserli veya sağlam hücre DNA'sına entegre olduğu durumlarda daha karmaşık bir durum ortaya çıkar. Ancak en azından kimi kişilerde viral replikasyonu inhibe ederek malign transformasyona neden olduğu düşünülmektedir. B hücre immün yanıt defekti olan kişilerde HBV ile akut veya kronik

hepatit gelişebilir. Kronik HBV (+) HIV enfeksiyonu bulunan kişilerde karaciğerde histolojik değişiklikler daha hafiftir ve serum aminotransferaz düzeyleri daha düşüktür. Ancak bu ılımlı hepatik tutulum, yüksek viral replikasyon bulguları ile karakteristiktir. Örneğin serumda HBeAg, HBV DNA ve DNA polimeraz çok yüksektir ve hepatosit nükleusunda HBcAg ve HBeAg ekspresyonu artmıştır. Bu da HIV enfekte kişilerde HBV enfeksiyonunun antiviral tedaviye dirençli olabileceğini düşündürür (Lau ve Wright.,1993).

### **1.8. Laboratuvar Tanisi**

Hepatitisin klinik tanısında karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal testlerle araştırılması önemlidir. Bunlar, total, direkt ve indirekt bilirubin, AST, ALT, alkalin fosfataz, total kan sayımı ve koagülasyon deneyleri yapınca da lokalize olduğundan karaciğer parankim incelemelerinde hematolojik ve biyokimyasal testler çok yardımcı olur. Yine özgül tanı yöntemlerinden de yararlanır. Bunlar:

1. HBV parametrelerini belirlemek için duyarlılıkları farklı olan ve özgül testler vardır. En çok kullanılanlar, duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olanlar, Radio Immuno Assay (RIA) ve Enzyme Immuno Assay (EIA) 'dır.

2. Moleküler biyolojik tanı yöntemleri: Hastalığın tanısı veya sağaltımının izlenmesi için kalitatif olarak, HBV DNA kan serumunda ve dokularda araştırılmasında, dot-blot hibridizasyon sıvı faz hibridizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Kantitatif olarak da, serumda dallanmış DNA sinyal amplifikasyon yöntemi kullanılmaktadır (Açıkgöz ve Hamamcı., 2020). Son yıllarda PCR yöntemleri de kalitatif ve kantitatif yöntemler olarak geliştirilmiştir. Bu yöntemler Subtip tayininde ve HBV DNA nükleik asit dizi analizinde, epidemiyolojik araştırmalarda enfeksiyon kaynağının saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Koike ve Takade., 1995).

### **Serolojik sonuçlarının değerlendirilmesi:**

Serolojik testlerde HBsAg antijeninin varlığı akut ya da kronik Hepatit B enfeksiyonunu ortaya koyar. Akut Hepatit B enfeksiyonunda karaciğer ALT enzim düzeyi yükselmeden 2-4 hafta öncesinden ve klinik semptomların görülmesinden 3-5 hafta önce HBsAg antijeni serumda tespit edilebilir. Akut Hepatit B enfeksiyonu sırasında HBsAg antijeni pozitifliği değişkenlik gösterir. Bu pozitifliğin 6 aydan fazla görülmesi, kronik enfeksiyon belirtisidir. Serumda HBV-DNA'ya rastlanması, HBsAg pozitifliğinden önce olur. Buna karşın, Anti -HBc IgM pozitifliği (>1/1000) daha çok, ALT düzeyinin yükselmesiyle olur. Bu durum, akut enfeksiyonu tanımlar. Bu değer (>1/1000), akut enfeksiyonun iyileşmesi veya kronikleşmeye başlaması ile düşer. Kronik hepatit B vakalarının bir kısmında (reaktivasyon dönemi), Anti -HBc IgM antikorları pozitifleşebilir. İyileşen hastalarda veya kronik enfeksiyonu olan birçok hastada Anti -HBc IgM antikorlarına düşük oranlarda, 1-2 yıl kadar rastlanılabilir.

Klinik belirti gösteren kişilerde, HBsAg antijeni pozitifliği saptandıktan hemen sonra, total anti-HBc antikor pozitifleşir. Bu nedenle anti-HBc antikor pozitifliği HBsAg antijen pozitifliğini doğrulamaz. Bu durumlarda yeniden test yapılmalıdır. Akut hepatit B (fulminan hepatitli) hastalarının bir kısmında, daha çok erken akut dönemde serumda HBsAg antijenine rastlanmayabilir. Bu dönemlerde total anti-HBc antikor düzeyi veya anti-HBc IgM antikor düzeyi araştırılmalıdır. Bu dönem pencere dönemi olarak adlandırılmaktadır. Kronik hepatit B kişilerde HBV DNA replikasyonunu, hastanın bulaştırıcılık düzeyini belirlemek için; HBeAg, anti-HBe ve HBV-DNA incelenebilir. Anti-HBc antikoru ile birlikte ya da tek başına anti-HBs antikor varlığı bir immünite göstergesidir. Tek Başına anti-HBs antikor pozitifliği aşılanelarda görülmektedir. Ayrıca Anti-HBs ve

anti-HBc'nin pasif olarak da aktarıldığı durumlar da vardır (Brooks., 1995). Bunlar;

1. Immunglobulin ve antikoagülan tedavisi uygulananlar
2. Anneden bebeğe taşınma
3. Kan nakli yapılanlar

Bu durumların bilinmesi, yanlış Hepatit B enfeksiyonu ya da Hepatit B enfeksiyonu yorumu yapmamızı engeller. Pasif aktarılan antikorlar 3.-6. aylarda kaybolurken, aktif kazanılmış antikorlar daha uzun ömürlüdür. Tek başına bir antijenin veya bir antikorun saptanması kuşkulu ile Kabul edilmelidir. En fazla görülen hatalardan biri de yalancı pozitiflik ve eşik değere yakın zayıf reaksiyonlardır. Yalancı pozitifliklerin nedeni daha çok teknik nedenlerdir. Yalancı pozitiflik, heparinize hastalar, hemodiyaliz hastaları ve hemofili hastaları gibi bazı hastalıklarda rastlanabilir.

HBsAg antijenine rastlanılan pozitif hastalarda anti-HBs pozitifliği nadir görülür. Bu serolojik profil;

1. Akut Hepatit B enfeksiyonunun iyileşme dönemlerinde,
2. Ağır karaciğer hastalığı olan ve kronik Hepatit B taşıyıcısı olanlarda,
3. Çeşitli HBsAg antijeni subtipleri ile karşılaşmış taşıyıcılarda,
4. İntravenöz uyuşturucu kullananlarda,
5. Kan nakli uygulananlarda

Bir diğer profil de, HBeAg antijeni ve anti-HBe antikorunun aynı zamanda pozitifliğidir. Bu da antikorların pasif aktarılması ile açıklanabilecek bir durumdur (Feinstone ve ark., 1989; Carman., 1990; Brooks., 1995; Gilbert ve Brown., 1995; Karayiannis., 1995).

## 1.9. Enfeksiyonun Epidemiyolojisi

Ülkeler, Hepatit B enfeksiyonunun görülme sıklığına göre üçe ayrılmaktadır (Bahn ve ark., 1995; Robinson.,1995). Bunlar:

1.Hastalık görülme sıklığının yüksek olduğu ülkeler: Bu grup, kronik Hepatit B enfeksiyonunun %8'den fazla olduğu ülkelerdir. Hastalığa daha çok erken çocukluk döneminde rastlanılır ve ilerlemiş karaciğer bozukluğu, hepatosellüler karsinom gibi hastalıklar yapar. Uzak doğu ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri, Amazon bölgesi, kuzey Afrika, bu bölgelerdendir.

2. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun görüldüğü Orta derecede ülkeler: Türkiye ve Akdeniz kıyı ülkeleri, güney Avrupa, orta Amerika'nın bu gruptandır. Daha çok çocukluk dönemi akut enfeksiyonu olarak geçirilen hastalıktır.

3. Prevalansın düşük olduğu ülkeler: Hastalığın %1 den az görüldüğü bölgelerdir. Hastalık gençlerde daha çok görülür. Hem akut, hem de kronik enfeksiyon şeklindedir. Kuzey Avrupa bu grupta yer alır.

## 1.10. Tedavi korunma ve kontrol:

**Tedavi:** Akut HBV enfeksiyonunun diğer viral hepatitler gibi özgül tedavisi yoktur. Kronik HBV enfeksiyonunda ise alfa-interferon tedavisi uygulanmaktadır. Üç-alti ay süre ile hergün 5 mü veya haftada 3 gün, 10 mü uygulanan alfa-interferon tedavisi ile olguların %30-40'ında 12 ay içinde serumda HBe-Ag antijeninin ve Hepatit B virus DNA'sının kaybolduğu, karaciğer hasarında azalmanın olduğu görülmüştür. İnterferon tedavisinin immün-süprese hastalarda, perinatal enfeksiyonlarda ve sirozlu hasta-larda yararının olmaması, başka tedavi arayışlarına yol açmıştır. Bircok antiviral ilaç kronik HBV tedavisinde denenmiştir. Bunlar içinde yalnızca lamivudin ve famsiklovir tedavilerinin yararı görülmüştür. 4-12 haftalık lamivudin

tedavisiyle serum HBV DNA'sının kaybolduğu izlenmiştir. Lamivudin sirozlu ve karaciğer transplantasyonu uygulanmış immünsüprese olgularda da kullanılabilir. Bununla birlikte uzun süreli kullanımına ilişkin klinik deneyimler henüz yetersizdir ve bazı olgularda tedavi sonrası dirençli mutantlar saptanmıştır. Famsiklovir tedavi sonuçları daha azdır. Lamivudinle kıyaslandığında etkisinin zayıf olduğu gözlemlenmiştir. Fakat etki mekanizmasının farklı olması nedeniyle lamivudin ile kombine kullanılsa bile, dirençli serotiplerin ortaya çıkması geciktirilebilir veya engellenebilir. Halen uzun süreli lamivudin, uzun süreli famsiklovir tedavileri ve lamivudin+alfa-interferon kombine tedavisinin yararlılığını araştıran çalışmalar devam etmektedir (Stevens., 1992; Juszczak., 2000).

### **Enfeksiyondan Korunma:**

#### **1.Spesifik olmayan korunma:**

Amaç, HBV enfeksiyonunun bulaşma zincirinin kırılmasıdır. Cinsel yolla bulaşın engellenmesinde prezervatif kullanımı önemlidir. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg antijeni yönünden incelenmesi, kan nakli ile bulaş engeller. Nozokomiyal bulaşın engellenmesi için hijyen kurallarına tam olarak uyulmalıdır.

#### **2.Spesifik korunma:**

-HBV aşılma: HBV aşısı rekombinant gen teknolojisiyle üretilen ilk aşı olup, bugün kullanılan HBsAg yüzey antijeni ve HBsAg+Pre-S2 proteinlerinin de içerisinde olan formları vardır. 20 µg'lik preparatları yetişkin ve 10 yaş üstü çocuk yaş grubuna 0-1-2-12. aylarda dört doz şeklinde uygulanır. Bunun yanı sıra, 0-1-6. aylarda da üç doz şeklinde verilebilir. Bebeklerde, yarı dozu, DBT-polio aşuları ile birlikte 0-1-6. aylarda ya da 2-4-6. aylarda kullanılabilir. Primer immünizasyondan sonra %96 koruyucu etkiye sahip anti- HBs sonucu elde edilebilir. Aşı sonrası ulaşılan anti-HBs seviyesi ile paralel olarak bir kaç yıl sonra

rapel dozu uygulanmalıdır. Anti- HBs kanda saptanamayacak kadar düşük düzeye düşse bile HBV aşısının klinik belirtili infeksiyondan koruyucu olduğu gösterilmiştir (Schweitzer.,2015)

-HBV hiperimmünglobülini (HBIG): HBV ile karşılaşma öncesi ve sonrası korunmada kullanılabilir. 200 IU/ml anti-HBs içeren preparatları bulunmaktadır. Karşılaşma öncesi uygulanan HBIG'nin koruyuculuğu doza bağlı olarak 2-4 ay kadardır.

### **HBV ile karşılaşma sonrası korunma:**

1.HBV enfeksiyonu geçiren anneden doğmuş bebeklerin korunması: Bebeklere doğdukları ilk 12 saat içinde Hepatit B İmmünglobünü G (0.5 ml-100IU) verilmelidir. Ayrıca bebek hemen aşılanmaya başlanmalıdır. HBeAg pozitif bulunan annelerin bebeklerine ilk ayda bir kez daha Hepatit B İmmünglobünü G verilebilir.

2. Mesleki nedenlerle HBV ile karşılaşma (iğne batması, mukozalara sıçrama vb): Yaralanan kişinin önceden HBV ile karşılaşma durumuna göre izlenecek yol literatürde mevcuttur.

3.Cinsel yolla karşılaşma: Temas sonrası ilk yedi gün içinde Hepatit B İmmünglobünü G uygulanması ve aynı zamanda aşılama programına başlanması gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

- Açıköz, G., Hamamcı, B. (2020). Determination of ethyl glucuronide (EtG) in blood samples using partial least squares discriminant analysis applied to surface-enhanced raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. 106:103012.
- Alberti, A. (1993). Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 105:1529-33.
- Bahn., A., Hilberd, K., Martine, U., Westedt, J., V, Weiz., Sacker, F., Wirth, S. (1995). Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *Journal of Medical Virology* 47(4):336-41.
- Brooks, GF., ButeI, JS., Ornstone, LN. Hepatitis viruses. *Medical Microbiology*. Jawetz, Melnick and Adelberg (eds), Lange Medical Books, New York,199,s. 391-403.
- Carman, WF., Zanetti, AR., Karayiannis, P., Waters, J., Manzillo, G., Tanzi, E. (1990). Zuckerman, AJ., Thomas, HC. Vaccine induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 336:325-9.
- Feinstone, SM., Unoura, M., Kobashi, K., Hattor, Nan., Purcell, RH. (19899). Detection of serum Hepatitis B DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:312-6.
- Ganem, D. (1996). Hepadnaviridae and their replication. Fields, Knipe, Howley(eds) Fields Virology. *Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia* s. 2703-37.
- Gilbert, HM., Brown, AE. (1995). Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Infection Medicine* 12 (6):277-8.
- Hollinger, FB. (1991). Hepatitis B Virus. Hollinger, Robinson, Purcell, Gein and Ticehurst (eds) Viral Hepatitis. *Raven Press, New York* s.75,89-92.



- Hollinger, FB. (1996). Hepatitis B Virus. Fields, Knipe, Howley (eds) *Fields Virology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia s.2738-61.
- Hollinger, FB., Dienstag, JL. (1995). Hepatitis B and D viruses. Murray; Baron, Pfaller. (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press, Washington DC s.1035-44.
- Juszczyk, J. (2000). Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine* 18:S23
- Karayiannis, P., Alexopoulou, A., Hadziyannis, S., Thursz, M., Watts, R., Seito, S., Thomas, HC. (1995). Fulminant hepatitis associated with hepatitis B virus e antigen-negative infection: Importance of host factors. *Hepatology* 22(6):1628-34.
- Koike, K., Takade, S. (1995). Biochemistry and functions of hepatitis B virus X protein.. *Intervirolgy* 38(1-2):89-99.
- Koziel, MJ. (1996). Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 100:98-109.
- Lau, JYN., Wright, TL. (1993). Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 342:1335-40.
- Robinson WS. (1995). Hepatitis B virus and hepatitis D virus. *Mandell, Douglas, Bennett (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York s .1406-21.*
- Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R.T. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 386:1546-1555
- Stevens, CE., Toy, PT., Taylor, PE., Lee, T., Yip, H. (1992). Propects for control of hepatitis B virus infection: Implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 90:170-3.
- Taylor, JM. (1996). Hepatitis delta virus and its replication. Fields, Knipe, Howley (eds). *Fields Virology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia s. 2809-18.

- Tellier, R., Buch, J., Emerson, S.U., Miller, R.H., Purcell, R.H. (1996). Long PCR and its application to hepatitis viruses: Amplification of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C virus genome. *Journal of Clinical Microbiology* 34(12):3085-91.
- Ulrich, P.P., Bhat, R.A., Seto, B., Mack, D., Sninsky, J., Byas, G.N. (1989). Enzymatic amplification of hepatitis B Virus DNA in serum compared with infectivity testing in chimpanzees. *Journal of Infectious Diseases* 160:37-43.
- Urdea, M.S. (1989). Synthesis and characterization of branched DNA (bDNA) for the direct and quantitative detection of CMV, HBV, HCV and HIV. *Clinical Chemistry* 39:725-6.
- Wright, T.L., Lau, J.Y.N. (1993). Clinical aspects of hepatitis B virus. *Lancet* 342:1340-4.



## BÖLÜM 2

### **$\beta$ -LAKTAMAZ ÜRETEN PATOJENLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Doç. Dr. Ömer AKGÜL<sup>1,\*</sup>

Prof. Dr. Gülhan BORA<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565847>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-8757-2970>, o.akgul@yyu.edu.tr, \* Sorumlu yazar

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5451-5793>, gulhanarvas@yahoo.com



## 1. GİRİŞ

$\beta$ -laktamlara karşı direnç, bu ajanların etki mekanizmasına bağlı birçok mekanizma yoluyla ortaya çıkabilmektedir.  $\beta$ -Laktamlar, hücre bölünmesi meydana gelmeden önce hücre duvarı parçalarının çapraz bağlanmasından sorumlu olan, penisilin bağlayıcı proteinler veya PBP'ler olarak bilinen kritik bakteriyel hücre duvarı sentezleyen proteinler için vekil substratlar olarak görev yapar. PBP'ler çeşitli bakteri türleri arasında yapısal olarak farklılık gösterse de, öldürme mekanizması aynıdır; PBP'nin transpeptidaz alanındaki aktif bölge serininin asilasyonu, inhibitör aktivitenin kesin özelliğidir. Penisilinler hastane donanımının önemli bir bileşeni haline geldikçe, Gram pozitif patojenler salgın oranlarında direnç sergileyen ilk bakteriler oldu. Sefalosporinlerin ve penisilinaza dirençli penisilinlerin kullanıma sunulmasından sonra, daha karmaşık hücre duvarı yapısına sahip Gram-negatif bakterilerin yeni direnç mekanizmaları geliştirme olasılığı daha yüksek oldu. Her iki organizma grubunda da, PBP modifikasyonlarının yanı sıra hidrolitik  $\beta$ -laktamazların üretimi, özellikle de kataliz için aktif serine bağımlı olanlar, dirençli patojenlerin ortaya çıkmasında kritik roller oynamıştır. Etki mekanizması ile  $\beta$ -laktamazla ilişkili direnç mekanizması arasındaki ilişki, Gram negatif bakteri hücrelerinin temsilinde örneklenmiştir.  $\beta$ -laktam, bakterinin iç zarına sabitlenmiş bir PBP'ye bağlanabilir. Periplazmik boşluktaki bir  $\beta$ -laktamaz tarafından durdurulup etkisiz hale getirilmediği sürece hücre büyümesini ve bölünmesini önlemek için hücrede görev yapar. Her iki durumda da,  $\beta$ -laktam,  $\beta$ -laktamazlarda olduğu gibi hızla hidrolize olabilen, yarı ömürleri saniyenin kesirleri ile ölçülen veya PBP'lerde olduğu gibi yavaş yavaş hidrolize olabilen reaktif bir ara madde oluşturmak üzere reaksiyona girer. Bakteriyel hücre ölümünü kolaylaştırmak için yeterli süre boyunca katalitik olarak işlevsiz kalanlar; örneğin *Streptomyces* spp.'deki bir penisilin-transpeptidaz kompleksinin yarı ömrü 900

dakika kadar yüksek bir süre olarak kaydedilmiştir. Aşağıda tartışıldığı gibi başka mekanizmalar da etkili olabilir.

## 2. $\beta$ - LAKTAMAZLAR VE EPİDEMİYOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Gram pozitif bakterilerde, Penisilin klinik olarak ilk kez streptokokların neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmış, ardından 1940'ların başında stafilokok enfeksiyonlarına karşı kullanılmaya başlanmıştır. “Penisilnaz” aktivitesi ilk kez 1940 yılında bir *Escherichia coli* suşunda rapor edilmişti ancak o dönemde klinik olarak anlamlı değildi (Abraham ve Chain, 1940). Ancak kısa bir süre sonra stafilokoklarda yapısal olarak farklı bir “penisilin inaktivatörü” nedeniyle penisilin direnci rapor edilmiştir (Rammelkamp ve Maxon, 1942; Kirby, 1944). Daha sonra dirençli suşlar hızla arttı. 1940'ların sonlarında *S. aureus*'taki penisilin direnci, Londra'daki St. Thomas's Hastanesi'nde 5 yıllık bir süre boyunca izlendi ve 1946'da %14'ten 1948'de %59'a yükseldi (Barber ve Whitehead, 1949). 1953 yılına gelindiğinde, hastanelerdeki stafilokokların %80'inin, muhtemelen penisilnaz üretimine bağlı olarak penisiline dirençli olduğu rapor edilmiştir (Medeiros, 1997). Metisiline duyarlı *S. aureus*'ta (MSSA) penisilnaz üretimi 1980 yılına kadar yaklaşık %80 ila %85 seviyesinde sabitlendi (Chambers, 2001; Livermore, 2000). En yeni araştırmalar, Trinidad, Kuveyt, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri (Akpaka ve ark., 2017; Vali ve ark., 2017; Yang ve ark., 2017; Richter ve ark., 2016) gibi çok çeşitli bölgelerden penisilnaz geni blaZ üreten MSSA izolatlarının %83,8 ila %91'ini rapor etmektedir. Bu eğilimin bir istisnası, 2008 ile 2009 yılları arasında MSSA izolatlarının yalnızca %43'ünün penisilnaz üreticisi olduğu ve 2014 ile 2015 arasında bu oranın %71'e yükseldiği yer İsveç'tir (Hagstrand ve ark., 2017). Tanımlayıcı MRSA mecA'nın düzenleyicileri ile stafilokokal blaZ genleri arasındaki yakın ilişki

nedeniyle esas olarak tüm MRSA izolatlarının penisilinaz pozitif olduğuna dikkat edin. Stafilokokal penisilinazların en az dört farklı fonksiyonel tipi tanımlanmıştır, ancak son 20 yılda bu enzimlerle ilişkili moleküler özelliklerin veya ek epidemiyolojinin araştırılmasına yalnızca sınırlı bir ilgi olmuştur. Her ne kadar stafilokokal blaZ nadir *Enterococcus faecalis* izolatlarında 1980'lerden başlayarak kısa süreliğine ortaya çıkmış olsa da, genin dünya çapında çok sayıda küçük salgından sorumlu olan enterokok klonal kompleksinden kaybolmuş olduğu görülmektedir (Nallapareddy ve ark., 2005).

Gram negatif fermentatif bakterilerde, AmpC -laktamazlar Ambler sınıf C ve Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel grup 1'e aittir. Penisilinler ve erken sefalosporinlere ek olarak seftazidim, sefotaksim ve seftriakson gibi oksimino-sefalosporinlere, monobaktamlara ve sefoksitin gibi sefamisinler ortaya çıkmıştır (Jacoby, 2009). C sınıfı enzimlerin çoğu, klasik inhibitörler olan klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam tarafından inhibe edilmez; ancak bunlar daha yeni inhibitörler olan avibaktam, relebaktam ve vaborbaktam tarafından etkili bir şekilde inhibe edilirler. Ayrıca C sınıfı enzimler de aztreonam tarafından inhibe edilmektedir. Sınıf C -laktamazlar, sınıf A enzimlerinden daha geniş bir aktif bölgeye sahip olma eğilimindedirler, bu da onların genişlemiş spektrumlu oksimino sefalosporinlerin hacimli yan zincirlerine bağlanmalarına izin verebilir (Crichlow ve ark., 1999).

AmpC enzimleri çoğunlukla birçok Gram-negatif bakteri türü tarafından üretilen kromozomal  $\beta$ -laktamazlar olarak bulunur. *C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* kompleksi ve *Serratia marcescens*'in klinik izolatlarında AmpC enzimleri özellikle önemlidir çünkü bu türlerde indüklenebilirler. AmpC'nin genellikle düşük seviyeli bazal ekspresyonu vardır ve bu, belirli  $\beta$ -laktamlara maruz kaldığında yüksek seviye haline gelir. Doğal durumunda AmpC'nin



ifadesi, LysR transkripsiyonel regülatör ailesinin bir üyesini kodlayan baskılayıcı gen ampR'nin kontrolü altındadır. Baskılama ve aktivasyon, hücre duvarı peptidoglikan sentezi ve parçalanması süreçleriyle yakından bağlantılıdır ve ampD ve ampG dahil olmak üzere birkaç ek gen içeren karmaşık bir sistemi içerir (Holtje ve ark., 1994). Düzenleyici genlerin herhangi birindeki bir mutasyon, AmpC-laktamazın yapısal olarak yukarı regülasyonuna neden olabilir. AmpD'deki bir veya daha fazla mutasyon, klinik izolatlarda AmpC aşırı ekspresyonunun yapısal yüksek düzeyde ekspresyonunun en yaygın nedenidir (Hanson, 2003). *E. coli* ve *Shigella* spp. dahil birçok tür, kromozomal olarak kodlanmış bir AmpC'ye sahiptir ancak baskılayıcı ampR geninden yoksundur, bu da geni uyarılamaz hale getirir. AmpC  $\beta$ -laktamaz bu organizmalarda genellikle düşük seviyelerde üretilir ve nadiren  $\beta$ -laktam direncine katkıda bulunur.

AmpC-laktamazları kodlayan genler mobilize edilmiştir ve artık plazmidlerde yaygın olarak bulunmaktadır. İlk plazmit kodlu AmpC varyantı, 1989 yılında Güney Kore'de yara enfeksiyonu olan bir hastadan izole edilen *K. pneumoniae*'den tanımlandı. Sefoksitine karşı yüksek derecede direnç göstermesi nedeniyle dikkate değerd; bu dirençten sorumlu enzime CMY-1 adı verilmiştir çünkü fenotipik olarak sefamisinazdır (Bauernfeind ve ark., 1996). Sonraki on yıl içinde, özellikle *K. pneumoniae* ve *E. coli*'nin klinik izolatlarında, plazmit kodlu AmpC varyantlarının birkaç ailesi rapor edildi. DNA dizisi homolojisine dayanarak, plazmit bazlı ampC genlerinin kaynağı, birkaç AmpC ailesi rapor edilmiş olan çeşitli bakteri cinslerine atfedilmiştir. Aşağıdaki AmpC aileleri tarif edilmiştir: sırasıyla *Aeromonas hydrophila* ve *C. freundii*'den köken alan iki CMY-laktamaz ailesi (CMY-1 ve CMY-2); FOX ve MOX tipi enzimler *Aeromonas* spp.'den türetilir; ACC ailesi *H. alvei*'den köken almıştır; sefalosporinazların LAT ailesi *C. freundii*'den ortaya çıkmıştır; MIR ve

ACT aileleri *Enterobacter* spp.'den köken almıştır; ve DHA ailesi *M. morgani*'den türetilmiştir (Alvarez ve ark., 2004). Bu plazmit aracılı enzimler, güçlü promoterler ve yüksek gen kopya sayıları nedeniyle sıklıkla yapısal olarak yüksek seviyelerde eksprese edilir. Plazmid aracılı sınıf C -laktamazlar, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *Salmonella enterica* serotipi Senftenberg, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *M. morgani* ve *Klebsiella oxytoca* dahil olmak üzere çok sayıda Enterobacteriaceae cinsinde tespit edilmiştir. Plazmid tarafından kodlanan AmpC enzimlerini eksprese eden suşlar, *K. pneumoniae* ve *S. enterica*'nın klinik izolatlarında dış membran porin proteinlerinin kaybıyla karbapenemlere karşı da dirençli hale gelebilir (Nicolas-Chanoine ve ark., 2018).

Fermentatif olmayan bakterilerden *Aeromonas* türlerinde, *Aeromonas*'ın çeşitli türleri, B, C ve D moleküler sınıflarından birden fazla kromozomal aracılı  $\beta$ -laktamaz üretir ve benzersiz bir şekilde türe özgü olabilir (Chen ve ark., 2012). *A. hydrophila*'dan CepS (başlangıçta *Aeromonas veronii* bv. *sobria* olarak yanlış tanımlanmış), *Aeromonas jandaei*'den AsbA1, *A. hydrophila*'dan CepH, CAV-1 dahil olmak üzere *Aeromonas* spp.'den çeşitli C sınıfı AmpC tipi  $\beta$ -laktamazlar karakterize edilmiştir. Kromozomal olarak kodlanan diğer birçok AmpC enziminde olduğu gibi, bu  $\beta$ -laktamazlar, enzimin indüklenmesine ve yüksek düzeyde enzim eksprese eden baskılanmamış mutantların seçilmesine izin veren düzenleyici kontrol altındadır. *Aeromonas*'ın birçok türü, penisilinleri ve sefalosporinleri değil, penemleri ve karbapenemleri etkisiz hale getiren benzersiz bir substrat profiline sahip olan metallo-laktamaz CphA'yı taşır (Segatore ve ark., 1993).

*Acinetobacter* spp., özellikle *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksi ayrıca *Acinetobacter* türü sefalosporinaz için blaADC adı verilen AmpC'yi kodlayan intrinsik bir gen taşır (Périchon

ve ark., 2014). *A. baumannii*'nin ampC geni ilk olarak 2000 yılında tanımlanmış ve sekanslanmıştır. Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere karşı artan direnç, *A. baumannii*'nin intrinsik ampC geninin yukarıdaki spesifik bir pozisyonu hedefleyen ISba1 yerleştirme elemanı üzerinde yer alan güçlü bir promoterin edinilmesi nedeniyle ADC'nin aşırı ekspresyonu meydana geldiğinde meydana gelebilir. ADC'yi kodlayan gen oldukça değişkendir ve amino asit dizisindeki varyasyonların çoğunluğu direnç spektrumunu değiştirmez (Rodríguez-Martínez ve ark., 2010).

Kromozomal olarak kodlanan sınıf D OXA tipi  $\beta$ -laktamazlar, *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *Acinetobacter pittii* ve *Acinetobacter lwoffii* dahil olmak üzere çeşitli *Acinetobacter* türlerine özgüdür. Hemen hemen tüm *A. baumannii* izolatları, çok düşük karbapenem direnci sağlayan OXA-51'i veya bununla ilgili varyantlardan birini kodlayan gene sahiptir (Wang ve ark., 2018). Bu  $\beta$ -laktamaz'ın ekspresyonu, ISBa1 yerleştirme dizisi gibi mobil elementler bu genin yukarısında ters yönde konumlandığında ve promotör dizileri olarak görev yaptığında artar. *A. baumannii*'de keşfedilen yüksek karbapenemaz aktivitesine sahip ilk OXA tipi enzim olan OXA-23, 1985 yılında tanımlanmış ve orijinal olarak ARI-1 olarak adlandırılmıştır. *A. baumannii*'de OXA-58, OXA-24/-40 ve OXA-143 gibi diğer OXA karbapenemazlar rapor edilmiştir, ancak OXA-51 dışında OXA-23 en yaygın olanı olmaya devam etmektedir (Higgins ve ark., 2009). Dizileme ve filogenetik karşılaştırmalar bu enzimlerin 18 gruba ayrıldığını ve blaOXA genlerinin *Acinetobacter* spp. tarafından edinildiğini ortaya koymuştur. eskiydi. 2013 yılında yapılan bir klonalite araştırması, baskın klonal tipin klonal küme 3'ten, OXA-23'ün aracılık ettiği karbapenem direnciyle yüksek düzeyde ilişkili bir küme olan klonal küme 2'ye kaydığını bildirmiştir. CC2'nin yaygın olduğu Pittsburgh'da yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, kanserli hastaların

ve çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının ölüm oranının, kontrol grubundaki %29,0'a kıyasla %41,9 olduğu bulunmuştur (Fukuta ve ark., 2023). Diğer lokalize sağlık hizmetleri merkezleri, indeks vakaların kaynağına bağlı olarak, tek bir hastadan dört farklı klonal tipin izole edildiği, enfeksiyona neden olan *Acinetobacter* klonlarının daha büyük bir çeşitliliğini bildirmiştir (Wendel ve ark., 2018).

*Burkholderia* spp., *Burkholderia pseudomallei* kompleksinin klinik izolatlarının çoğunluğu, penisilinlere ve erken nesil sefalosporinlere direnç kazandıran bir enzim olan PenA adı verilen, kromozomal olarak kodlanmış bir sınıf A  $\beta$ -laktamaza sahiptir. Bu organizma için tercih edilen tedavi seftazidim olmasına rağmen, PenA'daki mutasyonlar hem seftazidim hem de klavulanatta direnç yolu açmıştır. PenA ayrıca *Burkholderia cepacia* kompleksinde de tanımlanmıştır. Kistik fibroz hastalarından alınan *Burkholderia multivorans*'ın klinik izolatları üzerinde yapılan bir çalışmada, suşların %90'ının seftazidim-avibaktamaya duyarlı olduğu görülmüştür; bu, kombinasyonun PenA ekspresyon eden suşların tedavisinde faydalı olduğunu düşündürmektedir (Papp-Wallace ve ark., 2017).

Kromozomal olarak kodlanmış indüklenebilir AmpC - laktamazlar aynı zamanda fermentatif olmayan Gram-negatif patojenlerde de bulunur. *P. aeruginosa*'da kromozomal olarak kodlanan ve PDC adı verilen AmpC, erken sefalosporinlerin yanı sıra aminopenisilinlere karşı da doğal direnç katkısında bulunur (Rodriguez-Martinez ve ark., 2009). Enterobacteriaceae'de görülene benzer şekilde, peptidoglikan geri dönüşümünü içeren düzenleyici genlerdeki mutasyonlar, AmpC'nin aşırı üretimine yol açabilir ve bu da tikarsilin, piperasilin ve aztreonam gibi antipsödomonal penisilinlere ve seftazidim ve aztreonam gibi geç nesil sefalosporinlere karşı direnç sonuçlanır. AmpC'yi kodlayan genlerdeki mutasyonların yanı sıra OMP'lerdeki ve akış pompalarındaki değişiklikler de seftazidim ve aztreonam gibi geç nesil sefalosporinlere karşı direnç sonuçlanır.

direnç katkıda bulunabilir. PDC enzimlerinin dizilimi oldukça değişkendir, bu da aktivite spektrumunda farklılıklar anlamına gelir. Bazı varyantların imipenem ve seftolozan-tazobaktam gibi daha yeni  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına direnç sağladığı kaydedilmiştir. *P. aeruginosa*'nın kromozomu aynı zamanda OXA-50 dahil OXA tipi  $\beta$ -laktamazlar için genler de içerebilir (Petrova ve ark., 2019).

*S. maltophilia*, kromozomal olarak kodlanan iki  $\beta$ -laktamaz, bir metalo-laktamaz olan L1 ve klavulanat tarafından inhibe edilen A sınıfı bir sefalosporinaz olan L2 üretir (Walsh ve ark., 1997). Her iki enzim de uyarılabilir ve AmpC tipi  $\beta$ -laktamazları kontrol eden aynı düzenleyici genlerin bazılarını kullanır; ancak iki enzimin indüksiyona yanıtı farklıdır. L1 ve L2 -laktamazlar hemen hemen tüm laktamlara direnç kazandırır, ancak aztreonam-avibaktam gibi daha yeni  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz kombinasyonları, aztreonamın L1 ve L1 tarafından hidrolize karşı stabilitesi nedeniyle gelecekte yararlı olabilir. Hastane ortamında, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar arasında, *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların görülme sıklığında artış vardır ve bu organizmaya atfedilen mortalitenin artmasına neden olur (Brooke, 2012). Amerika Birleşik Devletleri'nden 130 *S. maltophilia* klinik izolatinin yakın zamanda yapılan bir genetik çalışması, L1 ve L2  $\beta$ -laktamazların sırasıyla 34 ve 43 yeni varyantını içeren 90 farklı dizi tipini ortaya çıkardı. Ne yazık ki, varyantlarda bulunan çoğunlukla konservatif amino asit ikamelerinin etkilerini açıklamak için fonksiyonel bilgi sağlanmamıştır.

Anaerobik bakteriler, birçok karbapenem olmayan  $\beta$ -laktamlara direnç kazandıran çeşitli türe özgü  $\beta$ -laktamazlar üretir. DES-1 olarak adlandırılan bir kromozomal sınıf A  $\beta$ -laktamaz, *Bacteroides* spp. ile filogenetik olarak ilişkili bir organizma olan *Desulfovibrio desulfuricans* suşlarının hepsinde olmasa da bazılarında tanımlanmıştır.

Bu enzim, *Burkholderia pseudomallei*'den elde edilen PenA ile en yakından ilişkilidir ve üreidopenisilinlere ve genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere direnç sağlar. FUS-1 (OXA-85) adlı bir D sınıfı  $\beta$ -laktamaz, *Fusobacterium nucleatum*'den karakterize edilmiştir. blaFUS-1 geni kromozom üzerinde bulunur ve *Brachyspira pilosicoli*'den OXA-63 ile en yakın ata ilişkisini paylaşır (%53 özdeşlik).  $\beta$ -Laktamazlar aynı zamanda anaerobik Gram-pozitif organizma *Clostridium difficile* için de tanımlanmıştır (Toth ve ark., 2018). Tam genom dizilimi, daha sonra blaCDD olarak adlandırılan, sınıf D  $\beta$ -laktamazların karakteristiği korunmuş amino asit dizisi motiflerine sahip varsayılan bir  $\beta$ -laktamaz geni olarak açıklamalı bir açık okuma çerçevesini ortaya çıkardı. Bu  $\beta$ -laktamaz uyarılabilir ve penisilinler ve genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler dahil olmak üzere çeşitli  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı geniş spektrumlu aktivite sağlar.

1989'da Bush, daha sonra grup 2be olarak adlandırılan grup 2b= enzimlerini, aminotiyazoloksim  $\beta$ -laktam antibiyotikleri veya 'genişletilmiş geniş spektrumlu' antibiyotikleri en az %10 oranında hidrolize edebilen  $\beta$ -laktamazlar olarak tanımladı. Benzilpenisilin ve klavulanik asit tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir (Bush, 1989). Bu tanım başlangıçta *K. oxytoca*'dan elde edilen kromozomal K1-laktamaz gibi enzimleri içeriyordu; 2010 yılında bu tanımlama A sınıfı, C sınıfı ve D sınıfı enzimlerin alt gruplarını içerecek şekilde genişletildi. Bununla birlikte, diğer araştırmacılar bu tanımlamanın, penisilinleri ve ayrıca dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilen fonksiyonel grup 2b'ye ait moleküler sınıf A enzimlerinden ortaya çıkan plazmit kodlu laktamazlara atıfta bulunması gerektiğine inanmaktadır. Geleneksel ESBL'ler, eski -laktamaz inhibitörleri olan klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam tarafından ve ayrıca avibaktam, relebaktam ve vaborbaktam gibi daha yeni FDA onaylı inhibitörler

tarafından inhibe edilmektedir. İlk GSBL tanımında, klavulanatın inhibisyonu bu gruba dahil edilmek için bir gereklilikti ancak son yıllarda, GSBL grubunun bir veya daha fazla özelliğini karşılayan enzimlerin çeşitliliği bu önkoşulu zora soktu. GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin neden olduğu Amerika Birleşik Devletleri hastane enfeksiyonlarına ilişkin yakın zamanda yapılan bir literatür araştırması, bu enfeksiyonların oranlarının arttığı sonucuna varmıştır, ancak GSBL'nin farklı tanımları nedeniyle spesifik verilerin değerlendirilmesi zor olmuştur (McDanel ve ark., 2017).

Başlangıçta ESBL enzimleri, substrat profillerini genişletilmiş spektrumlu sefalosporinleri içerecek şekilde değiştiren amino asit ikameleri sergileyen TEM ve SHV varyantlarıydı. İlk GSBL (SHV-) 1985 yılında tanımlanmış ve Almanya'da izole edilen tek bir *Klebsiella ozaenae* suşunda bulunmuştur (Kliebe ve ark., 1985). Bugün mevcut olan tam genom dizilemenin kolaylığı göz önüne alındığında, ortak TEM ve SHV enzimlerinin birden fazla varyantı tanımlanmıştır. Şu anda TEM'in 183 kopya olmayan varyantı ve SHV'nin 178 varyantı vardır, ancak bunların hepsi ESBL fenotipine sahip değildir. Sınırlı sayıda amino asitteki değişiklikler ESBL fenotipinin verilmesinden sorumludur. Hem TEM hem de SHV tipi ESBL'ler, 1980'lerin sonlarında ve 1990'larda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da tanımlanmış olup, spesifik varyantların dağılımı açısından bölgesel olduğu belirtilmiştir. Örneğin TEM-10, Amerika Birleşik Devletleri'nde ESBL üreten organizmaların birbiriyle ilgisiz birçok salgınından sorumluydu ancak Avrupa'da nadiren görüldü. Bu enzimlerin prevalansı, CTX-M tipi  $\beta$ -laktamaz üreten izolatların dünya çapında yayılmasıyla aynı zamanda azalmıştır.

CTX-M tipi  $\beta$ -laktamazlar da ilk kez 1980'lerde rapor edildi. Başlangıçta GSBL listesine ilgi çekici bir ekleme olmuşlardır ancak 2000 yılından bu yana dünya çapında yayılmışlardır ve şu anda

GSBL'nin en yaygın türü haline gelmiştir (Peirano ve Pitout, 2019). CTX-M tipi enzimler filogenetik olarak grup üyelerinin %94 özdeşlik paylaştığı beş ayrı kümeye bölünebilir. Spektrumun enzime göre değişmesine rağmen genel olarak CTX-M-laktamazlar sefotaksim ve seftriakson'u seftazidimden daha iyi hidrolize eder. CTX-M-15, seftazidimi CTX-M-3'ten daha yüksek oranlarda hidrolize edebilir; bu, enzimin başarılı bir şekilde yayılmasına katkıda bulunan bir faktör olabilir. CTX-M tipi enzimler, en yeni eklenen avibaktam ve vaborbaktam da dahil olmak üzere ticari olarak temin edilebilen tüm -laktamaz inhibitörleri tarafından kolaylıkla inhibe edilir. CTX-M tipi enzimlerin kökeninin Enterobacteriaceae familyasının nadir rastlanan çevresel bir üyesi olan *Kluyvera* spp. olduğu düşünülmektedir. *Kluyvera cryocrescens* (CTX--1 grubu), *Kluyvera ascorbata* (CTX-M-2 grubu) ve *Kluyvera georgiana* (CTX-M-8, CTX-M-25 ve CTX-M-9). ISEcp1 benzeri, ISCR1 ve sınıf 1 integronlar gibi plazmidler ve konjugatif genetik elementler, blaCTX-M genlerini barındırır ve mobilizasyonuna katkıda bulunur. CTX-M -laktamazlar oldukça yaygın olarak *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de bulunur, ancak aynı zamanda tifo ve tifo olmayan *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *C. freundii*, *Enterobacter* spp. dahil olmak üzere diğer Enterobacteriaceae türlerinde de bulunur.

Klavulanat ile inhibisyonla tanımlanan klasik ESBL'ler olmasa da, OXA-11 ve OXA-14 ile OXA-20 gibi bir dizi OXA tipi -laktamaz varyantı, bazı ESBL fenotipleriyle ilişkilidir ve bazılarında direnç kazandırmaktadır (Evans ve Amyes, 2014). Bunların çoğu OXA-10 ve OXA-2'den türetilir ve yaygın olarak *P. aeruginosa*'da bulunur. OXA-163, ESBL fenotipine sahip olması ancak karbapenemaz olmaması nedeniyle OXA-48'in ilginç bir varyantıdır. Ayrıca OXA-1 (OXA-30 ile aynı) sefepimi iyi hidrolize eder ve blaCTX-M-15'i de içeren Enterobacteriaceae arasında yaygındır (Castanheira ve ark., 2013).



Son yıllarda direncin yayılmasını izlemek için çok odaklı dizi tiplene (MLST) yaygın olarak kullanıldı. Bu çalışmaların sonucunda, dirençli organizmaların neden olduğu salgınlarda, belirli direnç mekanizmalarıyla yüksek oranda ilişkili olan çok sayıda yaygın diseminasyon dizi tipi (ST) bulunmuştur. *E. coli* dizi tipi 131 (ST131, sınıf C), bağırsak dışı enfeksiyonlara neden olan *E. coli*'nin baskın soyu olarak tanımlanmıştır ve CTX-M-15'in yayılması kısmen bu başarılı klonun yayılmasıyla sağlanmıştır. Bu soy ve filogenetik grup B2'ye ait izolatlar, yayılmasına katkıda bulunan ve ciddi enfeksiyonlara neden olabilen çeşitli virülans belirteçlerine sahiptir. C sınıfı ST131'in küresel yayılımı, dünya çapında florokinolon dirençli ve CTX-M tipi - laktamaz üreten *E. coli*'nin artmasına yol açmıştır. Prevalans çalışmaları ST131'in bağırsak dışı *E. coli* klinik izolatlarının tüm klinik izolatlarının %30'unu ve ESBL üreten izolatların %40 ila %80'ini oluşturduğunu göstermiştir (Banerjee ve Johnson, 2014).

Klinik olarak ilgili ortamlarda bulunan, TEM, SHV ve CTX-M dışındaki ek, daha az yaygın ESBL'ler arasında GES, PER, VEB, BES, BEL, SFO ve TLA  $\beta$ -laktamazlar yer alır. Bir zamanlar hastane ortamıyla sınırlı olan ESBL üreten izolatlar, hızla bakım evlerine ve toplumsal ortamlara da yayıldı. ESBL'lere sahip olan Enterobacteriaceae'nin etkisi, ampirik antimikrobiyal tedavinin seçimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmuş, birçok kurumda karbapenemlerin kullanımına yol açmış ve karbapenemlere karşı direncin artmasına neden olmuştur (Perez ve ark., 2007).

Fermentatif olmayan bakteriler için, OXA tipi geniş spektrumlu laktamazlar başlangıçta Enterobacteriaceae'den ziyade *P. aeruginosa* izolatları arasında daha yaygın olarak bulundu. Bunların çoğu OXA-2 veya OXA-10'dan türetilmiştir. Tahran'daki hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* ile ilgili yakın zamanda yapılan bir çalışmada, suşların %27,5'inin plazmid aracılı ESBL'ye sahip olduğu ve izolatların

blaOXA-4, blaGES-1 ve blaVEB-1 genlerini içerdiği bulunmuştur. VEB, GES ve OXA tipi enzimler de Polonya'da yaygın olarak bulunmaktadır. Suudi Arabistan'da VEB-1 ve OXA-10'un *P. aeruginosa*'da en yaygın plazmid aracılı  $\beta$ -laktamazlar olduğu bulunmuştur (Tawfik ve ark., 2012).

GSBL'ler *Aeromonas* spp.'nin hem çevresel hem de klinik izolatları arasında tanımlanmıştır. blaTEM-24 ve *A. caviae*'yi blaCTX-M-3 veya blaPER-3 ile taşıyan *A. hydrophila*'nın neden olduğu enfeksiyonlara ilişkin vaka raporları mevcuttur. Son zamanlarda, ampute bir parmağa kan akışını yeniden sağlamak için sülük tedavisini takiben bir hastanın ameliyat bölgesindeki yarasından CTX-M-3 üreten *A. salmonicida* izole edildi (Ruppé ve ark., 2018). *Aeromonas* spp.'de ESBL'lerin varlığı muhtemeldir. eksik rapor edilmiştir, çünkü fenotipik test bu türdeki intrinsik AmpC ve metallo- $\beta$ -laktamazların varlığı nedeniyle maskelenecektir.

Türe özgü serin karbapenemazlar. SME karbapenemazları. SME serin karbapenemazları yalnızca nispeten nadir blaSME geninin kromozomda yer aldığı *Serratia marcescens* izolatlarında rapor edilmiştir (Bush ve ark., 2013). SME'yi ifade eden izolatların belirleyici bir özelliği, karbapenemlere dirençli olmaları ancak seftazidim gibi geniş spektrumlu sefalosporinlere duyarlı olmalarıdır. Bugüne kadar orijinal SME-1 enziminin dört varyantı rapor edilmiştir. KOBİ üreten ilk iki izolat İngiltere'den bildirildi ancak Avrupa'nın geri kalanına yayılmadığı görüldü. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu enzimlerle ilgili sporadik raporlar 2004'ten bu yana ortaya çıkmıştır; 1994'ten 1999'a kadar Boston'da 19 SME-2 üreten *S. marcescens* izolatının nispeten büyük bir salgını ortaya çıkmıştır. KOBİ enzimlerinin rapor edilen vakalarının çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde olmasına rağmen, bu karbapenemazlar Arjantin, Avustralya, Brezilya, Kanada ve İsviçre'de de rapor edilmiştir. SME enzimlerinin başka birçok yerde

mevcut olması muhtemeldir ancak birçok laboratuvar karbapenemazlara yönelik rutin tanısal testlerinde blaSME genini test etmediği için tespit edilememiştir (Hopkins ve ark., 2017).

Son zamanlarda Amerika ve Birleşik Krallık'tan artan sayıda SME enzimi rapor edilmiştir. Birleşik Krallık'ta, uzun yıllar SME enzimi bildirilmemesinin ardından 2015 ile 2016 yılları arasında karbapenemaz üreten yedi *S. marcescens* izolatı tanımlandı. Bu izolatların daha da büyük sayıları Kanada'dan rapor edilmiştir; Ulusal Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen karbapenem dirençli *S. marcescens* izolatlarının sayısı 2010'da 13 izolattan 2012 ve 2013'te sırasıyla 33 ve 29'a çıkmıştır. Bu 75 Kanada izolatının 30'u (%40) SME-1 (n=24) veya SME-2 (n=6) enzimlerini kodlayan bir blaSME geni taşıyordu. Üç yerli Kanada izolatının, Birleşik Krallık izolatlarının ve antibiyotik tedavisi sırasında seçilen bir Amerika Birleşik Devletleri izolatının genomik analizleri, blaSME geninin, SmarGII-1 (*S. marcescens* genomik adası 1-1) adlı şifreli bir profaj genomik adasında bulunduğunu ortaya çıkardı. ABD izolatında hem SME hem de AmpC enzimleri ilk izolatlarda indüklenebilirdi ve etkilenen hastada birkaç ay süren antibiyotik tedavisinden sonra kısmen ampD'deki hatalı ve anlamsız mutasyonlara bağlı olarak aşırı üretildi (Hemarajata ve ark., 2018).

IMI/NMC karbapenemazları, diğer kromozomal serin karbapenemazlar, bugüne kadar yalnızca organizmaların *E. cloacae* kompleksinin izolatlarında tanımlanan IMI ve NMC ailelerindeki içerir. 1984 yılında Kaliforniya'daki iki hastadan alınan imipenem dirençli *E. cloacae* izolatları, kromozomal IMI-1 enziminin orijinal kaynaklarıydı. SME gibi, IMI  $\beta$ -laktamaz da karbapenemlere direnç kazandırır ancak genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere direnç sağlamaz (Rasmussen ve ark., 1996). Son zamanlarda Çin, Japonya ve Fransız Mayotte adasında (Hint Okyanusu) IMI tipi enzimler

tanımlanmıştır. Son iki alanda üretilen izolatlar hem karbapenem hem de kolistine dirençliydi. NMC-A serin karbapenemaz ilk olarak 1990 yılında Fransız *E. cloacae* izolatından tanımlanmış ve IMI-1 ile %97 dizi özdeşliğini paylaşmaktadır. Şu anda kabul edilen terminolojide, bu ilgili karbapenemaz grubunun yeni üyeleri için aile adı olarak IMI kullanılmaktadır. NMC-A'nın ayrıca *Enterobacter* spp. izolatlarında da zaman zaman rapor edildiği bildirilmiştir. Kanada izolatlarının son genomik analizleri, hem NMC-A hem de IMI genlerinin, çoğu kromozoma entegre olan EludIMEX-1 benzeri bütünleştirici mobil elemanlar üzerinde bulunduğunu göstermiştir. IMI-5 ve IMI-6'yı kodlayan genlerin IncFII tipi plazmitlerde bulunması, *Enterobacter*'e özgü bu enzimlerin diğer cinslere yayılma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Boyd ve ark., 2017).

### 3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, Moleküler teşhisteki ilerlemeler, klinik mikrobiyologlara klinik örneklerdeki spesifik direnç mekanizmalarını erken bir aşamada tanımlama yeteneği sağlıyor. Çoklu laktamazları tek bir testte test edebilen tanı kitleri, GSBL üreticilerinin karbapenemaz veya metalo- $\beta$ -laktamaz üreten patojenlerden örnek toplandıktan sonraki saatler içinde ayırt edilebileceği anlamına gelir. Bu, klinisyenin uygun antibiyotiği daha önce mümkün olandan çok daha kısa sürede reçete etmesine olanak tanır. Gittikçe öne çıkan bir diğer araç ise patojenik bakteriler tarafından taşınan çoklu direnç faktörleri hakkında derinlemesine bilgi sağlayan ve böylece tedavilerin erken bir aşamada nasıl yönlendirilebileceği konusunda bize daha fazla fikir veren tam genom dizilimidir. Bununla birlikte, bu yaklaşımların hiçbiri, insan konakçılarıyla yakından ilişkili kalmaya devam edecek olan, her yerde bulunan  $\beta$ -laktamaz üreten bakterileri ortadan kaldıramayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Abraham, E. P., & Chain, E. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146(3713), 837-837.
- Akpaka, P. E., Roberts, R., & Monecke, S. (2017). Molecular characterization of antimicrobial resistance genes against *Staphylococcus aureus* isolates from Trinidad and Tobago. *Journal of infection and public health*, 10(3), 316-323.
- Alvarez, M., Tran, J. H., Chow, N., & Jacoby, G. A. (2004). Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(2), 533-537.
- Banerjee, R., & Johnson, J. R. (2014). A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of *Escherichia coli* sequence type 131. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(9), 4997-5004.
- Barber, M., & Whitehead, J. E. M. (1949). Bacteriophage types in penicillin-resistant staphylococcal infection. *British medical journal*, 2(4627), 565.
- Bauernfeind, A., Stemplinger, I., Jungwirth, R., Wilhelm, R., & Chong, Y. (1996). Comparative characterization of the cephamycinase blaCMY-1 gene and its relationship with other beta-lactamase genes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 40(8), 1926-1930.
- Boyd, D. A., Mataseje, L. F., Davidson, R., Delpont, J. A., Fuller, J., Hoang, L., ... & Mulvey, M. R. (2017). *Enterobacter cloacae* complex isolates harboring bla NMC-A or bla IMI-type class A carbapenemase genes on novel chromosomal integrative elements and plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(5), 10-1128.
- Brooke, J. S. (2012). *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 25(1), 2-41.
- Bush, K., Pannell, M., Lock, J. L., Queenan, A. M., Jorgensen, J. H., Lee, R. M., ... & Jarrett, D. (2013). Detection systems for carbapenemase gene identification should include the SME serine carbapenemase. *International journal of antimicrobial agents*, 41(1), 1-4.
- Bush, K. (1989). Classification of beta-lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 33(3), 264-270.

- Castanheira, M., Farrell, S. E., Deshpande, L. M., Mendes, R. E., & Jones, R. N. (2013). Prevalence of  $\beta$ -lactamase-encoding genes among Enterobacteriaceae bacteremia isolates collected in 26 US hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(7), 3012-3020.
- Chambers, H. F. (2001). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?. *Emerging infectious diseases*, 7(2), 178.
- Chen, P. L., Ko, W. C., & Wu, C. J. (2012). Complexity of  $\beta$ -lactamases among clinical *Aeromonas* isolates and its clinical implications. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 45(6), 398-403.
- Crichlow, G. V., Kuzin, A. P., Nukaga, M., Mayama, K., Sawai, T., & Knox, J. R. (1999). Structure of the extended-spectrum class C  $\beta$ -lactamase of *Enterobacter cloacae* GC1, a natural mutant with a tandem tripeptide insertion. *Biochemistry*, 38(32), 10256-10261.
- Evans, B. A., & Amyes, S. G. (2014). OXA  $\beta$ -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 27(2), 241-263.
- Fukuta, Y., Muder, R. R., Agha, M. E., Clarke, L. G., Wagener, M. M., Hensler, A. M., & Doi, Y. (2013). Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among cancer patients. *American journal of infection control*, 41(12), 1249-1252.
- Hagstrand Aldman, M., Skovby, A., & I. Pålman, L. (2017). Penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: susceptibility testing, resistance rates and outcome of infection. *Infectious Diseases*, 49(6), 454-460.
- Hanson, N. D. (2003). AmpC  $\beta$ -lactamases: what do we need to know for the future?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(1), 2-4.
- Hemarajata, P., Amick, T., Yang, S., Gregson, A., Holzmeyer, C., Bush, K., & Humphries, R. M. (2018). Selection of hyperproduction of AmpC and SME-1 in a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolate during antibiotic therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1256-1262.
- Higgins, P. G., Poirel, L., Lehmann, M., Nordmann, P., & Seifert, H. (2009). OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(12), 5035-5038.

- Höltje, J. V., Kopp, U., Ursinus, A., & Wiedemann, B. (1994). The negative regulator of  $\beta$ -lactamase induction AmpD is a N-acetyl-anhydromuramyl-L-alanine amidase. *FEMS microbiology letters*, 122(1-2), 159-164.
- Hopkins, K. L., Findlay, J., Meunier, D., Cummins, M., Curtis, S., Kustos, I., ... & Woodford, N. (2017). *Serratia marcescens* producing SME carbapenemases: an emerging resistance problem in the UK?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(5), 1535-1537.
- Jacoby, G. (2009). AmpC B-lactamases. *clin. Microbiol Rev* Jan, 22, 161-182.
- Kirby, W. M. (1944). Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science*, 99(2579), 452-453.
- Kliebe, C., Nies, B. A., Meyer, J. F., Tolxdorff-Neutzling, R. M., & Wiedemann, B. (1985). Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 28(2), 302-307.
- Livermore, D. M. (2000). Antibiotic resistance in staphylococci. *International journal of antimicrobial agents*, 16, 3-10.
- McDanel, J., Schweizer, M., Crabb, V., Nelson, R., Samore, M., Khader, K., ... & Perencevich, E. (2017). Incidence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* infections in the United States: a systematic literature review. *infection control & hospital epidemiology*, 38(10), 1209-1215.
- Medeiros, A. A. (1997). Evolution and dissemination of  $\beta$ -lactamases accelerated by generations of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 24(Supplement\_1), S19-S45.
- Nallapareddy, S. R., Wenxiang, H., Weinstock, G. M., & Murray, B. E. (2005). Molecular characterization of a widespread, pathogenic, and antibiotic resistance-receptive *Enterococcus faecalis* lineage and dissemination of its putative pathogenicity island. *Journal of bacteriology*, 187(16), 5709-5718.
- Nicolas-Chanoine, M. H., Mayer, N., Guyot, K., Dumont, E., & Pagès, J. M. (2018). Interplay between membrane permeability and enzymatic barrier leads to antibiotic-dependent resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in microbiology*, 9, 1422.

- Papp-Wallace, K. M., Becka, S. A., Zeiser, E. T., Ohuchi, N., Mojica, M. F., Gatta, J. A., ... & Bonomo, R. A. (2017). Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS infectious diseases*, 3(7), 502-511.
- Peirano, G., & Pitout, J. D. (2019). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs*, 79, 1529-1541.
- Perez, F., Endimiani, A., Hujer, K. M., & Bonomo, R. A. (2007). The continuing challenge of ESBLs. *Current opinion in pharmacology*, 7(5), 459-469.
- Périchon, B., Goussard, S., Walewski, V., Krizova, L., Cerqueira, G., Murphy, C., ... & Courvalin, P. (2014). Identification of 50 class D  $\beta$ -lactamases and 65 *Acinetobacter*-derived cephalosporinases in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(2), 936-949.
- Petrova, A., Feodorova, Y., Miteva-Katrandzhieva, T., Petrov, M., & Murdjeva, M. (2019). First detected OXA-50 carbapenem-resistant clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* from Bulgaria and interplay between the expression of main efflux pumps, OprD and intrinsic AmpC. *Journal of medical microbiology*, 68(12), 1723-1731.
- Rammelkamp, C. H., & Maxon, T. (1942). Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 51(3), 386-389.
- Rasmussen, B. A., Bush, K., Keeney, D., Yang, Y., Hare, R., O'Gara, C., & Medeiros, A. A. (1996). Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 40(9), 2080-2086.
- Richter, S. S., Doern, G. V., Heilmann, K. P., Miner, S., Tendolkar, S., Riahi, F., & Diekema, D. J. (2016). Detection and prevalence of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the United States in 2013. *Journal of clinical microbiology*, 54(3), 812-814.
- Rodríguez-Martínez, J. M., Nordmann, P., Ronco, E., & Poirel, L. (2010). Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(8), 3484-3488.



- Rodríguez-Martínez, J. M., Poirel, L., & Nordmann, P. (2009). Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(5), 1766-1771.
- Ruppé, E., Cherkaoui, A., Wagner, N., La Scala, G. C., Beaulieu, J. Y., Girard, M., ... & Schrenzel, J. (2018). In vivo selection of a multidrug-resistant *Aeromonas salmonicida* during medicinal leech therapy. *New microbes and new infections*, 21, 23-27.
- Segatore, B., Massidda, O., Satta, G., Setacci, D., & Amicosante, G. (1993). High specificity of *cphA*-encoded metallo-beta-lactamase from *Aeromonas hydrophila* AE036 for carbapenems and its contribution to beta-lactam resistance. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 37(6), 1324-1328.
- Tawfik, A. F., Shibl, A. M., Aljohi, M. A., Altammami, M. A., & Al-Agamy, M. H. (2012). Distribution of Ambler class A, B and D  $\beta$ -lactamases among *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Burns*, 38(6), 855-860.
- Toth, M., Stewart, N. K., Smith, C., & Vakulenko, S. B. (2018). Intrinsic class D  $\beta$ -lactamases of *Clostridium difficile*. *MBio*, 9(6), 10-1128.
- Vali, L., Dashti, A. A., Mathew, F., & Udo, E. E. (2017). Characterization of heterogeneous MRSA and MSSA with reduced susceptibility to chlorhexidine in Kuwaiti hospitals. *Frontiers in microbiology*, 8, 1359.
- Walsh, T. R., MacGowan, A. P., & Bennett, P. M. (1997). Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(7), 1460-1464.
- Wang, T. H., Leu, Y. S., Wang, N. Y., Liu, C. P., & Yan, T. R. (2018). Prevalence of different carbapenemase genes among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* blood isolates in Taiwan. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7, 1-8.
- Wendel, A. F., Malecki, M., Otchwemah, R., Tellez-Castillo, C. J., Sakka, S. G., & Mattner, F. (2018). One-year molecular surveillance of carbapenem-susceptible *A. baumannii* on a German intensive care unit: diversity or clonality. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7, 1-9.
- Yang, Y., Hu, Z., Shang, W., Hu, Q., Zhu, J., Yang, J., ... & Rao, X. (2017). Molecular and phenotypic characterization revealed high prevalence of multidrug-

resistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Chongqing, Southwestern China. *Microbial Drug Resistance*, 23(2), 241-246.



## BÖLÜM 3

### PARAZİT ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Doç. Dr. Demet ERDÖNMEZ<sup>1,\*</sup>

Arş. Gör. Duygu POLAT<sup>2</sup>

Arş. Gör. Kübra KAYAN<sup>3</sup>

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN<sup>4,5</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565855>

---

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5331-2206>, demeterdonmez@duzce.edu.tr, \*Sorumlu Yazar

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-5958-8310>, duygupolat@duzce.edu.tr

<sup>3</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0009-0000-5674-3004> kubrakayan@duzce.edu.tr

<sup>4</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5216-7588>, ufukkocacaliskan@duzce.edu.tr

<sup>5</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5216-7588>, ufukkocacaliskan@duzce.edu.tr



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Parazitler

Parazitler, başka bir canlıyı (konakçı) kullanarak beslenen ve yaşamını sürdüren organizmalardır. Parazitler, konakçının iç kısmında (endoparazit) veya dış kısmında (ektoparazit) yaşayabilir. İhtiyaçlarını tamamen konakçıdan karşılayanlara "tam parazit," yalnızca bir kısmını konakçıdan temin edenlere ise "yarı parazit" denir (Méthot ve Alizon, 2014). Bu ilişki "simbiyoz" (ortak yaşam) olarak adlandırılır ve fayda sağlayan taraf parazittir. Parazitlerin çoğu konakçıda hastalıklara neden olurken, bazıları zararsızdır. Ancak, konakçı için bu ilişki her durumda zarar vericidir (Engelkirk ve ark., 2020). Parazitler, çevre aracılığıyla insanlara ve hayvanlara çeşitli yollarla bulaşabilir. Su yoluyla bulaşma, kirli su kaynakları veya yetersiz arıtma sistemlerinden kaynaklanır (Omarova ve ark., 2018). Örneğin, *Giardia* ve *Cryptosporidium* gibi parazitler bu yolla yayılabilir. Toprak yoluyla bulaşma, dışkı ile toprağa geçen parazit yumurtalarının insanlara temas veya kontamine gıdalarla tüketilmesi sonucu gerçekleşir (Nieder ve ark., 2018). Örneğin, *Ancylostoma duodenale* ve *Necator americanus* (kancalı kurtlar) yumurtaları uzun süre toprakta canlı kalabilir. Parazitlerin bulaşma yolları, altyapı eksiklikleri, kontamine gıdalar ve hijyen koşullarına bağlı olarak çeşitlenir (Alexander ve Blackburn, 2019). Bu nedenle çevresel faktörlerin kontrol edilmesi, parazit enfeksiyonlarının yayılmasını önlemek için kritik öneme sahiptir. Kişilerin birbirine bulaştırması, gıda kaynaklı bulaşmada gıdanın kontamine olması özellikle çiğ veya az pişirilmiş sebze ve meyvelerin yıkanmaması zararlı parazitlerin taşınmasında etkilidir (Smith, 1999; Krumrie ve ark., 2022). Enfekte hayvanların dışkısı, çevreye bırakıldığında parazitlerin yayılmasına yol açabilir. Özellikle çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar, çevredeki parazitlerin (*Toxoplasma gondii*, *Ascaris spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Echinococcus spp.* vb) kaynağı olabilir

(Mehlhorn, 2016). Havadan bulaşan parazitler, genellikle direkt olarak solunum yoluyla bulaşmazlar. Parazitler çoğunlukla su, yiyecek, temas veya vektörlerle (sivrisinek, kene gibi böcekler) insana geçer. Ancak bazı parazitlerin yumurtaları veya larvaları havada asılı kalabilir ve dolaylı yoldan bulaşabilir (Narayan ve ark., 2023). Örneğin; *Echinococcus granulosus* (Ekinokok), genellikle köpekler gibi hayvanların dışkıyla çevreye salınan yumurtalarıyla yayılır. Bu yumurtalar kurduğunda, tozla birlikte havaya karışabilir ve solunum yoluyla insanlara geçebilir (Keo ve ark., 2015). Bu tip bulaşma nadir de olsa mümkündür. *Ascaris lumbricoides* (Askaris) yumurtaları da dışkı yoluyla çevreye bulaşır ve kurduktan sonra havaya karışarak dolaylı yoldan solunabilir (Gallizzi, 2003; Cruz Espinoza, 2010). *Enterobius vermicularis* (Kıl kurdu) yumurtaları genellikle enfekte kişinin enfekte bölgeyi kaşınması sonucu tırnaklarına veya çevreye bulaşır. Bu yumurtalar havada kısa süreliğine asılı kalabilir ve solunum yoluyla insanlara geçebilir (Cook, 1994; AL-kafaji ve Alsaadi, 2022). Parazitler, konakçı organizmada farklı organ ve sistemlerde hasara yol açabilir. Bu hasarın türü ve şiddeti; parazitin türüne, yaşam döngüsüne, enfekte ettiği dokulara ve konakçının bağışıklık yanıtına bağlı olarak değişiklik gösterir (Sorci ve Faivre, 2009). Bazı parazitler yalnızca hafif ve geçici rahatsızlıklara neden olurken, bazıları ciddi ve kalıcı hasarlara, hatta ölüme sebep olabilir. Parazitlerin yol açtığı hasarın büyüklüğü, genellikle parazit yüküne bağlıdır. Parazit yükü arttıkça hasarın şiddeti de artar; düşük yük ise genellikle daha hafif belirtilerle kendini gösterir (Gonçalves ve ark., 2014; Alvar ve ark., 2020). Bu hasar, parazitin biyokimyasal, immünolojik veya mekanik mekanizmalarla etkide bulunması sonucunda ortaya çıkar. Çoğu zaman bu mekanizmalar bir arada çalışarak konakçının genel sağlık durumunu olumsuz etkiler (Thompson ve Kavaliers, 1994). Parazitin yaşam döngüsünün farklı aşamalarında bu mekanizmaların etkisi değişebilir ve bazı aşamalar daha belirgin zararlar oluşturabilir (Engelkirk ve ark.,

2020). Parazitler üç temel gruba ayrılır: protozoonlar, helmintler ve eklem bacaklılar. Her grup, biyolojik yapıları, enfekte etme yöntemleri ve konakçı üzerindeki etkileri bakımından farklı özelliklere sahiptir (Rizwan ve ark., 2023). Bu parazit grupları, konakçı organizmada farklı dokuları hedef alarak çeşitli hastalıklara yol açabilir ve genellikle yaşam döngüleri boyunca farklı evrelerde enfeksiyona neden olurlar (Rodriguez ve ark., 2024).

### 1.1.1. Protozoonlar

Protozoonlar (tek hücreli parazitler), zarla çevrili çekirdek ve organellere sahip tek hücreli, ökaryotik mikroorganizmalardır. Bu yapısal özellik, onları prokaryotlardan (örneğin, bakterilerden) ayırır. Hem serbest yaşayan hem de parazit olarak bulunabilen protozoonlar, genellikle nemli ortamlarda yaşar ve bazı türleri insanlarda ciddi hastalıklara neden olabilir. Çoğu protozoon 50 mikrondan daha küçük boyutlardadır (Wenyon, 1915; Zwair, 2023). Protozoonların yaşam döngüleri oldukça çeşitlidir ve farklı bulaşma yollarını içerir. Bazıları, sıtma hastalığında olduğu gibi, vektörler (örneğin, *Anopheles* sivrisinekleri) aracılığıyla konaktan konağa geçerken, bazıları doğrudan temas, su veya kontamine yiyecekler yoluyla bulaşır (Townson, 2017). Eşeyli ve eşeysiz üreme yetenekleri bulunan bu organizmaların çoğu, eşeysiz olarak bölünme yoluyla çoğalırken, bazıları eşeyli üreme yöntemlerini de kullanabilir. Protozoonlar, yaşam döngüleri boyunca çeşitli form değişiklikleri gösterir. Bu formlar, çevresel koşullara uyum sağlama, enfeksiyonu yayma ve konağın bağışıklık yanıtından kaçma gibi işlevlerde rol oynar. Protozoonların yaşam döngüsünde iki ana form öne çıkar:

Vejetatif form (trofozoit): Aktif ve beslenme evresi.

Kist formu: Çevresel zor koşullara dayanıklı evre (Eamsobhana, 2004).



Bazı protozoonlar, gelişim süreçlerinde bu iki ana formun dışında başka evreler de gösterebilir. Her form, protozoonun yaşam döngüsünü sürdürebilmesi için farklı bir biyolojik işlev üstlenir. Örnek olarak, *Plasmodium* (sıtma hastalığı etkeni) ve *Giardia lamblia* (giardiyaz hastalığı) sayılabilir (Yaeger, 2011).

### 1.1.2. Helmintler

Helmintler, omurgalılarda parazit olarak yaşayan çok hücreli organizmalardır. Barsak, karaciğer, akciğer ve dolaşım sistemlerinde enfeksiyonlara neden olup mekanik hasar, iltihaplanma ve tıkanıklık oluşturabilirler. Üç ana gruba ayrılırlar (Milgroom, 2023).

#### 1.1.2.1. Nematodlar (Yuvarlak Solucanlar):

*Ascaris lumbricoides*: İnce bağırsakta bulunur, yumurtaları ağız yoluyla bulaşır.

*Enterobius vermicularis*: Kıl kurdu, genellikle çocuklarda yaygındır.

*Ancylostoma* ve *Necator*: Kan emerek anemiye neden olur (Poinar Jr, 2001; Ghaffar, 2015; Mahmud ve ark., 2017).

#### 1.1.2.2. Trematodlar (Yassı Solucanlar):

*Schistosoma* türleri: Tropikal bölgelerde görülür, kan damarlarını enfekte eder.

*Fasciola hepatica*: Karaciğer ve safra yollarında tıkanıklık yapar, kontamine su bitkileriyle bulaşır.

*Paragonimus westermani*: Akciğer enfeksiyonu yapar, çiğ yengeç veya kerevitten bulaşır (Fried, 1997; Halton ve ark., 1997; Collins, 2017).

### 1.1.2.3. Cestodlar (Şerit Solucanlar):

*Taenia saginata* ve *Taenia solium*: Az pişmiş etle bulaşır, bağırsakta veya dokularda enfeksiyon yapar.

*Echinococcus* türleri: Organlarda kist oluşturarak ciddi komplikasyonlara neden olur.

*Hymenolepis nana*: Hijyen eksikliğiyle bulaşır, özellikle çocuklarda enfeksiyon yapar (Willms ve Sotelo, 2001; Bowman ve ark., 2006; Mahmud ve ark., 2017).

Bu parazitlerin bulaşması genellikle kontamine yiyecek, su veya ara konakçılar aracılığıyla olur ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir.

### 1.1.3. Eklem Bacaklıklar

Eklem bacaklılar (Arthropoda), omurgasız hayvanlar aleminde en büyük grubu oluşturan bir şube olup, vücutları eklemli bacaklar ve segmentli bir yapı ile karakterize edilir (Kershaw ve Kershaw, 1983). Eklem bacaklılar arasında böcekler, örümcekler ve kabuklular gibi farklı alt gruplar bulunur (Giribet ve Edgecombe, 2019). Parazitik özellikler açısından değerlendirildiğinde eklem bacaklılar:

**Böcekler (Insecta):** Bazı böcek türleri parazit olarak yaşar. Örneğin, bitler, pireler ve sivrisinekler gibi türler, diğer canlıların kanını emerek beslenir. Bu böcekler, kan yoluyla hastalık taşıyıcısı (vektör) olabilirler (Berenger ve Parola, 2016).

**Örümcekgiller (Arachnida):** Kene ve akarlar bu sınıfa giren parazitlerdendir. Keneler, birçok hastalığın taşıyıcısı olabilir (örneğin Lyme hastalığı, Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi). Bu parazitler, besin ihtiyaçlarını karşılamak için diğer canlıların üzerinde veya içinde yaşayarak zarar verirler (Shah ve Khan, 2019).

**Kabuklular (Crustacea)** sınıfı ise yengeç ve kerevit gibi türleri barındırır (VanHook ve Patel, 2008).

Eklembacaklılar, birçok parazitin insanlara ve hayvanlara bulaşmasında vektör (taşıyıcı) rolü oynar. Bu organizmalar, parazitleri doğrudan ısırıklarıyla veya konakçılar arasında taşırken bulaştırabilirler.

**Sivrisinekler (Culicidae)**, birçok parazitik hastalığın başlıca vektörlerindedir. Dişi sivrisinekler, kan emerken hastalık yapıcı parazitleri konakçıya bulaştırırlar. En çok bilineni Sıtma (Malarya) hastalığı, *Plasmodium* türü protozoa parazitleri sivrisineklerle bulaşır. Özellikle *Anopheles* türü sivrisinekler, *Plasmodium* parazitinin insana bulaşmasında rol oynar (Bandyopadhyay ve ark., 2022). Sivrisineklerin aracılık ettiği bir diğer hastalık ise Dirofilariasis'tir. Köpek kalp kurdu olarak bilinen *Dirofilaria immitis* paraziti sivrisinekler aracılığıyla köpeklere ve insanlara bulaşabilir (Geary, 2023). Fil Hastalığı olarak bilinen Lenfatik Filariasis'te *Wuchereria bancrofti* ve *Brugia* türü filarya parazitleri, sivrisinekler aracılığıyla bulaşarak lenfatik sistemi etkiler (Joshi, 2018). Dengue ve Zika Virüsü de özellikle tropik bölgelerde yaygın olan *Aedes* sivrisinekleri tarafından ve korunmasız cinsel ilişki sonrası oluşan bulaşıcı bir hastalıktır (Gao ve ark., 2016).

**Tatarcıklar (Phlebotomus ve Lutzomyia)**, kan emici küçük böceklerdir ve özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde parazit enfeksiyonlarının yayılmasında önemli rol oynarlar (Lehane ve Lehane, 1991). Kala-azar (Leishmaniasis), *Leishmania* türü protozoa parazitleri tatarcıklar tarafından bulaştırılır (Engelkirk ve ark., 2020). Deri ve iç organlara yayılabilir, özellikle ölümcül olabilir.

**Keneler (Ixodidae ve Argasidae)**, kan emici eklembacaklılardır ve birçok ciddi hastalığın vektörüdürler. Kan emme sırasında hastalığın etkenlerini konakçıya geçirirler (Nicholson ve ark., 2019). Babesiosis,

*Babesia* türü protozoa parazitleri kenelerle bulaşır ve kan hücrelerini hedef alır (Krause 2019). Lyme Hastalığı, keneler ayrıca bakteriyel enfeksiyonlara (*Borrelia burgdorferi*) da neden olabilirler, ancak bu hastalıklar da parazit enfeksiyonları gibi eklembacaklılar aracılığıyla bulaşır (Radolf ve ark., 2021). Theileriosis ise sığır ve koyunlarda, kenelerle bulaşan protozoa enfeksiyonudur (Abdela and Bekele 2016).

**Karasinekler (*Glossina spp.*)**, özellikle Afrika'da görülen tropikal hastalıkların başlıca vektörleridir. Örneğin; Uyku Hastalığı (Afrika Tripanozomiyazisi), *Trypanosoma brucei* adlı protozoa paraziti karasinek (tse tse sineği) tarafından bulaştırılır. Hastalık beyin ve sinir sistemini etkileyerek ölümcül olabilir. Chagas Hastalığı (Amerika Tripanozomiyazisi) ise *Trypanosoma cruzi* paraziti nedeniyle bu sineklerle bulaşır, kalp ve sindirim sistemini etkileyebilir. Bu parazit böceğin dışkıyla yayılır ve ciltteki yaralardan ya da mukozalardan insanlara bulaşır (Odeniran, 2020; Marchiori, 2021).

**Pireler (*Pulex irritans*)**, pireler kan emici parazitlerdir ve birçok hayvan ve insan hastalığının vektörüdür. Bazen pireler, *Hymenolepis nana* ve *Dipylidium caninum* gibi cestod parazitlerinin yumurtalarını taşır ve insanlara veya hayvanlarda Tenyazis görülmesine sebep olabilir (Linardi, 2017). Pireler bakteriyel veba (*Yersinia pestis*) hastalığını yayarlar, ancak bu hastalıklar parazit enfeksiyonları gibi eklembacaklı vektörlerle yayılır. Triatoma böcekleri, Amerika kıtasında yaygın olarak bulunan kan emici böceklerdir (Mahy, 2004).

## 2. PARAZİTAL ENFEKSİYONLAR VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

### 2.1. Türkiye’de ve Dünya’da Sık Rastlanan Parazital Hastalıklar

Paraziter hastalıklar, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu hastalıklar, genellikle düşük sosyoekonomik koşullara sahip bölgelerde daha yaygındır ve temiz suya erişim, hijyen koşulları ve sağlık hizmetlerinin yetersizliği gibi faktörlerle ilişkilidir (Torgerson ve Macpherson, 2011; Maurice ve ark., 2020). Coğrafi konumu ve iklim koşulları nedeniyle bu hastalıkların görüldüğü ülkeler arasında Türkiye’de yer almaktadır. Türkiye, hem Akdeniz ikliminin hem de Karadeniz bölgesinin etkisi altında kalan çeşitli coğrafi özelliklere sahiptir. Bu durum, farklı parazit türlerinin görülmesine olanak tanır. En yaygın paraziter hastalıklar arasında bağırsak parazitleri (Askaris, Giardia), kist hidatik ve uyuz yer alır. Bağırsak parazitleri olarak; Askaris (*Ascaris lumbricoides*), kirli gıda ve su ile bulaşır. Giardia (*Giardia lamblia*), temiz su kaynaklarına erişimin sınırlı olduğu bölgelerde sık görülür. Enterobiyazis (Kıl Kurdu Enfeksiyonu), özellikle çocuklarda yaygındır. Kist Hidatik (*Echinococcus granulosus*), hayvancılıkla uğraşan bölgelerde daha yaygındır. Uyuz (*Sarcoptes scabiei*) akarının neden olduğu bir deri enfeksiyonudur (Altıntaş, 2008; İnci ve ark., 2018; Yücesan, 2020). Kalabalık yaşam koşullarında bulaşma riski artar. Leishmaniasis (Şark Çıbanı), özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde görülen bir hastalıktır. Kum sinekleri ile bulaşır (Gürel ve ark., 2012). Toksoplazmoz ise *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulan bir hastalıktır, çiğ veya az pişmiş et tüketimi ve kedi dışkısı ile temas yoluyla bulaşır (Nystrand, 1987). Dünyada paraziter hastalıkların yaygınlığı, hijyen koşulları ve coğrafi faktörlere göre değişir. Dünya’da en sık görülen paraziter hastalıklar arasında

Sıtma (Malarya), Şistozomiyazis, Askaris, Amibiyaz, Leishmaniasis, Filyaryazis, Tripanosomiyazis ve Toksokariyaz sayılabilir (Nag ve Kalita, 2022). Sıtma (Malarya), *Plasmodium* türleri tarafından oluşturulan, sivrisinekler aracılığıyla bulaşan bir hastalıktır. Özellikle Sahra Altı Afrika'da yaygındır (Nevill, 1990). Şistozomiyazis, *Schistosoma* türlerinin neden olduğu, tatlı su kaynaklarında sık görülen bir hastalıktır. Afrika, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'da yaygındır (Aula ve ark., 2021). Askaris, Kancalı Kurt (Hookworm) ve *Trichuris trichiura* gibi parazitler, genellikle düşük hijyen koşullarının olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde görülür (Alexander ve Blackburn, 2019). Amibiyaz (*Entamoeba histolytica*), kirli su ve gıdalar yoluyla bulaşır. Özellikle sıcak ve nemli iklimlerde yaygındır (Mahmud ve ark., 2013). Leishmaniasis; cilt, mukozal ve viseral formlarıyla dünya genelinde tropikal ve subtropikal bölgelerde görülür (Torres-Guerrero ve ark., 2017). Filyaryazis, lenfatik sistemde sorunlara yol açan bu hastalık, enfekte sivrisineklerin ısırmasıyla bulaşır. Tropikal bölgelerde yaygındır (Chandy ve ark., 2011). Tripanosomiyazis (Uyku Hastalığı), Afrika'da Tsetse sineği ile bulaşır. Güney Amerika'da ise Chagas hastalığı olarak bilinen formu görülür (Conrad, 2021). Toksokariyaz, *Toxocara canis* veya *Toxocara cati* ile temas sonucu oluşur. Gelişmiş ülkelerde de görülebilir (Hamilton ve ark., 2014).

## 2.2. Parazitlerin Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Paraziter hastalıklar sıklıkla ateş, halsizlik, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi belirtilere neden olmaktadır. Bu genel belirtilere ek olarak, parazitlerin mental hastalıklar, iskelet-kas sistemi hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda, toksoplazmoz etkeni olan *Toxoplasma gondii* antikörlerinin majör mental hastalıklara sahip bireylerde yüksek

seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir (Liu ve ark., 2022). Nörotropik paraziter hastalıklar arasında sıtma, sistiserkoz, toksoplazmoz, insan Afrika tripanozomiyazisi (HAT), Chagas hastalığı ve insan toksokaryazisi yer almaktadır (Elshafey ve ark., 2023). Bu hastalıklar, merkezi sinir sistemini istila etme eğilimindedir ve nörolojik bozukluklara yol açabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, şizofreni veya bipolar bozukluk gibi mental hastalıklara sahip bireylerde *T. gondii* antikorlarının tespit edilmesi, parazitin bu bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Chagas hastalığı ve nörosistiserkoz gibi paraziter enfeksiyonlara sahip bireylerde anksiyete ve depresyon görülme oranı %44,9 olarak tespit edilmiştir (Daré ve ark., 2019). 110 Chagas hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastaların 45'inde anksiyete ve depresyon belirtileri gözlemlenmiştir (Ozaki ve ark., 2011). Başka bir araştırmada ise nörosistiserkoz bulunan 38 hastadan 20'sinde depresyon görüldüğü kaydedilmiştir (Forlenza ve ark., 1997). Doğrudan merkezi sinir sistemini etkilemeyen, ancak fiziksel deformitelere yol açan bazı parazitlerin de depresyonu tetikleyebileceği belirtilmiştir. Örneğin, Afrika göz solucanının neden olduğu filariasis, genellikle sosyal damgalama ve ruh sağlığında olumsuz değişikliklere (depresyon) yol açmaktadır. Bu durum, sosyal izolasyon ve yoksullukla bağlantılı olarak bireylerin düzenli iş bulmasını veya çalışmasını zorlaştırırken, ülke sağlık sistemi üzerinde de ciddi bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır (Mackenzie, 2022). Parazitlerin mental hastalıklara benzer şekilde iskelet-kas sistemi hastalıklarıyla da bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. 1922 yılında yapılan bir çalışmada, diş enfeksiyonlarına neden olan amiplerin kemik dokusuna yayılmasının osteoartrite neden olabileceği öne sürülmüş ve bu durum, parazit enfeksiyonları ile eklem tutulumları arasındaki ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır (Ely, 1923). Protozoonlar (*Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium spp.*, *Giardia intestinalis*, *Plasmodium spp.*, *Toxoplasma spp.*, *Trypanosoma spp.*) ve helmintler

(*Schistosoma spp.*, *Echinococcus granulosus*, *Taenia spp.*, *Strongyloides spp.*, *Dracunculus spp.* ve filaryal solucanlar), iskelet-kas sistemi üzerinde etkili olabilmektedir. *Entamoeba histolytica*, TNF (tümör nekroz faktörü) inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak ölümcül bağırsak perforasyonu, karaciğer apsesi ve enterit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Mortimer ve Chadee, 2010). 2017 yılında ABD’de yapılan bir çalışmada, giardiyazis hastalarında eklem ağrısı veya artrit belirtilerinin, hastalığı olmayanlara kıyasla %51 daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu bulgu, giardiyazis ile artrit arasındaki ilişkiye epidemiyolojik destek sağlamaktadır (Painter ve ark., 2017). Şistozomiyazisin yaygın olduğu Madagaskar’da, toplumun %31’inde, bazı bölgelerde ise %70’e varan oranlarda oligoartrit bildirilmiştir. *Schistosoma mansoni* ve *S. haematobium*, özellikle alt ekstremitelerde tekrarlayan mono veya oligoartritlere neden olabilir (Rakotomalala ve ark., 2017). Parazitik enfeksiyonların otoimmün hastalıkların yanı sıra kanserle de ilişkili olduğu düşünülmektedir (Dheilly ve ark., 2019). Ürogenital şistozomiyazise neden olan *S. haematobium*, mesane kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Tanzanya’da skuamöz hücreli karsinom hastalarının %46’sında tümör dokularında *S. haematobium* yumurtaları bulunmuştur. Bu ilişki, kronik inflamasyon, epitel doku hasarı ve oksidatif stres mekanizmalarıyla açıklanmaktadır (Kitinyan ve ark., 1986).

### 2.3. Parazitlerin Bazı Hastalıkların Tedavisinde Kullanımı

Bazı parazitler ya da parazitik özellikler taşıyan organizmalar, belirli hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir. Bu ilginç yaklaşım, özellikle bağışıklık sistemiyle ilgili hastalıklar ve belirli otoimmün bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu durum, parazitlerin bağışıklık sistemini modüle etme yeteneklerinden kaynaklanır. Helmintoterapi (Parazitik Solucan Tedavisi), deneysel bir immünoterapi türü olup, bir helmint veya bir helmint yumurtası ile



otoimmün hastalıkların ve bağışıklık bozukluklarının tedavisini gerçekleştirmek için uygulanan yöntemdir (Smallwood ve ark., 2017). Tedavi için kullanılan parazitlere; *Trichuris suis* (domuz kamçılı solucanı) ve *Necator americanus* (kanca kurdu) örnek olarak verilebilir (Correale, 2014). Bu parazitler aracılığı ile tedavi edilmeye çalışılan hastalıklar ise Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Çölyak hastalığı ve Multiple skleroz (MS) gibi ciddi sağlık problemleridir (Maruszewska-Cheruiyot ve ark., 2018; Elliott ve ark., 2000). Parazitik solucanların tedavi etmeye yardımcı olmasını sağlayan mekanizma ise, bağışıklık sistemini baskılayarak iltihaplanmayı azaltmasıyla sağlamaktadır. Bu durum bize bağışıklık sistemini sürekli tetikleyerek eğittiğini ve otoimmün yanıtları düzenlenmeye yardımcı olduğunu göstermektedir. Parazitlerin salgıladığı bazı moleküller, bağışıklık sisteminin tepkisini kontrol altına alabilir. Bu özellik, otoimmün hastalıkların tedavisinde araştırılmaktadır. Parazitlerden türetilen proteinler, Tip 1 diyabet ve romatoid artrit gibi hastalıklarda umut verici sonuçlar göstermiştir (Apaer ve ark., 2016). Bazı parazitler, kanser hücrelerine karşı bağışıklık sisteminin tepkisini artırabilir. Örneğin *Toxoplasma gondii* gibi parazitler, belirli tümör türlerine karşı bağışıklık yanıtını tetikleyebilir (Caner, 2021). Parazitlerin bağışıklık yanıtını değiştirme özellikleri, astım ve diğer alerjik durumların tedavisinde de araştırılmaktadır. Parazit enfeksiyonları, alerjik tepkileri azaltan T-hücre düzenleyici bir bağışıklık yanıtı oluşturabilir. Tedavi amaçlı kullanılan parazitlerin, kontrolsüz bir şekilde çoğalması veya komplikasyonlara yol açması riski vardır. Uygun doz ayarlamasının yapılamaması tedavinin güvenilirliğinin düşük olmasına sebep olmaktadır. Dolayısıyla insanlarda bilerek parazit enfeksiyonu yaratmak etik olarak tartışmalıdır. Yapılan güncel araştırmalar; parazitlerin salgıladığı bağışıklık düzenleyici molekülleri izole ederek, doğrudan paraziti kullanmak yerine bu molekülleri tedavi olarak geliştirmeyi hedeflemektedir. Bu tedavi şekliyle ilgili klinik denemeler

devam etmektedir ve gelecekte bu yaklaşımın daha güvenli ve etkili hale gelmesi beklenmektedir.

#### 2.4. Parazitlerin Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler

Tıbbi bitkilerin parazitler üzerindeki kullanımı, geleneksel ve modern tıpta önemli bir araştırma alanıdır. Doğal bileşikler içeren bazı bitkiler, parazitlerin büyümesini engelleyebilir veya tamamen öldürebilir. Bu bitkiler, özellikle bağırsak parazitleri, sıtma gibi protozoon enfeksiyonlarına ve ektoparazitlere karşı etkili olabilir. Paraziter hastalıkların tedavisinde kullanılan *Artemisia annua*, Artemisinin içeriği sayesinde sıtma (*Plasmodium* türleri) gibi protozoon enfeksiyonlara karşı kullanılır (Septembre-Malaterre ve ark., 2020). *Allium sativum* (Sarımsak), Allisin adlı aktif bileşiği, bağırsak parazitleri (ör. *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*) üzerinde etkilidir (Băieş ve ark., 2024). *Artemisia absinthium*, bağırsak kurtları ve parazit yumurtalarını etkisiz hale getirebilir (Beshay, 2018). *Azadirachta indica*, özellikle ektoparazitler (ör. bitler, pireler) üzerinde etkilidir. Antiseptik ve antiparazitik özellikleri vardır (Nicoletti, 2020). *Thymus vulgaris* (Kekik), Timol ve karvakrol bileşikleri bağırsak parazitlerini öldürmeye yardımcı olabilir (Hikal ve ark., 2021). *Cydonia oblonga* (Ayva Tohumu), bağırsak enfeksiyonlarında kullanılır ve hafif antiparazitik etkiler gösterebilir (Ansari ve ark., 2020). Bitkilerde bulunan antiparazitik etkisi olan bazı fitokimyasal bileşenler arasında saponinler, benzil izotiosiyanatlar, sistein proteinazlar, izoflavonlar, artemisinin, fenolik bileşenler, tanenler ve alkaloidler bulunmaktadır (Bauri ve ark., 2015; Maqbool ve ark., 2023). Bu bileşenlerin antiparazitik etki mekanizmaları Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1:** Parazitlerin Geleneksel Tedavisinde Kullanılan Fitokimyasal Bileşenler

Fitokimyasal Bileşen	Antiparazitik Etki Mekanizması
Saponinler	Parazitlerin hücre membran geçirgenliğini etkileyerek hücre ölümüne sebep olur (Santos ve ark., 2018)
Benzil izotiosiyanat	Enerji metabolizmasını inhibe ederek parazitlerin motor aktivitelerini etkiler (Mali ve Mehta, 2008).
Sistein proteinazlar	Bitki sistein proteinazlarında olan papain ve kimopapain parazitlerin enerji metabolizmasını bozar ve nematodların kütikullarını parçalayacak yüksek proteolitik aktiviteye sahiptir (Njom ve ark., 2021).
İzoflavonlar	Glikolizis ve glikogenolizis enzimlerini inhibe ederek $Ca^{+2}$ dengesini bozar ve parazitte NO aktivitesine neden olur (Maqbool ve ark., 2023).
Artemisinin	Artemisin ve türevleri vücut içerisinde seskiterpen lakton endoperoksit türevi olan dihidroartemisinin'e dönüşür. Dihidroartemisinin yapısı hemoglobin ile etkileşime girdiğinde, "hem" kısmında bulunan demir endoperoksit köprüsünü yıkar. Yıkım sonucu açığa çeşitli serbest radikaller (yüksek değerlikli demir-okso türleri, epoksitler, aldehitler ve dikarbonil bileşikleri) çıkar. Bu serbest radikaller non-selektif olarak eritrosit içindeki parazit formlarının makromoleküllerine (özellikle proteinler) hasar vererek apoptozise neden olur (Yılmaz ve Uzcan, 2020).
Fenolik bileşenler	Parazitlerin hücre yüzeyinde bulunan glikoproteinler etkileşime geçerek hücre ölümüne neden olur. Enerji üretim mekanizmasını bozar (Mukherjee ve ark., 2016).
Tanenler	Enerji üretim mekanizmasını bozar. Konak hücrede bulunan GİS proteinlerine bağlanarak veya helmintlerin kütiküldeki glikoproteinlere bağlanarak hücre ölümüne neden olur (Kumar ve ark., 2009).
Alkaloidler	Nitrat üretimini azaltabilmesi sayesinde helmintlerin gelişimini engeller (Jamtsho ve ark., 2024).

### 3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Paraziter hastalıklar hem Türkiye'de hem de dünya genelinde önemli sağlık sorunları arasında yer alır. Bu hastalıkların kontrol altına alınabilmesi için toplumsal farkındalık, etkili sağlık politikaları ve uluslararası iş birliği büyük önem taşımaktadır. Özellikle hijyen ve sanitasyon konularında yapılan yatırımlar, bu hastalıkların yayılımını büyük ölçüde azaltabilir. Paraziter hastalıklarla mücadelede toplumun her kesimine görev düşmektedir. Paraziter hastalıkların tedavisi, enfeksiyona neden olan parazitin türüne, enfeksiyonun yaygınlığına ve

hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Günümüzde, parazitlerin kontrol altına alınması için ilaç tedavilerinin yanı sıra, önleyici ve destekleyici yöntemler de önemli bir rol oynamaktadır. Paraziter hastalıkların tedavisine yönelik güncel yaklaşımlar arasında ilk sırayı ilaç tedavileri almaktadır. Parazit türüne göre farklı antiparaziter ilaçlar kullanılır. Protozoon enfeksiyonları için; Metronidazol, Tinidazol, Nitazoxanid, Atovakuon ve Artemisinin türevleri kullanılırken helmint enfeksiyonları için; Albendazol, Mebendazol, Praziquantel, Ivermektin ve Diethylcarbazine gibi ilaçlar kullanılır (Lemke, 2008; Shanthi Kappagoda ve ark., 2011). Bazende kombine tedaviler uygulanabilmektedir. Özellikle sıtma gibi dirençli parazit enfeksiyonlarında, artemisinin bazlı kombinasyon tedavileri (ACT) etkili bulunmuştur (Mutabingwa, 2005). Parazitlerde ilaç direnci giderek yaygınlaşmaktadır. Bu sorunu aşmak için yeni ilaç molekülleri geliştirilmekte ve mevcut ilaçların kombinasyonları yeniden değerlendirilmektedir. Paraziter hastalıklara karşı aşı uygulamaları da yapılmaktadır. Örneğin; RTS,S/AS01 sıtma aşısı, *Plasmodium falciparum* enfeksiyonlarına karşı onaylanmıştır (Nadeem ve ark., 2022). *Echinococcus granulosus* ve *Schistosoma mansoni* enfeksiyonlarına karşı ise aşı çalışmaları devam etmektedir (Purseif ve ark., 2018; Molehin, 2020). Bağışıklık sistemini güçlendiren terapiler, özellikle dirençli enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Beslenme ve bağışıklık sistemi destekleyicilerin kullanımı da tedavi başarısını arttırmaktadır, çünkü parazitler hastalıklar sıklıkla malnütrisyon ve bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla ilişkilidir. Ayrıca tedaviyi desteklemek adına ek olarak enfeksiyona bağlı komplikasyonları yönetmek için ağrı kesiciler, anti-enflamatuar ilaçlar ve rehidrasyon terapileri uygulanmaktadır. Kişide rahatsızlığa sebep olan parazit türünün hızlı bir şekilde belirleyen moleküler tanı yöntemleri, tedavinin hassasiyetini artırmaktadır. Günümüzde nanopartikül temelli ilaç taşıyıcı sistemlerde, yine antiparaziter ilaçların etkinliğini artırmak ve

yan etkilerini azaltmak için geliştirilmektedir. Özellikle sıtma ve leishmaniasis gibi hastalıklarda vektör kontrolü (sivrisinek ağları, insektisitler) de temel bir önleme yöntemidir. Sonuç olarak paraziter hastalıkların tedavisinde, etkili ilaçlar ve yenilikçi yöntemlerle birlikte, önleyici yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır. Araştırmalar, parazitlere karşı daha dirençli tedavi yöntemleri ve aşılarda geliştirilmesine yönelik umut vaat etmektedir. Aynı zamanda, hijyen koşullarının iyileştirilmesi ve halk sağlığı politikalarının güçlendirilmesi, bu hastalıklarla mücadelede vazgeçilmezdir.

## KAYNAKÇA

- Abdela, N. and T. Bekele (2016). "Bovine theileriosis and its control: a review." *Advances in Biological Research* 10(4): 200-212.
- AL-kafaji, M. S. A. and Z. H. Alsaadi (2022). "Pinworms Infection." *Jour Med Resh and Health Sci* 5(8): 2182-2189.
- Alexander, T. Y. and B. G. Blackburn (2019). "Soil-transmitted helminths: ascaris, trichuris, and hookworm infections." *Water and Sanitation-Related Diseases and the Environment: In the Age of Climate Change*: 95.
- Altintas, N. (2008). "Parasitic zoonotic diseases in Turkey." *Veterinaria italiana* 44(4): 633-646.
- Alvar, J., F. Alves, B. Bucheton, L. Burrows, P. Büscher, E. Carrillo, I. Felger, M. P. Hübner, J. Moreno and M.-J. Pinazo (2020). Implications of asymptomatic infection for the natural history of selected parasitic tropical diseases. *Seminars in immunopathology*, Springer.
- Ansari, A. P., N. Z. Ahmed, K. K. Ahmed and A. A. Khan (2020). "An Insight on Wabāi Amrād (Epidemic Diseases) and COVID-19 like Conditions—Unani Perspective." *Int J Cur Res Rev| Vol* 12(17): 109-119.
- Apaer, S., T. Tuxun, H.-Z. Ma, H. Zhang, A. Aierken, A. Aini, Y.-P. Li, R.-Y. Lin and H. Wen (2016). "Parasitic infection as a potential therapeutic tool against rheumatoid arthritis." *Experimental and therapeutic medicine* 12(4): 2359-2366.
- Aula, O. P., D. P. McManus, M. K. Jones and C. A. Gordon (2021). "Schistosomiasis with a focus on Africa." *Tropical Medicine and Infectious Disease* 6(3): 109.
- Băieş, M.-H., V.-D. Cotuțiu, M. Spînu, A. Mathe, A. Cozma-Petruț, S. D. Bolboacă, R. M. Engberg, A. Collin and V. Cozma (2024). "In vivo assessment of the antiparasitic effects of *Allium sativum* L. and *Artemisia absinthium* L. against gastrointestinal parasites in swine from low-input farms." *BMC Veterinary Research* 20(1): 126.
- Bandyopadhyay, P., N. Das and A. Chattopadhyay (2022). *Organisms those carry disease causing organisms (vector). Biochemical, Immunological and Epidemiological Analysis of Parasitic Diseases*, Springer: 189-228.

- Bauri, R., M. N. Tigga and S. S. Kullu (2015). "A review on use of medicinal plants to control parasites." *Indian Journal of Natural Products and Resources (IJNPR)*[Formerly *Natural Product Radiance (NPR)*] 6(4): 268-277.
- Berenger, J.-M. and P. Parola (2016). "Arthropod vectors of medical importance." *Infect Dis (Auckl)*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier: 104-112.
- Beshay, E. (2018). "Therapeutic efficacy of *Artemisia absinthium* against *Hymenolepis nana*: in vitro and in vivo studies in comparison with the anthelmintic praziquantel." *Journal of helminthology* 92(3): 298-308.
- Bowman, N., J. Donroe and R. Gilman (2006). *Cestodes. Foodborne Parasites*, Springer: 197-229.
- Caner, A. (2021). "Toxoplasma gondii could have a possible role in the cancer mechanism by modulating the host's cell response." *Acta Tropica* 220: 105966.
- Chandy, A., A. S. Thakur, M. P. Singh and A. Manigauha (2011). "A review of neglected tropical diseases: filariasis." *Asian Pacific journal of tropical medicine* 4(7): 581-586.
- Collins, J. J. (2017). "Platyhelminthes." *Current Biology* 27(7): R252-R256.
- Conrad, J. (2021). "The Kinetoplastid Infections: Human African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness), American Trypanosomiasis (Chagas Disease), and the Leishmaniases." *Forgotten People, Forgotten Diseases: The Neglected Tropical Diseases and Their Impact on Global Health and Development*: 111.
- Cook, G. (1994). "Enterobius vermicularis infection." *Gut* 35(9): 1159.
- Correale, J. (2014). "Helminth/parasite treatment of multiple sclerosis." *Current treatment options in neurology* 16: 1-12.
- Cruz Espinoza, L. M. (2010). "Inactivation of *Ascaris suum* by Ammonia in Feces Simulating the Physical-Chemical Parameters of the Solar Toilet Under Laboratory Conditions."
- Daré, L. O., P.-E. Bruand, D. Gérard, B. Marin, V. Lameyre, F. Boumédiène and P.-M. Preux (2019). "Associations of mental disorders and neurotropic parasitic diseases: a meta-analysis in developing and emerging countries." *BMC Public Health* 19: 1-12.

- Dheilly, N. M., P. W. Ewald, P. J. Brindley, R. N. Fichorova and F. Thomas (2019). "Parasite-microbe-host interactions and cancer risk." *PLoS Pathogens* 15(8): e1007912.
- Eamsobhana, P. (2004). "Aquatic stages of parasitic protozoa." *Freshwater invertebrates of the Malaysian region*.
- Elliott, D. E., J. F. Urban Jr, C. K. Argo and J. V. Weinstock (2000). "Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease?" *The FASEB Journal* 14(12): 1848-1855.
- Elshafey, M. E., M. E. Elshafey, S. A. Elbaitar, M. S. Zayed, A. A. Othman and H. E. Abdel Aaty (2023). "Neurotropic Parasitic Infections Associated with Psychiatric Disorders: A Review Article." *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 53(1): 185-197.
- Ely, L. W. (1923). "The Second Great Type of Chronic Arthritis: Fourth Study." *Journal of the American Medical Association* 81(21): 1762-1765.
- Engelkirk, P. G., J. Duben-Engelkirk and R. C. Fader (2020). *Burton's microbiology for the health sciences*, Jones & Bartlett Learning.
- Forlenza, O. V., J. Nobrega, L. dos Ramos Machado, N. De Barros, C. De Camargo and M. Da Silva (1997). "Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 62(6): 612-616.
- Fried, B. (1997). "An overview of the biology of trematodes." *Advances in trematode biology*: 1-10.
- Gallizzi, K. (2003). "Co-composting reduces helminth eggs in fecal sludge." A field study in Kumasi, Ghana.
- Gao, D., Y. Lou, D. He, T. C. Porco, Y. Kuang, G. Chowell and S. Ruan (2016). "Prevention and control of Zika as a mosquito-borne and sexually transmitted disease: a mathematical modeling analysis." *Scientific reports* 6(1): 28070.
- Geary, T. G. (2023). "New paradigms in research on *Dirofilaria immitis*." *Parasites & Vectors* 16(1): 247.



- Ghaffar, A. (2015). "Parasitology-Chapter Four: Nematodes (Round Worms)." Microbiology and Immunology On-Line. University of South Carolina, School of Medicine.
- Giribet, G. and G. D. Edgecombe (2019). "The phylogeny and evolutionary history of arthropods." *Current Biology* 29(12): R592-R602.
- Gonçalves, B. P., C.-Y. Huang, R. Morrison, S. Holte, E. Kabyemela, D. R. Prevots, M. Fried and P. E. Duffy (2014). "Parasite burden and severity of malaria in Tanzanian children." *New England Journal of Medicine* 370(19): 1799-1808.
- Gürel, M. S., Y. Yeşilova, M. K. Ölgen and Y. Özbel (2012). "Türkiye’de kutanöz leishmaniasisin durumu." *Türkiye Parazitoloj Derg* 36(2): 121-129.
- Halton, D. W., A. G. Maule and C. Shaw (1997). "Trematode neurobiology." *Advances in trematode biology*: 345-382.
- Hamilton, C. M., A. Yoshida, E. Pinelli and C. V. Holland (2014). "Toxocariasis." *Helminth infections and their impact on global public health*: 425-460.
- Hikal, W. M., K. G. Tkachenko, H. A. Said-Al Ahl, H. Sany, A. S. Sabra, R. S. Baeshen and A. Bratovic (2021). "Chemical composition and biological significance of thymol as antiparasitic." *Open Journal of Ecology* 11(3): 240-266.
- İnci, A., M. Doğanay, A. Özdamar, Ö. Düzlü and A. Yıldırım (2018). "Overview of zoonotic diseases in Turkey: The one health concept and future threats." *Türkiye Parazitolojii Dergisi* 42(1): 39.
- Jamtsho, T., A. Loukas and P. Wangchuk (2024). "Pharmaceutical Potential of Remedial Plants and Helminths for Treating Inflammatory Bowel Disease." *Pharmaceuticals* 17(7): 819.
- Joshi, P. (2018). "Epidemiology of lymphatic filariasis." *Lymphatic filariasis: epidemiology, treatment and prevention-the Indian perspective*: 1-14.
- Keo, T., J. Leung and J. V. Weinstock (2015). "Parasitic diseases: helminths." *Yamada's Textbook of Gastroenterology*: 2337-2377.
- Kershaw, D. R. and D. R. Kershaw (1983). "Phylum Arthropoda." *Animal Diversity*: 121-168.

- Kitinya, J. N., P. A. Laurèn, L. J. Eshleman, L. Paljärvi and K. Tanaka (1986). "The incidence of squamous and transitional cell carcinomas of the urinary bladder in northern Tanzania in areas of high and low levels of endemic *Schistosoma haematobium* infection." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 80(6): 935-939.
- Krause, P. J. (2019). "Human babesiosis." *International journal for parasitology* 49(2): 165-174.
- Krumrie, S., P. Capewell, A. Smith-Palmer, D. Mellor, W. Weir and C. L. Alexander (2022). "A scoping review of risk factors and transmission routes associated with human giardiasis outbreaks in high-income settings." *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases* 2: 100084.
- Kumar, S. P., T. P. Kekuda, K. Vinayaka and S. Sudharshan (2009). "Anthelmintic and antioxidant efficacy of two macrolichens of Ramalinaceae." *Pharmacognosy Journal* 1(4): 238-242.
- Lehane, M. and M. Lehane (1991). "The blood-sucking insect groups." *Biology of Blood-Sucking Insects*: 193-247.
- Lemke, T. L. (2008). "Antiparasitic agents." *Foye's Principles of medicinal Chemistry*. 6th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 1028-1082.
- Linardi, P. M. (2017). "Fleas and diseases." *Arthropod Borne Diseases*: 517-536.
- Liu, T., P. Gao, D. Bu and D. Liu (2022). "Association between *Toxoplasma gondii* infection and psychiatric disorders: a cross-sectional study in China." *Scientific Reports* 12(1): 15092.
- Mackenzie, C. D. (2022). "Human filarial Infections: reflections on the current understanding of their importance, pathobiology, and management." *Human and Animal Filariases: Landscape, Challenges, and Control*: 33-73.
- Mahmud, R., J. Ibrahim, N. Moktar and T.-S. Anuar (2013). "*Entamoeba histolytica* in Southeast Asia." *Parasites and their vectors: A special focus on Southeast Asia*: 103-129.
- Mahmud, R., Y. A. L. Lim, A. Amir, R. Mahmud, Y. A. L. Lim and A. Amir (2017). "Cestodes: Tapeworms." *Medical Parasitology: A Textbook*: 117-134.

- Mahmud, R., Y. A. L. Lim, A. Amir, R. Mahmud, Y. A. L. Lim and A. Amir (2017). "Nematodes: Roundworms." *Medical Parasitology: A Textbook*: 79-116.
- Mahy, B. W. (2004). *Vector-borne diseases. Symposia-Society for General Microbiology, Cambridge; Cambridge University Press; 1999.*
- Mali, R. G. and A. A. Mehta (2008). "A review on anthelmintic plants."
- Maqbool, M., S. Altaf, M. F. Qamar, M. A. Hassan and S. Younis (2023). *Parasite control strategies: phytotherapy. Parasitism and Parasitic Control in Animals: Strategies for the Developing World, CABI GB*: 151-167.
- Marchiori, C. H. (2021). "Study of the characteristics of the Glossinidae family (Muscoidea, Oestroidea)."
- Maruszevska-Cheruiyot, M., K. Donskow-Łysoniewska and M. Doligalska (2018). "Helminth therapy: advances in the use of parasitic worms against inflammatory bowel diseases and its challenges." *Helminthologia* 55(1): 1-11.
- Maurice, A. P., A. Jenkin, R. E. Norton, A. Hamilton and Y.-H. Ho (2020). "Epidemiology of parasitic diseases." *The Surgical Management of Parasitic Diseases*: 3-21.
- Mehlhorn, H. (2016). *Animal parasites: diagnosis, treatment, prevention, Springer.*
- Méthot, P.-O. and S. Alizon (2014). "What is a pathogen? Toward a process view of host-parasite interactions." *Virulence* 5(8): 775-785.
- Milgroom, M. G. (2023). *Helminths. Biology of Infectious Disease: From Molecules to Ecosystems, Springer*: 89-108.
- Molehin, A. J. (2020). "Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials." *Journal of biomedical science* 27(1): 28.
- Mortimer, L. and K. Chadee (2010). "The immunopathogenesis of *Entamoeba histolytica*." *Experimental parasitology* 126(3): 366-380.
- Mukherjee, N., S. Mukherjee, P. Saini, P. Roy and S. P Sinha Babu (2016). "Phenolics and terpenoids; the promising new search for anthelmintics: a critical review." *Mini reviews in medicinal chemistry* 16(17): 1415-1441.

- Mutabingwa, T. K. (2005). "Artemisinin-based combination therapies (ACTs): best hope for malaria treatment but inaccessible to the needy!" *Acta tropica* 95(3): 305-315.
- Nadeem, A. Y., A. Shehzad, S. U. Islam, E. A. Al-Suhaimi and Y. S. Lee (2022). "Mosquirix™ RTS, S/AS01 vaccine development, immunogenicity, and efficacy." *Vaccines* 10(5): 713.
- Nag, V. L. and J. M. Kalita (2022). *Epidemiology of Parasitic Infections. Textbook of Parasitic Zoonoses*, Springer: 51-58.
- Narayan, K. G., D. K. Sinha and D. K. Singh (2023). *Disease Transmission. Veterinary Public Health & Epidemiology: Veterinary Public Health-Epidemiology-Zoonosis-One Health*, Springer: 63-69.
- Nevill, C. (1990). "Malaria in sub-Saharan Africa." *Social Science & Medicine* 31(6): 667-669.
- Nicholson, W. L., D. E. Sonenshine, B. H. Noden and R. N. Brown (2019). *Ticks (ixodida). Medical and veterinary entomology*, Elsevier: 603-672.
- Nicoletti, M. (2020). "New solutions using natural products." *Insect-Borne Diseases in the 21st Century*: 263.
- Nieder, R., D. K. Benbi, F. X. Reichl, R. Nieder, D. K. Benbi and F. X. Reichl (2018). "Soil as a transmitter of human pathogens." *Soil components and human health*: 723-827.
- Njom, V. S., T. Winks, O. Diallo, A. Lowe, J. Behnke, M. J. Dickman, I. Duce, I. Johnstone and D. J. Buttle (2021). "The effects of plant cysteine proteinases on the nematode cuticle." *Parasites & Vectors* 14(1): 302.
- Nystrand, A. (1987). "Toxoplasmosis-a disease caused by *Toxoplasma gondii*."
- Odeniran, P. O. (2020). *Transmission patterns of trypanosomes in fly vector populations and bovine host in Southwestern Nigeria*.
- Omarova, A., K. Tussupova, R. Berndtsson, M. Kalishev and K. Sharapatova (2018). "Protozoan parasites in drinking water: A system approach for improved water, sanitation and hygiene in developing countries." *International journal of environmental research and public health* 15(3): 495.

- Ozaki, Y., M. E. Guariento and E. A. de Almeida (2011). "Quality of life and depressive symptoms in Chagas disease patients." *Qual Life Res* 20(1): 133-138.
- Painter, J., S. Collier and J. Gargano (2017). "Association between *Giardia* and arthritis or joint pain in a large health insurance cohort: could it be reactive arthritis?" *Epidemiology & Infection* 145(3): 471-477.
- Poinar Jr, G. (2001). "Nematoda (Roundworms)." eLS.
- Pourseif, M. M., G. Moghaddam, N. Saeedi, A. Barzegari, J. Dehghani and Y. Omid (2018). "Current status and future prospective of vaccine development against *Echinococcus granulosus*." *Biologicals* 51: 1-11.
- Radolf, J. D., K. Strle, J. E. Lemieux and F. Strle (2021). "Lyme disease in humans." *Current issues in molecular biology* 42(1): 333-384.
- Rakotomalala, H. N., M. V. Ranaivoarison, F. Andrianjafison and D. S. Ralandison (2017). "Bilharzial arthropathy: Rare cause of chronic arthritis in tropical areas." *European Journal of Rheumatology* 4(3): 229.
- Rizwan, H. M., S. Naz, M. Raza, A. Iqbal, T. Iftakhar, H. Abbas and T. Akhtar (2023). *Biology and Ecology of Parasites. Parasitism and Parasitic Control in Animals: Strategies for the Developing World*, CABI GB: 1-20.
- Rodriguez, A., X. Suo and D. Liu (2024). *Classification of medically important parasites. Molecular Medical Microbiology*, Elsevier: 2907-2919.
- Santos, A. C. V., F. O. Santos, H. G. Lima, G. D. Da Silva, R. S. Uzêda, Ê. R. Dias, A. Branco, K. V. Cardoso, J. M. David and M. B. Botura (2018). "In vitro ovicidal and larvicidal activities of some saponins and flavonoids against parasitic nematodes of goats." *Parasitology* 145(14): 1884-1889.
- Septembre-Malaterre, A., M. Lalarizo Rakoto, C. Marodon, Y. Bedoui, J. Nakab, E. Simon, L. Hoarau, S. Savriama, D. Strasberg and P. Guiraud (2020). "Artemisia annua, a traditional plant brought to light." *International journal of molecular sciences* 21(14): 4986.
- Shah, S. S. A. and A. Khan (2019). *One health and parasites. Global Applications of one health practice and care*, IGI Global: 82-112.

- Shanthi Kappagoda MD, S., U. Singh and B. G. Blackburn (2011). *Antiparasitic Therapy*. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier Limited.
- Smallwood, T. B., P. R. Giacomin, A. Loukas, J. P. Mulvenna, R. J. Clark and J. J. Miles (2017). "Helminth immunomodulation in autoimmune disease." *Frontiers in immunology* 8: 453.
- Smith, H. (1999). "Detection of parasites in the environment." *Parasitology* 117(7): 113-141.
- Sorci, G. and B. Faivre (2009). "Inflammation and oxidative stress in vertebrate host-parasite systems." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364(1513): 71-83.
- Thompson, S. and M. Kavaliers (1994). "Physiological bases for parasite-induced alterations of host behaviour." *Parasitology* 109(S1): S119-S138.
- Torgerson, P. R. and C. N. Macpherson (2011). "The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: global trends." *Veterinary parasitology* 182(1): 79-95.
- Torres-Guerrero, E., M. R. Quintanilla-Cedillo, J. Ruiz-Esmenjaud and R. Arenas (2017). "Leishmaniasis: a review." *F1000Research* 6.
- Townson, H. (2017). *The anopheles vector. Essential Malariology*, 4Ed, CRC Press: 59-84.
- VanHook, A. M. and N. H. Patel (2008). "Crustaceans." *Current Biology* 18(13): R547-R550.
- Wenyon, C. M. (1915). "Observations on the common intestinal protozoa of man: their diagnosis and pathogenicity." *BMJ Military Health* 25(6): 600-632.
- Willms, K. and J. Sotelo (2001). "Cestodes." *Principles and Practise of Clinical Parasitology*: 613-633.
- Yaeger, R. G. (2011). "Protozoa: structure, classification, growth, and development."
- Yılmaz, N. and F. Uzcan (2020). "Sıtma Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Biyoaktif Doğal Ürünler." *Ejons International Journal* 4(15): 569-582.
- Yücesan, B. Ç. (2020). "Notifiable parasitic diseases in Turkey." *Archives of Health Science and Research*: 15.

Zwair, H. (2023). "Protista: Protozoa, Characteristics, Scientific Signification."  
Academia Repository 4(09): 67-79.

## BÖLÜM 4

### PİRAZOL HALKASI İÇEREN İLAÇLAR

Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ<sup>1,\*</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565865>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-8590-3070>, [ishakbildirici@yyu.edu.tr](mailto:ishakbildirici@yyu.edu.tr), \* Sorumlu yazar





## 1. GİRİŞ

İlaç geliştirme araştırmaları, oldukça zorlu bir görev olmasına rağmen insan sağlığı için hayati öneme sahiptir. Pek çok ilaca karşı direnç gelişimi, bu ilaçların hastalıklar üzerindeki terapötik etkilerini azaltmış veya tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu nedenle, hastalıkları tedavi etmek ve ilaç direncini aşmak için yeni etkili ilaçlar ve ilaç kombinasyonları bulmak, son yıllarda ilaç araştırma ve geliştirme (ARGE) çalışmalarının ana hedefi haline gelmiştir (Datusalia ve ark., 2018). Azot içeren heterohalkalı (N-heterosiklik) bileşikler bu araştırma ve geliştirme çalışmalarında sıklıkla aranan moleküller oldukları gibi hem biyolojik olarak aktif bazı doğal bileşiklerin hem de birçok sentetik prelinik/klinik ilaçların temel yapı taşı olan halka sistemi olmaları nedeniyle önemlidirler. Bu nedenle N-heterosiklik bileşikler, dünya çapındaki ilaç araştırma grupları (farmasötik kimyacılar, farmakologlar vs.) arasında artan bir ilgi gören çok işlevli halka sistemleridir. Bu tür fonksiyonel ve aktif heterosiklik halka sistemlerinin ilaç araştırma ve geliştirme uzmanları tarafından yapısal modifikasyonu ile türevlendirilmeleri çok sayıda yeni ve potansiyel aktif heterosiklik bileşiğın sentezlenmesine olanak sağlar. Piridin (Wang ve ark., 2020), imidazol (Corte ve ark., 2020), benzimidazol (Gaba ve Mohan, 2016), tiazol (Hussein ve ark., 2020), indazol (Cao ve ark., 2021), izokinolin (Luo ve ark., 2021), flavon (Singh ve ark., 2018), kinolon (Sissi ve Palumbo, 2013), indol (Singh ve Singh, 2018; Ali ve ark., 2013) ve pirimidin (Chen ve ark., 2020) gibi birçok N-heterosiklik bileşiğın ilaç araştırma ve geliştirmede yaygın olarak kullanımına örnek verilebilir.

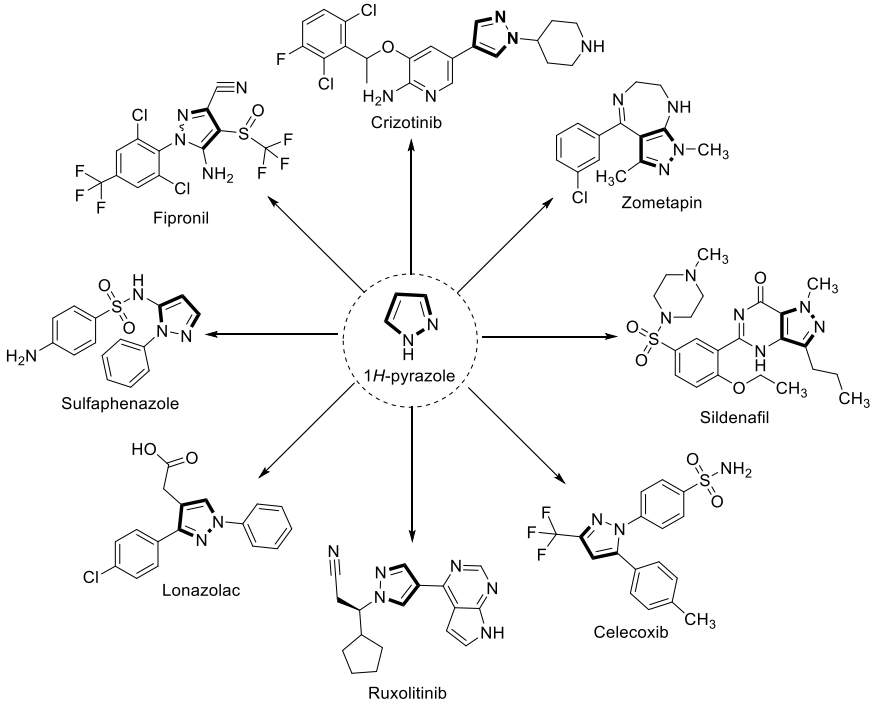
N-heterosiklik halka sistemine sahip en iyi örneklerden biri olan pirazol halkası, birbirine komşu iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan beş üyeli halka yapısına sahip aromatik bir N-heterohalkalı bileşiktir (Eicher ve Hauptmann, 2003). Pirazol halkasına olan ilgi

pirazol türevlerinin ateş düşürücü (antipiretik) etkisinin keşfedilmesiyle başlamış ve bileşiğin isimlendirilmesindeki antipirin adı günümüzde de kullanılmaya devam etmiştir (Şener ve ark., 2002).

1959 yılında ilk olarak karpuz tohumlarından izole edilen pirazol bileşiği, yapısı ve insanlar üzerindeki benzersiz farmakolojik etkileri nedeniyle alkaloidler sınıfına dahil edilirler (Cetin, 2021; Cetin ve Kurt, 2020).

Pirazol halkası içeren bileşikler çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivite göstermelerinin yanı sıra hem ilaç hem de tarım endüstrisinde de geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Antidepresan ve antikonvülsan (Abdel-Aziz ve ark., 2009) özellikleri başta olmak üzere anti-mikrobiyal (Bildirici ve ark., 2009), anti-bakteriyal (Sridhar ve ark., 2004), anti-tümör (Lin ve ark., 2007), anti-kanser (Nitulescu ve ark., 2010) gibi aktiviteler bunlara örnek olarak sıralanabilir (Şekil 1) (Shu ve ark., 2018; Penning ve ark., 1997; Ramalingam ve ark., 1977). Ayrıca pirazol halkası, çeşitli deri, nörolojik, solunum, kardiyovasküler, serebrovasküler, endokrin ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların temel yapısını oluşturmaktadır (Zhai ve ark., 2022).

Bu çalışmayla, pirazol halkası içeren ilaçların geliştirilmesindeki ilerlemeler ve bu ilaçların özelliklerinin özetlenmesine ilaveten yeni aday ilaçların tasarımı ve geliştirilmesi için yol gösterici bilgilerin sunulması amaçlanmaktadır.



Şekil 1. Yapısında Pirazol halkası bulunduran bazı ilaç etken maddeleri.

## 2. PİRAZOL HALKASI İÇEREN İLAÇLAR

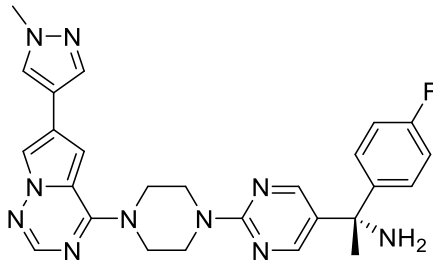
Heterosiklik pirazol halkası, geniş biyolojik aktiviteleri ve ilaç sentezinde bir yapı taşı olarak kullanımını nedeniyle büyük ilgi çekmiştir. Pirazol halka sistemi üzerine çalışmalar antipiretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle başlamış ve bununla birlikte bileşiğin isimlendirilmesindeki antipirin adı günümüzde de kullanılmaya devam etmiştir (Şener ve ark., 2002).

Pirazol türevlerine olan araştırma ilgisinin bir sonucu olarak, çeşitli farmakolojik özelliklere sahip bir dizi pirazol içerikli ilaç geliştirilmiştir (Sousa ve Silva, 2012). Pirazolün ilaç geliştirmedeki

önemini göz önünde bulundurarak, bu derleme pirazol türevlerine ve onların biyolojik aktivitelerine odaklanmaktadır.

### Avapritinib,

Mutant formlarının ekspresyonunu inhibe edebilen güçlü, seçici ve oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu şekilde, adenosin trifosfat bağlayıcı proteinleri ABCB1 ve ABCG2 genlerinin taşıma aktivitelerini azaltır. Blueprint Medicines Avapritinib bileşiği'ni sentezlemiş ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ticari kullanım için onay almıştır (Evans ve ark., 2017). Faz I çalışmalarında ileri düzey sistemik mastositoz (SM) tedavisindeki erken başarısı, bu bileşiğin KIT (triozin kinaz) ekspresyonunu inhibe ettiğini ve aynı zamanda direnç oluşturan KIT mutasyonlarını da baskılayabileceğini göstermiştir (Wu ve ark., 2019). Özellikle, Avapritinib, prelinik KIT kaynaklı SM modelleri üzerindeki in vitro ve in vivo deneylerde umut verici etkinlik göstermiş ve gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ve SM hastaları üzerindeki klinik denemelerde de başarılı olmuştur. Şubat 2019'da, Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi, bu bileşiğin faz 3 klinik denemesine onay vermiştir ve bu bileşik, KIT mutasyonu kaynaklı GIST için üçüncü basamak tedavi haline gelmiştir (Lübke, ve ark., 2019).

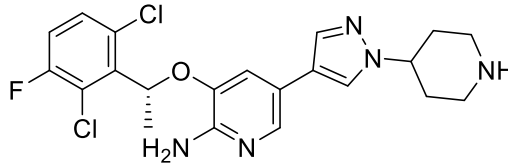


Şekil 2. Avapritinib



### Crizotinib,

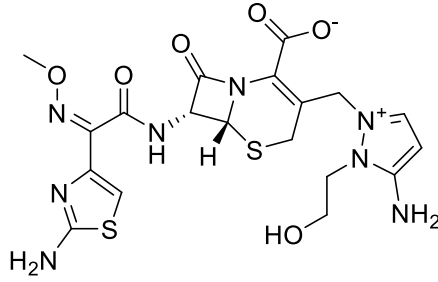
Pfizer tarafından geliştirilen ve ağız yoluyla alınabilen ilk küçük moleküllü adenosin trifosfat (ATP) kompetitif inhibitörüdür. Crizotinib ileri evre ALK- ve ROS1-pozitif metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisi için FDA, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve diğer otoriteler tarafından onay almıştır (Christensen ve ark., 2007). Klinik çalışmalarda tespit edilen Crizotinib'in en yaygın iki yan etkisi göz ve gastrointestinal problemler olup, her ikisi de tedavi ilerledikçe iyileşmektedir.



Şekil 4. Crizotinib

### Cefoselis sülfat,

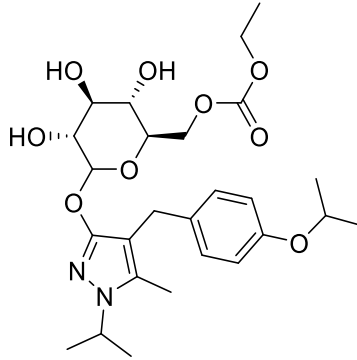
Japonya'dan Tengze Pharmaceutical Co. Ltd. ve ABD'den Johnson & Johnson tarafından ortaklaşa geliştirilen dördüncü nesil geniş spektrumlu bir sefalosporindir. İlk olarak 1998 yılında Japonya'da kullanımı onaylanmıştır ve mukin zincirlerinin çapraz bağlanmasını engelleyerek bakteriyel hücre duvarı oluşumunu durdurur (Schroer ve Nitschmann, 2017; Zhong ve Xing, 2000). In vivo ve in vitro çalışmalar, Cefoselis'in antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu ve gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (Yuan ve Li, 2011).



Şekil 5. Cefoselis

### Remogliflozin etabonat,

2019 yılında Hindistan'ın Merkezi İlaç Standartları Kontrol Ajansı tarafından tip 2 diyabet mellitus tedavisi için onaylanan seçici bir sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörüdür (Grill ve Maganti, 2008). Klinik çalışmalar, Remogliflozin etabonat'ın iyi tolere edildiğini ve minimum yan etkilere sahip olduğunu göstermiştir (O'Connor-Semmes ve ark., 2015).



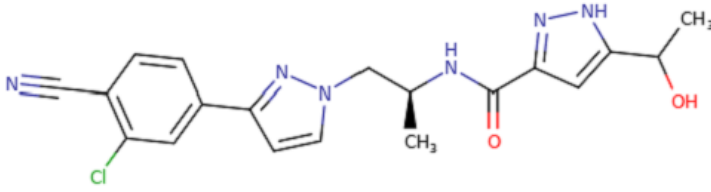
Şekil 6. Remogliflozin etabonat

### Darolutamid,

Orion ve Bayer tarafından geliştirilen, prostat kanserinin tedavisinde kullanılan yeni bir steroidal olmayan androjen reseptörü (AR) antagonistsidir. Darolutamid in vitro ortamda VCaP ve LAPC-4



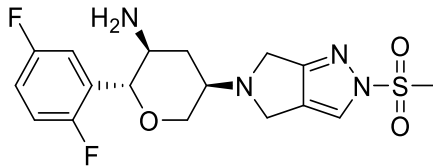
prostat kanseri hücrelerini inhibe etmiştir. Kastrasyon dirençli prostat kanserindeki süper artırıncılara karşı Faz 3 klinik denemeleri devam etmektedir (Gupta ve ark., 2020). Ayrıca androjenle uyarılan prostat kanseri hücrelerinin aktivitesini ve sferoid oluşumunu önemli ölçüde azaltmaktadır.



Şekil 7. Darolutamid

### Omarigliptin,

Merck tarafından yetişkin tip 2 diyabetinin tedavisi için geliştirilmiş bir küçük molekülü dipeptidil peptidaz-4 inhibitörüdür (Mohan ve ark., 2020). Japonya İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı (PMDA), Omarigliptin'in 2015 yılında Marizev markası altında ticarileştirilmesi için onay vermiştir. Baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı, yaygın yan etkiler arasında yer almaktadır; ancak klinik deneyler, bu yan etkilerin genellikle hafif ve kısa süreli olduğunu, dolayısıyla ilacın iyi tolere edildiğini göstermektedir (Otsuki ve ark., 2014).

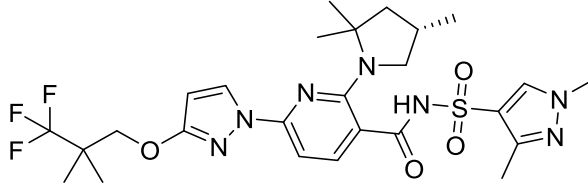


Şekil 8. Omarigliptin

### **Elexacaftor,**

Elexacaftor, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisi (CFTR) olarak etki eden bir ilaçtır (Hoy, 2019). İvacaftor ve tezacaftor ile tek bir kapsül halinde mevcuttur. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ticari adı Trikafta), f508del mutasyonu için homozigot olan kistik fibrozlu kişileri tedavi etmek için kullanılır (Ridley ve Condren, 2020). Bu kombinasyon 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi kullanım için onaylanmıştır.

Elexacaftor Vertex Pharmaceuticals Inc. tarafından geliştirilmiş ve Ekim 2019'da FDA tarafından onaylanmıştır. Klinik çalışmalar, Elexacaftor'un hafiften şiddetliye kadar yan etkilere yol açtığını, öksürük ve pulmoner alevlenmelerin en yaygın yan etkiler olduğunu göstermiştir (Cappuzzo ve ark., 2015).

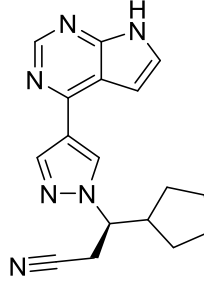


**Şekil 9.** Elexacaftor

### **Ruxolitinib fosfat,**

Incyte ve Novartis tarafından ortaklaşa geliştirilen, ağızdan bioaktif bir Janus kinaz (JAK) 1 ve 2 seçici inhibitörüdür. Kasım 2011'de FDA tarafından myelofibroz tedavisi için onaylanmıştır (Ostojic ve ark., 2012). Ruxolitinib fosfat'ın etki mekanizması, JAK1 ve JAK2'nin inhibe edilmesi yoluyla sitokin sinyal iletimini azaltmasına dayanır. Bu da antiproliferatif ve proapoptotik etkilere yol açar

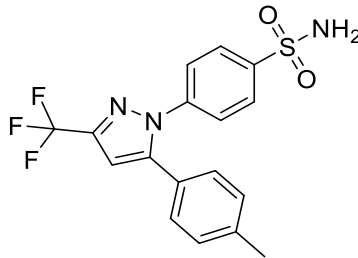
(Higgins ve ark., 2003). En yaygın yan etkileri anemi ve trombositopenidir.



Şekil 10. Ruxolitinib

### Celecoxib,

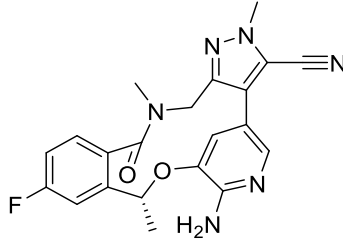
Pfizer ve Astellas tarafından ortaklaşa geliştirilen, siklooksijenaz 2 (COX-2) için ilk selektif inhibitördür ve araşidonic asidin COX-2'nin aktif bölgesine bağlanmasını engelleyerek prostaglandini bloke eder (Conaghan, 2012). 1998 yılında FDA tarafından romatoid artrit (RA) ve osteoartrit (OA) kaynaklı ağrının hafifletilmesi için bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) olarak onaylanmıştır. Daha sonra bazı meme kanserinin tedavisinde de etkili olduğu ortaya çıkmıştır. En yaygın yan etkileri kardiyovasküler olaylar ve böbrek disfonksiyonudur (Stypinski ve ark., 2020).



Şekil 11. Celecoxib

### Lorlatinib,

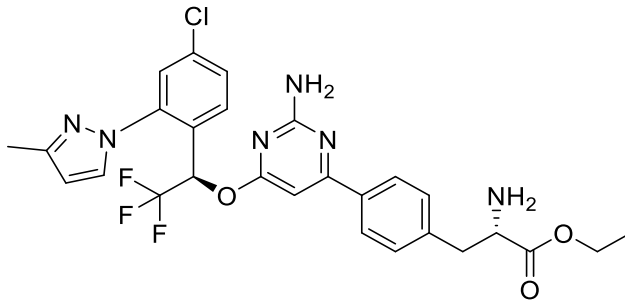
Pfizer tarafından geliştirilmiş bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür ve metastatik ALK-pozitif küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (Nagasaka ve ark., 2020). Merkezi sinir sistemine yüksek penetrasyon gösterir ve beyin metastazı hastalarda bile etkili olduğu kanıtlanmıştır (Zou ve ark., 2015).



Şekil 12. Lorlatinib

### Telotristat etiprate,

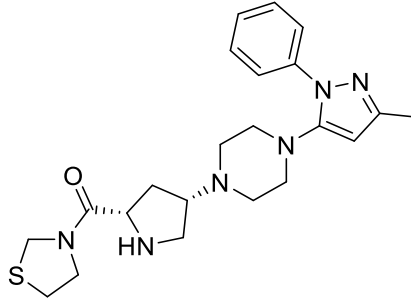
Lexicon Pharmaceuticals tarafından geliştirilen bir triptofan hidroksilaz (TPH) inhibitörü olan telotristat etil'in bir metabolitidir. Telotristat etiprate yetişkin kanser hastalarında ishal tedavisi için bir somatostatin analogu ile sinerjik kullanım için onaylanmıştır (Gelhorn ve ark., 2016). Ağızdan uygulanır ve periferik 5-hidroksitriptamin üretimini azaltarak kimyasallar ve virüsler tarafından indüklenen bağırsak iltihabının şiddetini azaltabilir. Kan-beyin bariyerini geçemez.



Şekil 13. Telotristat

### Teneligliptin hydrobromide hydrate,

Mitsubishi Tanabe ve Daiichi Sankyo tarafından ortaklaşa geliştirilen bir dipeptidil peptidaz-4 inhibitörüdür. Teneligliptin hydrobromide hydrate ilk olarak Japonya’da 2012 yılında onaylanmış ve günümüzde tip 2 diyabet tedavisi için birçok ülkede kullanılmaktadır (Kadowaki ve ark., 2018). İnsan plazma DPP-4 aktivitesini ve rekombinant insan DPP-4 aktivitesini konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe eder. Bileşik vücut tarafından iyi tolere edilir ve mükemmel denebilecek bir kan şekeri düşürücü etkiye sahiptir (Heijerman ve ark., 2019).



Şekil 14. Teneligliptin hydrobromide hydrate

### 3. SONUÇ

Pirazol, çeşitli biyolojik özelliklere sahip önemli bir N-heterosiklik farmakofor halka sistemidir. Pirazol çekirdeğinin yapısal modifikasyonları neticesinde sentezlenen yeni bileşikler klinik değerlendirmeye tabi tutularak geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi gösteren yeni biyo-aktif ajanın keşfine yol açmıştır. Bu çalışma, pirazol halkası içeren ilaçları ve bunların kimyasal ve farmakolojik özelliklerini özetlemektedir. Bu çalışma neticesinde N-heterosiklik halka sisteminin en önemli üyelerinden olan pirazol bileşiğinin tıbbi kimya ve ilaç geliştirme alanında çalışan araştırmacılar için çok değerli bir referans kaynağı olacağı sonucu çıkmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Abdel-Aziz M., El-Din A., Abuo-Rahma G., Hassan A.A., 2009, Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *Eur J Med Chem* 44, 3480–3487.
- Ali, N.A.S., Dar, B.A., Pradhan, V., and Farooqui, M., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2013, vol. 13, pp. 1792–1800. <https://doi.org/10.2174/1389557511313120009>
- Arudra, K., Patel, R., Tetzlaff, M.T., Hymes, S., Subbiah, V., Meric-Bernstam, F., Torres-Cabala, C., Aung, P.P., Nagarajan, P., Diab, A., Prieto, V.G., Nelson, K., and Curry, J.L., *J. Cutaneous Pathol.*, 2018, vol. 45, pp. 786–790. <https://doi.org/10.1111/cup.13319>
- Bildirici, İ., Şener, A., Atalan, E., Battal, A.H., Genç, H., 2009, Synthesis and Antibacterial Activity of 4-Benzoyl-1-(4-Carboxy-Phenyl)-5-Phenyl-1H-Pyrazole-3-Carboxylic Acid and Derivatives, *Med. Chem. Res.*, 18, 327–340.
- Cao, Y., Luo, C., Yang, P., Li, P., and Wu, C., *J. Med. Chem. Res.*, 2021, vol. 30, pp. 501–518. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02665-7>
- Cappuzzo, F., Moro-Sibilot, D., Gautschi, O., Boleti, E., Felip, E., Groen, H.J.M., Germonpre, P., Meldgaard, P., Arriola, E., Steele, N., Fox, J., Schnell, P., Engelsberg, A., and Wolf, J., *Lung Cancer*, 2015, vol. 87, pp. 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.010>
- Cetin, A. (2021). Pyrazole Carboxylic Acid and Derivatives: Synthesis and Biological Applications. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 18(1), 93-109.
- Cetin, A., & Kurt, H. (2020). Synthesis, antibacterial activity and molecular docking studies of new pyrazole derivatives. *letters in drug design & discovery*, 17(6), 745-756.
- Chen, A., Wu, D.-L., Shi, J., Narva, S., Zhao, X.-Y., Wu, Y.-L., and Zhang, W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, vol. 30, p. 127328. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127328>
- Christensen, J.G., Zou, H.Y., Arango, M.E., Li, Q., Lee, J.H., McDonnell, S.R., Yamazaki, S., Alton, G.R., Mroczkowski, B., and Los, G., *Mol. Cancer Ther.*, 2007, vol. 6, pp. 3314–3322.
- Conaghan, P.G., *Rheumatol. Int.*, 2012, vol. 32, pp. 1491–1502. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2263-6>

- Corte, J.R., Pinto, D.J.P., Fang, T., Osuna, H., Yang, W., Wang, Y., Lai, A., Clark, C.G., Sun, J.-H., Rampulla, R., Mathur, A., Kaspady, M., Neithnadka, P.R., Li, Y.-X.C., Rossi, K.A., Myers, J.E., Jr., Sheriff, S., Lou, Z., Harper, T.W., Huang, C., Zheng, J.J., Bozarth, J.M.,
- Datusalia, A.K. and Khatik, G.L., *Current Drug Dis. Technol.*, 2018, vol. 15, p. 162. <https://doi.org/10.2174/157016381503180620153423>
- Eicher T, Hauptmann S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*. Wiley-VCH. Weinheim. 2003;p.179.
- Elawady, T., Khedr, A., El-Enany, N., and Belal, F., *Microchem. J.*, 2020, vol. 154, p. 104555. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104555>
- Evans, E.K., Gardino, A.K., Kim, J.L., Hodous, B.L., Shutes, A., Davis, A., Zhu, X.J., Schmidt-Kittler, O., Wilson, D., Wilson, K., DiPietro, L., Zhang, Y., Brooijmans, N., LaBranche, T.P., Wozniak, A., Gebreyohannes, Y.K., Schoffski, P., Heinrich, M.C., DeAngelo, D.J., Miller, S., Wolf, B., Kohl, N., Guzi, T., Lydon, N., Boral, A, and Lengauer, C., *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9 (414), article no. eaao1690. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aa01690>
- Gaba, M. and Mohan, C., *J. Med.Chem. Res.*, 2016, vol. 25, pp. 173–210. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1495-5>
- Gelhorn, H.L., Kulke, M.H., O’Dorisio, T., Yang, Q.M., Jackson, J., Jackson, S., Boehm, K.A., Law, L., Kostelec, J., Auguste, P., and Lapuerta, P., *Clin. Ther.*, 2016, vol. 38, pp. 759–768. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.002>
- Grill, M.F. and Maganti, R., *Ann. Pharm.*, 2008, vol. 42, pp. 1843–1850. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>
- Gupta, S., Pungsrinont, T., Ženata, O., Neubert, L., Vrzal, R., and Baniahmad, A., *Hormon. Cancer*, 2020, vol. 11, pp. 182–190. <https://doi.org/10.1007/s12672-020-00391-5>
- Heijerman, H.G.M., McKone, E.F., Downey, D.G., Van Braeckel, E., Rowe, S.M., Tullis, E., Mall, M.A., Welter, J.J., Ramsey, B.W., McKee, C.M., Marigowda, G., Moskowitz, S.M., Waltz, D., Sosnay, P.R., Simard, C., Ahluwalia, N., Xuan, F., Zhang, Y., Taylor-Cousar, J.L., and McCoy, K.S., *Lancet*, 2019, vol. 394, pp. 1940–1948. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32597-8)
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., and Altman, D.G., *British Med. J.*, 2003, vol. 327, pp. 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

- Hoy, S. M., 2019. Elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor: first approval. *Drugs*, 79(18), 2001-2007.
- Hussein, E.M., Al-Rooqi, M.M., Elkhawaga, A.A., and Ahmed, S.A., *Arabian J. Chem.*, 2020, vol. 13, pp. 5345–5362.  
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.03.014>
- Kadowaki, T., Haneda, M., Ito, H., Ueno, M., Matsukawa, M., Yamakura, T., Sasaki, K., Kimura, M., and Iijima, H., *Exp. Opin. Pharm.*, 2018, vol. 19, pp. 83–91.  
<https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1420165>
- Lin, R., C hui, G., Yu, Y., Connolly, P.J., Li, S., Lu, Y., Adams, M., Fuentes-Pesquera, A.R., Emanuel, S.L., Greenberger, L.M., 2007, Design, synthesis, and evaluation of 3,4-disubstituted pyrazole analogues as anti-tumor CDK inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 4557-4561.
- Luo, C., Ampomah-Wireko, M., Wang, H., Wu, C., Wang, Q, Zhang, H., and Cao, Yaquan, *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2021, vol. 21, pp. 811–824.  
<https://doi.org/10.2174/1871520620666200424132248>
- Lübke, J., Naumann, N., Kluger, S., Schwaab, J., Metzgeroth, G., Evans, E., Gardino, A.K., Lengauer, C., Hofmann, W.-K., Fabarius, A., Cross, N.C.P., Reiter, A., and Jawhar, M., *Leukemia*, 2019, vol. 33, pp. 1195–1205.  
<https://doi.org/10.1038/s41375-019-0450-8>
- Marandino, L., Raggi, D., Giannatempo, P., Fare, E., and Necchi, A., *Exp. Rev. Anticancer Ther.*, 2019, vol. 19, pp. 835–846.  
<https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1671190>
- Mohan, V., Mithal, A., Joshi, S.R., Aravind, S.R., and Chowdhury, S., *Drug Des. Develop. Ther.*, 2020, vol. 14, pp. 2487–2501.  
<https://doi.org/10.2147/dddt.S221093>
- Nagasaka, M., Ge, Y., Sukari, A., Kukreja, G., and Ou, S.-H.I., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2020, vol. 151, p. 102969.  
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102969>
- Nitulescu G.M., Draghici, C., Missir, A.V. 2010, Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4914-4919.
- O'Connor-Semmes, R., Walker, S., Kapur, A., Hussey, E.K., Ye, J., Wang-Smith, L., Tao, W., Dobbins, R.L., Cheatham, B., and Wilkison, W.O., *Drug Metabol.*



- Disposit., 2015, vol. 43, pp. 1077–1083.  
<https://doi.org/10.1124/dmd.114.062828>
- Ostojic, A., Vrhovac, R., and Verstovsek, S., *Ther. Clinical Risk Management*, 2012, vol. 8, pp. 95–103. <https://doi.org/10.2147/term.S23277>
- Otsuki, H., Kosaka, T., Nakamura, K., Shimomura, F., Kuwahara, Y., and Tsukamoto, T., *Int. Urol. Nephrol.*, 2014, vol. 46, pp. 427–432.  
<https://doi.org/10.1007/s11255-013-0552-6>
- Penning, T.D., Talley, J.J., Bertenshaw, S.R., Carter, J.S., Collins, P.W., Docter, S., Graneto, M.J., Lee, L.F., Malecha, J.W., Miyashiro, J.M., Rogers, R.S., Rogier, D.J., Yu, S.S., Anderson, G.D., Burton, E.G., Cogburn, J.N., Gregory, S.A., Koboldt, C.M., Perkins, W.E., Seibert, K., Veenhuizen, A.W., Zhang, Y.Y., and Isakson, P.C., *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40, pp. 1347–1365.  
<https://doi.org/10.1021/jm960803q>
- Ramalingam, K., Thyvelikakath, G.X., Berlin, K.D., Chesnut, R.W., Brown, R.A., Durham, N.N., Ealick, S.E., and van der Helm, D., *J. Med. Chem.*, 1977, vol. 20, pp. 847–850. <https://doi.org/10.1021/jm00216a024>
- Ridley, K., Condren, M., 2020. "Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy". *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 25 (3): 192–197. doi:10.5863/1551-6776-25.3.192
- Schroer, K. and Nitschmann, S., *Internist*, 2017, vol. 58, pp. 863–865.  
<https://doi.org/10.1007/s00108-017-0260-x>
- Shu, S., Dai, A., Wang, J., Wang, B., Feng, Y., Li, J., Cai, X., Yang, D., Ma, D., Wang, M.-W., and Liu, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 2018, vol. 26, pp. 1896–1908.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.036>
- Singh, M., Kaur, M., and Silakari, U., *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, vol. 84, pp. 206–239.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.013>
- Singh, T.P. and Singh, O.M., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2018, vol. 18, pp. 9–25.  
<https://doi.org/10.2174/1389557517666170807123201>
- Sissi, C. and Palumbo, M., *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, 2003, vol. 3, pp. 439–450. <https://doi.org/10.2174/1568011033482279>

- Sousa, D. and Silva, S.J.P., *Pharmaceuticals*, 2012, vol. 5, pp. 317–324.  
<https://doi.org/10.3390/ph5030317>
- Sridhar, R., Perumal, P.T., Etti, S., Shanmugam, G., Ponnuswamy, M.N., Prabavathy, V.R., Mathivanan, N., 2004, Design, synthesis and anti-microbial activity of 1H-pyrazole carboxylates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 6035-6040.
- Stypinski, D., Fostvedt, L., Lam, J.L., Vaz, A., Johnson, T.R., Boerma, J.S., and Pithavala, Y.K., *J. Clinical Pharm.*, 2020, vol. 60, pp. 1254–1267.  
<https://doi.org/10.1002/jcph.1621>
- Şener A, Kasim Şener M, Bildirici I, Kasimogullari R, Akcamur Y. Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones: Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. *J Heterocycl Chem.* 2002; 39(5): 869-75.
- Wang, R., Chen, Y., Yang, B., Yu, S., Zhao, X., Zhang, C., Hao, C., Zhao, D., and Cheng, M., *Bioorg. Chem.*, 2020, vol. 94, p. 103474.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103474>
- Wu, C.-P., Lusvarghi, S., Wang, J.-C., Hsiao, S.-H., Huang, Y.-H., Hung, T.-H., and Ambudkar, S.V., *Mol. Pharm.*, 2019, vol. 16, pp. 3040–3052.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00274>
- Wu, Y., Wong, P.C., Crain, E.J., Seiffert, D.A., Luetzgen, J.M., Lam, P.Y.S., Wexler, R.R., and Ewing, W.R., *J. Med. Chem.*, 2020, vol. 63, pp. 784–803.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01768>
- Yuan, J. and Li, G., *Chinese J. Infect. Chemother.*, 2011, vol. 11, pp. 308–313.
- Zhai, H., Zhang, S., Ampomah-Wireko, M., Wang, H., Cao, Y., Yang, P., ... & Wu, C. (2022). Pyrazole: An important core in many marketed and clinical drugs. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 48(6), 1175-1189.
- Zhong, Y. and Xing, W., *Foreign Med. (Antibiotics)*, 2000, vol. 02, pp. 75–78.
- Zou, H.Y., Friboulet, L., Kodack, D.P., Engstrom, L.D., Li, Q., West, M., Tang, R.W., Wang, H., Tsaparikos, K., Wang, J., Timofeevski, S., Katayama, R., Dinh, D.M., Lam, H., Lam, J.L., Yamazaki, S., Hu, W., Patel, B., Bezwada, D., Frias, R.L., Lifshits, E., Mahmood, S., Gainor, J.F., Affolter, T., Lappin, P.B., Gukasyan, H., Lee, N., Deng, S., Jain, R.K., Johnson, T.W., Shaw, A.T., Fantin,

V.R., and Smeal, T., *Cancer Cell*, 2015, vol. 28, pp. 70–81.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.05.010>

## BÖLÜM 5

### BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMINA AKILCI BAKIŞ

Arş. Gör. Beyza MERTAŞ<sup>1</sup>

Doç. Dr. Mert İLHAN<sup>2,\*</sup>

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN<sup>3,4</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565875>

---

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0009-0009-5162-5864>, [beyzamertas@duzce.edu.tr](mailto:beyzamertas@duzce.edu.tr)

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-5042-3915>, [mertilhan@duzce.edu.tr](mailto:mertilhan@duzce.edu.tr), \*Sorumlu yazar

<sup>3</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5216-7588>, [ufukkocacaliskan@duzce.edu.tr](mailto:ufukkocacaliskan@duzce.edu.tr)

<sup>4</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5216-7588>, [ukoca@gazi.edu.tr](mailto:ukoca@gazi.edu.tr)



## GİRİŞ

Günümüzde bitkisel ürünlerin kullanımını hem dünyada hem ülkemizde çok yaygındır ve kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünya nüfusunun %60'ı bitkisel takviyelere güvenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise nüfusun %80'i birincil sağlık hizmetleri ihtiyaçları için takviyelerden destek almaktadır (Khan ve Ahmad, 2018). Bu durumda bireylerin bitkisel ürünler konusunda bilinçlendirilmesi toplum sağlığının korunması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, toplumun belli bir kısmında görülen "bitkisel ürünler zararsızdır" düşüncesi ile bitkisel ürünlerin dikkatsizce ve hekim ile eczacıya danışmadan kullanımının önüne geçilmeli, bitkisel takviyelerin yan etkileri ve kullanımı hakkında bireyler bilgilendirilmelidir (Göze ve Altun, 2022).

Bitkisel ürünlerin kullanımına akılcı bakış kavramının ve uygulamalarının bireylere kazandırılması hususunda eczacılara oldukça önemli görevler düşmektedir. Eczacılar toplumun en yakın sağlık danışmanıdır ve bitkisel ürünlerin temininde önemli bir yerleri bulunmaktadır. Bireyler bitkisel takviyeleri kullanmadan önce mutlaka hekimlerine ve eczacılarına danışmalıdır. Bu kısımda eczacıların kendilerine danışanları akılcı bakış ile bitkisel ürünlerin kullanımı konusunda nasıl yönlendirebileceği hususunda bilgi verilmektedir.

## BİTKİSEL ÜRÜNLERİN KULLANIMINA AKILCI BAKIŞ

Bitkiler, tıbbi sebeplerle ilk insanlardan beri kullanılmaktadır. Günümüzden 60.000 yıl önce, bitkilerin tıbbi amaçla kullanıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Hosseinzadeh ve ark., 2015). Bitkilerin tıbbi amaçla kullanımı zamanla artış göstermiştir ve günümüzde insanların neredeyse %80'i birinci basamak sağlık hizmetlerinde bitkisel takviyelere veya tıbbi ürünlere güvenmektedirler (Ekor, 2014). Bitkisel ürünlerin kullanım sıklığı bu kadar arttığı için bu ürünleri akılcı bir şekilde kullanmak yani maksimum fayda sağlarken, istenmeyen ve yan

etkileri en aza indirmek oldukça önemlidir. Türkiye’de yapılan bir araştırmada, katılımcıların %31.7’si bitkisel ürünleri aktarlardan, %20.6’sı internetten, %12.5’i televizyondan temin ederken, %17.4’ü eczanelerden temin ettiğini bildirmiştir (Göze ve Altun, 2022). Öncelikle bireylere bitkisel ürünleri eczanelerden temin etmelerinin önemi, bu ürünleri bir eczacı rehberliğinde kullanmalarının tüketicileri bitkisel ürünler kaynaklı yan etkilerden ve muhtemel ilaç etkileşimlerinden koruyacağı ve bu ürünlerden daha fazla yarar sağlayabilecekleri anlatılmalıdır. Bununla birlikte yine aynı araştırmada katılımcıların %47.6’sı eczaneden bitkisel ürün alırken eczacıların kendilerine bu ürün hakkında bilgi verirken, %41.3’ü eczacıların kendisine bilgi vermediğini söylemiştir (Göze ve Altun, 2022). Bu durum da sadece tüketicilere değil eczacılara da bitkisel takviyelerin kullanımını ve bu ürünü kullanırken dikkat edilmesi gerekenleri tüketicilere mutlaka anlatılması gerektiği yönünde bir bilgilendirme yapılması gerektiğini gösterir. Ayrıca, bitkisel takviyeyi verirken bireylere mutlaka herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı sorulmalı, bir veya birkaç ilaç kullanan bireylerin aldığı takviye ile kullandığı ilaçlar arasında etkileşim olup olmadığı Medscape ve Drugs.com gibi sitelerden sorgulanıp, etkileşim varsa mutlaka hastaya bildirilmeli, gerekli uyarılar yapılmalı ve gerekirse bireyler hekime yönlendirilmelidir (Medscape, t.y.; Drugs.com, t.y.).

Araştırmadaki önemli verilerden bir diğeri katılımcılara yöneltilen bitkisel takviye kullanma sorusuna verilen cevaplardır. Katılımcıların %31’i bitkisel ürünlerin daha az yan etkiye sahip olduğunu düşünürken, %15.7’si bu ürünleri yakınları tavsiye ettiği için kullandığını bildirmiştir (Göze ve Altun, 2022). Bu bakış açılarından ikisi de doğru değildir. Bitkisel ürünler uygun dozda ve doğru şekilde kullanılmadığında ciddi yan etkilere sebep olabilir. Ayrıca her bireyin kendi yaşına, hastalıklarına, rahatsızlıklarına ve genetiğine göre takviyelere verdiği reaksiyonlar farklılık gösterebilir.

Nöropskiyatrik durumlarda en popüler bitkisel takviyeler arasında *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Valeriana officinalis* ve *Passiflora incarnata* sayılabilir. *Ginkgo biloba*'nın, özellikle Alzheimer'ın erken evresinde fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. 2022 yılında yapılan bir çalışmada, 24 haftadan uzun süre günde 240 mg *Ginkgo biloba* ekstresi kullanmanın Alzheimer'ın erken döneminde bilişsel fonksiyonların gelişmesine yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Xie ve ark., 2022). Yapılan birçok klinik çalışmada *Ginkgo biloba* ekstresini günde 240 mg'a kadar uzun süre uygulamanın güvenli olduğu öne sürülmüştür (Ihl ve ark., 2011; Herrschaft ve ark., 2012; Ihl, 2013; Hashiguchi ve ark., 2015). Bununla birlikte, *Ginkgo biloba* ekstresinin 6 aydan az kullanılmasının Alzheimer'da faydalı bir etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Di Martino ve arkadaşları (2017), bu durumun sebebinin *Ginkgo biloba*'nın kan beyin bariyerinden iyi bir şekilde geçememesinden ve bunun da etkinliğini sınırlandırdığından kaynaklandığını öne sürmüştür (Di Martino ve ark., 2017; Xie ve ark., 2022). Bu dezavantajın önüne geçmek için nanotaşıyıcılar ve sürekli salım sistemleri ile çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu durum *Ginkgo biloba* takviyelerinin biyoyararlanımının gelecekte çeşitli nanoteknoloji veya farmasötik teknoloji yöntemleriyle geliştirilebileceğini göstermektedir (Han ve ark., 2012; Wang ve ark., 2018;). Bu bilgiler ışığında *Ginkgo biloba* takviyelerinin akılcı kullanımı değerlendirildiğinde uzun süre kullanımın bireylere teşvik edilmesi gerektiği ve genellikle tavsiye edilen dozun 240 mg olduğu belirtilmelidir. Bununla birlikte her birey için en uygun dozun farklı olabileceği, bu takviyenin en uygun dozunun tüketiciler için bireysel olarak hekim ve eczacı tarafından belirlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. *Ginkgo biloba* takviyelerinden üzerinde daha çok çalışılmış olanlar bitkinin yaprak ekstreleri olduğu için bu ürünlerin tavsiye edilmesi ve kullanılması faydalı sonuçların alınması açısından daha güvenilir olabilir (WebMD, t.y.). *Ginkgo biloba* başağrısı, baş dönmesi, alerjik cilt reaksiyonları, kabızlık ve mide rahatsızlığı gibi



birtakım istenmeyen etkilere sebep olabilir (Mayo Clinic, 2023a). Bu etkileri gören bireyler bu durumu eczacılarına bildirip gerekirse yeniden doz ayarlamasına gidebilir. Ayrıca, hamilelerin, hemofili hastalarının ve yaşlıların *Ginkgo biloba* kullanmaması tavsiye edilmektedir. *Ginkgo biloba* kanama riskini arttırdığı için ameliyat olacak bireylerin ameliyattan 2 hafta öncesinde bu takviyeyi kesmesi tavsiye edilir. *Ginkgo* takviyesi kullanan diyabet hastalarının da kan şekerini düzenli olarak kontrol ettirmesi önemlidir (Mayo Clinic, 2023a). *Ginkgo* takviyeleri alprazolam, ibuprofen, antikonvülzanlar, diyabet ilaçları, antikoagülanlar ve antidepresanlar ile etkileşime girebilir. Bu gruptan ilaç kullanan bireyler bunu mutlaka eczacıya ve hekime bildirmelidir (Mayo Clinic, 2023a).

*Hypericum perforatum*, eski Yunanlılardan beri depresyon, anksiyete, yanık ve kesikler için kullanılmıştır. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda antioksidan ve nöroprotektif olduğu bildirilmiştir. Bu bitkiden elde edilen ürünlerin dünya genelinde yıllık satış rakamları birkaç milyar doların üzerindedir. Bu bitkinin etkilerinin büyük bir kısmı hiperisin ve hiperforin bileşiklerine atfedilmektedir (Klemow ve ark., 2011). Kararılan otu ile birlikte veya tek başına kullanıldığında sarı kantaronun menapozun sıcak basması gibi semptomlarına iyi gelebileceği öne sürülmüştür (Mayo Clinic, 2023b). Bu bitkinin antidepresan etkinlik mekanizması incelendiğinde özellikle SSRI grubu antidepresanlara benzer bir mekanizması olduğu gözlemlenmiştir (Zirak ve ark., 2019). Sarı kantaronun orta ve şiddetli depresyondaki etkinliği iyi belgelenmiştir (Ng ve ark., 2017). Ancak, orta ve hafif seviyedeki depresyonda sarı kantaronun kullanımı ve uzun vadeli etkinliği henüz tam olarak belli değildir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Nicolussi ve ark., 2020). *Hypericum perforatum* takviyelerinin akılcı kullanımı ile ilgili en önemli noktalardan biri bu bitkinin birçok ilaç ile etkileşime girdiğinin bireylere kavratılmasıdır. Eczacılar bu takviyeleri tüketicilere sunarken mutlaka ilaç etkileşimlerini kontrol

etmeli, gerekirse bireyleri hekime yönlendirmelidir. Sarı kantaron bitkisinin etkileştiği ilaçlar arasında alprazolam, digoksin, triptanlar, varfarin, barbitüratlar, bazı statinler ve antidepresanlar sayılabilir (Mayo Clinic, 2023b). Özellikle SSRI grubu antidepresan kullanan bireylere etkileşim konusunda uyarılar yapılması gerekmektedir. Çünkü sarı kantaronu SSRI grubu bir ilaçla birlikte kullanmak serotoninin aşırı yükselmesine bağlı olarak hayati tehlike oluşturma potansiyeli olan ve “serotonin sendromu” adı verilen bir durumun görülmesine yol açabilir (Boyer ve Shannon, 2005; Cleveland Clinic, 2022). Ayrıca sarı kantaronun doğum kontrol ilaçlarının etkinliğini de azaltacağından bu bitkiyi içeren takviye alan kadınlar mutlaka bu konuda uyarılmalıdır. Ayrıca sarı kantaron hamile ve emziren kadınlarda da tavsiye edilmemektedir. Laboratuvar hayvanlarına uygulandığında bazı konjenital bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Emziren anneler sarı kantaron takviyesi kullandığında ise bebeklerinde kolik, huzursuzluk ve uyuşukluk gözlemlenmiştir (NIH, 2020a). *Hypericum perforatum* takviyelerinin Mevsimsel Depresyon ya da Mevsimsel Duygulanım Bozukluğu, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHP), anksiyete ve hafızayı iyileştirme gibi durumlarda yararlı olup olmadığını gösteren yeterli sayıda güvenli kanıt mevcut değildir (NIH, 2020a). Bireyler bu gibi durumlardan biri için bu takviyeyi edinmek istediğinde eczacıların bunu bildirmesi oldukça önemlidir. Çünkü akılcı gıda takviyesi kullanımında tüketicilerin takviyelerden beklentilerinin gerçekçi ve bilimsel kanıtlara dayalı sonuçlardan yola çıkacak olması oldukça önemlidir. Bu tarz olmayan beklentilerin gerçekleşmesinin düşük bir ihtimal olduğu ve bunun sebepleri (yeterli güvenilir veri olmaması, ürünün beklenen etkinliği gerçekleştirecek herhangi bir etki mekanizması olmaması vb.) eczacılar tarafından bireylere açıklanmalıdır. Gerçekçi olmayan bir beklentiyle bir takviye alan ve kullanan birey o üründen istediği etkinliği göremediğinde bilimsel kanıtlarla etkileri desteklenen takviyelere bile güvenini kaybedebilir. Bu durum da bireylerin kendisine faydalı olabilecek takviyeleri geri

çevirmesine ve genel olarak takviyelerin “faydasız ve etkisiz” olduğuna yönelik bir önyargı geliştirmesine neden olabilir. Bu sebeplerden dolayı eczacıların bireylerin hangi üründen ne beklmeleri gerektiğinin sınırlarını belirgin ve anlaşılır şekilde çizmesi, kendilerini bu konuda devamlı güncel tutması oldukça önemlidir. Bireylerin de takviyelerin yararlarını ve etkinliklerini araştırırken daha güvenilir internet sitelerine veya makalelere yönlendirilmesi ve bu siteleri tercih etmeleri oldukça önemlidir.

Kullanılan formuna göre değişiklik göstermekle birlikte sarı kantaronun etki göstermesi 2 ila 6 haftayı bulabilir (Cleveland Clinic, 2022). Eczacılar bu durumu tüketicilere bildirmeli ve takviyenin etkisini kısa bir sürede görmedikleri için etkisiz olduğunu düşünmemeleri gerektiğini söylemelidir. Sarı kantaronu 12 haftaya kadar kullanmak güvenlidir, bu sürenin üzerinde kullanımın güvenli olup olmadığını gösteren yeterince veri bulunmamaktadır (Cleveland Clinic, 2022). Ayrıca bu takviyeyi kullanırken mide rahatsızlığı, kabızlık, diyare, başdönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, anksiyete ve ajitasyon gözlemlenebilir (Mayo Clinic, 2023b). Sarı kantaron genellikle 300 ila 400 mg dozları arasında bulunur, günde 3 kez yemeklerle birlikte alınması tavsiye edilir (Cleveland Clinic, 2022).

*Valeriana officinalis* (Kedi otu) bitkisinin tıpta kullanılışı Antik Yunan ve Roma dönemlerine dayanır. Kedi otu geçmiş tarihlerde daha çok yorgunluk, uykusuzluk, mide krampları ve migreni tedavi etmek için kullanılmıştır. Günümüzde ise daha çok uykusuzluk, premenstrüel sendrom, depresyon, menapoz semptomları, baş ağrıları ve anksiyete için kullanılmaktadır. Bununla birlikte ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), kedi otunun stres, depresyon, anksiyete, premenstrüel sendrom ve adet kramplarında herhangi bir faydasının olup olmadığı konusunda bir kanıya varmak için yeterince veri olmadığını bildirmiştir (NIH, 2020b). *V. officinalis*'in en çok ilişkilendirildiği hastalıklardan biri insomniadır. Uyku problemleri depresyon, demans ve anksiyete gibi

diğer hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (Gregory ve ark., 2016; Hertenstein ve ark., 2019). Ayrıca yaşla birlikte uykunun hem kalitesi hem de süresi azalır (Vitiello, 1997; Ohayon ve ark., 2004). Eczacılar uyku problemleri için *V. officinalis* takviyesi almaya gelen bireylerin önce uykusuzluk sebebini öğrenmeye çalışmalıdır. Bireylere gece geç saatlerde kahve tüketmemeleri, düzenli bir uyku programı oluşturmaları ve düzenli egzersiz yapmaları tavsiye edilmelidir. Ayrıca bilişsel davranışçı terapinin de faydalı olabileceği düşünülmektedir (Mayo Clinic, 2018). Hayat tarzı değiştirdikten sonra düzelmeler olmuyorsa bireyler hekime yönlendirilmelidir. Çünkü uykusuzluğun altında yatan sebepleri arasında uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) ve uyku apnesi yer alabilir (Mayo Clinic, 2018).

Kedi otunun iki hafta ya da daha uzun süre kullanıldığında en iyi etkiyi vereceği düşünülmektedir. Kedi otu takviyesi kullanan bireylere bu durum söylenmeli, takviyeden tam olarak yararlı bir etki görmek için bir süre beklmeleri gerektiği belirtilmelidir. Ayrıca *V. officinalis* benzodiazepinlerin, narkotiklerin ve alkolün sedatif etkisini artırabilir. Bundan dolayı kedi otu takviyesi kullanan bireylerin ameliyat olmayı planlıyorlarsa 2 hafta öncesinden takviyeyi bırakması önerilmektedir (WebMD, t.y.). Aynı şekilde, sarı kantaron ile etkileştiği de bilinmektedir (Mayo Clinic, 2018). Bundan dolayı eczacılar takviyeyi vermeden önce mutlaka tüketicilere kullandıkları ilaçları sormalı, gerekirse hekime yönlendirmelidir.

*V. officinalis* takviyeleriyle ilgili bir diğer önemli durum, bu takviyeyi kullandığı halde kalıcı uykusuzluk problemi olduğunu söyleyen bireylerin hekime yönlendirilmesi gerektiğidir. Uykusuzluğun sebepleri arasında kullanılan bazı ilaçlar, psikolojik sebepler ve uyku alışkanlıkları yer almaktadır. Bu gibi durumların hekim tarafından iyice araştırılması gerekmektedir (Mayo Clinic, 2018).

2013 yılında yapılan çok uluslu bir çalışmada kedi otunun hamilelikte en fazla kullanılan bitkisel ürünlerden biri olduğu

bildirilmiştir (Kennedy ve ark., 2013). Bununla birlikte ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), gebelikte veya emzirirken *V. officinalis* takviyesi kullanmanın güvenli olup olmadığına dair çok az veri olduğunu öne sürmektedir (NIH, 2020b).

*V. officinalis* takviyeleriyle ilgili önemli bir diğer durum da uzun süre kullanımdan sonra bu takviyelerin aniden kesilmemesi gerektiğidir. Aniden kesildiğinde birtakım yorgunluk belirtileri görülebilmektedir bundan dolayı bireyler bu takviyeyi kullanmayı bırakırken bir veya iki hafta içinde kademeli doz azaltarak bırakmayı tercih etmelidir (WebMD, t.y.).

*V. officinalis* genellikle 300 ila 600 mg dozları arasında kullanılmaktadır. Takviyelerde çarkıfelek ve melisa gibi sedatif etkisi olan bitkilerle bir arada bulunabilir (WebMD, t.y.)

*Passiflora incarnata* antik çağlardan beri anksiyete tedavisi için kullanılmaktadır (da Fonseca ve ark., 2020). Günümüzde ise anksiyetede faydalı olduğu birçok çalışmada gözlemlenmiştir (Kim ve ark., 2017; Meneses ve ark., 2023). Yapılan bazı çalışmalarda *P. incarnata*'nın aynı benzodiazepin grubu ilaçlara benzer bir farmakolojik profil göstererek GABA reseptörleri üzerinden etki ettiği gözlemlenmiştir (Jawna-Zbońska ve ark., 2016). Bazı araştırmacılar GABA<sub>B</sub> antagonisti olarak değerlendirilebileceğini öne sürmüştür (Appel ve ark., 2011). *P. incarnata*'nın bu etkisinden yola çıkarak başka rahatsızlıklarda ve hastalıklarda faydalı olup olmayacağı araştırılmalıdır. 41 katılımcı ile yapılan, çift kör ve plasebo kullanılan bir çalışmada katılımcıların bir kısmı 7 gün boyunca bir fincan *P. incarnata* çayı içmiş ve bu katılımcılara son gün polisomnografi uygulanmıştır. 7 gün boyunca *P. incarnata* çayı içen katılımcıların içmeyenlere göre uyku kalitelerinin belirgin bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum *P. incarnata*'nın uykusuzlukta yararlı olma potansiyelini göstermektedir (Ngan ve Conduit, 2011). Bununla birlikte NIH, *P. incarnata*'nın anksiyete üzerindeki etkinliği de dahil olmak üzere ilişkilendirildiği rahatsızlıklar

ve hastalıklar (DEHB, insomnia ve stres gibi) üzerindeki etkisinin detaylı olarak incelenmediğini ve faydalı olup olmayacağını anlamak için yeterli kanıt olmadığını öne sürmektedir (NIH, 2020c). Günümüzde bu bitki için henüz yaygın olarak kabul edilen bir dozaj kılavuzu mevcut değildir. Bununla birlikte farklı çalışmalarda kullanılan *P. incarnata* dozları referans olarak kabul edilebilir (Hubert ve Lopez, 2023). Tablet ve kapsül formları için dozaj 500 ila 1200 mg arasındayken, sıvı ekstratlar suyla seyreltilmiş 30-60 damla olacak şekilde değişiklik gösterir (Akhondzadeh ve ark., 2001a; Akhondzadeh ve ark., 2001b; Movafegh ve ark., 2008; Fahami ve ark., 2010; Ngan ve Conduit, 2011; Aslanargun ve ark., 2012).

*P. incarnata* takviyelerinin etkileşime girmesi muhtemel ilaç grupları arasında benzodiazepinler, barbitüratlar, antiepileptikler, Zaleplon, Ramelteon, Zolpidem gibi benzodiazepin olmayan sedatif hipnotikler, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, antikoagülanlar ve antiplateletler sayılabilir (Mount Sinai Health System, t.y.). Bu ilaçları kullanan hastalar mutlaka eczacı ve hekime bildirmelidir. Eczacılar da *P. incarnata* takviyesi verirken mutlaka bireylere kullandıkları ilaçları sormalı, etkileşime girebilecek herhangi bir ilaç tespit ederlerse hastalara bunu bildirmeli gerekirse hastaları hekime yönlendirmelidir.

*P. incarnata* rahim kasılmalarına sebep olabilir, bundan dolayı gebelikte tercih edilmemelidir. Emzirme döneminde ise güvenli olup olmadığına yönelik yeterince veri olmadığı için genellikle tercih edilmemesi tavsiye edilmektedir (NIH, 2020c).

Türkiye’de bağışıklık için kullanılan bitkisel gıda takviyeleri arasında en çok kullanılanlardan biri *Pelargonium sidoides*’tir. Bu bitki aynı zamanda “Güney Afrika Sardunyası” olarak da bilinmektedir. *P. sidoides*’in akut bronşitte bireyler kendilerini hasta hissetmeye başladıktan sonra 48 içerisinde alınırsa bronşitin iyileşmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda orta ve şiddetli KOAH’ı olan

bireylerde KOAH alevlenmelerinin sayısını ve antibiyotik ihtiyacını azaltabileceği öne sürülmüştür. Bunlara ek olarak *P. sidoides*'in soğuk algınlığı semptomlarını azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (WebMD, t.y.).

*P. sidoides* takviyelerinin akılcı kullanımı incelendiğinde bu bitkinin kanın pıhtılaşmasını yavaşlatma gibi bir etkisi olduğundan antiplatelet ve antikoagülan ilaçların etkisini artırabilir. Bu durumun kanama riskini artırma gibi bir ihtimali vardır. Bundan dolayı bu ilaçları kullanan hastalar, *P. sidoides* takviyesi kullanmak istediğinde ilaç etkileşimleri eczacı tarafından değerlendirilmeli ve gerekirse hekime yönlendirilmelidir. Ayrıca kullandıkları ilaçlara bakılmaksızın bütün bireyler *P. sidoides* takviyesi kullanıyorsa ameliyat olmaları gerektiği takdirde 2 hafta öncesinden bu takviyeyi kesmelidir (WebMD, t.y.). *P. sidoides* takviyelerinin etkinliğini değiştirebileceği diğer ilaçlar arasında immüsupresifler yer almaktadır. İmmüsupresifler organ nakillerinde, otoimmün hastalıklarda ve kemik iliği nakillerinde kullanılan ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlardır (Cleveland Clinic, 2024). *P. sidoides* ise bağışıklık sisteminin aktivasyonunu arttırdığı için bu ilaçların etkinliğini azaltabilir (WebMD, t.y.). Özetle bilhassa bu gruptaki ilaçları kullanan bireyler bunu mutlaka hekime ve eczacıya bildirmeli, gerektiği takdirde bu takviyeden kaçınmalıdır. Aynı şekilde eczacılar da bu takviyeyi vermeden önce bireylere kullandıkları ilaçları sormalı bu ilaçlarla takviye arasında herhangi bir etkileşim olup olmadığını incelemeli ve bireylere gerekli uyarıları yapmalı gerektirdiği takdirde hastaları hekime yönlendirmelidir.

Hamilelerde ve emzirenlerde *P. sidoides* kullanımının güvenli olduğuna dair yeterince veri bulunmamaktadır. Bu yüzden bu bireylerin *P. sidoides* takviyelerinden kaçınmaları gerekmektedir. Aynı zamanda lupus, MS ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalığı olan bireylerin de bu takviyelerden kaçınması tavsiye edilmektedir. Çünkü, bu bitki

bağışıklık sistemini daha fazla aktifleştirebilir ve bu durum da hastalığın gidişatını ve semptomlarını kötü yönde etkileyebilir (WebMD, t.y.).

*P. sidoides*'in uygun dozu hastalıklara ve ürünün formuna göre değişmektedir. Örneğin sıvı ekstresinin soğuk algınlığında ve akut bronşitte balgam söktürme amacıyla 1-5 yaş arası çocuklarda günde 3 defa 10 damla, 6-12 yaş arasındaki çocuklarda günde 3 defa 20 damla ve yetişkinler ile 12 yaş üzeri ergenlerde günde 3 defa 30 damla olacak şekilde kullanılması önerilir. Kuru ekstresinin ise soğuk algınlığında film kaplı tablet formundaysa 6-12 yaş arasındaki çocuklarda günde 2 kez 1 tablet, yetişkinler ile 12 yaş üzeri ergenlerde günde 3 kez 1 tablet; 0.25 g ekstre başına 100 g şurup içeren ürünlerde ise 1-5 yaş arası çocuklarda günde 3 kez 2.5 ml, 6-12 yaş arası çocuklarda günde 3 kez 5 ml, yetişkinler ile 12 yaş üzeri ergenlerde günde 3 kez 7.5 ml olacak şekilde kullanılması tavsiye edilmektedir (EMA, 2024).

*Silybum marianum* (Devedikeni) bitkisi ile ilgili kanıtlar çelişkili olsa da silimarin aktif içeriği ile karaciğer fonksiyonlarını ve sirozun semptomlarını iyileştirebileceği düşünülen bir bitkidir (Lubeck, 2024). 2020 tarihli bir derlemede silimarinin siroz hastalarında antioksidan benzeri etkileri vurgulanmıştır. Ayrıca derlemede silimarinin karaciğer ve siroz hastalarında daha düşük ölüm oranları ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (Gillessen ve Schmidt, 2020). 2021 yılında yapılan bir çalışmada ise devedikeni takviyesi kullanan alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan bireylerin karaciğer fonksiyonlarında iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir ve bu durumun karaciğer hasarı ile iltihabını azaltmaya yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (Kołota ve Głabaska, 2021). Ayrıca alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı olan sirozlu bireylerde bu bitkinin yaşam süresini uzatabileceği öne sürülmüştür (Vargas-Mendoza ve ark., 2014). Bununla birlikte *S. marianum*'un karaciğer hastalıklarında herhangi bir fayda göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (WebMD, t.y.; de Avelar ve ark., 2017).



*S. marianum* takviyelerinin etkileştiği ilaçlar arasında varfarin, antidiyabetik ilaçlar, karaciğer tarafından glukuronidasyon reaksiyonuna uğratılan ilaçlar (asetaminofen, haloperidol, morfin ve lamotrijin gibi) tamoksifen ve sirolimus sayılabilir. *S. marianum* karaciğer metabolizmasına etki etmesi oldukça önemli bir noktadır çünkü bu etkinliği ile ilaçların etkisini azaltabilir veya artırabilir (WebMD, t.y.). Bundan dolayı bireyler bu takviyeyi isterken mutlaka kullandıkları ilaçları eczacılara bildirmeli, eczacılar da bu takviyeyi isteyen bireylere kullandıkları ilaçları sormalı, takviye ile ilaç arasındaki etkileşimi değerlendirerek gerekirse hastaları hekime yönlendirmelidir. Ayrıca devedikeni takviyeleri kan şekeri düşürebileceğinden diyabet hastalığı olanlar bu durumu hekimlere ve eczacılara bildirmelidir (Mayo Clinic, 2023c).

*S. marianum* takviyeleri için yeterli veri olmadığından dolayı 18 yaşından küçüklerde kullanımı tavsiye edilmemektedir. Ayrıca gebelerde ve emzirenlerde de güvenliği yeterince incelenmediğinden dolayı kullanılması önerilmez. Bu takviyelerin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar da mevcut değildir (EMA, 2016). Bununla birlikte Asteraceae familyasındaki herhangi bir bitkiye alerjisi olan bireylerde bu takviyeler kontrendikedir. Ayrıca *S. marianum* östrojen seviyelerini etkileyebileceğinden dolayı rahim, yumurtalık ve meme kanseri geçmişi veya endometriyozu olan kadınların bu bitkiyi mutlaka doktor gözetiminde kullanması gerekmektedir (Drugs.com, 2024).

Diyabet için devedikeni ekstresi 210 ila 600 mg arasında 6 aya kadar kullanılabilir (WebMD, t.y.) Yapılan randomize çalışmalarda günde 420 mg silimarinin karaciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Sultana ve ark., 2018). Devedikeni kapsül, tablet ve sıvı ekstre gibi formlarda satılmaktadır (Mayo Clinic, 2023c). Kapsül ve tabletler genellikle günde 2 veya 3 kez 1 tablet olacak şekilde kullanılmaktadır (EMA, 2018).

Devedikeni anaflaksi dahil de dahil olmak üzere birtakım alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Bununla birlikte bu takviyeler bulantı, kusma, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal problemlere ve başağrısına yol açabilir (Mayo Clinic, 2023c). *S. marianum* takviyesi kullanılırken dışkı veya idrar renginde herhangi bir değişiklik ya da sarılık görülürse mutlaka hekime başvurulması gerekir (EMA, 2018).

## KAYNAKÇA

- Akhondzadeh, S., Kashani, L., Mobaseri, M., Hosseini, S. H., Nikzad, S., & Khani, M. (2001b). Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26(5), 369–373. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00366.x>
- Akhondzadeh, S., Naghavi, H. R., Vazirian, M., Shayeganpour, A., Rashidi, H., & Khani, M. (2001a). Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26(5), 363–367. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x>
- Appel, K., Rose, T., Fiebich, B., Kammler, T., Hoffmann, C., & Weiss, G. (2011). Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy Research : PTR*, 25(6), 838–843. <https://doi.org/10.1002/ptr.3352>
- Aslanargun, P., Cuvas, O., Dikmen, B., Aslan, E., & Yuksel, M. U. (2012). Passiflora incarnata Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal of Anesthesia*, 26(1), 39–44. <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1265-6>
- Assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. (2018). In EMA (EMA/HMPC/294188/2013). European Medicines Agency.
- Bach, H. V., Kim, J., Myung, S. K., & Cho, Y. A. (2016). Efficacy of Ginseng Supplements on Fatigue and Physical Performance: a Meta-analysis. *Journal of Korean Medical Science*, 31(12), 1879–1886. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.12.1879>
- Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041867>
- Cleveland Clinic. (2024, May 1). Immunosuppressants. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/10418-immunosuppressants>
- da Fonseca, L. R., Rodrigues, R. A., Ramos, A. S., da Cruz, J. D., Ferreira, J. L. P., Silva, J. R. A., & Amaral, A. C. F. (2020). Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: An Unexploited Potential. *The Scientific World Journal*, 2020, 6598434. <https://doi.org/10.1155/2020/6598434>

- de Avelar, C. R., Pereira, E. M., de Farias Costa, P. R., de Jesus, R. P., & de Oliveira, L. P. M. (2017). Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 23(27), 5004–5017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>
- Di Martino, P., Censi, R., Gigliobianco, M. R., Zerrillo, L., Magnoni, F., Agas, D., Quaglia, W., & Lupidi, G. (2017). Nano-medicine Improving the Bioavailability of Small Molecules for the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 23(13), 1897–1908. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161227154447>
- Drug interaction checker. Drug Interactions Checker - Medscape Drug Reference Database. (t.y.-b). <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Drug interaction list - Drugs.com. (t.y.). Drugs.com. <https://www.drugs.com/interaction/list/>
- Drugs.com. (2024, March 21). *Milk Thistle*. Retrieved August 20, 2024, from <https://www.drugs.com/npp/milk-thistle.html>
- Ekor M. (2014). The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>
- European Medicines Agency. (2016). European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. In *EMA* (EMA/HMPC/294187/2013). EMA.
- European Medicines Agency. (2024). Assessment report on *Pelargonium sidoides* DC; *Pelargonium reniforme* Curt., radix. In *EMA* (EMA/HMPC/765656/2022).
- Fahami, F., Asali, Z., Aslani, A., & Fathizadeh, N. (2010). A comparative study on the effects of *Hypericum perforatum* and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 15(4), 202–207.
- GINKGO: Overview, uses, side effects, precautions, interactions, dosing and reviews. (t.y.). <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-333/ginkgo>
- Gillessen, A., & Schmidt, H. H. (2020). Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 37(4), 1279–1301. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01251-y>

- Ginkgo. (2023a, August 10). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-ginkgo/art-20362032>
- Göze İA , Altun A (2022) Herbal Drug Use Frequency, Reasons, And Effects On Public Health: An Ethical Analysis, *Cumhuriyet Medical Journal*, 44 ( 2): 198-203.
- Gregory, A. M., & Sadeh, A. (2016). Annual Research Review: Sleep problems in childhood psychiatric disorders--a review of the latest science. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57(3), 296–317. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12469>
- Han, L., Fu, Y., Cole, A. J., Liu, J., & Wang, J. (2012). Co-encapsulation and sustained-release of four components in ginkgo terpenes from injectable PELGE nanoparticles. *Fitoterapia*, 83(4), 721–731. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.02.014>
- Hashiguchi, M., Ohta, Y., Shimizu, M., Maruyama, J., & Mochizuki, M. (2015). Meta-analysis of the efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract for the treatment of dementia. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 1, 14. <https://doi.org/10.1186/s40780-015-0014-7>
- Herrschaft, H., Nacu, A., Likhachev, S., Sholomov, I., Hoerr, R., & Schlaefke, S. (2012). *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *Journal of Psychiatric Research*, 46(6), 716–723. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.003>
- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., Jansson-Fröjmark, M., Palagini, L., Rücker, G., Riemann, D., & Baglioni, C. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 43, 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.10.006>
- 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*, 06(09), 635–642. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2015.69084>
- Hubert, A., & Lopez, G. (2023, November 15). Passion flower. Examine.com.<https://examine.com/supplements/passionflower/?rsrsltId=AfmBOopOj69OkquqREuQkZ8jVmbUJca89vjRRKTKvS7EUnmmIti4Iy5q#dosage-information>

- Ihl R. (2013). Effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 ® in dementia with neuropsychiatric features: review of recently completed randomised, controlled trials. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17 Suppl 1, 8–14. <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.814796>
- Ihl, R., Bachinskaya, N., Korczyn, A. D., Vakhapova, V., Tribanek, M., Hoerr, R., Napryeyenko, O., & GOTADAY Study Group (2011). Efficacy and safety of a once-daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(11), 1186–1194. <https://doi.org/10.1002/gps.2662>
- Jawna-Zboińska, K., Blecharz-Klin, K., Joniec-Maciejak, I., Wawer, A., Pyrzanowska, J., Piechal, A., Mirowska-Guzel, D., & Widy-Tyszkiewicz, E. (2016). *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytotherapy Research: PTR*, 30(5), 781–789. <https://doi.org/10.1002/ptr.5578>
- Kennedy, D. A., Lupattelli, A., Koren, G., & Nordeng, H. (2013). Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 355. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-355>
- Khan, M. S. A., & Ahmad, I. (2018). Herbal Medicine. In *Elsevier eBooks* (pp. 3–13). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814619-4.00001-x>
- Kim, M., Lim, H. S., Lee, H. H., & Kim, T. H. (2017). Role Identification of *Passiflora Incarnata* Linnaeus: A Mini Review. *Journal of Menopausal Medicine*, 23(3), 156–159. <https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.3.156>
- Klemow, K. M., Bartlow, A., Crawford, J., Kocher, N., Shah, J., & Ritsick, M. (2011). Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Herbal Medicine - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92750/#:~:text=Since%20then%2C%20it%20has%20remained,an%20antioxidant%20and%20neuroprotective%20agent.>
- Kołota, A., & Głąbska, D. (2021). Dietary intake of milk thistle seeds as a source of silymarin and its influence on the lipid parameters in nonalcoholic fatty liver disease patients. *Applied Sciences*, 11(13), 5836. <https://doi.org/10.3390/app11135836>
- Komishon, A. M., Shishtar, E., Ha, V., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Jovanovski, E., Ho, H. V., Duvnjak, L. S., & Vuksan, V. (2016). The effect of ginseng (genus

- Panax*) on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Human Hypertension*, 30(10), 619–626. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.18>
- Lubeck, B. (2024, August 16). What are the benefits of milk thistle? Verywell Health. <https://www.verywellhealth.com/the-benefits-of-milk-thistle-88325>
- Meneses, C., Valdes-Gonzalez, M., Garrido-Suárez, B. B., & Garrido, G. (2023). Systematic review on the anxiolytic and hypnotic effects of flower extracts in *in vivo* pre-clinical studies published from 2010 to 2020. *Phytotherapy research : PTR*, 37(5), 2144–2167. <https://doi.org/10.1002/ptr.7830>
- Milk Thistle: Overview, uses, side effects, precautions, interactions, dosing and reviews. (t.y.). <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-138/milk-thistle>
- Milk thistle. (2023c, August 10). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-milk-thistle/art-20362885#:~:text=Milk%20thistle%20is%20sold%20as,supplement%20to%20treat%20liver%20conditions.>
- Movafegh, A., Alizadeh, R., Hajimohamadi, F., Esfehiani, F., & Nejatfar, M. (2008). Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia and analgesia*, 106(6), 1728–1732. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172c3f9>
- Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. (2017). Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 210, 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.048>
- Ngan, A., & Conduit, R. (2011). A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy research PTR*, 25(8), 1153–1159. <https://doi.org/10.1002/ptr.3400>
- Nicolussi, S., Drewe, J., Butterweck, V., & Meyer Zu Schwabedissen, H. E. (2020). Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *British Journal of Pharmacology*, 177(6), 1212–1226. <https://doi.org/10.1111/bph.14936>

- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Passionflower. (2020c, August). NCCIH. <https://www.nccih.nih.gov/health/passionflower>
- Passionflower. (t.y.). Mount Sinai Health System. <https://www.mountsinai.org/health-library/herb/passionflower#:~:text=Possible%20Interactions&text=Because%20of%20its%20calming%20effect,Barbiturates>
- Pelargonium sidoides*: Overview, uses, side effects, precautions, interactions, dosing and reviews. (t.y.). <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1135/pelargonium-sidoides>
- Professional, C. C. M. (2022, November 29). St John's Wort. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/9304-st-johns-wort>
- Sadeghian, M., Rahmani, S., Zendehtel, M., Hosseini, S. A., & Zare Javid, A. (2021). Ginseng and Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrition and Cancer*, 73(8), 1270–1281. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1795691>
- St. John's Wort. (2020a, October). NCCIH. <https://www.nccih.nih.gov/health/st-johns-wort>
- St. John's wort. (2023b, August 10). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-st-johns-wort/art-20362212>
- Sultana, B., Yaqoob, S., Zafar, Z., & Bhatti, H. N. (2018). Escalation of liver malfunctioning: A step toward Herbal Awareness. *Journal of Ethnopharmacology*, 216, 104–119. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.002>
- Valerian: A safe and effective herbal sleep aid? (2018, February 15). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/insomnia/expert-answers/valerian/faq-20057875>
- Valerian: Overview, uses, side effects, precautions, interactions, dosing and reviews. (t.y.). <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-870/valerian>



- Valerian. (2020b, October). NCCIH. <https://www.nccih.nih.gov/health/valerian#:~:text=Historically%2C%20valerian%20was%20used%20to,are%20used%20for%20medicinal%20purposes.>
- Vargas-Mendoza, N., Madrigal-Santillán, E., Morales-González, A., Esquivel-Soto, J., Esquivel-Chirino, C., García-Luna Y González-Rubio, M., Gayosso-de-Lucio, J. A., & Morales-González, J. A. (2014). Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology*, 6(3), 144–149. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i3.144>
- Vitiello M. V. (1997). Sleep disorders and aging: understanding the causes. The journals of gerontology. Series A, *Biological Sciences and Medical Sciences*, 52(4), M189–M191. <https://doi.org/10.1093/gerona/52a.4.m189>
- Vuksan, V., Stavro, M., Woo, M., Leiter, L. A., Sung, M. K., & Sievenpiper, J. L. (2006, September). Korean red ginseng (*Panax ginseng*) can lower blood pressure in individuals with hypertension: a randomized controlled trial. In Proceedings of the 9th international ginseng symposium (pp. 25-28). Korean Society of Ginseng Geumsan.
- Wang, T., Wu, C., Fan, G., Li, T., Gong, H., & Cao, F. (2018). Ginkgo biloba extracts-loaded starch nano-spheres: Preparation, characterization, and *in vitro* release kinetics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 106, 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.012>
- Xie, L., Zhu, Q., & Lu, J. (2022). Can We Use *Ginkgo biloba* Extract to Treat Alzheimer's Disease? *Lessons from Preclinical and Clinical Studies. Cells*, 11(3), 479. <https://doi.org/10.3390/cells11030479>
- Zhu, J., Xu, X., Zhang, X., Zhuo, Y., Chen, S., Zhong, C., Liu, M., & Wang, Z. (2022). Efficacy of ginseng supplements on disease-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(26), e29767. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029767>
- Zirak, N., Shafiee, M., Soltani, G., Mirzaei, M., & Sahebkar, A. (2019). Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8496–8508. <https://doi.org/10.1002/jcp.27781>

## BÖLÜM 6

### **NİKOTİFLORİN (Kamferol-3-O-rutinosid) BİLEŞİĞİNİN BİYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ**

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN<sup>1,\*</sup>

Prof. Dr. Yusuf UZUN<sup>2</sup>

Arş. Gör. Dr. Fatih DÖNMEZ<sup>3</sup>

Ecz. Muhamet ARSLAN<sup>4</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565879>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5438-8560>, [abdulahaddogan@yyu.edu.tr](mailto:abdulahaddogan@yyu.edu.tr),

\* Sorumlu yazar

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-0537-4517>, [y.uzun@yyu.edu.tr](mailto:y.uzun@yyu.edu.tr)

<sup>3</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-3958-1028>, [fatihdonmez@yyu.edu.tr](mailto:fatihdonmez@yyu.edu.tr)

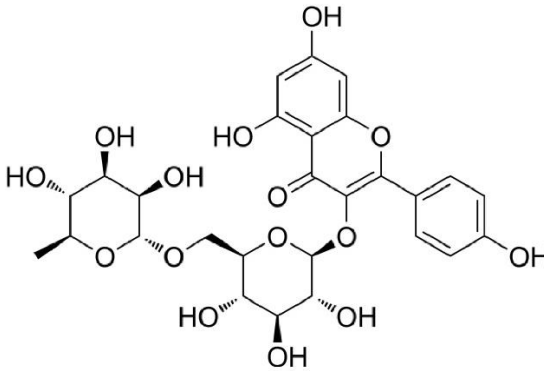
<sup>4</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0009-0006-2458-8808>, [m.arslan0747@icloud.com](mailto:m.arslan0747@icloud.com)



## 1. GİRİŞ

### 1.1. NİKOTİFLORİN

Doğa binlerce yıldır tıbbi ürünlerin kaynağını oluşturmakta ve halen kullanılan bazı ilaçlar doğal kaynaklardan elde edilmektedir. Bitkiler uzun zamandır çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için halk tarafından kullanılmaktadır. Günümüzde bu bitki ve bitkisel ürünler halen kullanılırken yapısı aydınlatılan içerikler ise yeni ilaçların tasarımına, keşfine ve geliştirilmesine ilham vermektedir (Chaachouay ve Zidane, 2024). Nikotiflorin, başta geleneksel Çin tıbbi olmak üzere örneğin *Ginkgo biloba*, *Afgekia mahidoliae* ve *Carthamus tinctorius* olmak üzere birçok şifalı bitkide bulunan bir fitokimyasaldır (Hu ve ark., 2021). Nikotiflorin (kaempferol-3-O-rutinozid), kaempferol'ün 3-OH grubunun rutinoz şekeri ile glikozilasyonu sonucu meydana gelmektedir (Şekil 1) (Lal Shyaula ve ark., 2012). Nikotiflorin'in yapısını oluşturan kaempferol antioksidan, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antikanser, kardiyoprotektif, nöroprotektif ve antidiyabetik gibi aktiviteler gösterirken bu flavonoide bağlı şeker kısmı çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmaktadır (Calderon-Montano ve ark., 2011, Zhao ve ark., 2019).



Şekil 1: Nikotiflorin'in yapısı

## 2. NİKOTİFLORİN'İN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Nikotiflorin, geleneksel Çin tıbbı ve pek çok şifalı bitkide bulunan bir flavonoiddir. Flavonoidler, tıbbi bitkilerde ve bunlardan türetilmiş ürünlerde bulunan önemli bir sekonder metabolit sınıfıdır. Tıpta anti-alerjik, anti-bakteriyel, anti-diyabetik, anti-inflamatuar, anti-viral, anti-proliferatif, anti-mutajenik, antitrombotik, anti-karsinojenik, antioksidan ve hepatoprotektif aktivitesinin yanı sıra, koronavirüs, iskemi, böbrek yetmezliği, karaciğer komplikasyonları, hafıza bozuklukları ve miyokard enfarktüsüne karşı önemli biyolojik potansiyeli bulunmaktadır (Patel, 2022). Ayrıca, nikotiflorin'in antiartritik, nöroprotektif, mide koruyucu ve antimutajenik etkileri mevcuttur (Periferakis ve ark., 2022).

Nikotiflorin tüketimi ile kanser insidansının azalması arasında pozitif bir korelasyon belgelenmiştir (Weng ve Yeng, 2012). Artan flavonoid tüketiminin azalan kanser insidansı ile ilişkilendiren mevcut epidemiyolojik çalışmalarda, kaempferol'ün antikanser potansiyelinin olduğu rapor edilmiştir (Merlín-Lucas ve ark., 2021; Mohammed ve ark., 2022).

Yüksek kaempferol içeren gıda kaynaklarının hepatoprotektif aktiviteye sahip sağlıklı fonksiyonel gıda olduğu ve kaempferol'ün hem *in vitro* hem de *in vivo* antioksidan, anti-inflamatuar ve immünomodülatör özelliklerinin yanı sıra CYP2E1 ekspresyonunun bir substratı ve inhibitörü olduğu rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2015A). Kaempferol ve nikotiflorin, alkol metabolizmasını hızlandırarak alkolün neden olduğu karaciğer hasarını azalttığını ayrıca kaempferol ve nikotiflorin ile bağırsak mikroorganizma bozukluğunun hafifletilmesi, alkolün neden olduğu karaciğer hasarını da iyileştirmede rolü olduğu gösterilmiştir (Ge ve ark., 2024).

## 2.1. Nikotiflorin'in Antimikrobiyal Etkileri

Nikotiflorin'in *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakteri suşları üzerinde antibakteriyel etkileri olduğu rapor edilmiştir (Soberon ve ark., 2010). *Centaurea resupinata* subsp. *dufourii* (dostal) greuter'in toprak üstü kısmının kimyasal bileşimi çeşitli kromatografik yöntemlerle analiz edildiği çalışmada, bitki yapısında nikotiflorin varlığı tespit edilmiş ve bu bileşiğin içinde bulunduğu ekstre, disk difüzyon metoduyla *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella pneumonia* suşları üzerinde antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Bouzghaia ve ark., 2020). Yapılan başka bir çalışmada nikotiflorin'in çeşitli bakteri (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*), mantar (*Candida albicans* ve *Candida kruse*) ve virüs (*Herpes simplex virus* Type-1 ve *Parainfluenza-3 virus*) türleri üzerinde antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkileri olduğu belirlenmiştir (Orhan ve ark., 2010).

## 2.2. Nikotiflorin'in Antioksidan Etkisi

*Annona muricata*'dan izole edilen nikotiflorin'in singlet oksijen ( $^1O_2$ ) ile hasar oluşturulmuş hücreler üzerinde koruyucu etkilerinin araştırıldığı çalışmada, nikotiflorin standart olarak kullanılan L-askorbik asitten daha iyi sitoprotektif etki göstermiştir. Ayrıca yine nikotiflorin standart olarak kullanılan  $\alpha$ -tokoferole göre daha iyi bir şekilde reaktif oksijen türlerini (ROS) temizlemiştir (Park ve ark., 2018). Başka bir çalışmada *Rubus chingii*'den izole edilen nikotiflorin'in standart askorbik asitten daha iyi 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal temizleme aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Ding, 2011). *Ehretia asperula* Zoll. & Moritzi bitkisinin yapraklarından izole edilen nikotiflorin'in antioksidan potansiyelinin araştırıldığı başka bir çalışmada sırasıyla demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü

(FRAP), DPPH radikal temizleme aktivitesi ve 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit radikal (ABTS<sup>•+</sup>) temizleme aktivitesi IC<sub>50</sub> değerleri 155.85, 18.64 ve 9.33 µg/mL olarak bulunmuştur (Duc ve ark., 2024). Ayrıca nikotiflorin'in *in vivo* olarak konkanavalin A ile oluşturulan karaciğer toksisitesine karşı antioksidan aktivitesinin ortaya konulduğu çalışmada, karaciğerdeki antioksidan bileşik olan glutasyon (GSH) seviyesini ve antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini önemli ölçüde düşürerek gösterilmiştir. Aynı çalışmada nikotiflorin karaciğer homojenatı malondialdehit (MDA) seviyelerini düşürerek lipid peroksidasyonunu karşı koruyucu aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur (Zhao ve ark., 2017).

### 2.3. Nikotiflorin'in Kardiyoprotektif Etkisi

Nikotiflorin'in kardiyoprotektif etkisinin araştırıldığı *in vitro* hücre kültürü çalışmasında endotel hücre hasarından sonra nikotiflorin'in inflamatuvar mediatör olan nitrik oksit (NO) salınımını inhibe ettiği ve endotel hücre hasarına karşı koruma gösterdiği ortaya konulurken, ağ farmakolojisi ve moleküler yerleştirme ile de Akt/FoxO/BCI sinyal yolunun düzenleyerek akut miyokard enfarktüsüne karşı etkili olabileceği ortaya konulmuştur (Yu ve ark., 2021). Major bileşenlerinden biri nikotiflorin olan *Cirsium setidens*'in hidroetanolik ekstresi ile yapılan çalışmada, ekstrenin *in vitro* hücre kültürü ile AMPK-PGC1- $\alpha$ -NRF1 sinyal yolunun yukarı regüle ederken *in vivo* farelerde yapılan çalışmada ise elektrokardiyogramı, serum kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerini ve kardiyak fibrozu iyileştirerek kardiyoprotektif etkisi ortaya konulmuştur (Song ve ark., 2024).

### 2.4. Nikotiflorin'in Hepatoprotektif Etkisi

*Nymphaea candida*'dan elde edilen nikotiflorin'in farelerde konkanavalin A ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) üzerindeki etkisini önemli ölçüde azaltırken karaciğer dokusu histopatolojik

bulguları bu etkiyi doğrularak nikotiflorin'in hepatoprotektif olduğu bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2017). *Carthamus tinctorius* L.'den izole edilen nikotiflorin'in karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) ile karaciğer hasarı oluşturulan farelerde CCl<sub>4</sub>'ün neden olduğu serum AST, serum alkalin fosfataz (ALP) ve hepatic MDA seviyelerinde artışları önlediği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015). Nikotiflorin'in hepatoprotektif etkinliğinin ortaya konulduğu farelerdeki alkol ile oluşturulan karaciğer toksisitesine karşı AST ve ALT aktivitelerini ve CYP2E1 seviyesini azaltırken, miR-138-5p ekspresyonunu baskılamıştır, ayrıca nikotiflorin Nrf2 ve SREBP-1c sinyal yollarını modüle ederek hepatoprotektif aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Ge ve ark., 2024). Yapılan başka bir çalışmada *Cinnamomum parthenoxylon* yapraklarından izole edilen nikotiflorin'in HepG2 hücrelerinde tert-butil hidroperoksit kaynaklı sitotoksitene karşı hepatoprotektif aktivite gösterilmiştir (Pardede ve ark., 2017).

## 2.5. Nikotiflorin'in Nöroprotektif Etkisi

*Carthamus tinctorius* L.'den elde edilen nikotiflorin'in *in vitro* olarak nöroblastoma SH-SY5Y hücre hattında oksijen-glikoz yoksunluğu/iyileşmesi modeli oluşturulan hücrelerde otofajiyi ve LC3-II ve BECN1 protein ekspresyonlarını artırırken, SQSTM1 protein ekspresyonunu azaltmıştır. *In vivo* olarak ise sıçanlarda orta serebral arter tıkanıklığına karşı beyin hasarını ve nörolojik defisiti hafiflettiği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2021). *Carthamus tinctorius*'den izole edilen nikotiflorin ile yapılan başka bir çalışmada çoklu enfarktüs demans oluşturulan sıçanlarda nikotiflorin'in bellek işlevlerini, enerji metabolizmasını ve oksidatif stresi düzenleyerek beyin üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2007). Carthami çiçeğinden elde edilen nikotiflorin'in *in vivo* fokal serebral iskemi oluşturulan sıçanlarda nörolojik defisiti hafifletirken, *in vitro* hipoksiye maruz bırakılan beyin hücrelerinde canlılığı artırdığı ve artmış LDH aktivitesini azalttığı ortaya konulmuştur (Li ve ark., 2006).



## 2.6. Nikotiflorin'in Antiinflamatuvar Etkisi

C57BL/6 farelerinde DSS ile oluşturulan ülseratif kolite karşı San-Ye-Qing rizomlarından elde edilen nikotiflorin uygulaması artmış doku miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini ve serum interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) seviyelerini azaltarak antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Ruan ve ark., 2024). Yapılan başka bir çalışmada *Nymphaea candida*'dan elde edilen nikotiflorin'in farelerde konkanavalin A ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı konkanavalin A'nın neden olduğu artmış serum proinflamatuvar sitokinlerinden IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) düzeylerini önemli ölçüde düşürmüştür (Zhao ve ark., 2017).

## 2.7. Nikotiflorin'in Antidiyabetik Etkisi

*Carthamus tinctorius* çiçeğinden elde edilen nikotiflorin'in alloksan ile diyabet oluşturulan zebra balığı larvasında pankreas adacık boyutunu alloksan grubuna göre arttırdığı bildirilmiştir (Choi ve ark., 2023). Yapılan başka bir çalışmada ise nikotiflorin'in *in vitro*  $\alpha$ -glukosidaz üzerinde akarboza göre daha iyi bir inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Sadeghi ve ark., 2022).

## 2.8. Nikotiflorin'in Diğer Etkileri

Nikotiflorin'in JAK2/STAT3 (Janus Kinaz 2/ Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3) yoluyla serebral iskemi/reperfüzyon hasarı kaynaklı apoptoza karşı etkilerinin araştırıldığı çalışmada nikotiflorin'in yaralı apoptotik hücre sayısını azalttığını, p-JAK2 (Fosfo-janus kinaz 2), p-STAT3 (Fosfo sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3), kaspaz-3 ve Bax ekspresyonunu aşağı regüle ettiğini, Bax immünoreaktivitesini azalttığını ve Bcl-2 protein ekspresyonunu ve immünoreaktivitesini artırdığını ortaya konularak nikotiflorin'in iskemik inmeye karşı etkinliği ortaya konulmuştur (Hu ve ark., 2017). *Brickellia cavanillesii* (Cass.) A. Gray'den elde edilen nikotiflorin'in farelerde

deneysel olarak oluşturulan kaygı üzerinde anksiyolitik benzeri bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Avila-Villarreal ve ark., 2016).

### 3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nikotiflorin antimikrobiyal, antioksidan, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, nöroprotektif ve anti-inflamatuvar gibi aktivitelere sahip çok yönlü bir flavonoid glikozittir. Doğal kaynaklardan elde edilen bu bileşik, birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde umut vaat eden bir biyolojik ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte nikotiflorin'in biyolojik aktiviteleri üzerinde yapılan araştırmalar oldukça sınırlı olduğu dikkat çekmektedir. Diğer taraftan ortaya konulan etkilere ait mekanizmaların tam olarak aydınlatılmamış olması da bir sorun olarak durmaktadır.

Gelecekte, nikotiflorin'in terapötik potansiyelini daha iyi anlamak için *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalara ağırlık verilmesi gerekmektedir. Özellikle nörodejeneratif, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar gibi yaygın sağlık sorunlarının yönetiminde nikotiflorin etkili bir ajan olarak değerlendirilebilir.

## KAYNAKÇA

- Ávila-Villarreal, G., González-Trujano, M. E., Carballo-Villalobos, A. I., Aguilar-Guadarrama, B., García-Jiménez, S., Giles-Rivas, D. E., ... Estrada-Soto, S. (2016). Anxiolytic-like effects and toxicological studies of *Brickellia cavanillesii* (Cass.) A. Gray in experimental mice models. *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 90-98.
- Bouzghaia, B., Moussa, M. T. B., Goudjil, R., Harkat, H., Pale, P. (2020). Chemical composition, *in vitro* antioxidant and antibacterial activities of *Centaurea resupinata* subsp. *dufourii* (dostál) greuter. *Natural Product Research*, 35(22), 4734-4739.
- Calderon-Montano, J., Burgos-Morón, E., Pérez-Guerrero, C., López-Lázaro, M. (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(4), 298-344.
- Chaachouay, N., Zidane, L. (2024). Plant-derived natural products: a source for drug discovery and development. *Drugs and Drug Candidates*, 3(1), 184-207.
- Choi, B. R., Kim, H. G., Nam, Y. H., Yoon, D., Shin, W. C., Jang, J. K., ... Lee, D. Y. (2023). Flavonol glycosides from the flowers of *Carthamus tinctorius* and their anti-diabetic activity. *Journal of Applied Biological Chemistry*, 66, 477-483.
- Ding, H. Y. (2011). Extracts and constituents of *Rubus chingii* with 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(6), 3941-3949.
- Duc, C. K. T., Linh, T. C., Thanh, N. Q. C., Nhien, P. Q., Danh, L. T., ve Tuan, N. T. (2024). Isolation and evaluation of the antioxidant capacity of compounds from *Ehretia asperula* Zoll. & Moritzi. *Indonesian Journal of Chemistry*, 24(4), 1206-1217.
- Ge, J., Li, G., Chen, Z., Xu, W., Lei, X., ve Zhu, S. (2024). Kaempferol and nicotiflorin ameliorated alcohol-induced liver injury in mice by miR-138-5p/SIRT1/FXR and gut microbiota. *Heliyon*, 10(1), e23336.
- Hu, G. Q., Du, X., Li, Y. J., Gao, X. Q., Chen, B. Q., ve Yu, L. (2017). Inhibition of cerebral ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis: nicotiflorin and JAK2/STAT3 pathway. *Neural Regeneration Research*, 12(1), 96-102.

- Hu, W. H., Dai, D. K., Zheng, B. Z. Y., Duan, R., Chan, G. K. L., Dong, T. T. X., ... Tsim, K. W. K. (2021). The binding of kaempferol-3-O-rutinoside to vascular endothelial growth factor potentiates anti-inflammatory efficiencies in lipopolysaccharide-treated mouse macrophage RAW264.7 cells. *Phytomedicine*, 80, 153400.
- Huang, J. L., Fu, S. T., Jiang, Y. Y., Cao, Y. B., Guo, M. L., Wang, Y., ... Xu, Z. (2007). Protective effects of nicotiflorin on reducing memory dysfunction, energy metabolism failure and oxidative stress in multi-infarct dementia model rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(4), 741-748.
- Lal Shyaula, S., Abbas, G., Siddiqui, H., A Sattar, S., Iqbal Choudhary, M. ve Z Basha, F. (2012). Synthesis and antiglycation activity of kaempferol-3-O-rutinoside (nicotiflorin). *Medicinal Chemistry*, 8(3), 415-420.
- Li, R., Guo, M., Zhang, G., Xu, X., Li, Q. (2006). Neuroprotection of nicotiflorin in permanent focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(9), 1868-1872.
- Merlín-Lucas, V., Ordoñez-Razo, R. M., Calzada, F., Solís, A., García-Hernández, N., Barbosa, E., ... Valdés, M. (2021). Antitumor potential of *Annona muricata* Linn. an edible and medicinal plant in Mexico: *in vitro*, *in vivo*, and toxicological studies. *Molecules*, 26(24), 7675.
- Mohammed, M. R., Ahmed, M. M., Montaser, S. A. (2022). Cytogenetic and immunological efficacy of nicotiflorin and rutin combination on gamma irradiated rats. *International Journal of Radiation Research*, 20(2), 455-460.
- Orhan, D. D., Özçelik, B., Özgen, S., Ergun, F. (2010). Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids. *Microbiological Research*, 165(6), 496-504.
- Pardede, A., Adfa, M., Juliari Kusnanda, A., Ninomiya, M., Koketsu, M. (2017). Flavonoid rutinosides from *Cinnamomum parthenoxylon* leaves and their hepatoprotective and antioxidant activity. *Medicinal Chemistry Research*, 26, 2074-2079.
- Park, S. H., Shin, H. S., Lee, N. H., Hong, I. K., Park, S. N. (2018). Cellular protective effects and mechanisms of kaempferol and nicotiflorin isolated from *Annona muricata* against 1O<sub>2</sub>-induced Damage, *Applied Chemistry for Engineering*, 29(1), 49-55.

- Patel, D. K. (2022). Medicinal importance, pharmacological activities and analytical aspects of a flavonoid glycoside 'Nicotiflorin' in the medicine. *Drug Metabolism and Bioanalysis Letters Formerly: Drug Metabolism Letters*, 15(1), 2-11.
- Periferakis, A., Periferakis, K., Badarau, I. A., Petran, E. M., Popa, D. C., Caruntu, A., ... Costache, D. O. (2022). Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15054.
- Ruan, Y., Zhu, X., Shen, J., Chen, H., Zhou, G. (2024). Mechanism of nicotiflorin in San-Ye-Qing rhizome for anti-inflammatory effect in ulcerative colitis. *Phytomedicine*, 129, 155564.
- Sadeghi, M., Miroliaei, M., Ghanadian, M. (2022). Inhibitory effect of flavonoid glycosides on digestive enzymes: *In silico*, *in vitro*, and *in vivo* studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 217, 714-730.
- Soberon, J. R., Sgariglia, M. A., Sampietro, D. A., Quiroga, E. N., Sierra, M. G., ve Vattuone, M. A. (2010). Purification and identification of antibacterial phenolics from *Tripodanthus acutifolius* leaves. *Journal of Applied Microbiology*, 108(5), 1757-1768.
- Song, J. H., Kim, M. S., Lee, S. H., Hwang, J. T., Park, S. H., Park, S. W., ... Choi, H. K. (2024). Hydroethanolic extract of *Cirsium setidens* ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by AMPK-PGC-1 $\alpha$ -SOD-mediated mitochondrial protection. *Phytomedicine*, 129, 155633.
- Wang, M., Sun, J., Jiang, Z., Xie, W., Zhang, X. (2015A). Hepatoprotective effect of kaempferol against alcoholic liver injury in mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, 43(02), 241-254.
- Wang, Y., Tang, C., Zhang, H. (2015). Hepatoprotective effects of kaempferol 3-O-rutinoside and kaempferol 3-O-glucoside from *Carthamus tinctorius* L. on CCl<sub>4</sub>-induced oxidative liver injury in mice. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(2), 310-317.
- Wang, Y., Zhang, S., Ni, H., Zhang, Y., Yan, X., Gao, Y., ... Guo, M. (2021). Autophagy is involved in the neuroprotective effect of nicotiflorin. *Journal of Ethnopharmacology*, 278, 114279.

- Weng, C. J., Yen, G. C. (2012). Flavonoids, a ubiquitous dietary phenolic subclass, exert extensive *in vitro* anti-invasive and *in vivo* anti-metastatic activities. *Cancer and Metastasis Reviews*, 31, 323-351.
- Yu, S., Guo, Q., Jia, T., Zhang, X., Guo, D., Jia, Y., ... Sun, J. (2021). Mechanism of action of nicotiflorin from *Tricyrtis maculata* in the treatment of acute myocardial infarction: From network pharmacology to experimental pharmacology. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 2179-2191.
- Zhao, J., Yang, J., Xie, Y. (2019). Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 570, 118642.
- Zhao, J., Zhang, S., You, S., Liu, T., Xu, F., Ji, T., ... Gu, Z. (2017). Hepatoprotective effects of nicotiflorin from *Nymphaea candida* against concanavalin A-induced and D-galactosamine-induced liver injury in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 587.



## BÖLÜM 7

### ENDOMETRİYOZİS TEDAVİSİNDE APİGENİN, KURKUMİN VE NARİNGENİNİN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİ

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN<sup>1,\*</sup>

Tuğba ERGENÇ<sup>2</sup>

Arş. Gör. Dr. Fatih DÖNMEZ<sup>3</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565885>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5438-8560>, [abdulahaddogan@yyu.edu.tr](mailto:abdulahaddogan@yyu.edu.tr),

\* Sorumlu yazar

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0009-0008-7678-416X>, [tugbabrkc@gmail.com](mailto:tugbabrkc@gmail.com)

<sup>3</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-3958-1028>, [fatihdonmez@yyu.edu.tr](mailto:fatihdonmez@yyu.edu.tr)

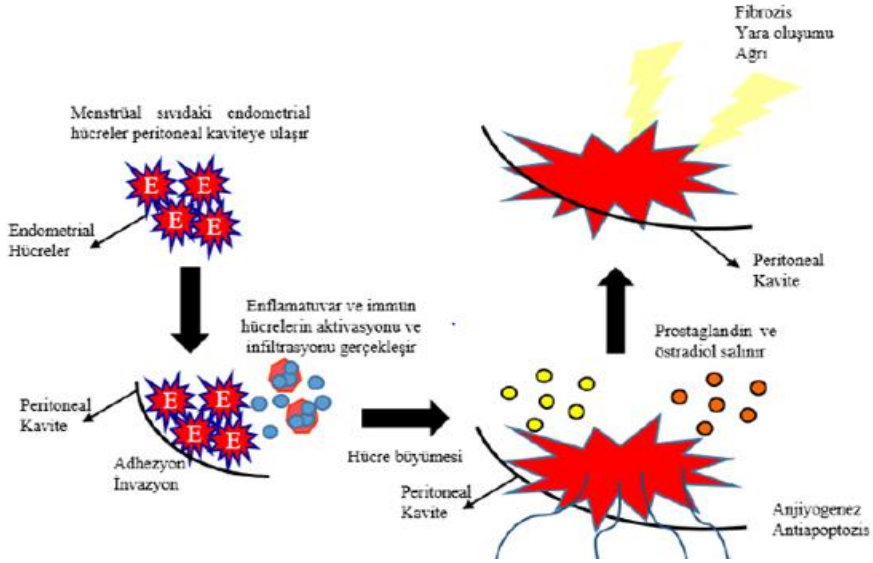




## 1. GİRİŞ

### 1.1. ENDOMETRİYOZİS

Endometriyozis, endometriyal dokunun rahim dışında bulunmasıyla karakterize edilen yaygın jinekolojik bir hastalıktır (Burney ve ark., 2012). Üreme çağındaki kadınların %6-10'unu endometriyozisten etkilendiği rapor edilmiştir. Hastalığın en yaygın belirtileri pelvik ağrı ve kısırlık kabul edilir. Bununla birlikte dismenore, dizüri ve disparoni de semptomlar arasındadır (Tariverdian ve ark., 2007). Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'u bu hastalıkla mücadele ederken, infertil kadınlarda prevalans %20-50'ye çıkmaktadır (Viganò ve ark., 2004). Endometriyotik lezyonlar yaygın olarak fallop tüpleri, yumurtalıklar, vajinal bölge, uterus bağları, idrar yolları, karın ve rektumda tespit edilmiştir (Vetvicka ve ark., 2016; Laganà ve ark., 2017). Endometriyozisin patofizyolojisi ve etiyojisi henüz tam olarak ortaya konulmamakla birlikte endometriyozisin östrojen bağımlı bir durum olduğu bundan dolayı belirtilerin menstrüel sıklusa paralel olarak döngüsel olarak tekrar ettiği ve menopozdan sonra düzeldiği bilinmektedir (Signorile, 2010). Hastalığın patogenezinin bakıldığında birçok hipotez öne sürülmüştür. Kök hücre teorisine göre, kemik iliğinden türetilen kök hücreler ektopik bölgelere taşınarak endometriyotik lezyonlara farklılaşır (Sourial ve ark., 2014; Laganà ve ark., 2017). Metaplazi teorisine göre, Müllerian veya Wolffian kanallarının embriyonik hücreleri hormonal ve immünolojik faktörlerle endometrial dokuya dönüştüğü öne sürülmüştür (Sourial ve ark., 2014). Endometriyozisin gelişiminin öne süren bir diğer teori ise organogenez esnasında endometrial dokunun uterus boşluğuna doğru yer değiştirmesidir (Laganà ve ark., 2018). Yaygın olarak kabul edilen teori Sampson'ın implantasyon teorisidir. Bu teoriye göre, retrograd menstrüasyon yoluyla endometrial hücreler periton boşluğuna taşınarak endometriyotik lezyonların gelişmesi ve implantasyonuyla sonuçlanır (Gupta ve ark., 2006). Bu teoriye göre, endometrial dokunun çoğalması ve yapışması, neoanjiyogenez ve hücresel invazyonu endometriyozisin patogenezinde önemli unsurlardır (Gazvani ve ark., 2002). Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), interlökin (IL)-8, IL-1, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinler ve büyüme faktörleri, bağlanma, çoğalma ve neovaskülarizasyonun indükleyicileri olarak gösterilmektedir (Van Langendonck ve ark., 2002).



Şekil 1: Sampson teorisine göre endometriozis oluşum şeması (Ilhan, 2019).

## 2. ENDOMETRİYOZİS TANISI VE TEDAVİSİ

Endometriyozis tanısı hasta öyküsü ve fiziksel muayenenin yanında güvenilir bir yöntem olan periton boşluğunun laparoskopik muayenesi ile konulmaktadır (Ling, 1999; Winkel, 2003). Endometriyozisin en kapsamlı biçimde incelenen ve genel olarak periferik biyobelirteçlerinden biri olarak kullanılan kanser antijeni 125 (CA-125), endometriyal ve mezotelyal hücreler tarafından üretilir (Gupta ve ark., 2006). Anjiyogenez ve gelişmiş damar geçirgenliği için temel uyarılardan biri olan VEGF, endometriyotik lezyonların ilerlemesine katkıda bulunur (Becker ve ark., 2007; Taylor ve ark., 2002). Bununla birlikte VEGF'nin endometriyozisin biyobelirteçlerinden biri olarak önemi konusunda fikir birliğine varılamamıştır.

Hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla kullanılan farmakolojik yaklaşım östrojen sentezini baskılamayı amaçlarken östrojen seviyesinin düşüşü çeşitli olumsuzluklara sebep olduğu bilinmektedir (Laschke, 2016). Endometriyozis tedavisinde oluşan ağrı ve şikayetleri kısmen azaltmak için Gonadotropin salgılayan hormon agonistleri (GnRH-a), oral kontraseptifler ve progestinler veya danazol kullanılır. GnRH-a çoğunlukla östrojen düzeylerini danazolden daha fazla düşürürken ateş, uykusuzluk, libido azalması ve vajinal

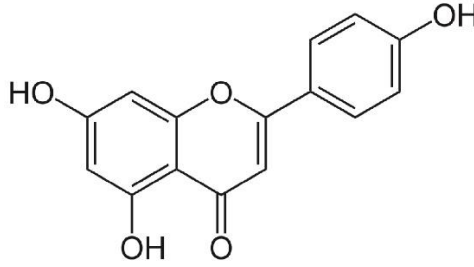
kuruluk gibi menopozal yan etkileri daha şiddetlidir (Flower ve ark., 2009). Progestin kandaki yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin düzeyini etkileyerek tromboz gibi kardiyovasküler yan etki olasılığını da etkileyebilir (Vasilakis ve ark., 1999). Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), daha az yan etki potansiyeline sahip olduklarından oluşan ağrının azaltılması için ilk sırada tercih edilmektedirler. Cerrahi yöntem ile endometriozis lezyonlar uzaklaştırılır ve normal anatomi geri kazandırılmaya çalışılır (Jin, 2014).

### **3. ENDOMETRİYOZİS TEDAVİSİNDE KULLANILAN BAZI FİTOKİMYASALLAR**

Endometriyozin geleneksel tedavi yöntemleri sınırlı olmakla beraber çeşitli ilaçlar ve bitkisel bazı bileşenlerin tedaviye yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalığın tedavisinde umut verici alternatiflerden biri olan fitoterapi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bitki yapısındaki sekonder metabolitler antioksidan, antikanser, antidiyabetik, antiinflamatuar, antineoplastik, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve yaşlanmayı geciktirici vb. biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu çalışmada apigenin, kurkumin ve naringenin'in endometriyozis tedavisindeki olası koruyucu/tedavi edici etkilerinden bahsedilecektir.

#### **3.1. Apigenin**

Apigenin, flavon grubuna ait bir glikozittir (Şekil 2). Apigenin kereviz, papatya, buğday, portakal, maydanoz gibi diyet kaynaklarında bulunur (Yuliani ve ark.,2018). Antioksidan, antiinflamatuar, antiproliferatif, anti-anjiyogenik gibi birçok biyolojik aktivitelere sahiptir. Apigenin, kimyasal yapısı östradiolün yapısına benzemektedir, bundan dolayı östrojenle ilgili hastalıkların oluşumunu etkileyerek endojen östrojen seviyesini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Yao ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2020).



**Şekil 2:** Apigenin yapısı

Apigenin endometriyotik hücre üzerinde apoptotik ve antiproliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Apigenin endometriyotik hücrelerde apoptotik etki göstermesi için salgılanması gereken sitokrom c ile yakından ilişkili olan kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) düzeyini arttırdığı ve yine apoptotik süreçte rol alan reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzeyini ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Park ve ark., 2018). Yapılan başka bir çalışmada apigenin endometriyotik stromal hücrelerinin G2/M fazında birikmesine ve G0/G1 fazındaki hücre sayısında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Apigenin IL-8 gen ve protein ekspresyonunu inhibe ederek endometriyotik stromal hücrelerin proliferasyonunu baskımlarken, NF $\kappa$ B, COX-2 ve PGE2 ekspresyonlarını inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermiştir (Suou ve ark., 2011). Peritonel ve over endometriyozisi oluşturulan sıçanlarda apigenin tedavisi artmış serum IL-37 düzeyini ve oksidatif stres indeksini düşürmesinin yanında histopatolojik görüntüleme ile endometriyotik dokunun iyileşmesini desteklemiştir (Hekimoğlu ve ark., 2023). Apigenin'in, insan endometrial karsinomu Ishikawa hücrelerinin çoğalmasını hücre döngü evrelerinden G2/M fazlarında engellediği ve Bcl-x1'yi inhibe ederken Bax, Bak ve kaspazları artırdığı ve apoptozu indüklediği bildirilmiştir (Liang ve ark., 2022). Artmış östrojen seviyesinin düzenlenmesinde kullanılan apigenin östrojen reseptör (ER)'lerinden ER $\alpha$  ve ER $\beta$  ekspresyonunu baskımlayarak düzenlendiği belirtilmiştir (Yao ve ark., 2020). Yapısında apigenin içeren hidroalkolik *Achillea cretica* L. bitki ekstresinin sıçanlarda endometriyotik doku boyutunu ve IL-6, TNF- $\alpha$  ve VEGF seviyelerini azaltırken lökosit infiltrasyonunu artırdığı ve böylelikle endometriyosiz tedavisini desteklediği bildirilmiştir (Bina ve ark., 2020). *In vitro* bulgularla uyumlu olarak, endometriyosiz hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar genellikle

bileşiklerin lezyon büyümesini ve gelişimini azaltmada yararlı bir etkiye sahip olduğunu desteklenmiştir (Bartirromo ve ark., 2021). Apigenin, biyolojik aktivite sonuçlarıyla tutarlı bir şekilde endometriyozisi tedavi etme veya önlemede mevcut sınırlamalarla birlikte yeni bir terapötik ajan olarak önerilmektedir. Ancak özellikle klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

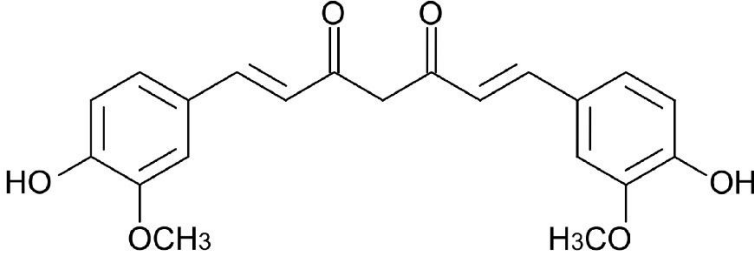
**Tablo 1:** Apigeninin endometriyoz üzerine etkileri

Model	Etkilenen Mekanizmalar ve Moleküler	Referans
İnsan endometriyozis hücreleri	Apoptozis ↑ Ca <sup>2+</sup> düzeyi ↑ ROS düzeyini ↑ Hücre çoğalması ↓	(Park ve ark., 2018)
İnsan endometriyotik stromal hücreleri	İnflamatuar yanıt ↓ Hücre çoğalması ↓ COX-2 ekspresyonu ↓ PGE2 ekspresyonu ↓ NF-κB ekspresyonu ↓	(Suou ve ark., 2011)
Sıçan endometriyoz modeli	Oksidatif stres indeksi ↓ Histopatolojik etki ↓ IL-37 ↓	(Hekimoğlu ve ark., 2023)
İnsan endometrial karsinomlu Ishikawa hücreleri	Apoptozis ↑ Hücre çoğalması ↓ Bax ↑ Bak ↑ Kaspazlar ↑ Bcl-x1 ↓	(Liang ve ark., 2022)
Östrojene alerjik fare <i>In vitro</i> hücre kültürü	ERα ekspresyonu ↓ ERβ ekspresyonu ↓	(Yao ve ark., 2020)
Sıçan endometriyoz modeli	Histopatolojik etki ↑ Lökosit infiltrasyonu ↑ Sitokin seviyesi ↓	(Bina ve ark., 2020)

### 3.2. Kurkumin

Kurkumin, iki hidrojeninin feruloyl gruplarıyla yer değiştirdiği metan yapısında bir β-diketondur (Şekil 2). Kurkumin, *Curcuma longa* L. üretilen polifenolik bir monomerdur. Kurkumin, anti-kanser ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu için potansiyel terapötik bir role sahiptir (Arablou ve ark., 2018). Kurkumin endometriyotik stromal hücrelerde artmış NF-κB transkripsiyon faktörünün inhibisyonu ve buna bağlı olarak hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-

1), IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi çoklu inflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin ekspresyonunu düşürerek endometriyozis tedavisinde inflamasyonu düzenlediği gösterilmiştir (Cao ve ark., 2005; Kim ve ark., 2012).



**Şekil 2:** Kurkumin yapısı

Ayrıca kurkumin, östradiol seviyesini baskılayarak endometriyotik hücrelerin proliferasyonunu baskılamaktadır (Zhang ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada kurkumin tedavisinin insan ektopik ve ötopik stromal hücre büyümesini azalttığını gösterilmiştir. Kurkumin tedavisinin ardından, insan endometriyotik stromal hücrelerinde hücre bölünme evrelerinden G1 fazında hücrelerin yüzdesinde artış ve S fazında ise hücrelerin yüzdesinde azalma gösterdi. Ayrıca VEGF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Cao ve ark., 2017). Kurkumin, endometrial stromal hücrelerde NF- $\kappa$ B yolunu ve sitokin ve kemokin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (Chowdhury ve ark., 2019). Ratlarda deneysel endometriyozisin kurkumin tedavisi ile endometriyotik lezyonların ağırlık ve hacminde önemli derecede azalma olduğu görülmüştür (Bin, 2012). Yapılan başka bir *in vivo* deneysel hayvan modelinde kurkumin farelerde anjiyojenik belirteçleri, östrojen seviyelerini, oksidatif stres parametrelerini, matris parçalayan molekülleri, peritonunda bulunan mikro damar yoğunluğunu ve endometriyotik lezyonları baskılamıştır (Jana ve ark., 2014). Kurkumin tedavisi farelerde artmış matris metalloproteinaz (MMP)-9 aktivitesini, protein karbonilasyonu ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu olduğu görülmüştür (Swarnakar ve ark., 2009). Kurkumin ile sentezlenen metal-kurkumin kompleksleri endometriyotik hücrelerde düşük hemolitik aktivite gösterirken özellikle nikel-kurkumin ve bakır-kurkumin kompleksleri yüksek antioksidan aktivite ve seçici toksisite göstermiştir (Singh ve ark., 2022). Kurkumin yüklü nano liflerin, endometriyozis oluşturulan farelerin

endometrial bez ve stromada azalmaya ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu düşürdüğü belirlenmiştir (Boroumand ve ark., 2020). Farelerde oluşturulan endometriyozis üzerinde kurkuminin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise kurkuminin lezyon sayısını ve hacmini azalttığı benzer şekilde periton sıvısında IL-6, IL-1 $\beta$  ve VEGFA düzeylerini ve lezyonlarda HIF-1 $\alpha$  ve VEGFA protein ve gen düzeylerini azalttığı ortaya konulmuştur (Ding ve ark., 2022). Kurkumin, oksidatif stresi modüle ederek, NLRP3 inflamatuvarını içeren GSDMD aracılığıyla piroptozu inhibe ederek endometriyosizi iyileştirdiği belirtilmiştir (Ding ve ark., 2024). Endometriyotik lezyonlara enjekte edilen kurkumin, yakın kızılötesi ışığıyla uyarıldığında endometriyotik lezyonların sıcaklığını yükselterek lezyonları yok etmiştir (Liu ve ark., 2024). Kurkumin ön tedavisinin endometriyal epitel hücrelerinde Bisfenol AF'nin neden olduğu hücre apoptozunu ve oksidatif stresini Nrf2 ve MAPK yollarını inhibe ederek düzenlemiştir (Liu ve ark., 2023). Endometriyozis patogenezinde anjiyogenez, inflamasyon ve bağlanmada moleküler ve hücresel mekanizmayı hedef olarak alır ve endometriyotik hücreleri iyileştirir.

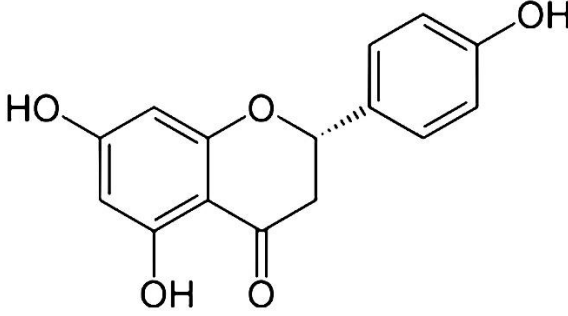
### **3.3. Naringenin**

Naringenin, bir flavanondur (Şekil 3). Naringenin, metabolik ve kronik hastalıklarda anti-proliferatif, anti- anjiyojenik, anti-inflamatuvar özelliklere sahip olup turunçgillerde bulunan flavondur (Kawaii ve ark., 1998; Zhang ve ark., 2016). Biyolojik olarak naringenin endometriyozisi iyileştirmedeki rolünü değerlendirmek için araştırmalar yapılmıştır. Naringenin, MAPK, ERK ve PI3K sinyal yollarına müdahale ederek ER $\alpha$  sinyallerini düzenlemiştir (Galluzzo ve ark., 2008). Yapılan başka bir çalışmada ise naringenin endometriyozis hücre hattında Bax ve Bak'ı indükleyerek proliferasyonu baskıladığı ve MAPK aktivasyonu ve PI3K inaktivasyonu apoptozu artırdığı gösterilmiştir (Park ve ark., 2017).



**Tablo 2:** Kurkumin'in endometriyoz üzerine etkileri

Model	Etkilenen Mekanizmalar ve Moleküler	Referans
İnsan endometriyotik stromal hücreleri	Hücre adezyonu ↑ İnflamasyon ↓ ICAM-1 mRNA ekspresyonu ↓ VCAM1 mRNA ekspresyonu ↓ MCP-1 sekresyonu ↓ IL-6 sekresyonu ↓ IL-8 sekresyonu ↓ NF-κB aktivitesi ↓	(Kim ve ark., 2012)
İnsan endometriyotik stromal hücreleri	Hücre proliferasyonu ↓ Östradiol üretimi ↓	(Zhang ve ark., 2013)
İnsan endometriyotik stromal hücreleri	G1 faz hücrelerinin oranı ↑ S faz hücrelerinin oranı ↓ Hücre çoğalması ↓ VEGF seviyesi ↓	(Cao ve ark., 2017)
Endometriyotik stromal hücreleri Ötopik endometriyum hücreleri	Kemokin salgılanması ↓ Sitokin salgılanması ↓ IKKα fosforilasyonu ↓ IKKβ fosforilasyonu ↓ NF-κB fosforilasyonu ↓	(Chowdhury ve ark., 2019)
Sıçan endometriyoz modeli	Endometriyal lezyon boyutu ↓ Mikrodamar yoğunluğu ↓	(Bin, 2012)
Fare endometriyoz modeli	Endometriyotik lezyon boyutu ↓ Östrojen seviyeleri ↓ Oksidatif stres ↓ Anjiyogenez ↓	(Jana ve ark., 2014)
Fare endometriyoz modeli	Lipid peroksidasyonu ↓ Endometriyotik lezyon boyutu ↓ Protein karbonilasyonu ↓ MMP-9 ↓	(Swarnakar ve ark., 2009)
Endometriyum hücreleri	Antioksidan aktivite ↑ Seçici sitotoksik aktivite ↑ Hemolitik aktivite ↓	(Singh ve ark., 2022)
Fare endometriyoz modeli	Endometriyal hücre oranı ↓ İnflamatuar hücre infiltrasyonu ↓	(Boroumand ve ark., 2020)
Fare endometriyoz modeli	Endometriyal lezyon boyutu ↓ Endometriyal lezyon hacmi ↓ Periton sıvısı IL-1β seviyesi ↓ Periton sıvısı IL-6 seviyesi ↓ Periton sıvısı VEGFA seviyesi ↓ HIF-1α protein ve gen ekspresyonu ↓ VEGFA protein ve gen ekspresyonu ↓	(Ding ve ark., 2022)
Endometriyozis fare modeli	Oksidatif stres ↓ NLRP3 inflammatuar ↓	(Ding ve ark., 2024)
İnsan endometriyozis stromal hücreleri Sıçan endometriyoz modeli	Endometriyotik lezyon boyutu ↓	(Liu ve ark., 2024)
Keçi endometriyal epitel hücreleri	Oksidatif stres ↓ Apoptozis ↑	(Liu ve ark., 2023)



**Şekil 3:** Naringenin yapısı

Endometriyozis oluşturulan ratlarda naringenin tedavisi endometrial lezyon hacim ve ağırlığını, serum TNF- $\alpha$  ve doku nitrik oksit düzeyini azaltmıştır. Aynı çalışmada ektopik endometrial hücre kültüründe naringenin tedavisi kaspaz-3 ve sitokrom c protein ekspresyonlarını arttırırken Bcl-2 ve PCNA protein ekspresyonlarını ve TAK1, PAK1 ve VEGF protein reaktivitesini azaltarak endometriyozisi düzenlediği ortaya konulmuştur (Kapoor ve ark., 2019). Sığır endometriyal epitel hücrelerinde naringenin tedavisi, artmış IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarını azalttığı ve azalmış IL-10 mRNA ekspresyonunu ise arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca naringenin PERK ve IRE1 $\alpha$  fosforilasyonunu arttırdığı ve ATF6 ekspresyonunu engellediğini gösterilmiştir (Lu ve ark., 2024). Bilim insanlarının gelecekte endometriyozis tedavisinde üzerinde naringenin potansiyel olarak tedavi ve iyileştirmedeki rolü üzerinde araştırmaların sürdürülmesidir.

**Tablo 3:** Naringenin'in endometriyoz üzerine etkileri

Model	Etkilenen Mekanizmalar ve Moleküler	Referans
HepG2 ve HeLa hücreleri	ERK fosforilasyonu ↓ AKT fosforilasyonu ↓	(Galluzzo ve ark., 2008)
Endometriyoz hücre hatları	Hücre proliferasyonu ↓ Mitochondriyel membran potansiyeli ↓ PI3K yolu aktivasyon ↓ MAPK yolu aktivasyon ↑	(Park ve ark., 2017)
Sıçan endometriyoz modeli Ektopik endometrial hücre	Lezyon hacim ve ağırlığı ↓ Serum TNF- $\alpha$ seviyesi ↓ Doku nitrik oksit seviyesi ↓ Kaspaz-3 protein ekspresyonu ↑ Sitokrom c protein ekspresyonu ↑ Bcl-2 protein ekspresyonu ↓ PCNA protein ekspresyonu ↓ TAK1 protein reaktivitesi ↓ PAK1 protein reaktivitesi ↓ VEGF protein reaktivitesi ↓	(Kapoor ve ark., 2019)
Sığır endometriyal epitel hücreleri	IL-6 mRNA ekspresyonu ↓ IL-1 $\beta$ mRNA ekspresyonu ↓ TNF- $\alpha$ mRNA ekspresyonu ↓ IL-10 mRNA ekspresyonu ↑ PERK fosforilasyonu ↑ IRE1 $\alpha$ fosforilasyonu ↑ ATF6 ekspresyonu ↓	(Lu ve ark., 2024)

#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometriyozis, patofizyolojik mekanizması henüz tam anlamıyla belirlenmemiştir ve uygulanan tedaviler sınırlıdır. Yeni terapötik ajanların keşfiyle birlikte mevcut tedavi şekillerinde destek olarak görülmektedir. Doğal polifenoller, anjiyogenez, inflamasyon, hücre çoğalması, oksidatif stres, apoptozis gibi endometriyozis ile ilişkili birçok moleküllerle etkileşimler yoluyla anti-endometriyotik etkiler ortaya çıkarır. Birçok fitokimyasalın, endometriyozisin tedavisinde anti-östrojenik etkilerinde neden olmadan östrojeni modüle eden güçlü fitoöstrojenik etkiler gösterebilir. Yapılan bazı çalışmaların sonucunda doğal biyoaktif bileşikler doğurganlığı ve üreme organlarının etkilenmediğini belirtmiştir (Rudzitis ve ark., 2012; Wang ve ark., 2013). Ayrıca, endometriyozis tedavisinde kullanılan terapötik potansiyeli olan geleneksel yöntemlerin tedavi yaklaşımları güvenli, ulaşılabilir ve ucuzdur. Ancak, tedavi için öne sürülen kanıtlar esas olarak klinik çalışmalar öncesinde *in vitro* ve *in vivo* olarak çalışılmıştır. Yapılan çalışmalara göre günlük

kloniklerde uygulanan doğal tedavi yöntemlerine önermek için yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte, polifenollerin uygulanması durumunda detaylı farmakodinamik ve farmakokinetik veriler mevcut değildir; bu nedenden dolayı, polifenollerin endometriyozis tedavisi üzerindeki etkisini doğrulamak için daha fazla klinik çalışma gereklidir. Ayrıca, çoğunlukla deneysel endometriyozis tedavisinde *in vitro* modellerde uygulanan gıda tüketimi sonucunda elde edilemeyen yüksek polifenol dozlarının fizyolojik olarak uygun olmamasıdır. Endometriyozisin birçok hücre sinyal yollarındaki doğal bileşiklerin etki mekanizmaları bilinmesi gerekmektedir ve bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Endometriyozis tedavisinde tamamen etki göstermesi olası değildir, semptomları azaltmak için kullanılan alternatif arasındadır. Doğal bileşikler, hastalara uyarlanmış tıbbi yöntemlerle bir araya getirildiğinde gelecekte endometriyozis tedavisinde terapötik tedavilerin geliştirilmesiyle olumlu sonuçlar oluşturabilir.

## KAYNAKÇA

- Arablou, T., Kolahdouz-Mohammadi, R. (2018). Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 91-97.
- Bartiromo, L., Schimberni, M., Villanacci, R., Ottolina, J., Dolci, C., Salmeri, N., ... Candiani, M. (2021). Endometriosis and phytoestrogens: friends or foes? A systematic review. *Nutrients*, 13(8), 2532.
- Becker, C. M., D'Amato, R. J. (2007). Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvascular Research*, 74(2-3), 121-130.
- Bin, L. (2012). Estrogen-independent inhibition of curcumin on formation of endometriotic foci in rats with experimental endometriosis. *Medical Journal of West China*, 5, 24.
- Bina, F., Daglia, M., Santarcangelo, C., Baeri, M., Abdollahi, M., Nabavi, S. M., ... Rahimi, R. (2020). Phytochemical profiling and ameliorative effects of *Achillea cretica* L. on rat model of endometriosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 254, 112747.
- Boroumand, S., Hosseini, S., Pashandi, Z., Faridi-Majidi, R., Salehi, M. (2020). Curcumin-loaded nanofibers for targeting endometriosis in the peritoneum of a mouse model. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31, 1-9.
- Burney, R. O., Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 98(3), 511-519.
- Cao, H., Wei, Y. X., Zhou, Q., Zhang, Y., Guo, X. P., Zhang, J. (2017). Inhibitory effect of curcumin in human endometriosis endometrial cells via downregulation of vascular endothelial growth factor. *Molecular Medicine Reports*, 16(4), 5611-5617.
- Cao, W. G., Morin, M., Metz, C., Maheux, R., Akoum, A. (2005). Stimulation of macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells by interleukin 1, beta involving the nuclear transcription factor NFκB. *Biology of Reproduction*, 73(3), 565-570.

- Chowdhury, I., Banerjee, S., Driss, A., Xu, W., Mehrabi, S., Nezhat, C., ... Thompson, W. E. (2019). Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 6298-6312.
- Ding, J., Mei, S., Cheng, W., Ni, Z., Yu, C. (2022). Curcumin treats endometriosis in mice by the HIF signaling pathway. *American Journal of Translational Research*, 14(4), 2184.
- Ding, J., Mei, S., Wang, K., Cheng, W., Sun, S., Ni, Z., ... & Yu, C. (2024). Curcumin modulates oxidative stress to inhibit pyroptosis and improve the inflammatory microenvironment to treat endometriosis. *Genes & Diseases*, 11(3), 101053.
- Flower, A., Liu, J. P., Lewith, G., Little, P., Li, Q. (2012). Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Galluzzo, P., Ascenzi, P., Bulzomi, P., Marino, M. (2008). The nutritional flavanone naringenin triggers antiestrogenic effects by regulating estrogen receptor  $\alpha$ -palmitoylation. *Endocrinology*, 149(5), 2567-2575.
- Gazvani, R., Templeton, A. (2002). Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*, 123(2), 217-226.
- Gupta, S., Agarwal, A., Krajcir, N., Alvarez, J. G. (2006). Role of oxidative stress in endometriosis. *Reproductive Biomedicine Online*, 13(1), 126-134.
- Hekimoğlu, G., Koç, S., Daştan, A. İ., Şevgin, K., Tekayev, M., Güler, E. M., ... Kale, E. (2023). Ameliorative effects of apigenin on a rat model of endometriosis. *The European Research Journal*, 9(2), 178-185.
- Ilhan, M., Ali, Z., Khan, I. A., Taştan, H., Akkol, E. K. (2019). Bioactivity-guided isolation of flavonoids from *Urtica dioica* L. and their effect on endometriosis rat model. *Journal of Ethnopharmacology*, 243, 112100.

- Jana, S. K., Chakravarty, B., Chaudhury, K. (2014). Letrozole and curcumin loaded-PLGA nanoparticles: a therapeutic strategy for endometriosis. *Journal of Nanomedicine and Biotherapeutic*, 4(123), 10-4172.
- Jin, X., Beguerie, J. R. (2014). Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53(3), 303-308.
- Kapoor, R., Sirohi, V. K., Gupta, K., Dwivedi, A. (2019). Naringenin ameliorates progression of endometriosis by modulating Nrf2/Keap1/HO1 axis and inducing apoptosis in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 70, 215-226.
- Kawaii, S., Tomono, Y., Katase, E., Ogawa, K., Yano, M. (1999). HL-60 differentiating activity and flavonoid content of the readily extractable fraction prepared from citrus juices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(1), 128-135.
- Kim, K. H., Lee, E. N., Park, J. K., Lee, J. R., Kim, J. H., Choi, H. J., ... Yoon, S. (2012). Curcumin attenuates TNF- $\alpha$ -induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells. *Phytotherapy Research*, 26(7), 1037-1047.
- Laganà, A. S., Salmeri, F. M., Vitale, S. G., Triolo, O., Götte, M. (2018). Stem cell trafficking during endometriosis: may epigenetics play a pivotal role?. *Reproductive Sciences*, 25(7), 978-979.
- Laganà, A. S., Vitale, S. G., Salmeri, F. M., Triolo, O., Frangež, H. B., Vrtačnik-Bokal, E., ... Sofo, V. (2017). Unus pro omnibus, omnes pro uno: a novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Medical Hypotheses*, 103, 10-20.
- Laschke, M. W., Menger, M. D. (2016). The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(1), 1-68.
- Liang, Y. C., Zhong, Q., Ma, R. H., Ni, Z. J., Thakur, K., Khan, M. R., ... Wei, Z. J. (2022). Apigenin inhibits migration and induces apoptosis of human

- endometrial carcinoma Ishikawa cells via PI3K-AKT-GSK-3 $\beta$  pathway and endoplasmic reticulum stress. *Journal of Functional Foods*, 94, 105116.
- Ling, F. W. (1999). Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 93(1), 51-58.
- Liu, M., Zhou, X., Wang, X. J., Wang, Y. S., Yang, S. J., Ding, Z. M., ... Huo, L. J. (2023). Curcumin alleviates bisphenol AF-induced oxidative stress and apoptosis in caprine endometrial epithelial cells via the Nrf2 signaling pathway. *Environmental Toxicology*, 38(12), 2904-2914.
- Liu, X., Yan, S., Wu, H., Chen, M., Dai, H., Wang, Z., ... Shi, X. (2024). Interventional hydrogel microsphere controlled-releasing curcumin for photothermal therapy against endometriosis. *Advanced Functional Materials*, 2315907.
- Lu, Z., Peng, Q., Hu, R., Wang, Y., Fan, K., Zhang, T. (2024). Naringin attenuates inflammatory injury to the bovine endometrium by regulating the endoplasmic reticulum stress-PI3K/AKT-autophagy axis. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1424511.
- Park, S., Lim, W., Bazer, F. W., Song, G. (2017). Naringenin induces mitochondria-mediated apoptosis and endoplasmic reticulum stress by regulating MAPK and AKT signal transduction pathways in endometriosis cells. *MHR: Basic Science of Reproductive Medicine*, 23(12), 842-854.
- Park, S., Lim, W., Bazer, F. W., Song, G. (2018). Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells. *Journal of Cellular Physiology*, 233(4), 3055-3065.
- Rudzitis-Auth, J., Körbel, C., Scheuer, C., Menger, M. D., Laschke, M. W. (2012). Xanthohumol inhibits growth and vascularization of developing endometriotic lesions. *Human Reproduction*, 27(6), 1735-1744.



- Signorile, P. G., Baldi, A. (2010). Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(6), 778-780.
- Singh, A., Ghosh, P., Mukherjee, S., Ojha, A. K., Hansda, A., Choudhury, P., ... Chaudhury, K. (2022). Transition metallo-curcumin complexes: a new hope for endometriosis?. *Journal of Materials Chemistry B*, 10(46), 9682-9698.
- Sourial, S., Tempest, N., Hapangama, D. K. (2014). Theories on the pathogenesis of endometriosis. *International Journal of Reproductive Medicine*, 2014(1), 179515.
- Suou, K., Taniguchi, F., Tagashira, Y., Kiyama, T., Terakawa, N., Harada, T. (2011). Apigenin inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced cell proliferation and prostaglandin E2 synthesis by inactivating NF $\kappa$ B in endometriotic stromal cells. *Fertility and Sterility*, 95(4), 1518-1521.
- Swarnakar, S., Paul, S. (2009). Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity. *Indian Journal Of Biochemistry & Biophysics*, 46(1), 59.
- Tariverdian, N., Theoharides, T. C., Siedentopf, F., Gutiérrez, G., Jeschke, U., Rabinovich, G. A., ... & Arck, P. C. (2007, June). Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 29, pp. 193-210). Springer-Verlag.
- Taylor, R. N., Lebovic, D. I., Mueller, M. D. (2002). Angiogenic factors in endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 955, 89-100.
- Van Langendonck, A., Casanas-Roux, F., Donnez, J. (2002). Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility*, 77(5), 861-870.
- Vasilakis, C., Jick, H., del Mar Melero-Montes, M. (1999). Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *The Lancet*, 354(9190), 1610-1611.

- Vetvicka, V., Laganà, A. S., Salmeri, F. M., Triolo, O., Palmara, V. I., Vitale, S. G., ... Králíčková, M. (2016). Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 294, 897-904.
- Viganò, P., Parazzini, F., Somigliana, E., Vercellini, P. (2004). Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(2), 177-200.
- Wang, C. C., Xu, H., Man, G. C. W., Zhang, T., Chu, K. O., Chu, C. Y., ... Chan, T. H. (2013). Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice. *Angiogenesis*, 16, 59-69.
- Winkel, C. A. (2003). Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet. Gynecol.*, 102, 397-408.
- Yao, L., Fan, Z., Han, S., Sun, N., Che, H. (2020). Apigenin attenuates the allergic reactions by competitively binding to ER with estradiol. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1046.
- Yao, L., Fan, Z., Han, S., Sun, N., Che, H. (2021). Apigenin acts as a partial agonist action at estrogen receptors *in vivo*. *European Journal of Pharmacology*, 906, 174175.
- Yuliani, S., Mustofa, Partadiredja, G. (2019). The neuroprotective effects of an ethanolic turmeric (*Curcuma longa* L.) extract against trimethyltin-induced oxidative stress in rats. *Nutritional Neuroscience*, 22(11), 797-804.
- Zhang, E., Zhang, Y., Fan, Z., Cheng, L., Han, S., Che, H. (2020). Apigenin inhibits histamine-induced cervical cancer tumor growth by regulating estrogen receptor expression. *Molecules*, 25(8), 1960.
- Zhang, H., Tsao, R. (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, 8, 33-42.

Zhang, Y., Cao, H., Yu, Z., Peng, H. Y., Zhang, C. J. (2013). Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 11(5), 415.

## BÖLÜM 8

### NÖROLOJİK HASTALIKLAR ÜZERİNDE ETKİLİ BİTKİSEL DROGLARIN FARMASÖTİK ETKİLEŞİMLERİ

Gamze BİLEN<sup>1</sup>

Prof. Dr. Mucip GENİŞEL<sup>2,\*</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565891>

---

<sup>1</sup>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ağrı, Türkiye, [gamzebln1527@gmail.com](mailto:gamzebln1527@gmail.com)

<sup>2</sup>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-9339-9334>, [mgenisel@agri.edu.tr](mailto:mgenisel@agri.edu.tr)

\* Sorumlu yazar



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Nörolojik hastalıklar

Beynin bazı bölgelerinde ve sinir hücrelerinde meydana gelen yıkımların etkisiyle sinir sisteminin işlevini yerine getirememesi sonucu ortaya çıkan hastalıklara nörolojik hastalıklar adı verilmektedir (Gök ve Akgün, 2023). Nörolojik hastalıklar, sinir sisteminin temel yapı taşı olan nöronların fonksiyon ve yapı kaybına uğraması sonucu, sinirsel iletimin gerçekleşmemesi ile meydana gelen ilerleyici ve kronik bir hastalık grubudur (Gezici ve Koçum, 2021).

### 1.2. Nörolojik hastalıklar üzerinde etkili risk faktörleri

Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra önde gelen ölüm nedenleri arasında nörolojik hastalıklar yer almaktadır (Gezici ve Koçum, 2021). Nörolojik hastalıkların oluşmasını önlemek veya hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla hastalığın gelişimini tetikleyen risk faktörleri belirlenmesi önem taşımaktadır (Alıcılar ve Çalışkan, 2021). Nörolojik hastalıklara sebep olan çok sayıda değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri bulunmaktadır (Öztürk, 2020). Nörolojik hastalıkların oluşmasına neden olan başlıca risk faktörleri; genetik faktörler, cinsiyet, yaş, depresyon, düşük eğitim seviyesi, sigara, sistemik hastalıklar, metabolik faktörler, zehirlenmeler, hipertansiyon veya hipotansiyon, bulaşıcı etkenler ve bazı zehirli koşullara maruziyet, inflamatuvar faktörler, immünolojik faktörler, şeker hastalığıdır (Adalı ve ark., 2020).

### 1.3. Nörolojik hastalıkların çeşitleri

Nörodejeneratif hastalıklar temel olarak kronik nörodejeneratif hastalıklar ve akut nörodejeneratif hastalıklar olarak ikiye ayrılır. Kronik olanlar genellikle alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı gibi hastalık gruplarıdır. Akut olanlar genellikle inme, serebrovasküler kazalar gibi

hastalıklardır (Huang ve ark., 2019). Nörolojik hastalıklarda en çok rastlanılan tanılar aşağıda belirtilmiştir.

Akut İskemik İnme; En sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biridir. Yetişkinlerde fiziksel engelliliğin ve ölümün dünyada en önde gelen nedenlerinden biri inme olarak bilinmektedir (Doğan Güney ve Şanlıer, 2022).

Epilepsi; “Sara Hastalığı” olarak da bilinmektedir. Beyin hücrelerinde gelişen kısa süreli fonksiyon bozukluğu ve belli bir süre hücrelerin anormal elektrik yayması ile oluşan geçici bir nörolojik hastalıktır (Aktekin ve ark., 2007).

Multiple Skleroz (MS); Otoimmün bir hastalıktır. Miyelin kılıfta (nöronları koruyucu olarak saran tabaka) meydana gelen hasar sonucu immün cevabının bozulması ile karakterize bir hastalıktır (Yılmaz ve Yılmaz, 2013).

Demans; Günlük yaşam aktiviteleri, hafıza, davranış ve düşüncüyü olumsuz olarak etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Genellikle 65 yaş üstü bireylerde görülmektedir (Gök ve Akgün, 2023).

Alzheimer; En çok görülen sinirsel bir hastalıktır (Gök ve Akgün, 2023). İlk başlarda hafıza kaybı problemleriyle başlayan ve zamanla bilişsel yeteneklerde bozulma, davranışsal semptomlar ve işlev kaybı görülen nörolojik bir hastalıktır. Demansın en yaygın sebebidir (Tomruk ve ark., 2018).

Parkinson hastalığı (PH); En fazla rastlanılan sinirsel hastalıklarda Alzheimer'dan sonra gelmektedir (Gök ve Akgün, 2023). Bireyde görülen temel bir hareket bozukluğu olarak bilinir (Tomruk ve ark., 2018). 60 yaş ve üstündeki bireylerde daha fazla görülmektedir (Akbayır ve ark., 2017).

Guillain-Barre Sendromu; Genellikle hızlı bir şekilde ilerleyen, simetrik güçsüzlük ve refleks kaybı ile tanımlanan bir nörolojik hastalıktır (Özdemir ve Okan, 2005).

Migren; Yaşam kalitesini önemli derecede olumsuz olarak etkileyen primer baş ağrılarındandır (Boran ve Bolay, 2013).

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS); Yetişkinlerde görülen, motor nöronların ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize bir nörolojik hastalıktır (Rowland ve ark., 2001).

Karpal Tünel Sendromu; Sinir kanalları bölgesinde meydana gelen mikrotravmalar, kanal hacminin deforme olması veya daralması, hatta kanalda bulunan muhtevanın artması gibi patolojik olaylar, çeşitli semptomlar ve bulgular karpal tünel sendromu olarak tanımlanabilir (Ulvi ve ark., 2004).

Serebral Palsi; Beynin gelişimini tamamlanmadan önce meydana gelen ilerleyici olmayan hasar, hareket ve postür bozukluğu neden olan nörolojik bir hastalıktır. Pediatrik yaş grubunda en fazla rastlanılan fiziksel engellilik nedenidir (El ve ark., 2007).

## **2. NÖROLOJİK HASTALIKLAR ÜZERİNDE ETKİLİ BİTKİSEL DROGLARIN FARMASÖTİK ETKİLEŞİMLERİ**

Farmasötik preparatların üretiminde kullanılan işlenmiş veya kurutulmuş bitkiler veya bitkilerin bir kısmından elde edilen etken maddeler bitkisel drog olarak tanımlanır (Kartal, 2008). Nörolojik hastalıkların tedavisi için kesin bir çözüm henüz bulunmasa da hastanın yaşam kalitesini iyileştirici yönde ve hastalığın ilerleme sürecini yavaşlatıcı ilaçlar bulunmaktadır. Ancak, bu ilaçların düzenli kullanımında ciddi yan etkisi olabilir. Bu nedenle, fitokimyasallar ve tıbbi bitkiler gibi yeni yaklaşımların araştırılması son zamanlarda önem kazanmıştır. Bu yaklaşımların yan etkisi daha düşük olabileceği



düşünülmektedir (Gezici ve Koçum, 2021). Son zamanlarda nörodejeneratif süreçleri geciktiren, hastalıkları değiştirebilen veya engelleyebilen ilaçlar geliştirmek için bitkiler üzerinde çok fazla çalışmalar yapılmaktadır (Huang ve ark., 2019).

Son yıllarda nörolojik hastalıklar üzerine etkileri araştırılmış ve önemli veriler elde edilmiş bitkisel droglar ve etkileşimleri aşağıda sıralanmıştır.

***Rhizoma Curcumae longae***; içermiş olduğu kurkumin, lipofilik yapısı sayesinde hücre zarlarından rahatlıkla geçebilme özelliği göstererek MS hastalığı tedavisinde çeşitli antiinflamatuvar etkileri ile kullanılmaktadır. Kurkumin beyin-kaynaklı-nörotrofik faktör gibi proteinlerin seviyelerini arttırarak beyin aktivitesi için önemli fayda sağlayabilmektedir (Akbay ve Pekcan, 2016). Aynı zamanda kurkuminin antiinflamatuvar, kognitif bozukluk ve oksidatif hasarı önleyici etkileri bulunmaktadır (Mills ve Bone, 2005). Kurkumin ayrıca parkinson hastalığı tedavisinde hastalığın oluşumunu önleyerek nöroprotektif etki göstermektedir (Akbay ve Pekcan, 2016). Kurkumin alzheimer hastalığı tedavisinde de kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığının patolojisi sonucu oluşan amiloid beta-proteinin agregasyonu önleyerek etki gösterir (Ringman ve ark., 2012; Akbay ve Pekcan, 2016).

Kurkuminin yüksek dozda kullanımı sonucu kemoterapi ajanları, antikoagülanlar, antiinflamatuvar ilaçlar, gempitabin, varfarin, antidepressanlar, antiplatelet ajanlar, antibiyotikler, siklofosamid, antihiperlipidemikler, antihistaminikler ve kardiyovasküler ilaçlar ile etkileşebilir (Ekici, 2020). Antikoagülanlarla etkileşimi sonucu kanama riskinde artış görülebilir (Mills ve Bone, 2005). Kemoterapi ajanlarından biri olan paklitaksel ile etkileşim göstererek bu ajanların etkinliğinin değişmesine neden olabilmektedir. İbuprofen, parasetamol ve aspirin ile beraber kullanıldığında hücre üzerinde toksik etkide artışa sebep olabilmektedir (Ekici, 2020).

**Folium Ginkgoae;** yaşlı hastalarda hafıza problemlerinde, baş ağrısı ve baş dönmesinde, dejeneratif ya da multiinfarkt demansta, serebral iskemi üzerinde, alzheimer hastalığının tedavisinde ve önlenmesinde, parkinson hastalığında kullanılmıştır (WHO Monographs, 1999).

Diyabet hastalarının kan şekerinde dalgalanmalar görülmesine neden olabileceğinden hastaların kan şekeri düzenli olarak yakından takip edilmelidir. Monoamin Oksidaz inhibitörü antidepressanlar, kalsiyum kanal blokörleri, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri, varfarin, kumarin türevi bileşikler ve heparin gibi antiplatelet ve antikoagülan ilaçlarla etkileşime girebilir. Antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda konvülzon riskini artırıcı yönde etki gösterebilir. HIV tedavisinde kullanımı bulunan efavirenz ile ginko preparatlarının beraber kullanılması tavsiye edilmemektedir. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar'la (naproksen, ibuprofen, asetil salisilik asit gibi) birlikte alındığında özellikle ülseratif hasta bireylerde gastrointestinal kanama riskine karşı dikkatli olunmalıdır (TİTCK, 2020).

**Radix Ginseng;** antioksidan, nöroprotektif, nöroapoptotik ve nöroinflatuar özelliklerinden dolayı kolinerjik sistemi korumaktadır. Bilişsel ve psikomotor becerileri artırmaktadır. Hasarlı olan nöronları onarıcı yönde etki göstermektedir. Alzheimer hastalığının hasarını azaltmaktadır (Gezici ve Koçum, 2019). Özellikle bireyin stresli olduğu durumlarda troid ve adrenal fonksiyonları düzeltici yönde etki göstererek stresin olumsuz etkilerini azalttığı gözlemlenmiştir (Yaman ve Taşdemir, 2017). Parkinson hastalığı, akut nörodejeneratif hastalıklar, serebral enfarktüs, serebral iskemi-reperfüzyon hasarı gibi hastalıklar üzerinde de tedavi edici etkinliği yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir (Huang ve ark., 2019).

Yüksek oranda alkol veya kafein içeren maddelerle etkileşim gösterebilmektedir. Antidiyabetik ilaçlar, Non-Steroid antiinflatuar

ilaçlar, tranilsipromin, fenelzin ve insülin gibi Monoamin Oksidaz inhibitörleri, varfarin ve nifedipin gibi antikoagülanlar, furosemid benzeri diüretikler, CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar, antiplateletler ile etkileşir (TİTCK, 2020).

***Herba Centellae /Folia Centellae***; hafıza güçlendirici etkisini,  $\beta$ -amiloid seviyelerini ve oksidatif stresi azaltarak göstermektedir (Gezici ve Koçum, 2021).

Hepatoksik yan etki oluşturan ilaçlarla beraber alınımı sonucunda karaciğerdeki toksisitede artışa neden olur. Santral sinir sistemi depresanları, antidiyabetik ve antihiperlipidemikler ile etkileşim gösterebilmektedir (FFD Monografları, 2011; TİTCK, 2022).

***Herba Hyperici***; alzheimer ve parkinsonda nöroinflamasyonu ve nörotoksisiteyi oksidatif stresi azaltarak önler. A $\beta$  peptidlerinin sebep olduğu nöronal hücre ölümüne karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (Gezici ve Koçum, 2021). Antidepresan aktivitesi içermiş olduğu hiperisin, flavanol ve hiperforin glikozitlerinden kaynaklanmaktadır. Bu glikozitler noradrenalin, dopamin, serotonin, gama-aminobütrik asit ve glutamatın geniş spektrumlu inhibe edilmesine aracılık ederek antidepresan etki gösterirler. Hiperforin glikoziti aynı zamanda hücre içi Na ve Ca seviyelerini artırır ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olarak ve yapılan in vitro çalışma sonucu amiloid- $\beta$  plaklarını parçalayıcı etki göstermektedir. Bu etkilerinden dolayı nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önleyici olarak ve özellikle amiloid- $\beta$  plaklarını parçalayıcı özelliğinden dolayı alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (Şengül ve ark., 2021).

Reçetesiz satılan diğer geleneksel ilaçlarla beraber alındığında bitki-ilaç etkileşimi gösterme potansiyeli yüksektir. Bitkisel ekstrenin ilaç metabolizmasından sorumlu karaciğer enzimlerini indüklediği ve çoğu ilacın serum seviyelerini düşürerek etkilerini azalttığı belirtilmektedir. Non-psikotropik ve topikal ilaçlardan böbrek yoluyla

atılanlar bitki preparatı ile etkileşime girme potansiyeli düşüktür. Antidepresanlar, oral kontraseptifler, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 ile metabolize olan ve P-glikoprotein substratları, genel ve lokal anestezipler ve teofilin ilaçların plazma seviyelerinde düşmeye neden olmaktadır. Sitokrom P450 enziminin metabolit yolağını indükleyerek indonavirin kan seviyesinde azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle virüsler üstündeki aktivitenin ve rezistans gelişiminin yok olmasına neden olmaktadır (FFD Monografları, 2011; Şengül ve ark., 2021; TİTCK, 2022).

***Folium Melissa***; ülkemizde halk arasında toprak üstü kısımları migren ve depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (FFD Monografları, 2017). Antioksidan ve asetilkolinesteraz enzim inhibitörü aktiviteleri bulunmaktadır. Bu aktiviteleri sayesinde alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde etkili olmaktadır (Gezici ve Koçum, 2021). Dahilen tedirginlik, asabiyet durumları, uyku problemleri, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar ve huzursuzluk durumlarında kullanılmaktadır (Blumenthal ve ark., 2000; Uzun ve ark., 2004).

*M. officinalis*'in içermiş olduğu uçucu yağ hegzobarbital ile beraber alındığında hegzobarbitalin narkotik etkisini artırmıştır. *M. officinalis*'in sulu alkollü ekstresi düşük dozlarda pentobarbitalin hipnotik etkisinde artışa neden olmuştur (Brinker, 1998). Bitki sedatif etkili ilaçlar, tiroid ilaçları, alkol ve antidiyabetik ilaçlarla etkileşim gösterebilir (TİTCK, 2022).

***Radix Polygalae***; *Polygala tenuifolia* ekstresi ve içermiş olduğu aktif bileşenler nöroprotektif etki göstermektedir. İçermiş olduğu saponinler merkezi sinir sistemi üzerinde koruyucu, hafıza bozukluklarında, uykusuzluk ve nevrasteni tedavisinde kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığı ile ilişkili çoklu nöroprotektif potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Deng ve ark., 2020).

Bitkinin kökü CYP19, CYP3A4, CYP450 ve CYP2C19 enzim sistemlerinde inhibe edici etkileşim göstermektedir (FFD Monografları, 2011).

***Herba Tanacetii parthenii***; platelet agregasyonu, plateletlerden serotonin salımını inhibe edici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir (Kang ve ark., 2001).

Asteraceae (Papatyagiller) familyasının diğer türlerinin allerjen bileşikleri ile çapraz reaksiyona girdiği belirtilmiştir (FFD Monografları, 2017). Antiplatelet ajanlar ve varfarin, aspirin gibi antikoagülanlar ile etkileşim gösterebilir (TİTCK, 2020). Antikoagülan ilaçların etkinliğini artırabilir (FFD Monografları, 2017). CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize olan ilaçlarla etkileşim gösterebilir (TİTCK, 2020).

***Rhizome Rhodiola rosea L. / Radix Rhodiola rosea L.***; soğuk iklim şartlarına ve fiziksel, biyolojik ve kimyasal strese karşı direnç artırıcı olarak kullanılmaktadır. Geleneksel olarak vücut performansı artırıcı, sinir sistemini uyarıcı ve yorgunluk ve depresyonu azaltıcı etkilerinden dolayı kullanılmaktadır (Brown ve ark., 2002). Dahilen zihinsel ve fiziksel performansı arttırmak, sinir sistemini uyarmak, psikolojik stres, yorgunluk ve depresyon belirtilerini azaltmak amacıyla kapsül ve tablet formlarında alınmaktadır (FFD Monografları, 2011).

CYP3A4, CYP2C9 ve CYP1A2 izoenzimlerini inhibe etmektedir (TİTCK, 2023). Teofilin ve varfarin ile etkileşimi incelenmiş, herhangi önemli bir değişiklik gözlemlenmemesinden dolayı potent bir ajan olarak kullanımı desteklenmiştir (FFD Monografları, 2011). Antihipertansifler, P-glikoprotein substratları, antidiyabetikler, immunsupresifler ve losartan ilaçları ile etkileşim gösterebilir (TİTCK, 2023). SSRIs ve benzodiazepin ile alındığında baş dönmesi ve uyuşukluk gözlemlenebilmektedir (FFD Monografları, 2011).

***Radix Valerianae / Rhizome Valerian;*** epilepsi tedavisinde, uyku bozukluklarında, anksiyete, baş ağrısı, alzheimer hastalığı tedavisinde faydalı bir bitkidir (Malva ve ark., 2004). Bitki kökünün sıvı ekstresinin glutameterjik reseptörlerle etkileşerek anti anksiyete etkisi oluşturduğu belirtilmiştir (GKGM, 2018). İçermiş olduğu iridoitler ve uçucu yağlardan dolayı orta şiddette hipnotik ve tranklizan; valepotriyatlar nedeniyle sedatif; valerianik asit nedeniyle adele gevşetici ve spazmolitik etkilidir (FFD Monografları, 2011).

Barbitüratlar, alkol, Santral sinir sistemi depresanları, benzodiazepinler, sitokrom CYP3A4 enzimi ve alprazolam ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşim gösterebilir (TİTCK, 2022). Sedatif ilaçlar ile de etkileşebilir (GKGM, 2018).

***Rhizoma Piper methysticum;*** eski yıllardan beri stres önleyici, sakinleştirici ve anksiyolitik olarak kullanılmaktadır (LaPorte ve ark., 2011). İçermiş olduğu kavalaktonlardan dolayı tromboksan ve siklooksijenaz sentezini inhibe ederek, iyon kanallarını bloke ederek gama aminobütirik asit iletişimini değiştirdiği belirtilmiştir. Bu etkisinden dolayı anksiyolitik olarak kullanılmaktadır. Epilepsi, uyku bozuklukları, gerginlik, menopoz dönemi gerginlikleri ve huzursuzluk döneminde kullanımı bulunmaktadır (Sözer Karadağlı, 2019). Monoamin oksidaz-B inhibitörüdür ve dopamin seviyelerininim artışıını sağlamaktadır (Gezici ve Koçum, 2021).

Kavalaktonlar CYP450 enzim sistemlerini inhibe ederek bu enzimlerin metabolize ettiği ilaçların plazma düzeylerinin artmasına yol açar. Kavalaktonun bu enzim sistemine etkisi üzerine yapılan bir çalışmada dihidrometistisinin CYP1A2 üzerinde en güçlü inhibisyon yaptığı belirtilmiştir. Kavainin ise hiçbir CYP enzimini inhibe etmediği bulunmuştur. Bitkisel drog karaciğer ile etkileşip, karaciğerde glutasyon içeriğinde azalmaya neden olduğu için karaciğer hastalığı olan kişilere kullanımı önerilmemektedir (Sözer Karadağlı, 2019). Kava, barbitüratlar, alkol ve psikofarmakolojik ajanların etkisinde artışa neden

olabilir. Dopaminin etkisini antagonize etmekte ve alprazolamla beraber kullanımı komaya sebep olmaktadır. Opioid analjeziklerle beraber kullanımı merkezi sinir sistemi depresyonuna sebep olmakta ve asetaminofenle beraber kullanımı hepatotoksisteye sebep olmaktadır (FFD Monografları, 2011).

***Flos Tiliae***; anksiyolitik etkilidir (FFD Monografları, 2017). Aynı zamanda epilepsi tedavisinde etkili bir drogtur (Büyükkök ve ark., 2022).

Lityum ile etkileşim gösterebilmektedir (TİTCK, 2020).

***Rhizoma Zingiberis (Zencefil)***; nöron koruyucu etkisi bulunmaktadır (Bayar, 2020). Zencefil nörotoksin olan 6-hidroksidopamin kaynaklı dopamin kaybını ve apoptotik nöral hücre ölümünü engellemektedir. Aβ oluşumu, reaktif oksijen türlerinin üretimi, butirilkolinesteraz ve asetilkolinesteraz enzimleri üstünde inhibe edici özelliği bulunmaktadır (Gezici ve Koçum, 2021). Zencefil epilepsi, alzheimer ve parkinson hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır (Gupta ve Sharma, 2014).

Antiplateletler, kalsiyum kanal blokörleri, antikoagülanlar, antidiyabetikler ve sülfaguanidinler ile etkileşim gösterir (TİTCK, 2020).

***Herba Cannabis indica***; nörolojik hastalıklar üzerinde sinirsel iletimlere yardımcı olmak amacıyla, Aβ proteinlerinin üretimini yavaşlatarak etki gösterir (Gezici ve Koçum, 2021). Bitki ekstraktları MS, epilepsi, çocuk felci, AIDS gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır (Yılmaz ve Yazıcı, 2022). Endokannabinoidler presinaptik CB<sub>1</sub> reseptörleri aracılığıyla, sinaptik plastisiteyi ve eksilatör glutamaterjik nörotransmisyonu inhibe ederek düzenleme yapmaktadır. Aynı zamanda endokannabinoidler nöroprotektif etkisini CB<sub>1</sub> ve CB<sub>2</sub> reseptörleri ile immün cevabı düzenleyerek gösterirler. Bu etkilerinden dolayı Parkinson, MS, ALS, huntington ve alzheimer gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda ve epilepsi, felç, travmatik beyin hasarı gibi

sinirsel hasarlarda nöroprotektif olarak kullanımı bulunmaktadır (Aydın ve Elçioğlu, 2019). İçerdiği olduğu kannabidiol bileşiminden elde edilen ve FDA tarafından onaylanan ilaç, epilepsinin bazı ağır formlarında kullanılmaktadır. Kenevirde elde edilen THC ve CBD bileşimlerini içeren ilaç MS tedavisinde kullanılmaktadır. THC psikoaktif etkiden sorumlu ana bileşendir (Yıldırım ve Koca Çalışkan, 2020).

Antikoagülanlar, antipsikotikler, immünosupresanlar, opioidler, sedatifler, uyku ilaçları, antidepresanlar ve anksiyolitikler ile etkileşerek bu grup ilaçların etkilerini arttırabilir. Antikonvülsanlar, antihipertansifler ve antidiyabetiklerin etkilerini değiştirebilir (Andre ve ark., 2016).

***Folia Ilex paraguariensis***; nörolojik hastalıklar üzerine etkisini, içerdiği olduğu kafeinden kaynaklı uyarıcı bir etki oluşturarak gösterir (Gosmann ve ark., 1989).

Amfetamin, fenilpropanolamin, efedrin, kokain, simetidin, pentobarbital, dipiridamol, östrojenler, lityum, disülfüran, nikotin, fluvoksamin, riluzol, verapamil, teofilin gibi ilaçlarla etkileşim gösterir. Monoamin oksidaz inhibitörleri, sedatifler, sempatomimetikler, kinolon grubu antibiyotikler, antikoagülanlar ile etkileşir (TİTCK, 2020).

***Flos Humulus lupuli***; nörolojik hastalıkların tedavisinde sedatif ve uyku bozukluklarında uykusuzluk giderici etkilerinden dolayı kullanılır (FFD Monografları, 2011). Şerbetçiotunun sakinleştirici etkisini, oda sıcaklığında depolama sırasında şerbetçiotu bileşenlerinden kaynaklanan 2-metil-3-büten-2-ol'den kaynaklandığı belirtilmiştir (Zanoli ve Zavatti, 2008).

Alkol, östrojenik ilaçlar, hormon preparatları ve oral kontraseptifler ile etkileşim gösterebilir (TİTCK, 2021). Sedatif ilaçların etkisini kuvvetlendirebilir (Lee ve ark., 1993).



***Herba Passiflorae***; dismenore, epilepsi, uykusuzluk, nevroz ve nevralsji gibi rahatsızlıkların tedavisinde ülkemizde kullanımı bulunmaktadır (Miroddi ve ark. 2013). Geleneksel bitkisel tıpta uykusuzluk ve anksiyete tedavisinde kullanılmaktadır (Janda ve ark., 2020).

Sentetik sedatiflerden olan benzodiazepinler ile etkileşir. Monoamin oksidaz inhibitörü olan fenelzin ile etkileşir (Miller, 1998; TİTCK, 2020). Barbitüratlar ile kullanıldığında sinerjik etki oluşturabilir (Romm ve Upton, 2010).

***Herba Millefolii***; nörolojik hastalıklar üzerindeki etkisini antipsikotik aktiviteyle gösterir. Antipsikotik etki seskiterpenlerin araşidonik asit metabolizması ile etkileşiminden kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda antipsikotik etki birden fazla hedef üzerinden aracılık edebilir. Serin proteaz insan nötrofil elastazı ve matriks metalloproteinazlar MMP-2 ve -9 enflamasyon sürecine dahil olduğu bilinmektedir. Bunların inhibisyonu antipsikotik etkiye neden olmaktadır (Benedek ve Kopp, 2007).

Proton pompası inhibitörleri ile etkileşir. Lityum, antikoagülanlar, antiasitler, antiplateletler, barbitüratlar ve H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ile etkileşim gösterir (TİTCK, 2020).

***Fructus Juniperi /Oleum Juniperi***; alzheimer ve parkinson hastalığı gibi nörolojik patolojilerin ilerlemesiyle ilişkili bazı enzimlerin aktivitesini inhibe eder (Gonçalves ve ark., 2022).

Tansiyon ilaçları ile etkileşim gösterebilir. Antidiyabetikler, lityum ve diüretikler ile etkileşir (TİTCK, 2023).

***Folium Nicotiana***; nörolojik hastalıklar üzerine,  $\beta$ -sekretaz ekspresyonunu azaltarak, A $\beta$  agregasyonunu inhibe ederek ve  $\beta$ -tabaka yapılarını inhibe ederek amiloidojenezi geciktirerek etkisini gösterir. Bitkiden elde edilen nikotin alzheimer hastalığı üzerine etkisinin

araştırıldığı bir çalışmalar sonucunda alzheimer hastalığındaki algısal dikkat eksikliği üzerinde pozitif etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Hafıza, davranış ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Ulusoy ve ark., 2021).

Tansiyon ilaçları ile etkileşim gösterebilir. Antidiyabetikler, lityum ve diüretikler ile etkileşir (ESCOP Monographs, 2003).

**Semen Nigellae;** nörolojik hastalıklar üzerindeki etkisini içermiş olduğu timokinon mollekülü ile gösterir. Parkinson hastalığında rotenon ve MPP+ (1-metil 4-fenilpridinyum) kaynaklı dopaminerjik nöron hasarına sebep olan mekanizmalara karşı koruma sağlayarak etki gösterir. Antiinflamatuvar,  $\beta$ -amiloid azalması, antioksidan, serebral kan akışında artış, asetilkolinesteraz inhibisyonu, nörotransmitter modülasyon aktivitelerine neden olur (Gezici ve Koçum, 2021).

Antikoagülanlar ile etkileşim gösterir. Yüksek tansiyonda kullanılan antihipertansif ilaçlar ile etkileşir (TİTCK, 2019).

**Folium Urticae;** nörolojik hastalıklar üzerindeki etkisini içermiş olduğu histamin, asetilkolin, serotonin ve proteinler ile gösterir. Kolinerjik sistemi iyileştirerek nörolojik hastalıklar üzerinde etkili olur (Gezici ve Koçum, 2021).

Antidiyabetikler ile yüksek dozda ve aşırı doz kullanımı sonucu etkileşir. Lityum, demir gibi metallerle etkileşir (TİTCK, 2020). Bazı durumlarda immünoreaktif içeriğinden dolayı şiddetli ağrı ve ödem görülebilir. Bu durumda kullanılan antikoagülan ilaçlarının siklooksijenez inhibitörü etkisinden dolayı beraber alınması, ilaçla etkileşerek ağrının artmasına neden olur (FFD Monografaları, 2011). Diklofenak, antihipertansif, sentetik diüretikler ve SSS depresanları ile etkileşir (TİTCK, 2020).

### 3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nörolojik hastalıklar, beynin bazı bölgelerinde ve sinir hücrelerinde meydana gelen yıkımlar sonucu sinir sisteminin işlevini yerine getirememesinden kaynaklı ortaya çıkan hastalıklardır. Nörolojik hastalıklar, bireyin günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyen, hafıza sorunlarına, davranışsal sorunlara, konuşma sorunlarına ve fiziksel aktivitede sınırlamaya neden olabilmektedir. Nörolojik hastalığı olan kişilerin yaşam kalitelerinin ve sağlık sorunlarının belirlenmesi, analiz edilmesi ve değerlendirilmesi hasta kişiler açısından büyük önem teşkil etmektedir.

Günümüzde nörolojik hastalıkların tedavisinde FDA onaylı bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat mevcut ilaçların kullanımı sonucu görülen yan etkiler ve ilaçların yarılanma ömrünün kısa olmasından dolayı klinik olarak kullanımında bazı kısıtlamalar olmaktadır. Bu durum araştırmacıları yeni tedavi hedeflerine yönlendirmektedir. Nörolojik hastalıkların tedavisinde bitkisel içerikli ilaçlar araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Bitkisel içerikli drogların farmakokinetik ve etki potansiyeli açısından yeterince araştırma yapılamayıp ilaç kabul edilmeleri için gerekli özellikleri taşıyamaları bu ilaç adayı drogların üretimini ve kullanımını sınırlamaktadır. Bu sorunları çözmek amacıyla son zamanlarda pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar, nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılacak tıbbi bitkilerin belirlenmesinde, bitkilerden elde edilecek drogların belirlenmesinde ve bu drogların içerdiği etken maddelerin karakterize edilmesinde etkilidir. Bitkisel içerikli drogların etki mekanizmaları klinik öncesi ve klinik çalışmaları ile ortaya konmalıdır. Mevcut çalışma kapsamında tıbbi bitkisel drogların nörolojik hastalıklar üzerindeki etkileri, ilaç etkileşimleri gibi önemli veriler literatür verilerine dayanarak sunulmuştur. Literatür araştırmalarında nöroprotektif aktiviteleri bulunan pek çok tıbbi bitkisel drog olduğu tespit edilmiştir.

Tıbbi bitkisel drogların nörolojik hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği görülmekte ancak bitkisel drogların bilinçsiz kullanımı konusunda dikkatli olunması gerektiği göz ardı edilmemelidir. Bitkisel ilaçların kalite, etkililik ve güvenilirlik kontrol standartları belirlenmeli ve gerekli kurumlar tarafından onaylanmış ürünler olmalıdır. Bitkisel içerikli ilaçlar için yapılacak kalite, etkililik ve güvenilirlik çalışmaları nörolojik hastalıkların tedavisinde önemli katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Adalı, A., Yirün, A., Koçer-Gümüşel, B., Erkekoğlu, P. (2020). Alzheimer Hastalığının Gelişiminde Biyolojik Ajanların Olası Etkileri. *Journal Of Faculty Of Pharmacy Of Ankara Universty*, 44(1), 167-187.
- Akbay, G. D., Pekcan, A. G. (2016). Zerdeçal: Beslenme ve sağlık yönünden değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(1), 68-72.
- Akbayır, E., Şen, M., Ay, U., Şenyer, S., Tüzün, E., Küçükali, C. İ. (2017). Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 1-23.
- Alıcılar, H. E., Çalışkan, D. (2021). Alzheimer Hastalığı ve Koruma Stratejileri. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 30(2), 107-115.
- Andre, C. M., Hausman, J. F. and Guerriero, G. (2016). *Cannabis sativa*: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in plant science*, 19.
- Aydın, A. C., Elçioğlu, H. K. *Cannabis Sativa*'nın Geçmişi ve Geleceği.
- Bayar, F. U. (2020). Doğadan gelen mucize: Zencefil (*Zingiber officinale*). *Bahçe*, 49(2), 99-110.
- Benedek, B. and Kopp, B. (2007). *Achillea millefolium* L. sl revisited: recent findings confirm the traditional use. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946), 157 (13-14), 312-314.
- Bingöl, C. A., Aktekin, B., Ağan, K., Arman, F., Aslan, K., Aykutlu, E., ... & Velioğlu, S. (2007). Epilepsi rehberi. *Türk Nöroloji Epilepsi Çalışma Grubu*.
- Blumenthal, M., Goldberg, A. and Brinckmann, J. (2000). Commission E Monographs, Herbal Medicine, İntegrative Medicine Communications, CD-ROM Edition (eds.), American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin, TX.
- Brinker, F.N.D. (1998). Herb Contraindications and Drug Interactions. 2<sup>nd</sup> ed, Eclectic Medical Publications, Oregon.
- Brown, R. P., Gerbarg, P. L. and Ramazanov, Z. (2002). *Rhodiola rosea*. A phytomedicinal overview. *HerbalGram*, 56, 40-52.

- Büyükkök, N., Güngör, B., Genç, A. A. (2022). Soğuk Algınlığında Kullanılan Bitkisel Droglar. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 12(2), 262-271.
- Çalışkan, U. K., Yıldırım, S. (2020). Kenevir Ve Sağlık Alanında Kullanımı. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 44(1), 112-136.
- Demirezer, Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (2011). FFD Monografıları. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, 1-7.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (2017). FFD Monografıları Bitkiler ve Etkileri, Ömür Demirezer. Akademisyen Kitapevi, Ankara, 315-329.
- Deng, X., Zhao, S., Liu, X., Han, L., Wang, R., Hao, H. and Bai, C. (2020). *Polygala tenuifolia*: a source for anti-Alzheimer's disease drugs. Pharmaceutical biology, 58(1), 410-416.
- Ekici, M. (2020). Zerdeçal (*Curcuma longa L.*). Tıbbi Bitkisel Ürünler Araştırma ve Danışma Platformu.
- El, Ö., Peker, Ö., Bozan, Ö., Berk, H., Koşay, C. (2007). Serebral palsi hastalarının genel özellikleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 21(2), 75-80.
- ESCOP Monographs, (2003).The Scientific Foundation for Herbal Products, 2<sup>nd</sup> ed. Thieme, New York.
- Evren Boran, H., Bolay, H. (2013). Migren Patofizyolojisi. Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi.
- Gezici, S., Koçum, D. (2021). Nörodejeneratif Hastalıkların Tedavisinde Nöroprotektif Ajan Olarak Tıbbi Bitkiler ve Fitokimyasallar. Türk Doğa ve Fen Dergisi, 10(2), 325-337.
- Gonçalves, A. C., Flores-Félix, J. D., Coutinho, P., Alves, G. and Silva, L. R. (2022). Zimbri (*Juniperus communis L.*) as a promising source of bioactive compounds and biomedical activities: A review on recent trends. International Journal of Molecular Sciences, 23(6), 3197.
- Gosmann, G., Schenkel, EP. and Seligmann, O. (1989). A new saponin from mate, *Ilex paraguarensis*, *J. Nat. Prod.*, 52. 1367-1370.

- Gök, D., Akgün Ş. (2023). Nörolojik Hastalıklar ve Bireylerin Yaşamlarına Etkileri. Sağlık Bilimlerinde Öncü ve Çağdaş Çalışmalar, 293, Türkiye.
- Güney, H. D., Şanlıer, N. (2022). Kronik Nörolojik Hastalıklarda Beslenme ve Beslenme Desteğinin Önemi. Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(2), 50-60.
- Huang, X., Li, N., Pu, Y., Zhang, T. and Wang, B. (2019). Neuroprotective Effects of Ginseng Phytochemicals: Recent Perspectives. Molecules (Basel, Switzerland), 24(16), 2939.
- Janda, K., Wojtkowska, K., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J. and Skonieczna-Żydecka, K. (2020). *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders—A systematic review. Nutrients, 12(12), 3894.
- Kang, B. Y., Chung, S. W. and Kim, T. S. (2001). Inhibition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by parthenolide, a predominant sesquiterpene lactone in *Tanacetum parthenium*: involvement of nuclear factor- $\kappa$ B. Immunology Letters, 77(3), 159-163.
- Karadağlı, S. S. (2019). Yaygın olarak kullanılan sedatif etkili tıbbi bitkiler ve ilaç etkileşimleri. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 44(3), 243-253.
- Kartal, M. (2008). Herbal Medicines and Quality in Herbal Products. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 28(6).
- Kumar Gupta, S. and Sharma, A. (2014). Medicinal properties of *Zingiber officinale* Roscoe-A review. J. Pharm. Biol. Sci, 9, 124-129.
- LaPorte, E., Sarris, J., Stough, C. and Scholey, A. (2011). Neurocognitive effects of kava (*Piper methysticum*): a systematic review. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 26(2), 102-111.
- Lee, K. M., Jung, J. S., Song, D. K., Kräuter, M. and Kim, Y. H. (1993). Effects of *Humulus lupulus* extract on the central nervous system in mice. Planta Medica, 59(S 1), A691-A691.
- Malva, J. O., Santos, S. and Macedo, T. (2004). Neuroprotective properties of *Valeriana officinalis* extracts. Neurotoxicity research, 6, 131-140.
- Miller, LG. (1998). Herbal medicinals: Selecting clinical considerations focussing on known or potential drug-herb interactions, Arch. Intern. Med., 158, 2200-2211.

- Mills, S. and Bone, K. (2005). *The Essential Guide to Herbal Safety*, Elsevier Limited, Philadelphia.
- Miroddi, M., Calapai, G., Navarra, M., Minciullo, P. L. and Gangemi, S. (2013). *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of ethnopharmacology*, 150(3), 791-804.
- Özdemir, Ö., Mehmet, O. (2005). Guillain Barre sendromu. *Güncel Pediatri*, 3(3), 131-135.
- Öztürk, Ş. (2020). COVID-19 and Neurology. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*, 26(2).
- Ringman, J.M., Frautschy, S.A., Teng, E., Begum, A.N., Bardens, J. And Biegi, M. (2012). Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, plasebo-controlled study, *Alzheimers Res. Ther.*, 4, 43.
- Romm, A.J. and Upton, R. (2010). *Botanical Medicine for Women's Health*, pp. 75-96 Churchill Livingstone/Elsevier, United States.
- Rowland, LP. (2001). How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Archives of neurology*, 58 (3), 512-515.
- Şengül, F., Çakır, M., Öztürk, B., Çakmak, A., Vatansev, H. (2021). Sarı Kantaron'a Dair (*Hypericum Perforatum* L.): Morfoloji, Etki Mekanizmaları, Aktivite, Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi. *Doğal Yaşam Tıbbı Dergisi*, 3(1), 1-37.
- Taşdemir, A., Yaman, A. M. (2017). Ginsengin Özellikleri ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 2(3), 211-222.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Achillea millefolium* L., Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Achillea\\_millefoliumL.\\_c240e075-9c66-4140-9aaa-64f0873275ab.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Achillea_millefoliumL._c240e075-9c66-4140-9aaa-64f0873275ab.pdf) (26.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2022). *Centella asiatica* L., Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/Centella\\_asiaticaL.5b16d28900734e298a12554702181616\\_f0480a3a-3f39-411e-9f2f-e18878250bfe.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/Centella_asiaticaL.5b16d28900734e298a12554702181616_f0480a3a-3f39-411e-9f2f-e18878250bfe.pdf) (29.10.2023)



- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Curcuma longa L.*. Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/CurcumalongaL.\\_9833c2ec-9595-4fd0-abde-21b1865b7569.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/CurcumalongaL._9833c2ec-9595-4fd0-abde-21b1865b7569.pdf) (29.10.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2021). *Humulus lupulus L.*, Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/HumululuslupulusL.\\_a4cece9f-14ce-4df0-a4a6-2c210608e8a7.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/HumululuslupulusL._a4cece9f-14ce-4df0-a4a6-2c210608e8a7.pdf) (25.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2022). *Hypericum perforatum L.*, Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/HypericumperforatumL.870922ad6d0b4300875fde5f8d1c1828\\_3868d6d6-ecc7-4a97-a7d2-bf647bb0fda0.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/HypericumperforatumL.870922ad6d0b4300875fde5f8d1c1828_3868d6d6-ecc7-4a97-a7d2-bf647bb0fda0.pdf) (29.10.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Ilex paraguariensis*, Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/IlexparaguariensisSt.Hilaire\\_6d6b8381-7b11-4509-a49e-aec8add91541.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/IlexparaguariensisSt.Hilaire_6d6b8381-7b11-4509-a49e-aec8add91541.pdf) (25.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2023). *Juniperus communis L.*, Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/dynamicModulesAttachment/JuniperuscommunisL.yaymlv2\\_b70c6d05-ee98-45c7-accd-8593ab368d9b.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/dynamicModulesAttachment/JuniperuscommunisL.yaymlv2_b70c6d05-ee98-45c7-accd-8593ab368d9b.pdf) (26.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2022). *Melissa officinalis L.*, Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/MelissaofficinalisL.61540074ef924d23b3349841991dfcbb\\_daf1eb52-83d4-4586b88f-f4ad72b5960e.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/MelissaofficinalisL.61540074ef924d23b3349841991dfcbb_daf1eb52-83d4-4586b88f-f4ad72b5960e.pdf) (13.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2019). *Nigella sativa L.*, Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/dynamicModulesAttachment/Nigella%20sativa%20L..pdf\\_04ae2952-28fd-4b41-8ad1-e1dabbba9054.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/dynamicModulesAttachment/Nigella%20sativa%20L..pdf_04ae2952-28fd-4b41-8ad1-e1dabbba9054.pdf) (27.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2022). *Panax ginseng*, Ankara, [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/PanaxginsengMeyer07581aa40c1d4a04a82023e957a7e8f7\\_443a1f08-6abb-4fd6-bd7d-4f90db97ac7f.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/PanaxginsengMeyer07581aa40c1d4a04a82023e957a7e8f7_443a1f08-6abb-4fd6-bd7d-4f90db97ac7f.pdf) (21.12.2023)

- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Passiflora incarnata L.*, Ankara,  
[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Passifloraincar\\_nataL\\_f3ea968b-1dfa-4495-b8b2-b625eae655da.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Passifloraincar_nataL_f3ea968b-1dfa-4495-b8b2-b625eae655da.pdf) (25.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2023). *Rhodiola rosea L.*, Ankara,  
[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/dynamicModulesAttachment/RhodiolaroseaLv1\\_745e01ba-9172-4937-861c-b3e8af63fdb1.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/dynamicModulesAttachment/RhodiolaroseaLv1_745e01ba-9172-4937-861c-b3e8af63fdb1.pdf) (16.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Tanacetum parthenium*, Ankara,  
[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/TanacetumpartheniumL.SchultzBip\\_6feaabf3-06b7-4541-9e4d-de78b88bdf2d.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/TanacetumpartheniumL.SchultzBip_6feaabf3-06b7-4541-9e4d-de78b88bdf2d.pdf) (16.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Tilia cordata*. Ankara,  
[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Tiliaspec\\_c\\_7674214e-8671-45ea-aa02-798f87864098.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Tiliaspec_c_7674214e-8671-45ea-aa02-798f87864098.pdf) (21.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Urtica dioica L.*, Ankara,  
[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/UrticadiioicaL.veUrticaurensL.\\_089a4877-a860-4581-914e-a0a88b3e6295.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/UrticadiioicaL.veUrticaurensL._089a4877-a860-4581-914e-a0a88b3e6295.pdf) (27.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2022). *Valeriana officinalis L.*, Ankara,  
[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/ValerianaofficinalisL.\\_14df9ca3-55a8-4404-b6a7-f66006a0ae82.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/ValerianaofficinalisL._14df9ca3-55a8-4404-b6a7-f66006a0ae82.pdf) (18.12.2023)
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu (TİTCK), (2020). *Zingiber officinale Roscoe*, Ankara,  
[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/ZingiberofficinaleRoscoe\\_05ea8585-9518-4e30-b6a2-ebf1e6264015.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/ZingiberofficinaleRoscoe_05ea8585-9518-4e30-b6a2-ebf1e6264015.pdf) (22.12.2023)
- Tomruk, C., Şirin, C., Buhur, A., Kılıç, D. K., Çetin, E. Ö., Erbaş, O., Uyanıkgil, Y. (2018). Nörodejeneratif hastalıklarda mahşerin 4 atlısı Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz: Klinik tanımlama ve deneysel modeller. FNG & Bilim Tıp Dergisi, 4(1), 37-43.
- Ulusoy, Ş., Kartal, M., İnal, E. (2021). Alzheimer Hastalığı ve Doğal Kaynaklı Bileşikler.

- Ulvi, H., Yiğiter, R., Aygöl, R., Orhan Varoğlu, A. (2004). Karpal tünel sendromunda tanı ve tedavi yaklaşımları. *Van Tıp Dergisi*, 11(4), 155-160.
- Uzun, E., Sarıyar, G., Adsersen, A., Karakoç, B., Ötük, G., Oktayoğlu, E., Pırıldar S. (2004). Traditional medicine in Sakarya province and antimicrobial activities of selected species, *J. Ethnopharmacol.*, 95, 287-296.
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, (1999). Vol. 1, Geneva.
- WHO, G. (1999). WHO monographs on selected medicinal plants.
- Yılmaz, G., Yazıcı, L. (2022). Dünya’da Yükselen Değer; Endüstriyel Kenevir (*Cannabis sativa* L.). *Bozok Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 1(1), 54-61.
- Yılmaz, M., Yılmaz, N. (2013). D Vitaminin beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar. *Journal of Clinical & Experimental Investigations*, 4(3).
- Zanoli, P., Zavatti, M. (2008). Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *Journal of ethnopharmacology*, 116(3), 383-396.

## BÖLÜM 9

### ***Momordica charantia* L. (KUDRET NARI) BİTKİSİ ÜZERİNDE YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR**

Arş. Gör. Dudu ALTINTAŞ GÜNDÜZ<sup>1</sup>

Doç. Dr. Mert İLHAN<sup>2,\*</sup>

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN<sup>3,4</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565905>

---

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5133-2799>, [dudualtintas@duzce.edu.tr](mailto:dudualtintas@duzce.edu.tr)

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-5042-3915> mertilhan@duzce.edu.tr, \* Sorumlu yazar

<sup>3</sup>Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5216-7588>, [kufuk51@gmail.com](mailto:kufuk51@gmail.com)

<sup>4</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



## 1. GİRİŞ

*Momordica charantia* L., Cucurbitaceae familyasına ait bir türdür. Çoğunlukla subtropikal ve tropikal bölgelerde yetişmektedir (Asna, ve ark., 2020). Tek yıllık ve tırmanıcı, tüylü bir bitkidir. Yapraklar 5 loblu, çiçekler tek eşeyli, meyve olgunlaştıkça turuncu renk alır. Olgunlaşan meyve açıldıkça tohumlar kırmızı rengiyle kendini göstermektedir. Tohumlar yassı ve benek şeklinde lekeler taşımaktadır (Scartezini ve Speroni, 2000).

*M. charantia* uzun yıllardır anemi, diyabet, bağırsak parazitleri, sindirim sistemi hastalıkları, cilt yaraları, karaciğer hastalıkları gibi problemlerin tedavisinde halk hekimliğinde kullanılmaktadır (Ahmad ve ark., 2016). Birçok farklı ülkede birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı da etnobotanik çalışmalar ile gösterilmiştir. Örneğin; Hindistan'da *M. charantia* yaprak suyu yaraların kanamasını durdurmak için, *M. charantia* köklerinden sütle hazırlanan macun ise yara izlerinin azaltılması için kullanılmıştır (Joseph ve Antony, 2008). Senegal'de *M. charantia* yaprakları dermatit, mide ağrısı ve hemoroit tedavisinde kullanılmıştır (Balde ve ark. 2019). Batı Afrika ülkesi olan Togo'da *M. charantia* meyveleri çocukluk çağı hastalıklarının tedavisinde, cilt problemlerinin iyileştirilmesinde, jinekolojik hastalıkların tedavisinde geleneksel tıpta sıklıkla kullanılmıştır (Beloin ve ark., 2005).

### 1.1. Bitkinin Fitokimyasal Özellikleri

*M. charantia* bitkisinin kimyasal bileşimi oldukça zengindir. Bitkinin farklı kısımları çeşitli fitokimyasal grubu bileşikleri bünyesinde bulundurmaktadır. *M. charantia* köklerinin flavonoit başta olmak üzere fenolik gurubu bileşikleri ve triterpenik saponinleri taşıdığı gösterilmiştir (La Torre ve ark., 2020). *M. charantia* köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin kimyasal yapısını aydınlatmak için yapılan UPLC analizleri sonucunda kersetin (58.96 µg/g ekstre), kemferol (79.90 µg/g ekstre), kateşin (1154 µg/g ekstre), klorojenik asit (520.51 µg/g ekstre), ferulik

asit (204.68 µg/g ekstre), kafeik asit (121.11 µg/g ekstre), gentisik asit (4373.80 µg/g ekstre), salisilik asit (2315.11 µg/g ekstre), gallik asit (160.28 µg/g ekstre), veratrik asit ( 295.75 µg/g ekstre), rutin (293.21 µg/g ekstre), naringenin (171.45 µg/g ekstre), vanilin (50.41 µg/g ekstre) taşıdığı sonucuna ulaşılmıştır (Thiruvengadam ve ark., 2014).

*M. charantia* köklerinin metanol ekstresi kullanılarak yapılan izolasyon çalışmaları sonucunda momordikozit X, 3 β, 7 β, 25-trihidroksikukurbita, -5, 23 (E)- dien-19-al, momordisin I, momordisin II, 3-hidroksikukurbita-5-24-dien-19-al-7,23-di-O-β- glukopiranozit ve kuguaglikozit G triterpenik saponin bileşikleri izole edilmiştir (Ma ve ark., 2010).

*M. chantantia* yaprakları fenolik bileşikler, kukurbitan tipi triterpenoitler gibi bileşik gruplarını taşımaktadır (La Torre ve ark., 2020). Kudret narı metanol ekstresinde yapılan HPLC analizi sonuçlarına göre; kafeik asit (116.27 mg/g ekstre), gallik asit (97.35 mg/g ekstre), klorojenik asit (82.51 mg/g ekstre), kersetin (80.62 mg/g ekstre), rutin (26.54 mg/g ekstre) taşıdığı sonucuna ulaşılmıştır (Shodehinde ve ark., 2016). Kudret narı yapraklarından hazırlanan kloroform ekstresi silika jel kolona uygulanarak kimyasal bileşim aydınlatılması çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kukurbitan tipi triterpenik saponinler olan; karavilagenin F, karavilositler XII ve XIII, momordisin VI, VII ve VIII, 5 β, 19-epoksi-25-metoksikukurbita-6-23-dien-3 β, 19-diol, 5 β, 19-epoksikukurbita-6,23-dien-3 β, 19, 25-triol, kuguasin ve (19 R, 23 E)- 5 β, 19-epoksi-19-metoksikukurbita-6,23,25-trien-3 β-ol izole edilmiştir (Zhao ve ark., 2014).

*M. charantia* meyveleri; kukurbitan tipi triterpenoitler, karotenoitler, proteinler, fitosteroller, fenolik bileşikler taşımaktadır (La Torre ve ark., 2020). Kudret narı meyvelerinin etil asetat ekstresi silika jel kolona uygulanmıştır. Bu uygulama sonucunda charantadiol A, 3 β, 25-dihidroksi-5 β, 19-epoksi kukurbita-6, (23E)-dien, stigmasta-7,25

(27)-dien-3  $\beta$ -ol, charantosit VI, goyaglikozit B, charantagenin D, kuguagikozit C, momordikozit, K, charantagenin E, goyaglikozit D bileşikleri izole edilmiştir (Wang ve ark., 2012). Meyvelerin metanol ekstresi HPLC kullanılarak karotenoit bileşimi açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre; likopen (842  $\mu\text{g/g}$  ekstre),  $\beta$ -karoten (79.76  $\mu\text{g/g}$  ekstre), lutein (75.14  $\mu\text{g/g}$  ekstre),  $\alpha$ -karoten (27.82  $\mu\text{g/g}$  ekstre), zeaksantin (16.05  $\mu\text{g/g}$  ekstre), kapksantin (12.94  $\mu\text{g/g}$  ekstre) taşıdığı görülmüştür (Lee ve ark., 2017). Kudret narı meyveleriyle LC-MS/MS kullanılarak yapılan araştırmada meyvelerin  $\beta$ -sitosterol, diosgenin, stigmasterol ve kampesterol fitosterollerini taşıdığı sonucuna ulaşılmıştır (Rohajati ve ark., 2018). Kudret narı meyvelerinden %80 etanol kullanılarak hazırlanan ekstrede; 4-hidroksibenzoik asit (477.74  $\mu\text{g/g}$  ekstre), kinik asit (184.15  $\mu\text{g/g}$  ekstre), kafeik asit (84.83  $\mu\text{g/g}$  ekstre), p-kumarik asit (48.39  $\mu\text{g/g}$  ekstre), gallik asit (44.62  $\mu\text{g/g}$  ekstre), kersetin (14.18  $\mu\text{g/g}$  ekstre) fenolik bileşiklerin bulunduğu tespit edilmiştir (Lopes ve ark., 2018).

*M. charantia* tohumları; yağ asitleri, monoterpen ve seskiterpen bileşikler, fenolik bileşikler, kukurbitan tipi triterpenik saponinler gibi farklı bileşik gruplarını taşımaktadır (La Torre ve ark., 2020). Kudret narı tohumlarından Soxhlet aparatı kullanılarak hazırlanan yağın bileşimi GC-MS yöntemiyle analiz edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre kudret narı çekirdek yağının doymamış yağ asitlerince zengin olduğu görülmektedir. Yağ bileşiminde;  $\alpha$ -eleostearik asit (%45.60), sterarik asit (%28), oleik asit (%12.45), linoleik asit (%8.90) bulunduğu tespit edilmiştir (Gölükçü ve ark., 2014). Kudret narı tohumlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın bileşiminde; *tr*-nerolidol (%61.6), apiol (%8.9), *cis*-dihidrokarveol (%4.9), Germakren D (%4.4), taşıdığı görülmüştür. Bu çalışmaya göre kudret narı tohumu uçucu yağının çoğunlukla seskiterpen bileşiklerden oluştuğunu söylemek mümkündür (Braca ve ark., 2008).



## 2. Farmakolojik Özellikleri

### *Abortif etki*

*M. charantia* tohumlarından hazırlanan metanol ekstresinin abortif etkisi uterus organ banyosu kullanılarak araştırılmıştır. Artan konsantrasyonlarda uterus kasılmalarının da arttığı görülmüştür. Bu durum *M. charantia* tohumlarının abortif etkisi olabileceğini göstermektedir (Yakubu ve ark., 2022).

### *Analjezik Etki*

*M. charantia* meyveleri kullanılarak hazırlanan etanol ekstresinin analjezik etkisi *in vivo* olarak araştırılmıştır. Ratların kullanıldığı bu çalışmada 500 mg/kg doz uygulandığında %59.99 oranında ağrı inhibisyonu gözlenmiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan aspirin 150 mg/kg dozda %72.96 oranında ağrı inhibisyonu oluşturmuştur (Patel ve ark., 2010).

*M. charantia* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin analjezik etkisi fareler üzerinde asetik asitle oluşturulmuş kıvrınma modeliyle araştırılmıştır. 400 mg/kg doz uygulaması sonrası 25.89 olarak ölçülen kıvrınma sayısı parasetamol uygulamasında 22.50 olarak bulunmuştur. Kontrol olarak distile su kullanılmış ve kıvrınma sayısı 42.17 olarak ölçülmüştür (Oladele, ve ark., 2009). Aynı model kullanılarak *M. charantia* yapraklarından % 90 metanol kullanılarak hazırlanan ekstrenin 400 mg/kg dozunda %79.8 oranında kıvrınma inhibisyonu görünürken pozitif kontrol olan ibuprofen uygulanan grupta kıvrınma inhibisyonu %81.6 olarak tespit edilmiştir (Ofuegbe ve ark., 2017).

### *Antidiyabetik Etki*

*M. charantia* meyvelerinden hazırlanan etanol ve metanol ekstrelerinin antidiyabetik etkisi alloxan ile indüklenmiş diyabet modeliyle tavşanlar üzerinde araştırılmıştır. Açlık kan şekeri ölçümleri sonucunda metanol ekstresinde %23, etanol ekstresinde %28 oranında

düşüş olduğu gözlenmiştir. Standart madde olarak kullanılan glibenklamid uygulanan grupta ise %43.7 seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Pankreastaki  $\beta$ -hücreleri incelendiğinde ise pankreastaki hasarın iyileşmediği görülmüştür. Bu durum alloksanın oluşturduğu hasarın irreversibl (geri dönüşümsüz) olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Tahira ve Hussain, 2014).

*M. charantia* meyve suyu streptozotosin ile indüklenmiş diyabet modeliyle sıçanlar üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmada *M. charantia* meyve suyunun antidiyabetik etkisi ve diyabet profilaksisindeki potansiyeli değerlendirilmiştir. Diyabetli sıçanlarda açlık kan şekeri 253.40 mg/dL olarak ölçülmüştür. *M. charantia* ile tedavi edilen grupta 149,79 mg/dL; profilaksi amacıyla *M. charantia* uygulandıktan sonra diyabet oluşturulan grupta ise 135.99 mg/dL ölçülmüştür. İnsülin miktarları ise diyabetli kontrol grubu sıçanlar, *M. charantia* uygulanan profilaksi grubu ve *M. charantia* ile tedavi edilen gruplarda sırasıyla 2.39, 3.41 ve 3.28  $\mu$ IU/mL olarak ölçülmüştür. Bu durum *M. charantia* meyve suyunun sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçlarla benzer mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir (Mahmoud ve ark., 2017).

*M. charantia* meyveleri kullanılarak hazırlanan metanol ekstresinden eter ve etil asetat fraksiyonları elde edilmiştir. Bu fraksiyonlama işlemi sonucunda  $3\beta$ ,  $7\beta$ ,25-trihidroksikukurbita- 5,23 (E)-dien bileşiği izole edilmiş ve antidiyabetik aktivitesi allaoksanla indüklenmiş farelerde *in vivo* olarak araştırılmıştır. Bileşiğin araştırıldığı grupta 90 mg/dL olan kan glikoz seviyesinin 4 saat sonra 68 mg/dL seviyesine, glibenklamid uygulanan grupta ise 98 mg/dL olan kan glikoz seviyesinin 52 mg/dL seviyesine düştüğü görülmüştür (Harinantenaina ve ark., 2006). Bu durum *M. charantia* meyveleri için bildirilmiş antidiyabetik etkinlik çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

*M. charantia*'nın antidiyabetik etkinliğinden sorumlu mekanizmaların aydınlatılması ilaç geliştirme çalışmaları için oldukça

önemlidir. Bu kapsamda yapılan bir çalışmada; *M. charantia* meyvelerinden hazırlanan kloroform ekstresi *Diabetes mellitus* üzerindeki potansiyel mekanizması için araştırılmıştır. Gen ekspresyonu düzeyinde etki için yapılan bu çalışmada Glut-4, PPAR $\gamma$  ve PI3K ekspresyonunda sırasıyla 3.6, 2.8 ve 3.8 kat yukarı regülasyon oluşturmuştur (Kumar ve ark., 2009). Bu genler insülin duyarlılığını artırma ve glikoz taşınması gibi durumlarda rol aldıkları için antidiyabetik aktivite için oldukça önemlidirler. *Diabetes mellitus*'ta karşılaşılan bir önemli problem de pankreasta insülin üretiminden sorumlu  $\beta$ - hücrelerinde insülin salınımının azalmasıdır. *M. charantia* saponinlerince zengin fraksiyonun pankreas üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada pankreastaki  $\beta$ -hücrelerinde insülin salgılanmasından sorumlu PI3K/Akt sinyal yolağı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yüksek glikoz uygulaması sonrası normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin salgılanması azalmıştır ancak saponin fraksiyonu uygulaması sonrasında hasarın tersine çevrildiği ve insülin sekresyonunu artırdığı görülmüştür (Liu ve ark., 2021).

*M. charantia* meyve pulpasının kurutulmasıyla hazırlanan toz kapsüllenmiş ve çift kör randomize klinik bir çalışmada diyabet üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Açlık kan şekeri düşüş gözlenirken insülin sekresyonunda artış gözlenmiştir (Cortez-Navarrete ve ark., 2018).

### ***Antiinflamatuar Etki***

*M. charantia* yapraklarından hazırlanan sulu ekstre karragen ile indüklenmiş pençe ödemi yöntemiyle fareler üzerinde araştırılmıştır. 400 mg/kg dozda %71.07 oranında ödem inhibisyonu oluşurken indometazin uygulanan grupta ödem inhibisyonu %85.41 oranında inhibisyon olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak belirlenen distile su uygulaması sonucunda ise hiç inhibisyon oluşmamıştır (Oladele ve ark., 2009).

*M. charantia* meyve suyunun sepsis üzerindeki etkisi BALB/c fareler kullanılarak araştırılmıştır. Meyve suyunun liyofilize tozu farelerin yemlerine karıştırılmıştır. LPS ile indüklenmiş sepsis taşıyan farelerde meyve suyu liyofilize tozunun COX-2, iNOS ve NF-κB protein ekspresyonunda ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımında düşüş olduğu gözlenmiştir (Chao ve ark., 2014).

### ***Antimikrobiyal Etki***

*M. charantia* yapraklarından hazırlanan sulu ve metanollü ekstrelerin antimikrobiyal etkisi disk difüzyon yöntemi kullanılarak *in vitro* koşullarda araştırılmıştır. Su ve metanollü ekstreler *E. coli* için sırasıyla 1.5 mm, 5.98 mm ve *Pseudomonas aeruginosa* için sırasıyla 1.1 mm, 5.08 mm inhibisyon bölgeleri oluşturmuştur (Leelaprakash ve ark., 2011).

*M. charantia* tohumlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal etkinliği araştırılmış ve MIC değerleri hesaplanmıştır. *Staphylococcus aureus* suşu için 125 µg/mL olarak hesaplanırken *E. coli* için >500 µg/mL olduğu görülmüştür (Braca ve ark., 2008).

*M. charantia*'nın olgunlaşmış ve olgunlaşmamış meyvelerinden hazırlanan etanol ekstresi antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilmiştir ve MBC değerleri ölçülmüştür. *E. coli*'nin MBC değerleri olgunlaşmamış meyve ekstresi için 5.63 mg/mL olgunlaşmış meyve için 45 mg/mL; *P. aeruginosa* için *E. coli*'nin MBC değerleri olgunlaşmamış meyve için 1.41 mg/mL, olgunlaşmış meyve için 22.5 mg/mL olarak ölçülmüştür (Ozusaglam ve Karakoca, 2013).

*M. charantia* meyvelerinin sulu ekstresi kullanılarak CuO (bakır oksit) nanopartikülleri sentezlenmiştir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler için de antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Gram pozitif bakterilerden olan *Bacillus cereus* ve *S. aureus*'ta nanopartiküller sırasıyla 31.26 ve 28.66 mm inhibisyon bölgesi oluşturmuştur. Pozitif

kontrol olan streptomisin ise sırasıyla 15 ve 17.66 mm inhibisyon oluşturmuştur. Gram negatif bakterilerden olan *P. aeruginosa* için ise nanopartiküller 25.66 mm inhibisyon bölgesi oluştururken pozitif kontrol olan norfloksasin 14 mm inhibisyon bölgesi oluşturmuştur (Qamar ve ark., 2020). Bu çalışma; *M. charantia* meyvesinin antimikrobiyal etkisinin modern yöntemlerle birleştirildiğinde pozitif kontrolden daha etkili sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.

### ***Antioksidan Kapasite***

*M. charantia* yapraklarından hazırlanan sulu ve metanollü ekstrelerin antioksidan aktivitesi DPPH yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Hesaplanan IC<sub>50</sub> değerleri su ve metanollü ekstreler için sırasıyla 66.25 ve 73.30 µg/mL olarak ölçülmüştür (Leelaprakash ve ark., 2011).

*M. charantia* yaprak, sap, olgunlaşmamış meyve ve olgunlaşmış meyvelerinden hazırlanan sulu ekstre *in vitro* koşullarda antioksidan aktivite için araştırılmıştır. DPPH testinden elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla yaprak (9.729 mg/mL), sap (17.8 mg/mL), olgunlaşmamış meyve (11 mg/mL) ve olgun meyve (27.6 mg/mL) olarak belirlenmiştir. FRAP değerleri için ise sırayla 433, 39, 43.8, 9.41 µmol FeSO<sub>4</sub>/g kuru ekstre olarak ölçülmüştür. Aynı çalışmada toplam fenol miktarları yaprak (474 mg GAE/g kuru ekstre), sap (259 mg GAE/g kuru ekstre), olgunlaşmamış meyve (324 mg GAE/g kuru ekstre) ve olgun meyve (224 mg GAE/g kuru ekstre) olarak hesaplanmıştır (Kubola ve Siriamornpun, 2008). En yüksek toplam fenol miktarının yaprak ekstresinde tespit edilmiş olması yapraktaki yüksek antioksidan potansiyelin fenolik bileşiklerden kaynaklandığını düşündürmektedir.

### ***Antiparaziter etki***

*M charantia* yaprak ekstresinden hazırlanan hekzan, diklorometan, bütanol ve su alt fraksiyonlarının *Fasciola hepatica* trematodunun yumurtalarını öldürücü etkisi *in vitro* koşullarda araştırılmıştır. En etkili

fraksiyon bütanol fraksiyonu olarak belirlenmiştir. Antiparaziter etkinin doza bağlı olarak arttığı görülmüştür. 100 µg/mL konsantrasyonda %93; 10 µg/mL konsantrasyonda %78 ve 1 µg/mL konsantrasyonda %67 inhibisyon olduğu görülmüştür (Pereira ve ark., 2016).

*M. charantia* meyvelerinden hazırlanan sulu ekstresi klorokin ile *in vivo* koşullarda antimalaryal aktivite yönüyle değerlendirilmiştir. 4. günde paraziteminin supresyonu değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda 75 mg/kg ekstrede %61.78, 3 mg klorokin %64.78, *M. charantia* ekstresi ve 3 mg/kg klorokin kombinasyonunda %80.56 inhibisyon olduğu görülmüştür (Ali, ve ark., 2021). Bu durum antimalaryal aktivite açısından klorokin ve *M. charantia* meyvesinden elde edilen sulu ekstrenin sinerjik etki gösterdiğini düşündürmektedir.

### ***Antikanser etki***

HT-29 ve SW480 kolon kanseri hücrelerinde *M. charantia* meyve ve meyve kabuğu metanol ekstresinin etkisi araştırılmıştır. Hem meyve hem de meyve kabuğu ekstresinde doza bağlı olarak etkinin arttığı gözlenmiştir. IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır. HT-29 hücre hattında meyve ekstresi (57 µg/mL) meyve kabuğu ekstresinden (105 µg/mL) daha etkili bulunmuştur. SW48 hücre hattında elde edilen meyve ekstresi (85 µg/mL) ve meyve kabuğu ekstresi (108 µg/mL) IC<sub>50</sub> değerleri de HT-29 hücre hattına benzer etki göstermiştir (Kwatra ve ark., 2013). HCT-116 ve HT-29 kolon kanseri hücre hatlarında *M. charantia* tohumlarından elde edilen bir peptit olan BG-4'ün etkisi araştırılmıştır. Doza bağlı olarak proliferasyonun inhibe edildiği görülmüştür. 250 µg/mL konsantrasyonda 48 saatin sonunda HCT-116 hücre hattında %72.8, HT-29 hücre hattında %65.8 oranında inhibisyon elde edilmiştir (Dia ve Krishnan, 2016).

Hepatoselüler karsinoma için *M. charantia* meyvelerinden elde edilen metanol ekstresi profilaktik ve terapötik etkileri için *in vivo* koşullarda değerlendirilmiştir. Karaciğer yıldız hücrelerinde inhibisyon

oluşturmuştur. Kanserli hücrelerde apoptozdan sorumlu olan Casp-3 ve Casp-8 seviyelerinde iyileştirici etki gözlenmiştir. Ayrıca profilaktik olarak uygulanan grupta daha belirgin sonuçlar alınması *M. charantia* meyvelerinin hepatoprotetik olarak oldukça önemli olduğunu göstermektedir (Ali ve ark., 2018).

H295R adrenokortikal kanser hücre hattında *M. charantia* meyve suyunun etkisi araştırılmıştır. Adrenokortikal kanser hücrelerinde apoptozun indüklendiği, steroidogenez ile steroid üretiminin azaltılarak tümör hücrelerinin büyümesini engellediği ve IGR-1R/Akt sinyal yolağını baskıladığı görülmüştür (Brennan, Wang ve Yang, 2012).

Androjen bağımsız insan prostat kanseri PC3 hücre hattında *M. charantia* yapraklarından saflaştırılmış bir triterpenoit olan Kuguasin J hücre proliferasyonunda 25  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değeri ile önemli bir azalma oluşturmuştur. Ayrıca hücre proliferasyonuna olan etkisinin G1 fazıyla ilişkili olduğu da görülmüştür (Pitchakarn ve ark, 2012).

### ***Antiülser***

*M. charantia* meyvelerinden hazırlanan %70 metanol ekstresi ratlarda oluşturulmuş ülser modelleriyle araştırılmıştır. *M. charantia* ekstresinin 500 mg/kg dozunda; ülser indeksi, toplam ve serbest asidite ve pepsin aktivitesinin azaldığı ancak mukus içeriğinin arttığı gözlemlenmiştir (Alam ve ark., 2009). Bu durum *M. charantia* meyvelerinin gastrik sitoprotektif etkileri olabileceğini de göstermektedir.

### ***Hepatoprotektif etki***

*M. charantia* meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin hepatoprotektif etkisi fareler üzerinde araştırılmıştır. Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda farklı dozlarda *M. charantia* ekstresi uygulanan gruplarda karaciğer hücre hasarının doza bağımlı olarak azaldığı görülmüştür (Deng ve ark., 2017).

*M. charantia* meyve suyunun hepatoprotektif etkisi tavşanlarda araştırılmıştır. Sonuç değerlendirilmesi için biyokimyasal parametreler kullanılmıştır. ALT, AST ve ALP değerleri karaciğer hasarı seviyesinde yükselme göstermemiştir (Zahra ve ark., 2012). Bu durum *M. charantia* meyve suyunun karaciğer hasarını önleyebileceğinin bir göstergesidir.

*M. charantia* yapraklarından %50 etanol kullanılarak hazırlanan ekstrenin hepatoprotektif etkisi ratlar üzerinde araştırılmıştır. Histopatolojik ve biyokimyasal parametreler ele alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir. ALT, AST enzimleri hepatotoksik sıçanlarda artarken *M. charantia* yaprak ekstresi uygulanan grupta hepatotoksik sıçanlara göre önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Histopatolojik bulgular ise hücre hasarının neredeyse hiç olmadığını göstermektedir (Chaudhari ve ark., 2009).

### ***Hipolipidemik etki***

*M. charantia* meyve kabuğu, meyve pulpası ve tüm meyve kullanılarak hazırlanan tozlar yemlere eklenmiş ve hiperlipidemik ratların beslenmesinde kullanılmıştır. Uygulama sonrasında toplam kolesterol değeri meyve kabuğu uygulanan grupta %6.6, pulpa uygulanan grupta %6.04; tüm meyve uygulanan grupta ise %6.7'lik bir düşüş gözlenmiştir. LDL değerinde ise meyve kabuğu uygulanan grupta %5.55; pulpa uygulanan grupta %6.81 ve tüm meyve uygulanan grupta %6.6 düşüş olduğu görülmüştür (Mahwish ve ark., 2017).

*M. charantia* yaprakları kullanılarak hazırlanan %60 etanol ekstresi fareler üzerinde antihiperlipidemik etkisi için araştırılmıştır. Farelerin kilo alımının yüksek yağlı diyetle beslenen farelere göre daha az olduğu görülmüştür. Ayrıca total kolesterol ve LDL değerleri de düşüş göstermiştir (He ve ark., 2018).

*M. charantia* tohumlarından hazırlanan etanol ekstresi antihiperlipidemik etkisi için araştırılmıştır. Trigliserit ve total kolesterol seviyesi araştırılmıştır. 372.8 mg/dL olarak ölçülen trigliserit seviyesi



339.9 mg/dL seviyesine düşerken 128.1 mg/dL olan total kolesterol seviyesi 81.05 mg/dL seviyelerine gerilemiştir (Hussain ve ark., 2019).

### ***İmmünomodülatör etki***

*M. charantia* meyvelerin sulu ekstresinin immünomodülatör etkisi farelerde araştırılmıştır. Ekstre uygulanan grupta artan dozlarda fagositik indeks iyileştirmiş ve nötrofil adezyonunu da önemli ölçüde arttırmıştır (Meera ve ark., 2009).

*M. charantia* yapraklarından hazırlanan dietil eter ve metanol ekstraları *in vitro* ve *in vivo* koşullarda immünomodülatör etkinlikleri için araştırılmıştır. *In vitro* koşullarda nötrofil ve makrofajların dietil eter ve metanol ekstralarının hücre içi öldürme aktivitelerinin uyarıldığı tespit edilmiştir. *In vivo* çalışmalarda da NO üretimini artırdığı görülmüştür. NO bileşiği nötrofil ve makrofaj üretiminde görev aldığı için bağışıklık sistemi için oldukça önemlidir (Mahamat ve ark., 2020).

*M. charantia* polisakkaritlerinin fare lenfositlerinin immünomodülatör aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Timüs indeksi, dalak indeksi, lenfosit çoğalma hızı, sitokinlerin salgılanması gibi parametreler göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Bağışıklık sisteminin ifadesi olan bu parametreler bağışıklık sistemi baskılanmış farelerde anlamlı bir artış göstermiştir (Ablimit ve ark., 2023).

### ***Kemik Sağlığı Üzerindeki Etkileri***

Tibial kemik hasarı olan ratlarda *M. charantia* meyvesinin sulu ekstresinin etkisi araştırılmıştır. Osteoblastik aktivite ve osteosit artmıştır. Osteopontin ve osteonektin ekspresyonu pozitifdir (Kasirga ve ark., 2023).

Osteoartritli hastalarda yapılan tek kör randomize kontrollü bir çalışmada ticari olarak temin edilmiş *M. charantia* kapsüllerinin etkisi araştırılmıştır. Uygulama sonuçları EQ-5D-3L sağlık anketi uygulanarak değerlendirilmiştir. Uygulama sonrası hastaların vücut ağırlığı, vücut

kitle endeksi ve açlık kan şekeri değerlerinde düşüş gözlenirken EQ-5D-3L puanlarında da önemli iyileşmeler yaşanmıştır. Ayrıca hastaların analjezik ilaç kullanımlarında da anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (Soo May ve ark., 2018).

### ***Obeziteye karşı etkisi***

*M. charantia* meyvesinin metanol ekstresinin obezite üzerindeki etkisi yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde araştırılmıştır. *M. charantia* meyve ekstresinin hiperglisemi ve hiperleptinemiye iyileştirmede etkili olduğu, HbA1c ve kandaki serbest yağ asidi seviyesini azalttığı görülmüştür. Ayrıca epididimal beyaz yağ dokusu ve viseral yağın ağırlığını önemli ölçüde azaltmıştır (Shih ve ark., 2008).

*M. charantia* meyvelerinin polisakkarit fraksiyonu *Lactobacillus plantarum* NCU116 suşu ile fermente edilmiştir. Bu fermente ekstre yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde anti obezite etkisi için araştırılmıştır. Epididimal yağ dokularının hücre boyutu azalmıştır. Ayrıca toplam kolesterol, LDL ve leptin seviyeleri düşerken HDL ve adiponektin seviyeleri yükselmiştir (Wen ve ark., 2019).

### ***Yara iyileştirici aktivite***

*M. charantia* meyveleri kullanılarak hazırlanan zeytinyağlı maseratın yara iyi edici aktivitesinin araştırılması için ratlarda oluşturulmuş bukkal yara modelleri kullanılmıştır. *M. charantia* ekstresi ile tedavi edilen gruplarda hem insizyon yara modelinde (%45.1), hem de eksizyon yara modelinde (%89.8) yara iyi edici aktivite oluşturduğu gözlenmiştir (İlhan ve ark., 2015). Zeytinyağlı meyve maseratını ele alan bir başka çalışmada eksizyon yara modeli oluşturulmuş tavşanlardaki yara iyileştirici etkinlik araştırılmıştır. Makroskopik bulgular yara iyileşmesinin yüksek olduğu ve epitelize olmayan alanın an az olduğu grubun *M. charantia* ekstresi uygulanan grup olduğu görülmüştür. Ayrıca fibroblastların ve kolajen liflerin retiküler dermise olan ortalama

alan fraksiyonları da *M. charantia* ekstresi uygulanan grupta en fazla olmuştur (Pişkin ve ark., 2014).

*M. charantia* meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin topikal kullanımının streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda yara iyi edici aktivitesi araştırılmıştır. *M. charantia* ekstresinin yara iyileşme sürecini hızlandırdığı görülmüştür (Teoh ve ark., 2009).

*M. charantia* yapraklarından hazırlanan %50 etanol ekstresinin çift kör randomize klinik bir çalışmada diyabetik ayak ülserli hastalar üzerindeki adjuvan olarak etkisi araştırılmıştır. Diyabetik ülser için bir parametre olan PEDIS puanı hesaplanmıştır. *M. charantia* ekstresi uygulanan grupta 1. hafta  $4.5 \pm 1.4$  olarak hesaplanan PEDIS değeri 4. haftanın sonunda  $2.2 \pm 2.1$ 'e düşerek anlamlı bir azalış göstermiştir (Rosyid ve ark., 2022).

### ***Akut Toksikite***

*M. charantia* tohumlarından hazırlanan metanol ekstresinin akut toksisitesi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada ratlara intraperitoneal uygulama sonucunda LD<sub>50</sub> değeri 228 mg/kg olarak belirlenmiştir (Yakubu ve ark., 2022). *M. charantia* meyvelerinden hazırlanan etanol ekstresinin akut toksisitesi araştırılmıştır. Farelere oral uygulama sonucu LD<sub>50</sub>>5000 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu değer güvenli sınırlar içerisinde kabul edilmiştir (Abdillah ve ark., 2020).

*M. charantia* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin akut toksisitesi araştırılmıştır. Farelerde 1.0-8.0 g/kg dozlarda ölüm gözlenmemiştir. Bu durum; bu ekstrenin yüksek güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir (Umukoro ve Ashorobi, 2006).

### **3. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Kudret narı olarak da bilinen *M. charantia* tıbbi olarak uzun yıllardır birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan toksisite çalışmalarının sonucunda güvenli bir bitki oluşu da *M. charantia*'yı tıbbi

olarak tercih edilir bir bitki kılıştır. *In vitro* ve *in vivo* olarak tespit edilen farmakolojik aktivitelerin klinik araştırmalarla da desteklenmesi oldukça önemlidir. Ayrıca gen düzeyinde araştırmalarla bitki ekstralarının ve bitkideki etkili bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması da terapötik amaçlarla bu bitkinin kullanılabilmesi için gereklidir.

**KAYNAKÇA**

- Abdillah, S., Inayah, B., Kartiningsih, Febrianti, A. B., Nafisa, S. (2020). Acute and Subchronic Toxicity of *Momordica Charantia* L Fruits Ethanolic Extract in Liver and Kidney. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(12), 2249-2255.
- Ablimit, A., Yu, Y., Jin, X., Li, J.-S. (2023). Effect of *Momordica charantia* polysaccharide on immunomodulatory activity in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 26(1), 1-11.
- Ahmad, N., Hasan, N., Ahmad, Z., Zishan, M., Zohrameena, S. (2016). *Momordica Charantia*: For Traditional Uses and Pharmacological Actions. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(2), 40-44.
- Alam, S., Asad, M., Asdaq, S. M. B., Prasad, V. S. (2009). Antiulcer activity of methanolic extract of *Momordica charantia* L. in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(3), 464-469.
- Ali, M. H., Ibrahim, I., Jasamai, M., Sidek, H. (2021). The Anti-Malarial Activity Of *Momordica Charantia* In Combination With The Standard Anti-Malarial Drug Chloroquine. *Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation*, 32(3), 1-7
- Ali, M. M., H Borai, I., Ghanem, H. M., H Abdel-Halim, A., Mousa, F. M. (2018). The prophylactic and therapeutic effects of *Momordica charantia* methanol extract through controlling different hallmarks of the hepatocarcinogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 491-498.
- Asna, A. C., Joseph, J. ve Joseph John, K. (2020). Botanical Description of Bitter Gourd. Springer International, New York, Publishing.
- Balde, S., Ayessou, N. C., Gueye, M., Ndiaye, B., Sow, A., Cisse, O. I. K., Diop, C. G. M. (2019). Investigations ethnobotaniques de *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) au Sénégal. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 13(1), 466-474.
- Beloin, N., Gbeassor, M., Akpagana, K., Hudson, J., de Soussa, K., Koumaglo, K., Arnason, J. T. (2005). Ethnomedicinal uses of *Momordica charantia* (Cucurbitaceae) in Togo and relation to its phytochemistry and biological activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 96(1), 49-55.
- Braca, A., Siciliano, T., D'Arrigo, M., Germanò, M. P. (2008). Chemical composition and antimicrobial activity of *Momordica charantia* seed essential oil. *Fitoterapia*, 79(2), 123-125.

- Brennan, V. C., Wang, C.-M. ve Yang, W.-H. (2012). Bitter Melon (*Momordica charantia*) Extract Suppresses Adrenocortical Cancer Cell Proliferation Through Modulation of the Apoptotic Pathway, Steroidogenesis, and Insulin-Like Growth Factor Type 1 Receptor/RAC- $\alpha$  Serine/Threonine-Protein Kinase Signaling. *Journal of Medicinal Food*, 15(4), 325-334.
- Chao, C.-Y., Sung, P.-J., Wang, W.-H., Kuo, Y.-H. (2014). Anti-Inflammatory Effect of *Momordica charantia* in Sepsis Mice. *Molecules*, 19(8), 12777-12788.
- Chaudhari, B. P., Chaware, V., J., Joshi, Y. R. ve Biyani, K. R. (2009). Hepatoprotective activity of Hydroalcoholic extract of *Momordica charantia* Linn. Leaves against Carbon tetra chloride induced Hepatopathy in Rats. *International Journal of ChemTech Research*, 1(2), 355-358.
- Cortez-Navarrete, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., González-Ortiz, M., Méndez-del Villar, M. (2018). *Momordica charantia* Administration Improves Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Medicinal Food*, 21(7), 672-677.
- Deng, Y., Tang, Q., Zhang, Y., Zhang, R., Wei, Z., Tang, X., Zhang, M. (2017). Protective effect of *Momordica charantia* water extract against liver injury in restraint-stressed mice and the underlying mechanism. *Food & Nutrition Research*, 61(1), 1-11.
- Dia, V. P. Krishnan, H. B. (2016). BG-4, a novel anticancer peptide from bitter gourd (*Momordica charantia*), promotes apoptosis in human colon cancer cells. *Scientific Reports*, 6(1), 1-12.
- Gölküçü, M., Toker, R., Ayas, F., Çınar, N. (2014). Some physical and chemical properties of bitter melon (*Momordica charantia* L.) seed and fatty acid composition of seed oil. *Derim*, 31(1), 17-24.
- Harinantenaina, L., Tanaka, M., Takaoka, S., Oda, M., Mogami, O., Uchida, M., Asakawa, Y. (2006). *Momordica charantia* Constituents and Antidiabetic Screening of the Isolated Major Compounds. *Chem. Pharm. Bull*, 54(7), 1017-1021.
- He, Q., Li, Y., Li, H., Zhang, P., Zhang, A., You, L., Liu, J. (2018). Hypolipidemic and antioxidant potential of bitter gourd (*Momordica charantia* L.) leaf in mice fed on a high-fat diet. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31(5), 1837-1843.

- Hussain, Md. S., Jahan, N., Or Rashid, Md. M., Hossain, M. S., Chen, U., Rahman, N. (2019). Antihyperlipidemic screening and plasma uric acid reducing potential of *Momordica charantia* seeds on Swiss albino mice model. *Heliyon*, 5, 1-5.
- İlhan, M., Bolat, I. E., Süntar, İ., Kutluay Köklü, H., Uğar Çankal, D. A., Keleş, H. Küpeli Akkol, E. (2015). Topical application of olive oil macerate of *Momordica charantia* L. promotes healing of excisional and incisional wounds in rat buccal mucosa. *Archives of Oral Biology*, 60(12), 1708-1713.
- Joseph, J. K. ve Antony, V. T. (2008). Ethnobotanical investigations in the genus *Momordica* L. in the Southern Western Ghats of India. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 55(5), 713-721.
- Kasirga, Z., Tuncer, M. C., Gezer, R., Deveci, E., Aşır, F. (2023). Evaluation of the effects of *Momordica charantia* on tibial defect injury in rats. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 13(6), 66-72.
- Kubola, J., Siriamornpun, S. (2008). Phenolic contents and antioxidant activities of bitter melon (*Momordica charantia* L.) leaf, stem and fruit fraction extracts *in vitro*. *Food Chemistry*, 110(4), 881-890.
- Kumar, R., Balaji, S., Uma, T. S., Sehgal, P. K. (2009). Fruit extracts of *Momordica charantia* potentiate glucose uptake and up-regulate Glut-4, PPAR $\gamma$  and PI3K. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(3), 533-537.
- Kwatra, D., Subramaniam, D., Ramamoorthy, P., Standing, D., Moran, E., Velayutham, R., Anant, S. (2013). Methanolic Extracts of Bitter Melon Inhibit Colon Cancer Stem Cells by Affecting Energy Homeostasis and Autophagy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1).
- La Torre, V., Guarniz, W., Silva-Correa, C., Razco, L. ve Siche, R. (2020). Antimicrobial Activity and Chemical Composition of *Momordica charantia*: A Review. *Pharmacognosy Journal*, 12(1), 213-222.
- Lee, S. H., Jeong, Y. S., Song, J., Hwang, K.-A., Noh, G. M., Hwang, I. G. (2017). Phenolic acid, carotenoid composition, and antioxidant activity of bitter melon (*Momordica charantia* L.) at different maturation stages. *International Journal of Food Properties*, 20(3), 3078-3087.
- Leelaprakash, G., Rose, J. C. ve Bm, G. (2011). In vitro Antimicrobial And Antioxidant Activity Of *Momordica charantia* Leaves. *Pharmacophore*, 2(4-2011), 207-215.

- Liu, Y., Mu, S., Chen, W., Liu, S., Cong, Y., Liu, J. ve Jia, N. (2021). Saponins of *Momordica charantia* increase insulin secretion in INS-1 pancreatic  $\beta$ -cells via the PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 68(5), 329-337.
- Lopes, A. P., Petenuci, M. E., Galuch, M. B., Schneider, V. V. A., Canesin, E. A. ve Visentainer, J. V. (2018). Evaluation of effect of different solvent mixtures on the phenolic compound extraction and antioxidant capacity of bitter melon (*Momordica charantia*). *Chemical Papers*, 72(11), 2945-2953.
- Ma, J., Whittaker, P., Keller, A. C., Mazzola, E. P., Pawar, R. S., White, K. D., Rader, J. I. (2010). Cucurbitane-Type Triterpenoids from *Momordica charantia*. *Planta Medica*, 76, 1758-1761.
- Mahamat, O., Flora, H., Tume, C., Kamanyi, A. (2020). Immunomodulatory Activity of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) Leaf Diethyl Ether and Methanol Extracts on Salmonella typhi-Infected Mice and LPS-Induced Phagocytic Activities of Macrophages and Neutrophils. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(1), 1-11.
- Mahmoud, M. F., El Ashry, F. E. Z. Z., El Maraghy, N. N., Fahmy, A. (2017). Studies on the antidiabetic activities of *Momordica charantia* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 758-765.
- Mahwish, Saeed, F., Arshad, M. S., Nisa, M. un, Nadeem, M. T., Arshad, M. U. (2017). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of different parts and formulations of bitter gourd (*Momordica charantia*). *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 1-11.
- Meera, S., Nagarjuna, C., Nagarjuna, C., Nagarjuna, C. (2009). Antistress and immunomodulatory activity of aqueous extract of *Momordica charantia*. *Pharmacognosy Magazine*, 5, 69-73.
- Ofuegbe, S., Akinrinde, A., Oyagbemi, A., Omobowale, T., Yakubu, M., Adedapo, A. (2017). Phytochemical, Acute Toxicity, Analgesic, in vitro Antioxidant Studies and GC-MS Investigation of Essential Oil of the Methanol Leaf Extract of *Momordica charantia*. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 4(2), 1-18.
- Oladele, M. G., Abatan, O. M., Olukunle, O. J., Okediran, B. S. (2009). Anti-Inflammatory and Analgesic Effects Of Aqueous Leaf Extracts Of Gomphrena Celosioides And *Momordica charantia*. *Journal of Natural Sciences Engineering and Technology*, 8(2), 1-8.



- Ozusaglam, M. A., Karakoca, K. (2013). Antimicrobial and antioxidant activities of *Momordica charantia* from Turkey. *African Journal of Biotechnology*, 12(13), 1548-1558.
- Patel, R., Mahobia, N., Upwar, N., Waseem, N., Talaviya, H., Patel, Z. (2010). Analgesic and antipyretic activities of *Momordica charantia* Linn. Fruits. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(4), 415-418.
- Pereira, C. A. J., Oliveira, L. L. S., Coaglio, A. L., Santos, F. S. O., Cezar, R. S. M., Mendes, T., Lima, W. S. (2016). Anti-helminthic activity of *Momordica charantia* L. against *Fasciola hepatica* eggs after twelve days of incubation *in vitro*. *Veterinary Parasitology*, 228, 160-166.
- Pişkin, A., Altunkaynak, B. Z., Tümentemur, G., Kaplan, S., Yazıcı, Ö. B., Hökelek, M. (2014). The beneficial effects of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing of rabbit skin. *Journal of Dermatological Treatment*, 25(4), 350-357.
- Pitchakarn, P., Suzuki, S., Ogawa, K., Pompimon, W., Takahashi, S., Asamoto, M., Shirai, T. (2012). Kuguacin J, a triterpenoid from *Momordica charantia* leaf, modulates the progression of androgen-independent human prostate cancer cell line, PC3. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3), 840-847.
- Qamar, H., Rehman, S., Chauhan, D. K., Tiwari, A. K., Upmanyu, V. (2020). Green Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Copper Oxide Nanomaterial Derived from *Momordica charantia*. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 2541-2553.
- Rohajati, U., Harijono, Estiasih, T., Sriwahyuni, E. (2018). Bioactive Compound and Nutritious Characteristic Of Bitter Melon Fruit (*Momordica charantia* L.). *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*, 79(7), 308-316.
- Rosyid, F. N., Muhtadi, M., Hudiyawati, D., Sugiyarti, S., Rahman, A. F. (2022). Improving Diabetic Foot Ulcer Healing with Adjuvant Bitter Melon Leaf Extract (*Momordica charantia* L.). *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(T8), 122-126.
- Scartezzini, P., Speroni, E. (2000). Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1), 23-43.

- Shih, C.-C., Lin, C.-H., Lin, W.-L. (2008). Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 81(2), 134-143.
- Shodehinde, S. A., Adefegha, S. A., Oboh, G., Oyeleye, S. I., Olasehinde, T. A., Nwanna, E. E., Boligon, A. A. (2016). Phenolic Composition and Evaluation of Methanol and Aqueous Extracts of Bitter Gourd (*Momordica charantia* L) Leaves on Angiotensin-I-Converting Enzyme and Some Pro-oxidant-Induced Lipid Peroxidation In Vitro. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 21(4), 67-76.
- Soo May, L., Sanip, Z., Ahmed Shokri, A., Abdul Kadir, A., Md Lazin, M. R. (2018). The effects of *Momordica charantia* (bitter melon) supplementation in patients with primary knee osteoarthritis: A single-blinded, randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 32, 181-186.
- Tahira, S. ve Hussain, F. (2014). Antidiabetic Evaluation of *Momordica charantia* L Fruit Extracts. *West Indian Medical Journal*. 63(4), 294-299
- Teoh, S. L., Latiff, A. A., Das, S. (2009). The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Clinical and Experimental Dermatology*, 34(7), 815-822.
- Thiruvengadam, M., Praveen, N., Maria John, K. M., Yang, Y.-S., Kim, S.-H., Chung, I.-M. (2014). Establishment of *Momordica charantia* hairy root cultures for the production of phenolic compounds and determination of their biological activities. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 118(3), 545-557.
- Umukoro, S. ve Ashorobi, R. B. (2006). Evaluation of anti-inflammatory and membrane stabilizing property of aqueous leaf extract of *Momordica charantia* in rats. *African Journal of Biomedical Research*, 9(2), 119-124.
- Wang, X., Sun, W., Cao, J., Qu, H., Bi, X., Zhao, Y. (2012). Structures of New Triterpenoids and Cytotoxicity Activities of the Isolated Major Compounds from the Fruit of *Momordica charantia* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(15), 3927-3933.
- Wen, J.-J., Gao, H., Hu, J.-L., Nie, Q.-X., Chen, H.-H., Xiong, T., Xie, M.-Y. (2019). Polysaccharides from fermented *Momordica charantia* ameliorate obesity in high-fat induced obese rats. *Food & Function*, 10(1), 448-457.

- Yakubu, J., Sodipo, O. A., Umarfarouk, S. A. (2022). Phytochemical Profiling, Toxicity Study and Abortifacient Activity of Seed and Whole Plant of *Momordica charantia* Linn. (Cucurbitaceae). *Chemical Review and Letters*, 5(3), 200-206.
- Zahra, K., Malik, M. A., Mughal, M. S., Arshad, M., Sohail, M. I. (2012). Hepatoprotective Role Of Extracts Of *Momordica charantia* L. In Acetaminophen-Induced Toxicity In Rabbits. *J. Anim. Plant Sci.*, 22(2), 273-277.
- Zhao, G.-T., Liu, J.-Q., Deng, Y.-Y., Li, H.-Z., Chen, J.-C., Zhang, Z.-R., Qiu, M.-H. (2014). Cucurbitane-type triterpenoids from the stems and leaves of *Momordica charantia*. *Fitoterapia*, 95, 75-82.

## BÖLÜM 10

### BUĞDAY ÇİMİ E VİTAMİNİ İÇERİĞİNİN ARTIRILMASI

Doç. Dr. Abdulhamit BATTAL<sup>1\*</sup>

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN<sup>2</sup>

Doç. Dr. Can YILMAZ<sup>3</sup>

Doç. Dr. Metin KONUŞ<sup>4</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Ömer TÜRKMEN<sup>5</sup>

Prof. Dr. Mehmet Cengiz BALOĞLU<sup>6</sup>

Prof. Dr. Ali ASLAN<sup>7</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14565915>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-6098-3908>, [abdulhamitbattal@yyu.edu.tr](mailto:abdulhamitbattal@yyu.edu.tr), \* Sorumlu yazar

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5438-8560>, [abduhaddogan@yyu.edu.tr](mailto:abduhaddogan@yyu.edu.tr)

<sup>3</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoinformatik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-0028-6614>, [cyilmaz@yyu.edu.tr](mailto:cyilmaz@yyu.edu.tr)

<sup>4</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-9953-1375>, [mkonus@yyu.edu.tr](mailto:mkonus@yyu.edu.tr)

<sup>5</sup>İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-9861-8823>, [omer.turkmen@iuc.edu.tr](mailto:omer.turkmen@iuc.edu.tr)

<sup>6</sup>Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-2976-7224>, [mcbaloglu@kastamonu.edu.tr](mailto:mcbaloglu@kastamonu.edu.tr)

<sup>7</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5122-6646>, [aliaslan@yyu.edu.tr](mailto:aliaslan@yyu.edu.tr)



## 1. GİRİŞ

Buğday bitkisi Dünya’da tarımı en çok yapılan tahıl bitkilerinden biridir. Poaceae familyasında yer alan buğday *Triticum* cinsi içerisinde yer almaktadır. Ekmeklik (*Triticum aestivum* L.) ve makarnalık (*Triticum turgidum* L.) buğday en çok kültürü yapılan türlerdir. Hekzaploid yapıda olan ekmeklik buğdayda 42 kromozom bulunurken, makarnalık buğday 28 kromozoma sahiptir (Arzani and Ashraf, 2017).

Ekmeklik buğday çeşitlerinin genç filizlerinden elde edilen buğday çimi vitaminler, amino asitler, fenolik asitler ve mineraller bakımından oldukça zengindir (Lai, 1979). Buğday çiminin içerdiği vitaminlerin başında E ve C vitaminleri gelmektedir. Luteolin, apigenin, kersetin, absisik asit, vanilik asit, ferulik asit, protokateşik asit ve akonitik asit gibi fenolik maddeleri içermektedir (Chauhan, 2014; Zlotek et al., 2019). Buğday çiminin antioksidan, anti ülser ve anti kanser etkileri yanında, talasemi ve endometriyozis tedavisinde iyileştirici rolleri bildirilmiştir (Lai, 1979; Marwaha et al., 2004; Bar-Sela et al., 2007; Singh et al., 2010; Adiyaman et al., 2023). Ayrıca, anti inflamatuvar, antibakteriyel ve yaşlanma karşıtı etkilerinin de bulunduğu bildirilmiştir (Bar-Sela et al., 2015).

Fitol ve 4-hidroksifenilpürivat E vitamini sentezinde öncül maddeler olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, farklı konsantrasyonlarda kullanılan fitol ve 4-hidroksifenilpürivat öncüllerinin buğday çiminin E vitamini, C vitamini ve toplam antioksidant kapasitesine etkilerini araştırmaktır.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1. Bitki Materyali

Çalışmada, ekmeklik buğday (*Triticum aestivum* L.) türünün Tarla Bitkileri Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü tarafından 2004 yılında tescil edilen Tosunbey çeşidi kullanıldı.

### 2.2. Yöntem

#### 2.2.1. Sterilizasyon

Çalışmada kullanılan buğdaylar öncelikle % 3 sodyum hipoklorit ile 20 dakika çalkalandı ve steril distile su ile birkaç defa yıkandıktan sonra 30-40 saniye de % 70 etanol ile muamele edildi. Steril distile su ile yıkanan tohumlar ekilmeye hazır hale geldi.

#### 2.2.2. Buğdayların Büyütülmesi ve Elisitörlerin Uygulanması

Bu çalışmada buğdayların büyütülmesi için hidroponik (su kültürü) ortam kullanıldı. Su kültürü için bitkilerin temel ihtiyaçlarını karşılayacak Hoagland besiyeri (Hoagland & Arnon, 1950) kullanıldı. Hoagland solüsyonu bitkilerin ihtiyacı olan makro (Magnezyum sülfat heptahidrat, kalsiyum nitrat tetrahidrat, Potasyum dihidrojen fosfat, demir 3 klorür hegzahidrat ve potasyum nitrat) ve mikro (Borik asit, Mangan klorür, çinko sülfat, sodyum molibdat dihidrat ve bakır sülfat penta hidrat) besinlerini içermektedir. Besiyerleri hazırlandıktan sonra pH 5.7-5.8 aralığında ayarlanarak otoklav edildi. Otoklav işleminden sonra demir EDTA solüsyonu besiyerine eklendi. Çalışmalar yarı steril şartlarda yapıldı. Bitkiler 16 saat ışık 8 saat karanlık fotoperiyotta, uygun sıcaklık ve nem şartlarında büyütüldü (Şekil 1). Bitkilerin içeriğini zenginleştirmek için kullanılan elisitörler, aşağıda verilen konsantrasyonlarda Hoagland besiyerine eklendi. Buğday tohumları bitki büyütme tablalarına ekildikten 7 gün sonra elisitör olarak kullanılan 4-hidroksifenilpürivat (HFP) ve fitol (F) ayrı ayrı (100mg/L, 200mg/L, 400mg/L ve 800mg/L) ve kombine olarak (50mg/L 4-

hidroksifenilpürivat+50mg/L fitol, 100mg/L 4-  
hidroksifenilpürivat+100mg/L fitol, 200mg/L 4-  
hidroksifenilpürivat+200mg/L fitol ve 400mg/L 4-  
hidroksifenilpürivat+400mg/L fitol) Hoagland besiyerine eklendi. Öncül maddeler besiyerine eklenmeden önce 2 mL/L %20 Tween-80 içinde süspande edildi. Elde edilen süspansiyon besiyerlerine otoklav işleminden sonra eklendi. Yedi gün daha elisitör içeren ortamda büyüyen bitkilerin çimleri kökten ayrılarak hasat edildi. Kontrol bitkileri ise 14 gün boyunca Hoagland besiyerinde büyütüldü ve hasat edildi. Hasat edilen çimler kullanılana kadar -80 derecede muhafaza edildi.

### **Gruplar:**

- 1.Grup: Kontrol (KNT); (14 gün boyunca su kültüründe büyütülen bitkiler)
- 2.Grup: Tween-80 (T-80); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 2 mL/L Tween-80 eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)
- 3.Grup: Fitol-100 (F-100); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 100 mg/L Fitol eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)
- 4.Grup: Fitol-50+HP-50 (F50+HFP50); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 50 mg/L Fitol ve 50 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)
- 5.Grup: HFP-100; (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 100 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)
- 6.Grup: Fitol-200 (F-200); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 200 mg/L Fitol eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)
- 7.Grup: Fitol-100+HFP-100 (F100+HFP100): (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 100 mg/L Fitol ve 100 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)



8.Grup: HFP-200; (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 200 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)

9.Grup: Fitol-400 (F-400); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 400 mg/L Fitol eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)

10.Grup: Fitol-200+HFP-200 (F200+HFP200); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 200 mg/L Fitol ve 200 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)

11.Grup: HFP-400; (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 400 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)

12.Grup: Fitol-800 (F-800); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 800 mg/L Fitol eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)

13.Grup: Fitol-400+HFP-400 (F400+HFP400); (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 400 mg/L Fitol ve 400 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)

14.Grup: HFP-800; (7 gün su kültüründe büyütüldükten sonra, 7 gün daha 800 mg/L HFP eklenmiş su kültüründe büyütülen bitkiler)



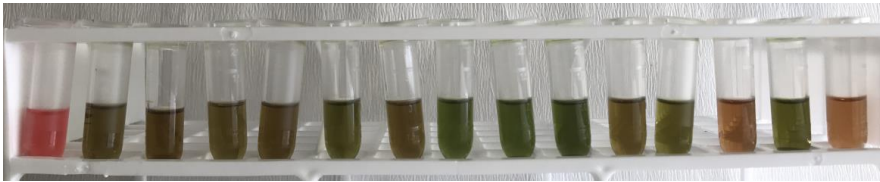
Şekil 1. Büyütülen Tosunbey buğday çimi.

### 2.2.3. Buğday Çeşitlerinden Liyofilize Ekstrelerin Hazırlanması

Buğday çimlerinden liyofilize ekstre hazırlama Dogan ve ark. (2018) metodunun modifiye edilmiş şekline göre hazırlandı. Tosunbey buğday çimi ekstreleri su ve etanol bazlı olarak hazırlandı. Buna göre, parçalanmış bitki numuneleri bir beher içinde 50 gr/L olacak şekilde % 80 etanol ile çalkalayıcıda 4 saat süreyle bekletildi. Homojenize edilen karışım vakum pompası kullanılarak filtre edildi. Elde edilen supernatant evaporatör yardımıyla +37°C’de çözücünden arındırıldı. Elde edilen olan yoğunlaştırılmış fraksiyonlar, -53 °C sıcaklık ve 50 millitor basınç altında liyofilizatör cihazında kuruyana kadar bekletildi. Elde edilen liyofilize ekstreler analiz işlemlerine başlanana kadar, -20 °C’de saklandı.

### 2.2.4. İçeriği Zenginleştirilen Buğday Çiminde E ve C Vitamini Tespiti

Kullanılan elisitörler daha önce de bahsedildiği gibi E vitamini sentezinde kullanılan öncül maddelerdir. Bu maddelerin buğday çiminin E vitamini içeriğine olan etkisi ticari kit (E-BC-K033, Elabscience, USA) kullanılarak kitin önerdiği yöntemle yapıldı (Şekil 2). Ayrıca buğday çiminin yüksek miktarlarda C vitaminine sahip olmasından dolayı kullanılan öncül maddelerin C vitamini içeriğine olan etkisi de ticari kit (E-BC-K034) kullanılarak ve ticari kitin önerdiği yöntemle yapıldı.



Şekil 2. E vitamini içeriğinin belirlenmesi.

### **2.2.5. Buğday Çiminin Total Antioksidant Kapasitesinin Belirlenmesi**

Su ve etanol bazlı ekstrelerin ve buğday çim suyunun total antioksidant durumu (TAS) ve total oksidatif durumu (TOS) ticari kitler (Rel Assay, Türkiye) kullanılarak belirlendi. TAS ve TOS değerlerinin belirlenmesi ticari olarak temin edilen kitin protokolüne göre yapıldı (Caf et al., 2018).

### **2.2.4. İstatistiksel Analizler**

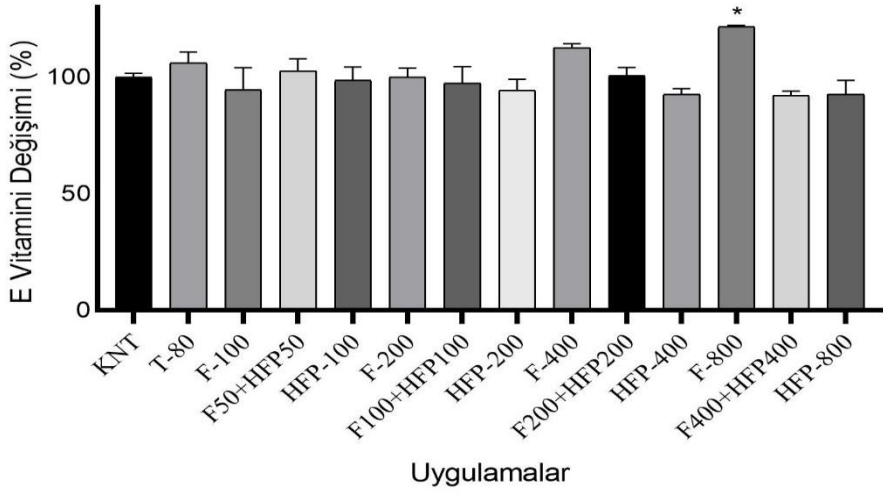
En az üç tekrarlı olarak elde edilen veriler ortalama ve standart hata (Ortalama±SEM) olarak kullanıldı. İstatistik analizler GraphPad Prism 8.0.1 ile Dunnet testi kullanılarak yapıldı.  $P<0.05$  değeri istatistiksel olarak farklı kabul edildi.

## **3. SONUÇ**

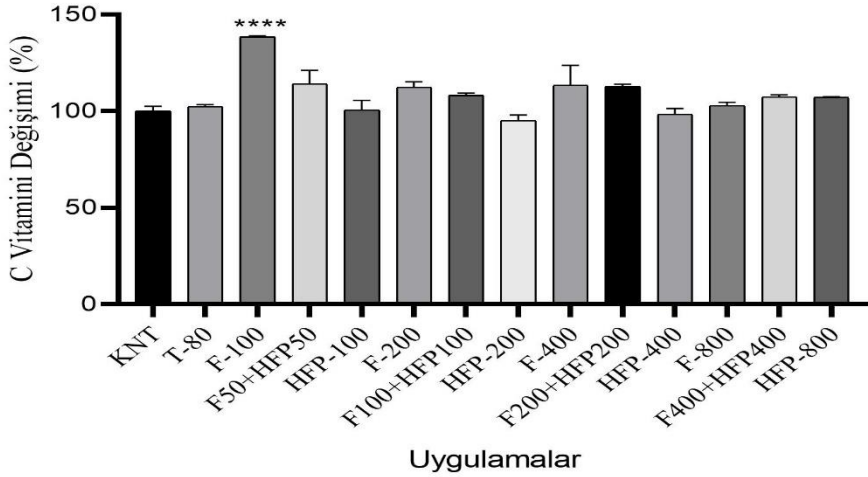
Öncül madde uygulamalarının vitamin E içeriğine etkisinin araştırılmasında yüzde vitamin E değişimi hesaplandı. Elde edilen sonuçlara göre, T-80, F50+HFP50, F-400, F200-HFP200 ve F-800 uygulamalarının KNT uygulamasına göre sırasıyla ortalama % 6.1, %2.6, %12.6, %0.5 ve %21.6 daha fazla E vitamini içerdiği belirlendi (Şekil 3). F400 uygulamasının %12.6 ve F800 uygulamasının %21.6 daha yüksek E vitamini içermesine rağmen, sadece F800 uygulamasının KNT grubuna göre istatistiksel olarak ( $P<0.05$ ) daha fazla E vitamini içeriğine sahip olduğu belirlendi. Diğer bir ifadeyle, fitol uygulamasının E vitamini üretimini tetiklediği belirlendi. HFP uygulamalarının ise genellikle E vitamini içeriğini daha düşük değerlere çektiği belirlendi (Şekil 3).

C vitamini yüzde değişim sonuçlarına göre, en yüksek C vitamini içeriği 100mg/L fitol uygulamasında belirlendi (%38.5) (Şekil 4). Ayrıca, F100 uygulamasında belirlenen bu artışın KNT grubuna göre istatistiksel olarak ( $P<0.0001$ ) farklı olduğu belirlendi. Diğer

uygulamalarda ise KNT grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. F50+HFP50 uygulanan çim ekstrelerinin C vitamini içeriğinin KNT grubuna göre %14.2 arttığı belirlenirken, HFP-200 uygulamasının ise C vitamini içeriğini yaklaşık %5 düşürdüğü belirlendi (Şekil 4).



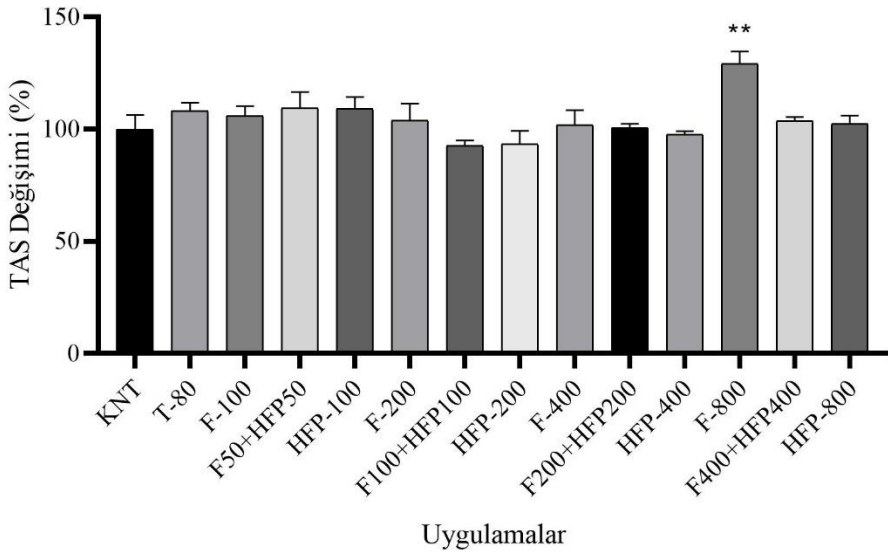
Şekil 3. E vitamini değişimi



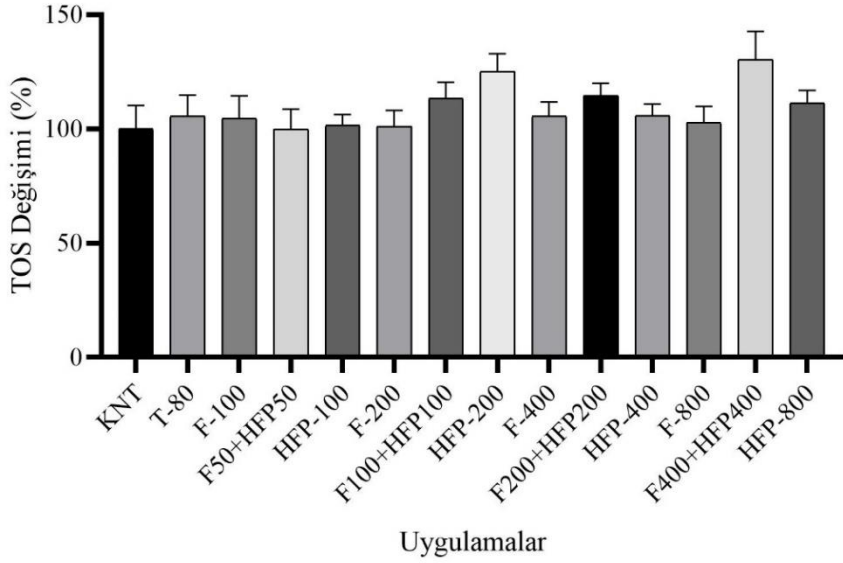
Şekil 4. C vitamini değişimi

TAS verilerine değerlendirildiğinde, F800 uygulamasının en yüksek değere (%29.2) sahip olduğu ve KNT grubuna göre istatistiksel olarak ( $P<0.01$ ) daha yüksek olduğu bulundu. En düşük değer ise HFP-200 uygulamasında yaklaşık %6.7 olarak hesaplandı (Şekil 5).

TOS değişimi verilerine göre, en yüksek oksidatif aktivite F400+HFP400 uygulamasında KNT grubuna göre %30.3 daha yüksek olduğu belirlendi (Şekil 6). HFP-200 uygulamasının da KNT uygulamasına göre %25.2 daha yüksek oksidatif aktiviteye sahip olduğu bulundu. Bütün uygulamalarda KNT grubuna göre değişik seviyelerde oksidan aktivite belirlenmiş olmasına rağmen, istatistiksel bir farklılık belirlenmedi.



Şekil 5. TAS değişimi



**Şekil 6.** TOS değişimi

Buğday çimi suyunun veya ekstresinin çeşitli hastalıkların tedavi edici potansiyeli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yanında çeşitli prelinik ve klinik araştırmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmada, E vitamini öncüllerinden fitol ve HFP'nin farklı konsantrasyonlarının ayrı ayrı ve birlikte su kültürü kullanılarak uygulanması sonucunda buğday çimi etanolik ekstratlarının E vitamini ve C vitamini içeriklerine etkisinin araştırılması yanında toplam antioksidant parametrelere etkisi değerlendirildi. 800 mg/L olarak uygulanan fitolün E vitamini içeriğini artırırken toplan antioksidan seviyeyi de artırdığı belirlendi. Ayrıca, 100 mg/L fitol uygulamasının da C vitamini seviyesini artırdığı belirlendi.

### **Teşekkür**

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinatörlüğü tarafından TOA-2019-7596 proje kodu ile desteklenmiştir.

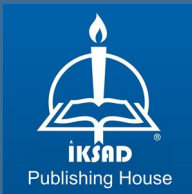
## KAYNAKLAR

- Adiyaman, A., Battal, A., Ilhan, M. (2023). Exploring Of The Ameliorative Effects Of Ethanolic Extract Of The Wheatgrass (*Triticum Aestivum* L.) On Surgically Induced Endometriosis Rat Model. *Farmacia*, 71(2), 271-279.
- Bar-Sela, G., Cohen, M., Ben-Arye, E., Epelbaum, R. (2015). The medical Use of wheatgrass: Review of the gap between basic and clinical applications. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 15(12), 1002-1010. doi:10.2174/138955751512150731112836
- Bar-Sela, G., Tsalic, M., Fried, G., Goldberg, H. (2007). Wheat grass juice may improve hematological toxicity related to chemotherapy in breast cancer patients: A pilot study. *Nutrition and Cancer*, 58(1), 43-48. doi:10.1080/01635580701308083
- Caf, F., Kiliç, Ö., Algül, S. (2018). Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in some economically important plants from Turkey. *Progress in Nutrition*, 20(1-S), 145-152.
- Dogan, A., Dalar, A., Sadullahoglu, C., Battal, A., Uzun, Y., Celik, I., Demirel, K. (2018). Investigation of the protective effects of horse mushroom (*Agaricus arvensis* Schaeff.) against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Molecular biology reports*, 45, 787-797.
- Hoagland, D. R., Arnon, D. I. (1950). The water-culture method for growing plants without soil. Circular. California agricultural experiment station, 347(2nd edit).
- Lai, C. (1979). Chlorophyll: The active factor in wheat sprout extract inhibiting the metabolic activation of carcinogens in vitro. *Nutrition and Cancer*, 1(3), 19-21. <https://doi.org/10.1080/01635587909513623>
- Marwaha, R. K., Bansal, D., Kaur, S., Trehan, A. (2004). Wheat grass juice reduces transfusion requirement in patients with thalassemia major: A pilot study. *Indian Pediatrics*, 41(7), 716-720.

- Singh, K., Pannu, M. S., Singh, P., Singh, J. (2010). Effect of wheat grass tablets on the frequency of blood transfusions in Thalassemia Major. *Indian Journal of Pediatrics*, 77(1), 90-91. doi:10.1007/s12098-010-0002-8
- Chauhan M. (2014). A pilot study on wheat grass juice for its phytochemical, nutritional and therapeutic potential on chronic diseases. *International Journal of Chemical Studies*. 2(4): 27-34.
- Złotek, U., Szymanowska, U., Jakubczyk, A., Sikora, M., & Świeca, M. (2019). Effect of arachidonic and jasmonic acid elicitation on the content of phenolic compounds and antioxidant and anti-inflammatory properties of wheatgrass (*Triticum aestivum* L.). *Food chemistry*, 288, 256-261.
- Arzani, A., Ashraf, M. (2017). Cultivated Ancient Wheats (*Triticum* spp.): A Potential Source of Health-Beneficial Food Products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16 (3): 477-488.







**ISBN: 978-625-378-066-1**