



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**PİYASADA KETEN TOHUMU (*LINUM USITATISSIMUM* L.)
OLARAK SATILAN BAZI BİTKİ MATERYALLERİNİN
FARMAKOPE ANALİZİ**

Rukiye Betül SÜNNETÇİOĞLU

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİYASADA KETEN TOHUMU (*LINUM USITATISSIMUM* L.)
OLARAK SATILAN BAZI BİTKİ MATERYALLERİNİN
FARMAKOPE ANALİZİ

Rukiye Betül SÜNNETÇİOĞLU

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Piyasada Keten Tohumu (*Linum usitatissimum* L.) Olarak Satılan Bazı Bitki Materyallerinin Farmakope Analizi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rukiye Betül SÜNNETÇİOĞLU
Tarih: 13.06.2024
İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakognozi Anabilim Dalında

Rukiye Betül SÜNNETÇİOĞLU tarafından hazırlanmış olan

“Piyasada Keten Tohumu (*Linum usitatissimum* L.) Olarak Satılan Bazı Bitki

Materyallerinin Farmakope Analizi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.06.2024

Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ
Ankara Üniversitesi
Raportör

Prof. Dr. Ayşe KURUÜZÜM UZ
Hacettepe Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Piyasada Keten Tohumu (*Linum usitatissimum* L.) Olarak Satılan Bazı Bitki Materyallerinin Farmakope Analizi

Linum usitatissimum L. (Keten Tohumu) bitkisi çok eski çağlardan beri sağlık başta olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmakta olan, Linaceae familyasına ait, 30-100 cm boyunda, mavi çiçekli bir bitkidir. Keten bitkisi Latince “çok kullanışlı” anlamına gelmektedir. Keten bitkisinin olgun tohumları Lini Semen adıyla, tohumundan elde edilen yağı ise Lini Oleum adıyla bilinmektedir. Türkiye’de keten bitkisi; sârek, seyrek, zârek, bızıktan tohumu, siyalek, zergenek gibi yerel isimlerle bilinmekte, dünyada ise keten tohumu için “linseed”, lif için veya liflik keten için ise “flax / flaxfibre” kelimeleri kullanılmaktadır. *Linum usitatissimum* bitkisi ılıman ve tropikal bölgelerde kendiliğinden yetişebilmekte olup bitkinin en çok ekim yapıldığı yerler ise Çin, Belçika, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Güney Amerika, Arjantin, Rusya, Hindistan ve Fransa’dır. Keten bitkisi lif, tohum veya yağ eldesine göre farklı iklim koşullarında yetiştirilmektedir. Türkiye’de ise Zonguldak, Kastamonu ve Bartın gibi Karadeniz kıyılarında; Eskişehir, Kütahya ve Niğde gibi İç Anadolu bölgesinde yetiştirilmektedir. Keten bitkisinin ekimi, lif elde etme amacıyla Ağustos-Ekim ayları arasında, yağ elde etme amacıyla ise Mart-Nisan döneminde yapılmaktadır. Keten tohumu; sabit yağ, protein, diyet lifi ve fenolik bileşikler bakımından zengin bir içeriğe sahiptir. Keten tohumu, bitki lignanları açısından zengin bir kaynaktır. Keten tohumu içeriği; kalıtsal özellikler, iklim özellikleri ve tohum üretim stratejisi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Keten tohumu içeriğindeki zengin fitokimyasal bileşikler sayesinde çok çeşitli biyolojik aktiviteler göstermekte ve uzun yıllardır geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanılmaktadır. Keten tohumunun Avrupa Farmakopesi, Türk Farmakopesi Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu, Çin Farmakopesi, Fransız Farmakopesi, İngiliz Bitki Farmakopesi, ESCOP Monografları, Komisyon E Monografları ve PDR Bitki Monografları’nda kaydı bulunmaktadır. Çalışmamızda, *Linum usitatissimum* bitkisinin botanik özellikleri, sınıflandırılması, geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanımı, fitokimyasal içeriği ve biyolojik aktiviteleri konularında genel bilgiler verilmiştir. Piyasada “Keten tohumu” ismiyle satılan bitkilerden 4 farklı şehirde (Denizli, Ankara, İzmir, Muğla (Marmaris)) aktarlardan, marketlerden ve internet satış sitelerinden paketli ürün formunda 8 ayrı keten tohum numunesi temin edilmiştir. Numunelerin öncelikle doğru bitki olup olmadıkları incelenmiş sonrasında terapötik amaçla kullanılabilmesi amacıyla Türk Farmakopesi monograflarındaki spesifikasyonları sağlayıp sağlamadıklarının araştırılması amacıyla farmakope analizleri yapılmıştır. Kalite, güvenlik ve etkinlik yönünden incelenmemiş ve standardize formda bulunmayan bitkisel ürünlerin bilinçsiz şekilde kullanımı halk sağlığı açısından risk taşımaktadır. Bu çalışmada uzun yıllardır insanlar tarafından sağlığa faydalı etkileri sebebiyle kullanılmakta olan keten tohumu bitkisinin Türk Farmakopesine göre standardize halde olup olmadığı incelenmiş ve çalışma sonuçları numunelerin farmakope sınırlarına uygun olmadığını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Farmakope Analizi, Keten Tohumu, Linaceae, *Linum usitatissimum*

SUMMARY

Pharmacopoeia Analysis Study on Some Plant Materials Sold as *Linum usitatissimum* L. (Keten Tohumu) in the Market

Linum usitatissimum L. (Flaxseed) plant is a 30-100 cm tall, blue flowered plant belonging to the Linaceae family, which has been used in various fields, especially in health, since ancient times. The Latin word for flax is “very useful”. The mature seeds of the flax plant are known as Lini Semen and the oil obtained from the seeds is known as Lini Oleum. In Türkiye, the flax plant is known by local names such as sârek, seyrek, zârek, bızıktan tohumu, siyalek, zergenek, and in the world, the words “linseed” are used for flaxseed and “flax / flaxfibre” for fiber or fiber flax. *Linum usitatissimum* L. can grow spontaneously in temperate and tropical regions and the most cultivated areas are China, Belgium, Canada, the United States, South America, Argentina, Russia, India and France. Flax plant is grown in different climatic conditions according to fiber, seed or oil production. In Türkiye, flax is cultivated on the Black Sea coast such as Zonguldak, Kastamonu and Bartın and in Central Anatolia such as Eskişehir, Kütahya and Niğde. Flax is cultivated between August and October to obtain fiber and between March and April to obtain oil. Flaxseed is rich in fat, protein, dietary fiber and phenolic compounds. Flaxseed is the richest source of plant lignans. Flaxseed content is influenced by various factors such as hereditary traits, climatic characteristics and seed production strategy. Thanks to its rich phytochemical compounds, flaxseed shows a wide range of biological activities and has been used in traditional and complementary medicine for many years. Flaxseed is registered in the European Pharmacopoeia, Turkish Pharmacopoeia European Pharmacopoeia Adaptation, Chinese Pharmacopoeia, French Pharmacopoeia, British Plant Pharmacopoeia, ESCOP Monographs, Commission E Monographs and PDR Plant Monographs. In this study, botanical characteristics, classification, use in traditional and complementary medicine, phytochemical content and biological activities of *Linum usitatissimum* L. were investigated. Eight different flax seed samples in packaged product form were obtained from herbalists, markets and internet sales sites in 4 different cities (Denizli, Ankara, Izmir, Muğla (Marmaris)) from plants sold in the market under the name of “Flaxseed”. The samples were first examined whether they were the right plant or not, and then pharmacopoeial analyzes were performed to investigate whether they met the specifications in the Turkish Pharmacopoeia monographs in order to be used for therapeutic purposes. The unconscious use of herbal products that have not been examined in terms of quality, safety and efficacy and are not in standardized form carries a risk for public health. In this study, it was examined whether the flaxseed plant, which has been used by people for many years due to its beneficial effects on health, was standardized according to the Turkish Pharmacopoeia and the results of the study showed that the samples did not comply with the pharmacopoeia limits.

Keywords: Flaxseed, Linaceae, *Linum usitatissimum*, Pharmacopoeia Analysis

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii

1. GİRİŞ	1
1.1. Linaceae Familyasının Genel Özellikleri	2
1.2. <i>Linum</i> L. Cinsinin Genel Özellikleri	3
1.3. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Sistematikteki Yeri	4
1.4. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Botanik Özellikleri	4
1.5. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Yetiştirme Ortamı ve Üretimi	5
1.6. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar	7
1.7. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Tarihçesi ve Etnobotanik Kullanımı	7
1.7.1. Ülkemizde Keten Bitkisine Verilen İsimler	8
1.7.2. Keten Bitkisinin Diğer Dillerdeki İsimlendirilmesi	9
1.8. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıptaki Yeri	10
1.9. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar	13
1.9.1. Sabit Yağ ve Yağ Asitleri	13
1.9.2. Protein	16
1.9.3. Diyet Lifi	17
1.9.4. Müsilaj	18
1.9.5. Fenolik Bileşikler	18
1.9.5.1. Fenolik Asitler	19
1.9.5.2. Flavanoitler	19
1.9.5.3. Lignanlar	20
1.9.6. Vitamin ve Mineraller	22
1.9.7. Siyanogenetik Glikozitler	24
1.9.8. Diğer Bileşenler	26
1.10. <i>Linum usitatissimum</i> 'un Üzerine Yapılmış Biyolojik Aktivite Çalışmaları	26
1.10.1. Antimikrobiyal Etki	27
1.10.2. Antikarsinojen Etki	29
1.10.3. Antioksidan Etki	35
1.10.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki	37
1.10.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etki	40
1.10.5.1. Kardiyoprotektif Etki	41
1.10.5.2. Antiaterosklerotik ve Antihiperlipidemik Etki	41
1.10.5.3. Antihipertansif Etki	44
1.10.6. Antidiyabetik Etki	45
1.10.7. Östrojenik ve Antiöstrojenik Etki	49
1.10.8. Kemik ve Eklem Metabolizması Üzerine Etki	52
1.10.9. İmmünosupresif Etki	53
1.10.10. Karaciğer ve Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkileri	54
1.10.11. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etki	56
1.10.12. Antienflamatuvar Etki	57

1.10.13. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etki	59
1.10.14. Fetus ve Gelişimi Üzerine Etki	60
1.10.15. Hemostatik Etki	61
1.10.16. Bipolar Bozukluklar ve Depresyon Üzerine Etkileri	62
1.10.17. Cilt ve Saç Sağlığı Üzerine Etki	63
1.10.18. Analjezik Etki	65
1.10.19. Sitotoksik Etki	65
1.10.20. Diğer Etkiler ve Kullanımları	66
1.11. Farmakokinetik Özellikleri	67
1.12. Farmakodinamik Özellikleri	70
1.13. Dozaj ve Kullanım	71
1.14. Yan Etkileri	73
1.15. Gebelikte ve Laktasyonda Kullanımı	75
1.16. Araç ve Makine Kullanımı Üzerine Etkileri	75
1.17. İlaç ve Besin Etkileşimleri	75
1.18. Toksikolojisi	76
1.19. Kontrendikasyonlar	78
1.20. Saklama Koşulları	79
1.21. Müstahzarlar	80
2. GEREÇ VE YÖNTEM	84
2.1. Gereç	84
2.2. Yöntem	85
2.2.1. Makroskobik İnceleme	85
2.2.2. Mikroskobik İnceleme	86
2.2.3. Yabancı Madde Testi	88
2.2.4. Şişme İmleci Testi	88
2.2.5. Kadmiyum Testi	89
2.2.6. Kurutmada Kayıp Testi	89
2.2.7. Toplam Kül Testi	90
3. BULGULAR	91
3.1. Makroskobik Bulgular	91
3.2. Mikroskobik Bulgular	97
3.3. Yabancı Madde Testi Bulguları	108
3.4. Şişme İmleci Testi Bulguları	109
3.5. Kadmiyum Testi Bulguları	112
3.6. Kurutmada Kayıp Testi Bulguları	113
3.7. Toplam Kül Testi Bulguları	115
4. TARTIŞMA	117
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	122
KAYNAKLAR	124
ÖZGEÇMİŞ	142

ÖNSÖZ

Farmakognozi Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı sonunda hazırlamış olduğum bu tez çalışmamda, sağlık alanında çok çeşitli faydaları sebebiyle uzun yıllardır kullanılan, Linaceae familyasına ait, 30-100 cm boyunda, mavi çiçekli bir bitki olan *Linum usitatissimum* L. (Keten Tohumu) bitkisinin botanik özellikleri, sınıflandırılması, geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanımı, fitokimyasal içeriği ve biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve piyasada ‘‘Keten tohumu’’ ismiyle satışa sunulan preparatlardan alınan 8 ayrı numunenin öncelikle doğru bitki olup olmadıkları incelenmiş sonrasında terapötik amaçla kullanılabilmesi için Türk Farmakopesi 2017 monograflarındaki standartlara uygun olup olmadıkları farmakope analizleri yapılarak değerlendirilmiştir.

Öncelikle yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tez çalışmamı titizlikle yöneten, benimle değerli bilgilerini paylaşan, danıştığım tüm konularda bana yardımcı olan danışmanım Sayın Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ’a

Yüksek lisans eğitim sürecimde hem bilgi hem tecrübeleriyle bana her zaman yardımcı olmaya çalışan, başta Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN olmak üzere, tüm Farmakognozi Anabilim Dalı hocalarıma

Araştırmamın Botanik kısmında yardımcı olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Gülderen YILMAZ’a, her zaman tüm sorularıma cevap veren ve beni bu süreçte yalnız bırakmayıp yanımda olan sevgili arkadaşım Araştırma Görevlisi Şerife Tuğçe TÜRKMEN’e

Bu süreçte beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sevgisi ve anlayışıyla bana güç veren ve her zaman destekçim olan çok değerli yol arkadaşım Nebi ÖZKURT’a

Ve son olarak, hayatımın her anında ve aldığım tüm kararlarda beni destekleyen, beni yetiştiren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili annem Nurgül SÜNNETÇİOĞLU’na, sevgili babam Ahmet SÜNNETÇİOĞLU’na ve canım kardeşim Muhammet Meki SÜNNETÇİOĞLU’na

Sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ALA	α Linolenik Asit
ALT	Alanin Aminotransferaz
AML	Akut miyeloid lösemi
AST	Aspartat Aminotransferaz
β	Beta
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BHA	Bütillendirilmiş hidroksianisol
BHT	Bütillendirilmiş hidroksi tolüen
Blc-2	B-hücreli lenfoma
BMI	Vücut kitle indeksi
BPH	İyi huylu prostat hiperplazisi
C	Karbon
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
Cd	Kadmiyum
CDK4	Siklin Bağımlı Kinaz 4
CRP	C-reaktif proteini
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
ED	Enterodiol
EL	Enterolakton
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
EPA	Eikosapentaenoik asit
ER ⁺	Östrojen reseptörü pozitif
ESCOP	Avrupa Birliği Bilimsel Fitoterapi Çalıştayı
G	Gram
HbA1C	Glikozillenmiş hemoglobin
HCl	Hidroklorik Asit
HCN	Hidrojen siyanür
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMG	Hidroksimetilglutaril
HMGA	Hidroksi-metilglutarik asit
HOMA-IR	İnsülin Direnci Testi
HRT	Hormon Replasman Terapisi
IC50	%50 inhibisyon sağlayan ekstre konsantrasyonu
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

IL-6	İnterlökin 6
K ⁺	Potasyum
Kg	Kilogram
γ	Gama
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LO	Linusorb
LSM	<i>Linum usitatissimum</i> müsilağı
μ g	Mikrogram
μ m	Mikrometre
MDA	Malondialdehit
Mg	Miligram
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre civa
MUFA	Tekli doymamış yağ asidi
n-3/ ω -3	Omega-3
n-6/ ω -6	Omega-6
NF- κ B	Nüklear Faktör-B
OH	Hidroksil radikali
<i>p</i>	Olasılık-istatistiksel anlamlılık değeri
PEDXRF	Polarize Enerji Dispersif X–Işınları Floresans Spektrometresi
PKO	Polikistik Over Sendromu
PMS	Premenstrüel sendrom
PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
SDG	Sekoizolarisirezinol diglukosit
SEKO	Sekoizolarisirezinol
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
T2DM	TİP-2 Diyabet
TNF- α	Tümör nekroz faktörü alfa
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. <i>Linum usitatissimum</i> L. bitkisi ve bitki bölümlerinin görünüşleri	5
Şekil 1.2. <i>Linum usitatissimum</i> L. bitkisinin çiçekleri	12
Şekil 1.3. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin metabolik yolağı	14
Şekil 1.4. Keten tohumunun temel yağ asitleri olan α -linolenik asit, linoleik asit, oleik asit, palmitik asit ve stearik asitin kimyasal formülü.	15
Şekil 1.5. Keten tohumunda bulunan başlıca lignanlardan; Sekoizolarisirezanol diglukozit (SDG) (A), Sekoizolarisirezanol (SEKO) (B), Enterodiol (ED) (C) ve Enterolakton (EL) (D) yapısal şekilleri.	22
Şekil 1.6. α -, β -, γ -, tokoferol kimyasal formülleri	23
Şekil 1.7. Keten tohumunda bulunan siyanogenetik glikozit yapısındaki madde formülleri	25
Şekil 2.1. Keten tohumu numuneleri	85
Şekil 2.2. Toz edilmiş keten tohum numuneleri (1-8)	85
Şekil 2.3. Makroskobik incelemede kullanılan Lup Cihazı	86
Şekil 2.4. Leica CME mikroskop	87
Şekil 2.5. Keten tohumu toz bitkisel droğunun mikroskobik tanıma testi için çizimleri	88
Şekil 2.6. Kadmiyum Analizi için hazırlanan keten tohumu numuneleri	89
Şekil 2.7. Kurutmada kayıp testinde kullanılan etüvdeki keten tohumu numuneleri	90
Şekil 3.1. Keten tohumunun Lup'taki yardımıyla yüzey görüntüsü	94
Şekil 3.2. Keten tohumunun Lup'taki yardımıyla eninin ölçülmesi (1. Numune-5mm)	96
Şekil 3.3. Keten Tohum numunesinin Sartur ortamında mikroskobik incelemesindeki müsilağ hücresi görüntüsü (MB:10x40)	97
Şekil 3.4. 1.Keten Tohum numunesinin distile su ortamında mikroskobik incelemesindeki Nişasta Taneleri (MB:10x40)	106
Şekil 3.5. 1. Numunede görüntülenen solucan görüntüsü	108
Şekil 3.6. Hazır haldeki test çözeltileri	110
Şekil 3.7. 600 °C'lik kül fırınındaki numuneler	115

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Türkiye’de eczanelerde satışa sunulan bazı Keten Tohumu müstahzarları	80
Çizelge 1.2. Keten tohumu ve keten tohum yağı içeren bazı kombine müstahzarlar	81
Çizelge 2.1. Keten Tohum numuneleri	84
Çizelge 2.2. Türk Farmakopesine göre Kloral hidrat çözeltisi kullanılarak incelenen numunelerde bulunmasını beklediğimiz karakteristik elementler	87
Çizelge 3.1. Keten tohum numunelerinin Lup’taki görüntüleri	94
Çizelge 3.2. Keten tohum numunelerinin uzunluk ölçüm değerleri	94
Çizelge 3.3. Keten tohum numunelerinin genişlik ölçüm değerleri	95
Çizelge 3.4. Keten tohum numunelerinin kalınlık ölçüm değerleri	95
Çizelge 3.5. Keten tohum numunelerinin Lup’taki enine kesit görüntüleri	96
Çizelge 3.6. Numunelerin 10 farklı ölçümlerindeki uzunluk, genişlik ve kalınlık ölçüm sonuçlarının ortalamaları	96
Çizelge 3.7. Türk Farmakopesine göre Kloral hidrat çözeltisi kullanılarak incelenen numunelerde bulunmasını beklediğimiz karakteristik elementlerin numunelerdeki varlığı	97
Çizelge 3.8. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki sklerankima liflerinin görüntüleri	98
Çizelge 3.9. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki iç testa parçalarının görüntüleri	99
Çizelge 3.10. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki dış testa parçalarının görüntüleri	100
Çizelge 3.11. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki parankima parçalarının görüntüleri	101
Çizelge 3.12. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki yağ damlalarının görüntüleri	102
Çizelge 3.13. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki endosperm parankimalarının görüntüleri	103
Çizelge 3.14. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki müsilağ hücrelerinin görüntüleri	104
Çizelge 3.15. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki alöron taneleri içeren kotiledonların görüntüleri	105
Çizelge 3.16. Keten Tohum numunelerinden seçilen bir tohumun enine kesit preparatının mikroskopik incelemesindeki alöron taneleri içeren kotiledonların görüntüleri (şekil a, b, c ve d) (İO: Distile Su)	106
Çizelge 3.17. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki görüntüleri alt epidermal tabaka parçalarının görüntüleri	107

Çizelge 3.18. Numunelerin Yabancı madde ve soluk tabakalı tohum oranları	108
Çizelge 3.19. Numunelerin yabancı madde görüntüleri	109
Çizelge 3.20. Numunelerin soluk tabakalı tohum görüntüleri	109
Çizelge 3.21. Numunelerin şişme imleci test sonuçları	111
Çizelge 3.22. Numunenin şişme imleci testindeki ilk tekrar deneyindeki hacim farkı görüntüsü	112
Çizelge 3.23. Kadmiyum Analiz Sonuçları	113
Çizelge 3.24. Kurutmada Kayıp Test Bulguları	114
Çizelge 3.25. Toplam kül testi bulguları	116



1. GİRİŞ

Bitkilerin tedavide kullanımı çok eski dönemlere hatta insanlık tarihinin başlangıcına kadar dayandırılabilir. Bitkilerin sağlığa faydalı etkileri ve kullanımları geçmişten günümüze çeşitli yollarla aktarılmış günümüzde ise bu etkiler çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Keten bitkisi de çok eski dönemlerden itibaren çeşitli şekillerde kullanılan önemli bir bitki olmuştur. Keten bitkisinin anavatanının Anadolu olduğu düşünülmekte ve yetiştirilmesine ait ilk bulgulara M.Ö. 8250-7750 yılları arasında Çayönü'nde rastlanmaktadır (Demirel, 2016). Keten (*Linum usitatissimum* L.), Linaceae familyasına ait, 30-100 cm boyunda, mavi renkli ve çiçekli bir bitkidir. Tohumları, 4-6 mm uzunlukta, oval şekilde, parlak, kokusuzdur. Keten bitkisinin ismi Latince "çok kullanışlı" anlamına gelmektedir. Bitkinin olgun tohumları Lini Semen ismiyle, tohumu kullanılarak elde edilen yağ ise Lini Oleum adıyla bilinir. Dünyada keten tohumu için "linseed", lif için veya liflik keten için ise "flax/flaxfibre" sözcükleri kullanılır. Türkiye'de ise keten bitkisi; sârek, seyrek, zârek, bızıktan tohumu, siyalek, zergenek gibi yerel isimlerle de bilinmektedir. Keten bitkisinin geniş bir adaptasyon yeteneği vardır ve lif veya tohum elde edilmesine göre farklı iklim koşullarında yetiştirilmektedir. Orta kuşak ikliminin görüldüğü nemli bölgelerde geniş bir yayılım göstermektedir ve tohum elde etme amacıyla yetiştirilmesinde özellikle subtropikal alanlar oldukça elverişlidir (Çubukçu vd., 2002). Keten bitkisinin en fazla ekiminin yapıldığı yerler; Çin, Belçika, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Güney Amerika, Rusya, Hindistan, Arjantin ve Fransa'dır. 2019 yılında dünya çapında 738.000 ton keten tohumu üretilmiştir. Dünyadaki toplam keten tohumu üretiminin yaklaşık %60'ı Çin, Amerika Birleşik Devletleri ve Belçika'dan gelmektedir. Keten tohumu, beslenme, destek, lif ve mekanik amaçlar için önde gelen yağlı tohum ürünleri olarak kabul edilmektedir (Kausar vd., 2024).

Keten tohumu; yağ, protein, lif ve fenolik bileşikler açısından zengin bir kaynaktır. Keten tohumu yaklaşık %30-40 yağ, %28 diyet lifi, %20 protein, %3-4 kül ve %6-7 nem içermektedir. Keten tohumu yaklaşık %52 oranında omega-3 (ω -3) yağ asidi içeren zengin bir alfa-linolenik asit (ALA) kaynağıdır. Keten tohumu, çözünür lifin %25'ini ve çözünmeyen lifin %75'ini oluşturduğu zengin bir diyet lifi kaynağıdır. Ayrıca keten tohumu, bitki lignanlarının en zengin kaynağıdır. Keten tohumu lignanları, memelilerde bulunan östrojen ile fonksiyonel benzerlik gösterir ve bu nedenle fitoöstrojenler olarak adlandırılır. Keten tohumunda bulunan başlıca lignan öncüsü sekoizolarikirezinol diglukozittir (SDG).

Keten tohumunun içeriği, kalıtsal ve çevresel faktörlerden sıklıkla etkilenmektedir (Kauser vd., 2024; Nowak ve Jeziorek, 2023).

Keten tohumu içerdiği zengin bileşiklerden kaynaklı olarak süper gıda olarak adlandırılır ve çok çeşitli şekillerde kullanılır. Keten tohumunun sağlık alanında kullanımına bakıldığı zaman geniş bir biyolojik aktivite sergilediği görülmektedir. ESCOP Monografları'nda ise, konstipasyonda, gastritte, enteritte, dislipidemide ve hipertansiyonda kullanımı onaylanmaktadır (ESCOP Monographs, 2003). Son yıllarda keten tohumu, biyolojik olarak aktif içerikleri sayesinde sağlığa faydalı etkiler göstermekte ve hastalık ve diyet araştırmaları alanlarında artan ilginin odağı olmuştur. Keten tohumunu konu alan çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Yapılan bu tez çalışmasında piyasada "Keten tohumu" ismiyle satılan bitki örneklerinin öncelikle doğru bitki olup olmadıkları incelenmiş sonrasında terapötik amaçla kullanılabilmesi için Türk Farmakopesi monograflarındaki spesifikasyonları sağlayıp sağlamadıkları araştırılmıştır.

1.1. Linaceae Familyasının Genel Özellikleri

Linaceae familyası, geniş bir coğrafyada yayılış alanına sahip ve 19 cinse ait 500 kadar türü bulunan bir familyadır. Türlerin yaklaşık 230'u *Linum* cinsine aittir. Linaceae familyasında bulunan türlerin çoğu çalı veya ağaç şeklindedir. Yapraklar alternan bazen oppozit dizilişli, basit ve tam kenarlıdır. Stipulalar salgı bezlidir veya değildir veya stipulasızdır. Çiçekler aktinomorf pentamer (bazen tetramer) yapıdadır. Sepaller 4-5 adettir ve serbesttir. Petaller buruk, 4-5, serbest veya birleşik tırnaklıdır, düşüçüdür. Stamenler 4-5, genellikle küçük staminotlar ile almalı dizili ve tabandan birleşiktir. Disk yoktur. Ovaryum üst durumludur, 3-5 karpelli ve plasentalanma eksenseldir. Stilus 3-5 adettir. Meyve 8 veya 10 tohumlu kapsül, lokulus yalancı septumlarla derinden ayrılmış şekildedir. Familya bitkileri genellikle ılıman bölgelerde yaygındır (Davis, 1988, s.425; Tanker vd., 2014, s. 251). Familyanın taşıdığı bileşikleri arasında siyanogenetik glikozitler, sabit yağlar, müsilajlar, diterpenler ve triterpenler yer almaktadır (Evans, 2009).

1.2. *Linum* L. Cinsinin Genel Özellikleri

Otsu bitkiler veya küçük çalılar şeklindedir, homostiluslu veya heterostilusludur. Yapraklar tam, alternan veya nadiren karşılıklıdır, stipulalar salgı bezlidir veya değildir. Çiçekler sim durumundadır veya tektir. Çiçekler beyaz, sarı, pembe, mavi ve bazen kırmızı renklidir. Çiçekler beş parçalıdır. Sepaller 5 ve tam, petaller 5, serbest veya birleşik tırnaklıdır, düşüçüdür. Stamenler 5, filamentler tabandan birleşik ve 5 küçük staminot ile almalı dizilidir. Kapsül 5 karpellidir ve genellikle açılan ve kısa gaga şeklinde uzantılıdır, her bölme sekonder bir septumla ayrılmıştır. Meyva septisit kapsül, 10 tohum taşımaktadır ve her bir lokulusda 2 tohum bulunmaktadır. Tohumlar parlak, yassıdır. Tohumlar basık şekilde, endospermli ve embriyo düz şekildedir. Ülkemizde *Linum* cinsinin 38 türü yetişmektedir ve 12'si endemiktir (Davis vd, 1988, s.425; Tanker vd., 2014, s. 251).

Davis'in Türkiye Florası (1967)'nda *Linum* cinsinin *Linum* seksiyonunda 2 tanesi endemik olmak üzere 13 tür ve 14 takson yer almaktadır:

1. *Linum nervosum* Waldest. & Kit. (Bayır keten)
2. *Linum aroanium* Boiss. &Orph. (Çam keteni)
3. *Linum tmoleum* Boiss. (Mavi keten) (endemik)
4. *Linum virgultorum* Boiss. &Heldr. exPlanch. (Güdün)
5. *Linum meletonis* Hand. – Mazz. (Meleto keten)
6. *Linum pycnophyllum* Boiss. &Heldr.
 - 6.1 *Linum punctatum* subsp. *pycnophyllum*
7. *Linum obtusatum* Boiss. (Akdağ keteni)
8. *Linum empetrifolium* (Boiss.) P.H. Davis (Bolkar keteni) (endemik)
9. *Linum austriacum* L. (Zeyrek)
 - 9.1 *Linum austriacum* L. subsp. *austriacum* (Zeyrek)
 - 9.2 *Linum austriacum* L. subsp. *glaucescens* (Boiss.) P.H. Davis (Puslu zeyrek)
10. *Linum peyronii* Post (Hilvan keteni)
11. *Linum bienne* Mill. (Deli keten)
12. *Linum usitatissimum* L. (Keten)
13. *Linum virgultorum* Boiss. & Heldr. ex Planch. (Güdün)

Ayrıca, Türkiye Florası'na *Linum maritimum* L. türü yeni kayıt olarak eklenmiştir (Davis, 1967; Davis vd., 1988, s. 427-428; Güner vd., 1996; Moyse vd., 2023).

1.3. *Linum usitatissimum*'un Sistematikteki Yeri

Alem: Plantae (Bitkiler alemi)

Alt Alem: Spermatophyta

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Malpighiales

Familiya: Linaceae

Cins: *Linum* L.

Tür: *Linum usitatissimum* L. (Davis, 1967; Davis vd., 1988, s. 427; Evans, 2009; Stevens, 2017).

1.4. *Linum usitatissimum*'un Botanik Özellikleri

Linum usitatissimum, 20-150 cm uzunluğunda ve tek yıllık dik bir bitkidir. Yapraklar yeşil-gri renkte, sesil ve akuminat, çiçek durumu panikula, açık mavi renkli ve petaller sepallerden daha uzundur. Korolla ve kaliks 5 parçalı, stamen 5 ve ovaryum 4-5 karpellidir. Meyve, 5 gözlü yuvarlak bir kapsüle şeklinde, tohumlarda 10 adet, düz ve kahverengidir (Davis, 1967; Demirezer vd., 2011, s. 352). Lif eldesi için ekilen keten bitkisinde gövde dallanmamış şekildedir. Liflerin boyu uzundur. Tohum eldesi için ekilen keten bitkisinde ise gövde çok dallanmış şekildedir ve çok sayıda meyve ve çiçek vermektedir (Tanker vd., 2014, s. 251).



Şekil 1.1. *Linum usitatissimum* L. bitkisi ve bitki bölümlerinin görünüşleri

(<https://c8.alamy.com/comp/RCBX2R/common-flax-or-linseed-linum-usitatissimum-crop-useful-plant-medicinal-plant-historical-chromolithography-about-1870-RCBX2R.jpg>)

1.5. *Linum usitatissimum*'un Yetiştirme Ortamı ve Üretimi

Keten bitkisinin geniş bir adaptasyon yeteneği vardır, lif veya tohum elde etme amacına göre farklı iklim koşullarında tüm toprak türlerinde yetişebilen bir bitkidir. Orta kuşak ikliminin görüldüğü özellikle nemli bölgelerde geniş bir yayılma göstermekte olan keten bitkisinin tohum eldesi amacıyla yetiştirilmesinde özellikle subtropikal alanlar oldukça elverişlidir. Keten yetiştiriciliğinde önemli bir faktör nemdir ve özellikle sık yağış alan, serin bölgeler ve sahil kesimleri lif eldesi amacıyla yetiştiricilikte idealdir. Yağ elde etme amacıyla üretilmesinde kuraklığa karşı daha dayanıklı olabildiğinden karasal iklim elverişlidir. Keten bitkisinin geniş adaptasyon kabiliyetinden dolayı günümüzde 60° kuzey enleminin üstüne çıkılarak Kanada'da ticari anlamda keten yetiştiriciliği yapılmaktadır. Keten bitkisi hem kışlık hem de yazlık yetiştiricilik yapılmasına uygundur. Fakat çok yüksek sıcaklık ve soğukluğa dayanıklı değildir. Özellikle de lif elde etme amaçlı yapılan yetiştiricilikte keten için yüksek sıcaklıklar ve kuraklık istenmemektedir. Keten bitkisi,

çiçeklenme döneminde 0°C'den düşük sıcaklıklardan olumsuz etkilenir. Keten bitkisi için ideal sıcaklık 10° – 30°C arasındır (Çubukçu vd., 2002).

Yağ elde etme amacıyla yetiştirilen keten bitkisi 30-70 cm civarında, lif elde etmek için yetiştirilen keten ise 120 cm'ye kadar uzamaktadır. Lif amaçlı keten yetiştiriciliğinde sap kalınlığı 2 – 3 mm'dir. Lif veya yağ elde etme amacına göre yapılan yetiştiricilikte bir diğer farklılık ise lif elde amacıyla yetiştirilen keten çok dallanmazken, tohum elde etme amacıyla yetiştirilen ketende daha fazla dallanma görülür ve daha fazla kapsül elde edilir. All-Russian Flax Institute uzmanları ekonomik amaçlı üretilen keten bitkisini 5 ayrı grupta sınıflandırmıştır; 1. Lif Keteni (Uzun boylu olanlar); 2. Ara Lif Keteni (Daha kısa olmakla birlikte lif eldesi amacıyla yetiştirilenler); 3. Taçlı Keten (Gövdeli yapısı tepe kısmında taç oluşturan ketenler); 4. Geniş Tohumlu (tohum eldesi için olanlar) ve 5. Yayvan – Bodur Keten (Kışlık Ketenler) (Çubukçu vd., 2002).

Günümüzde keten tohumu ağırlıklı olarak Doğu Avrupa, Orta Asya ve Kuzey Amerika'da üretilmekte olup ana üretici ülkeler olarak Rusya Federasyonu, Kazakistan, Kanada ve Çin bulunmaktadır. Son yıllarda, ekili alanlar artmıştır (Doğu Avrupa'da 2011'de 74.312 hektardan 2021'de 129.770 hektara). En yüksek mahsul verimi Fransa'da elde edilmektedir ve yetmişli yılların başından bu yana verim üç katına çıkmıştır (1970'de 0,6 ton/yüzölçümü, 2021'de 1,9 ton/yüzölçümü). Avrupa şu anda keten lifi üretiminde dünya lideridir ve Fransa önde gelen üreticidir. En kaliteli lifler Avrupa'da, Caen'den (Normandiya, Fransa) Amsterdam'a (Hollanda) kadar uzanan bir alanda, ılıman iklim ve drenajlı arazide yetiştirilmektedir (Moyse vd., 2023).

Ülkemizde keten üretiminin coğrafi yayılışına bakıldığında Karadeniz kıyısı boyunca (İstanbul, Sinop-Ayancık, Bartın, İzmit-Kandıra, Kastamonu, Zonguldak) yüksek nisbi nem kaynaklı olarak lif eldesi amaçlı keten yetiştiriciliği için iyi bir yayılış sergilemektedir. Yağ eldesi amaçlı keten yetiştiriciliği ise iç kesimlerde, genellikle de geçit bölgelerinde (Kırşehir, Eskişehir, Kütahya, Aksaray, Niğde, Afyonkarahisar) yayılış göstermektedir. Ülkemizde keten bitkisinin ekilmesi özellikle lif eldesi amacıyla 20 Ağustos – 15 Ekim arasında, yağ eldesi için de genelde Mart – Nisan döneminde yapılmaktadır (Çubukçu vd., 2002).

1.6. *Linum usitatissimum*'un Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar

- Avrupa Farmakopesi
- Türk Farmakopesi Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu
- Çin Farmakopesi
- Fransız Farmakopesi
- İngiliz Bitki Farmakopesi
- ESCOP Monografları
- Komisyon E Monografları
- PDR Bitki Monografları (Demirezer vd., 2011, s. 351).

1.7. *Linum usitatissimum*'un Tarihçesi ve Etnobotanik Kullanımı

Keten çok eski dönemlerden itibaren yetiştirilen önemli bir bitkidir. Keten bitkisinin Neolitik Çağ'dan itibaren Anadolu'da başlamak üzere yetiştirilmekte olduğu ve Kalkolitik Çağın ilk dönemlerinden itibaren Yakın Doğu bölgesinde yaygınlaştığı bilinmektedir. Keten bitkisinin yetiştirilmesi, M.Ö. 9000'li yıllardan beri Eski Yakın Doğu'da görülmektedir. Anavatanının Anadolu olduğu söylenilen keten bitkisinin yetiştirilmesine ait ilk bulgular M.Ö. 8250-7750 yılları aralığında Çayönü'nde bulunmuştur. Bu dönemlerde muhtemelen yağ elde etme amaçlı kullanıldığı belirtilmektedir. M.Ö. 7190-6700 yıllarında Batı Suriye'nin Ramad kentinde de ketenin yetiştirildiği bilinmektedir. M.Ö. 6000'den önce İran'da da keten tohumunun kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca keten bitkisinin tarihini araştıran arkeobotanist Helbaek, İÖ 5000'lerde Irak'ta Brak ve Arpachiyah bölgelerinde bulunan keten tohumların iriliğini belirterek, bu tohumların özellikle sulamayla yetiştirilmiş olduklarını bildirmiştir. İran ve Irak'ta arpa, keten ve buğday bitkilerinin aynı dönemlerde tarımının yapıldığı ve bu üçünün temel gıda maddeleri olma ihtimalin fazla olabileceğini de belirtmiştir (Demirel, 2016; Ertuğ, 1998).

Anadolu'da yapılmış olan etnobotanik araştırmalar sonucunda, keten tohumundan yağ elde edilmesinin M.Ö. 3700 – 3200 yıllarında, Kalkolitik Çağ'daki Oylum Höyük ile Geç Kalkolitik Çağ'daki Kuruçay Höyük yerleşkelerinde başlamış olduğu bulunmuştur. Bu bölgelerde keten tohumlarından elde edilen bezir yağının kandil yağı, öksürük sökücü ve ağrı kesici olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Bezir ya da Bezr Arapça'da tohum anlamına gelmektedir, fakat bezir yağı genel olarak keten tohumunun yağına verilen isimdir. Sıklıkla

endüstriyel kullanımı bilinen bezir yağı, Anadolu'da kandil yağı adıyla aydınlatmalarda, yem ve sağaltıcı yağ olarakta hayvancılıkta ve yemeklik yağ şeklinde kullanılmıştır (Ertuğ, 1998).

Hitit metinlerinde bitkisel yağın günlük yaşantıda yemeklerde, meşale ve kandillerde, vücudu, saçları ve arabaları yağlamak amacıyla, tanrıya adak şeklinde, ticarete para olarak ve su-geçirmez sepet yapımında kullanıldığı bilinmektedir. Hititçe metinlerde keten bitkisinin yazılışı konusunda tartışmalar vardır, ortak özelliklerinden kaynaklı olarak keten bitkisini susamdan ayırt etmekte zorlanılmışsa da susam yetiştiriciliğinin ketene göre daha geç dönemlerde olması bu tartışmalara ışık tutmaktadır (Demirel, 2016; Ertuğ, 1998).

Mısır ve Hindistan bölgelerinde ortaya çıkan bulgularda ketenin gövdesinde bulunan “sklrenkima liflerinin” işlenmesi sonucunda elde edilen keten lifleri sayesinde tekstil alanında da kullanıldığı görülmüştür. Antik Mısır medeniyetinde mumyaların yapımında kullanılan sargı bezlerinin ketenin liflerinden yapılan özel dokumalar olduğu bilinmektedir. Herodot'un bildirdiğine göre Mısırlılar “kalasiris” ismi verilen keten bitkisinden yapılan bir tür elbise giymişlerdir. Aynı zamanda Antik Mısır Nekropolü Tarkhan'ın Güney Kahire'de yer alan, dünyanın en eski dokuma kıyafeti olarak bilinen en az 5000 yıllık keten elbise (TarkhanDress) keten bitkisinin tarihi açısından önemli bulgulardandır. Keten bitkisinin Romalı ve Yunanlılar tarafından daha çok lif elde etme amacıyla kullanıldığı ve yağından ziyade tohumunun daha çok kullanıldığı bilinmektedir. Kuzey İtalya'da köylülerinin çoğunlukla öğütülmüş keten tohumunun lapasını yedikleri, Ispartalı askerlerin ise Peleponnes savaşlarında kuşatma süresinde balla karıştırılan keten tohumu ezmesini tükettikleri bilinmektedir. Galen de ketenin balıkla birlikte tüketildiğini, balla karıştırılıp ekmeğe sürülerek tüketildiğini, fakat hazmının zor ve besin değerinde düşük olduğunu bildirmiştir. Keten bitkisinin tohumları yemek olarak tüketilmesi öncesinde kavrulduğu için karbonize olmuş şekilde birçok arkeolojik yerleşkede bulunmaktadır. Keten tohumu suya basılarak bekletilip kavrulmadan tüketildiğinde zehirli etki yapabileceği bildirilmiştir (Ertuğ, 1998).

1.7.1. Ülkemizde Keten Bitkisine Verilen İsimler

Keten Bitkisi ülkemizde farklı bölgelerde farklı şekillerde isimlendirilmiştir. Bazen bölgelerde keten tohumuna ayrı bir isim, keten bitkisinin tamamına ise ayrı bir isim verildiği

de görülmektedir. Tohumlarına; zârek, sârek, zerek, zegerek, zerpik, bezir, bızıktan, zeylek, zeyerek ve kırbaş tohumu gibi isimler verilirken keten bitkisinin tamamına ise; cinit, cimit, çimit, gökdün, ezgin, güdün, sağrek, segerek, seğelek, seyelek, segrek, sevelek, seyrik, siyelek, siyele, siyrek, zegerek, zârek, zeyrek, zeğrek gibi isimler verildiği görülmektedir. Konya, Ankara, Niğde, Çankırı bölgelerinde Zeyrek, Karaman’da Sevelek, Tokat bölgesinde Sağrek, Diyarbakır’da Bızıktan, Trabzon, Zonguldak, Karabük bölgelerinde ise Keten adıyla bilinmektedir (Demirezer vd., 2011, s. 351; Sezik vd., 2001; Yener, 2011).

Bezir yağı, keten tohumlarının kavrulduktan sonra öğütülüp sıkılmasıyla elde edilen kızılımsı esmer, özel kokulu bir yağdır. Yağ elde edildikten sonra kalan küspesine de “ködün, kopdun” veya “köftün” ismi verilmektedir. Yağın çıkartıldığı yerlerde “Bezirhane” olarak anılmaktadır. Bezir yağı veteriner hekimliğinde özellikle müşhil olarak ve manda derilerini yağlamak için kullanılır. Tatlı bezir yağı ise, keten tohumlarının sıkılmasıyla elde edilen sarı bir yağdır. Eskiden Sivas’ta, sancılanan bebeklere birer çay kaşığı içirildiği bilinmektedir. Tatlı bezir yağının; ekzema, hemoroit ve nefes darlığı hastalıklarında yetişkinler tarafından kullanıldığı bildirilmektedir. Tatlı bezir yağı içinde kızartılan hamurun (bişi) ekzemalı kişilere yedirildiği bilinmektedir (Baytop, 1984, ss. 291-292; Üçer, 2011).

1.7.2. Keten Bitkisinin Diğer Dillerdeki İsimlendirilmesi

Dünyada keten tohumu için “linseed”, lif eldesi veya liflik keten eldesi için de “flax/flaxfibre” sözcükleri kullanılır. Keten bitkisinin Latince ismi olan *Linum usitatissimum*; Keltçe “lin” sözcüğünden türemiştir lif ve ip olarak bilinmektedir. Usitatissimum ise Latince’de “çok kullanışlı” anlamına gelmektedir ve kullanışlı lif – ip anlamında kullanılmaktadır (Şahin, 2020). Keten tohumu ayrıca, “Alsi”, “Jawas” ve “Aksebija” lintbells, olarak ta bilinmektedir (Kausar vd., 2024).

İngilizce: Flax, Flaxseed, Linseed, Lintbells, Lin

Almanca: Lein, Leinsamen, Winterlien, Flachssamen

Fransızca: Lin, Semence de lin, Grain de lin

İtalyanca: Linousuale, Lino

İspanyolca: Lino

Hintçe: Alasi, Phesi, Alsi

Çince: hu-ma-esze

Endonezce: Tesi-mosina, Alashi, Sufulsi

Arapça: Kutan (Brinker ve Sultanoff, 2000; Çubukçu vd., 2002; Şahin, 2020; Yener, 2011).

1.8. *Linum usitatissimum*'un Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıptaki Yeri

Türkiye’de halk arasında keten tohumu kullanımı çok fazla yaygındır. Bu kullanım alanlarına baktığımız zaman; zatürredeki öksürükte, boğaz ağrısı ve soğuk algınlığında kullanımda, keten tohumları dövülüp sütle kaynatılarak bir lapa hazırlanır ve sıcak iken tülbent arasına konulup göğüs veya boyun kısmına sarılarak uygulanır. Eziklerde, keten tohumları dövülüp sütle kaynatılarak bir lapa hazırlanır ve ezik olan bölgeye 24 saat boyunca uygulanır. Çıbanlarda, keten tohumları dövülüp elenir ve yoğurtla karıştırılarak hazırlanan karışım çıban üzerine haricen uygulanır. Bronşit tedavisinde keten tohumları öğütülüp biraz su ilave edilerek ısıtılır. Elde edilen lapa, temiz bir bez üzerine konulup sırt kısmına uygulanır. Ayrıca bronşit tedavisinde infüzyon şeklinde de kullanıldığı bilinmektedir. Romatizma ağrılarında, keten tohumları sütle kaynatılarak lapa hazırlanır ve sıcakken tülbent içine konulup ağrıyan bölgeye sarılarak uygulanır. Apse’de kullanmak için tohumlar dövülür ve kaynatılır ve lapa hazırlanarak iltihaplanmayı önlemek için apse üzerine uygulanır. Bağırsak tembelliğinde, keten tohumu dövülerek yoğurda karıştırılır veya salataya ilave edilerek kullanılır. Dâhilen müşhil şeklinde kullanımında, bir çorba kaşığı keten tohum tozu bir bardak suyla yemek öncesinde içilir. Sindirim sisteminin iltihaplarında ve tahrişlerinde koruyucu olarak keten tohumunun %1-5’lik infüzyonları kullanılır. Ayrıca farklı bir kaynakta, mukoza tahrişlerinin önlenmesinde mekanik müşhil olarak keten tohumları temizlenip granül hale getirilip, günde 2-3 defa 1 yemek kaşığı meyve suyu ile birlikte verildiği yazmaktadır. Antiseptik bir çözeltiye (örneğin %8 gümüş nitrat çözeltisi) batırıldıktan sonra kurutulan keten tiftiğinin (charpie de lin) eski dönemlerde yara ve çıbanların tedavisinde pansuman olarak kullanıldığı bilinmektedir (Baytop, 1984, ss. 291-292; Demirezer vd., 2011, s. 351; Ezer ve Avcı, 2004; Gürkan vd., 2003; Sarikan, 2007; Sezik vd., 2001).

Keten tohumlarının haziran ayında kapsülleri sararınca toplanıp dövülüp elendikten sonra elde edilen tohumlar kavrulur, ezildikten sonra su ile yoğrulur ve sonra sıkılarak kırmızımsı esmer renkli havada oldukça çabuk kuruyan bir yağ elde edilir. Elde edilen bu yağa bezir yağı denir ve haricen yara, yanık tedavilerinde kullanıldığı bilinmektedir. Yanık

tedavisinde ayrıca kireç linimenti şeklinde kullanılmasının daha faydalı olduğu belirtilmektedir. Bu liniment, bir şişe içine bir miktar bezir yağı konulup, üstüne ise bir miktar kireç suyu eklenir ve kuvvetlice çalkalanarak hazırlanır. Elde edilen beyaz renkli merhem yanıkların üzerine sürülerek kullanılır. Bezir yağı ayrıca veteriner hekimlikte müşil şeklinde de kullanılmaktadır (Baytop, 1984, ss. 291-292; Tanker ve Tanker, 1998, ss. 306-307).

Keten tohumu ülkemizde olduğu gibi dünyada da uzun yıllardır çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Roma'da, Mısır ve Yunanlılar tarafından da keten tohumu tıbbi amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir. Elder (MÖ.23-79) tarafından keten tohumunun dâhilen laksatif ve haricende lokal enfeksiyonlarda lapa halinde kullanılmasını içeren 30 formülasyon belirtmiştir. Çin farmakopesinde konstipasyonda ve kuru ve kaşıntılı ciltlerde ofisinal şekilde kullanımı belirtilmiştir. Ayrıca, Ayuverda tıbbında *L. usitatissimum*'un tohumları, yağı ve çiçekleri kullanılır. Keten tohumu çayı, soğuk algınlığı, öksürük, bronşit, idrar yolu tahrişi, bel soğukluğu, ishal ve dizanteriyi tedavi etmek için dâhilen yatıştırıcı ve balgam söktürücü olarak kullanılır. Haricen lapa şeklinde, dâhilen laksatif ve demülsan olarak kullanılmaktadır. Amerika'da geleneksel tedavide lapa halinde enfeksiyonlarda, apsedeki ağrının azaltılması için ve veteriner hekimlikte emolien amaçla kullanımı kayıtlıdır. Amerika'da keten tohumu sağlıklı ve besleyici ürün şeklinde tüketilmektedir. Almanya'da ise çoğunlukla laksatif şekilde ve haricen sıcak lapa halinde enfeksiyonlarda kullanılır (ESCOP Monographs, 2003; Konuklugil ve Bahadır, 2004). Kanada'da diyabet tedavisinde, sindirim sistemi hastalıklarında, multipl skleroz, egzama, kanser ve kalp rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Fransa'da keten tohum tozu ve hardal tohumu tozu karıştırılarak yakı olarak kullanılmaktadır. Hindistan'da ise diyare ve gonore tedavisinde, öksürük ve bronşiyal rahatsızlıklarda çay şeklinde, cilt enfeksiyonlarında haricen ve veteriner hekimlikte kullanılmaktadır (Brinker ve Sultanoff, 2000; PDR, 2004, s. 330; Yener, 2011).

Keten tohumu yatıştırıcı, yumuşatıcı, balgam söktürücü ve idrar söktürücü etkileriyle de kullanılmaktadır. Tohumun tamamı, müşil olarak reçete edilmektedir. Suda infüzyon olarak hazırlanan keten tohumu çayı ateş, soğuk algınlığı, idrar yolu enfeksiyonları, bel soğukluğu ve ishalde kullanılmaktadır. Keten tohumu müsilağı ise haricen konjonktivite için kullanılmaktadır. Ayrıca göğüs hassasiyeti, terleme, vajinal kuruluk, sıcak basması, düzensiz adet döngüsü ve PMS semptomlarının tedavisinde yararlı fitoöstrojenler olarak ta kullanımı bulunmaktadır (Daniel, 2006).

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün, geleneksel kullanımı bibliyografik olarak kanıtlanmış, geleneksel kullanım ile uyumlu endikasyonu bulunan; haricen, oral veya inhalasyon yoluyla kullanılan beşerî tıbbi ürünlerdir. Geleneksel kullanım ise, bir bitkisel drog veya bitkisel preparatın Türkiye’de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanıldığını ve kazanılmış deneyimler temelinde kullanım süresi ile uyumlu olarak ürünün belirtilen şartlarda etkili ve güvenli olmasıdır (TİTCK). Keten tohumunun ise geleneksel olarak uzun yıllardır kullanımını dâhilen ve haricen olarak iki sınıfta inceleyebiliriz.



Şekil 1.2. *Linum usitatissimum* L. bitkisinin çiçekleri

(<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:544772-1/images>)

Keten Tohumunun Dâhilen Kullanım Alanları:

Huzursuz bağırsak sendromunda, divertiküler hastalıkta, gastrit ve enteritin kısa süreli semptomatik tedavilerinde demulsan olarak, keten tohumu bütün şekilde kullanılır. Laksatif olarak kabızlık tedavisinde 5 g (1-2 çay kaşığı veya 1 tatlı kaşığı) tüm halde, ince şekilde ezilen veya taze olarak öğütülen keten tohumları, suda bekletilip en az 1 bardak (150 ml) sıvıyla (süt veya su) günde 3 defa kullanılır. Mesane iltihabı, enflamasyon tedavisinde ise dekoksasyon şeklinde kullanılmaktadır (Demirezer vd., 2011, s. 353). Mukoza tahrişlerinde mekanik müshil olarak kullanılmaktadır. Kronik öksürük ve bronşit tedavisinde kullanılır (ESCOP Monographs, 2003, s. 290; Gürkan vd., 2003, s. 98). Keten tohumlarının tokluk hissi vermesinden dolayı sağlıklı kilo vermede bir çorba kaşığı keten tohumu 1-1,5 su bardağı su ile yemeklerden 30 dakika önce kullanılır. Kolesterolü düşürücü olarak günlük

35-50 g ezilen keten tohumu ekmek veya keklere eklenerek kullanılır. Platelet agregasyonu azaltma amacıyla günde 1-2 çorba kaşığı keten tohumunun yağı kullanılmaktadır (PDR, 2004, s. 331; Yusuf ve Keskin, 2019).

Keten Tohumunun Haricen Kullanım Alanları:

Ağrılı deri enflamasyonlarında topikal olarak kullanılır (Demirezer vd., 2011, s. 353). Akıntısız olan cilt hastalıklarında 30-50 mg parçalanmış veya sıcak su kullanılarak öğütülen keten tohumu unu lapa şekline getirilip tülbentin arasına konularak sorunlu bölgeye ılık olarak kompres şeklinde tatbik edilir. Öksürük kesici olarak göğüs üzerine uygulanarak kullanılır (PDR, 2004, s. 331; Yusuf ve Keskin, 2019).

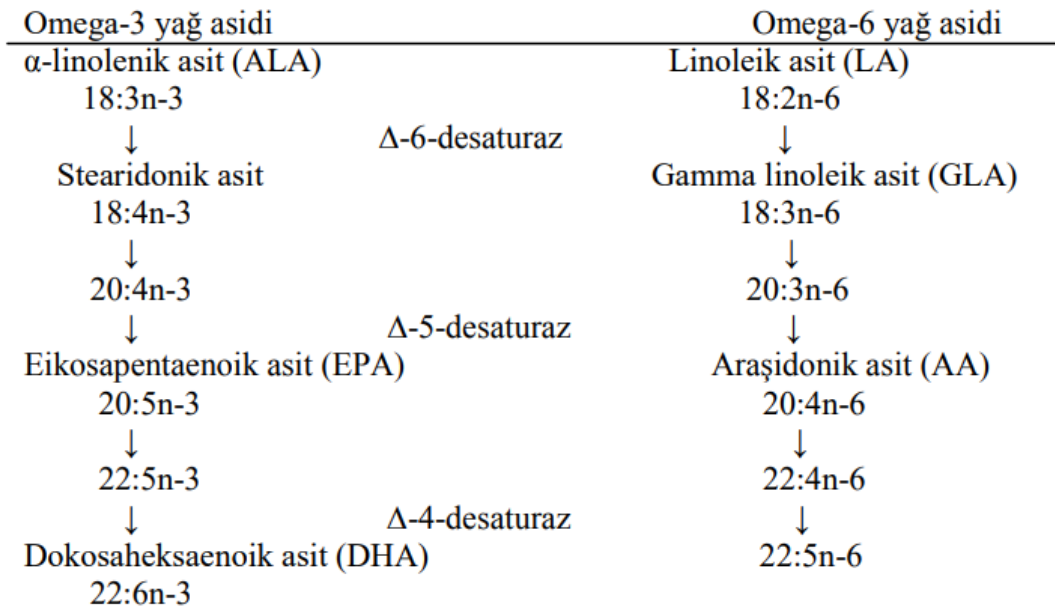
1.9. *Linum usitatissimum*'un Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Keten tohumu; yağ, protein, diyet lifi ve fenolik bileşikler bakımından zengin bir içeriğe sahiptir. Keten tohumu içeriğini etkileyen kalıtsal özellikler, iklim özellikleri ve tohum üretim stratejisi gibi çeşitli faktörler vardır. Yapılan bir araştırma sonucunda, kahverengi Kanada keten tohumu türü yaklaşık içerik açısından incelenmiş ve ortalama olarak; %41 yağ, %20 protein, %28 diyet lifi, %7,7 nem ve %3,4 kül içeriğine sahip olduğu bulunmuştur Tohumun yağ içeriği artarken protein içeriği azalmaktadır (Kausar vd., 2024).

1.9.1. Sabit Yağ ve Yağ Asitleri

Keten tohumu %30-40 oranında yağ asidi içermektedir. Nötr lipidler, toplam lipidlerin %98'ini oluşturan bu yağ kütlelerinin ana bileşenidir. Keten tohumunda yağ bileşiminin dağılımı homojen değildir. Keten tohumunda bulunan kotiledonlar yağın yaklaşık %75'ini (%37-%45) içerirken, endosperm ve tohum kabuğu ise kalan %22'yi içerir. Keten tohumu yağı yaklaşık %98 triaçilgliserol ve fosfolipitlerden oluşur ve eser miktarda serbest yağ asidi içerir. Keten tohumu yağının doymuş yağ oranı düşük (toplam yağ asitlerinin %9'u), tekli doymamış yağ oranı orta (%18) ve çoklu doymamış yağ oranı ise yüksektir (%73). Keten tohumu yağındaki temel yağ asitleri %40-%60 linolenik asit, %13-%19 oleik asit, %12-%17 linoleik asit, %5-%8 palmitik asit ve %2-%4,5 stearik asittir (Singh vd., 2011).

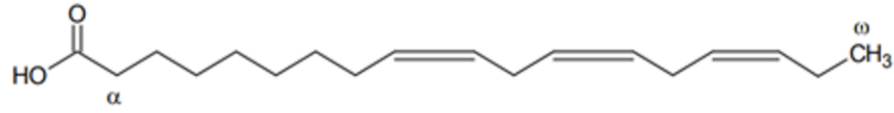
Çözücü ekstraksiyonu yapılmadan soğuk presle elde edilen keten tohumu yağı insanların tüketimine uygundur, ancak yemeklik yağ olarak tavsiye edilmez ve omega-3 yağ asidi, özellikle α -linolenik asit bakımından yüksek ve omega-6 yağ asidi bakımından nispeten düşük olan bir besin takviyesi olarak kullanılır, bu da diyetteki omega-6/omega-3 yağ oranını düşürmek için kullanılmasına olanak sağlar ve sağlık açısından faydaları olabilir. Keten tohumundaki omega-3 ve omega-6 ($\omega 6:\omega 3$) oranı % 0,3 civarındadır. Keten tohumu yağı, yağ asitlerinin yaklaşık %55'ini oluşturan omega 3 (n-3) yağ asitlerinden α -linolenik asit bakımından (ALA) en zengin kaynaklarından biridir. İnsan vücudu tarafından üretilmediği için önemlidir. ALA ve diğer ω -3 yağ asitleri, metabolizmalarında yer alan aynı desaturaz enzimleri için ω -6 yağ asitleri ile rekabet eder. Sonuç olarak, ω -3 yağ asitleri ω -6 yağ asitlerinin aktivitelerine etki edebilir ve bunun tersi de geçerlidir ALA, metabolizma sırasında dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asite (EPA) dönüştürülür, (şekil 1.3) bu da merkezi sinir sisteminin, özellikle nöronların miyelinleşmesinin optimal büyümesi için çok önemlidir. ALA'nın uzun zincirli ω -3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik aside (DHA) dönüşümü ve ω -6 yağ asitlerinin metabolizması Şekil 1.3'de gösterilmiştir (DiNicolantonio ve O'Keefe, 2020; Singh vd., 2011).



Şekil 1.3. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin metabolik yolağı (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005)

Keten tohumunun yağ içeriği; kalitesine, türüne ve kalıtsal özelliklerine göre değişebilmektedir. Aynı zamanda çevresel faktörler (toprak koşulları, sıcaklık, kültürel

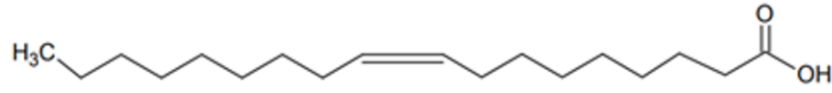
uygulamalar, bitki hastalıkları vb.) da yağ içeriğini ve kalitesini etkileyebilmektedir. Yağ asidi içeriğinde en fazla değişiklik oleik asit (%14-60), linoleik asit (%3-21) ve linolenik asitte (%31-72) görülmüştür (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005; Kauser vd., 2024).



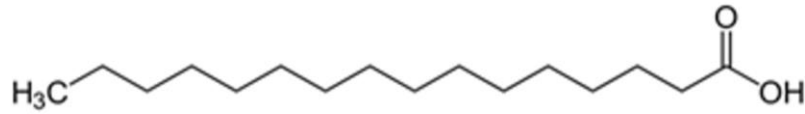
α -Linoleik Asit (ALA)



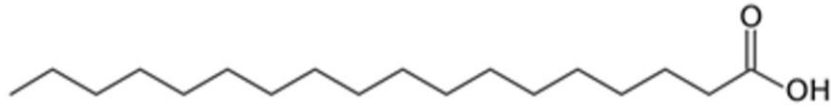
Linoleik Asit (LA)



Oleik Asit



Palmitik Asit



Stearik Asit

Şekil 1.4. Keten tohumunun temel yağ asitleri olan α -linolenik asit, linoleik asit, oleik asit, palmitik asit ve stearik asitin kimyasal formülü.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, incelenen keten tohumu numunelerinin yaklaşık %33.6 (± 2.8) oranında sabit yağ içerdiği bulunmuştur. Sabit yağın %58.3 oranında α -linolenik asit içerdiği ve %88.4 oranında doymamış yağ asitlerini içerdiği tespit edilmiştir (Bozan ve Temelli, 2008).

Keten tohumlarının gelişme süresindeki kimyasal yapısını inceleyen bir çalışmada, gelişim süresinde önemli olan; stearik asit, palmitik asit, linoleik ve α -linolenik asit içerikleri

incelenmiştir. Bu süreçte, linoleik ve α -linolenik asit içeriklerinin %71 ile %50 arasında olduğu tespit edilmiştir. Keten tomurcuğunun görünür şekle gelmesinden itibaren olgun tohum oluncaya kadar geçen sürede stearik asit, palmitik asit, ve linoleik asit düzeyinin arttığı, α -linolenik asit düzeyinde azaldığı tespit edilmiştir. Gelişim sürecinin tamamında, palmitoleik asit (C16:1), oleik asit (C18:1, n-9), stearidonik asit (C18:4, n-3), araşidik asit (C20:0) ve miristik asitin (14:0) az miktarda bulunmakla birlikte keten tohumunun gelişiminin ilerlemesiyle miktarlarının arttığı görülmüştür. Ayrıca, diğer yağ asitlerinin miktarının sadece olgun tohum evresinde arttığı belirtilmektedir (Peiretti ve Meineri, 2008).

Keten tohumunun petrol eteri ekstresinden yapılan bir yağ asidi analizinde, α -linolenik asit %42,4 (C18:3, Omega-3), linoleik asit %26,2 (C18:2, Omega-6), palmitik asit %12,9 (C16:0) ve stearik asitler %10,7 (C18:0) majör yağ asidi bileşenleri olarak bulunmuştur (Krist vd., 2006). Başka bir çalışmada ise, keten tohumunun yağ asidi bileşenleri %47.44 – 53.67 linolenik asit, %19.56 – 24.33 oleik asit, %12.8 – 15.01 linoleik asit, %5.01 – 9.57 stearik asit ve %5.14 – 6.43 palmitik asit olarak belirlenmiştir (Kausar vd., 2024).

Keten tohumunun uçucu yağ içeriğinin incelendiği bir çalışmada, keten tohumunun gaz kromatografisi kütle spektroskopisi analizi sonucunda toplamda 54 uçucu bileşik tespit edilmiştir. Bulunan uçucu bileşiklerden başlıca olanları ise hekzanol (%6.5-%20.3), asetik asit (%3.6-%3.8) ve trans-2-bütenal (%1,3-%5.0) olarak bulunmuştur (Krist vd., 2006).

Tokoferoller, steroller, digliseritler ve monogliseritlerin yanı sıra bunların fosfolipitleri, mumları, esterleri, siklolinopeptitleri, karotenoitleri, serbest yağ asitleri ve klorofil keten tohumunun lipitte çözünen ve minör bileşenleridir.

Keten tohumu çeşitli fitosteroller de içermektedir. Bunlar: Δ 5-avenasterol, brassikasterol, kampestanol, kampesterol, kolesterol, 24-metilen-sikloartanol, obtusifoliol, sikloartenol, 24-metilen-sikloartanol, β -sitosterol, sitostanol, sitrostadienol, stigmasterol'dür (Demirezer vd., 2011, s. 352).

1.9.2. Protein

Keten tohumu, toplam tohum kütlelerinin yaklaşık %23'ünü içeren bol miktarda protein taşımaktadır. Ayrıca keten tohumu yağ ekstraksiyonunda protein miktarı %35 ila 40'a kadar

ulaşabilmektedir. Keten tohumu protein seviyeleri %20 ile %30 arasında değişmekte olup çoğunluğu (%56-%70) kotiledonlarda ve kalan %30'luk kısım endosperm ve tohum kabuğunda bulunmaktadır. Ana keten tohumu proteinleri, linin ve konlinin fraksiyonlarını içeren globülinlerdir. Ayrıca glutelin içerir ancak albümin içermez. Glutamik asit, aspartik asit ve arginin keten tohumu proteininde bol miktarda bulunurken, lizin sınırlayıcı amino asittir. Keten tohumu proteinlerinin, %8 protein alım düzeyinde yüksek sindirilebilirlik katsayısına (%89,6) ve biyolojik değere (%77,4) sahip olduğunu bildirmiştir (Kausar vd., 2024; Sarfraz ve Ahmad, 2024; Singh vd., 2011).

Yakın zamanda yapılan bir araştırmada keten tohumunun amino asit analizi yapılmış ve keten tohumu bitkisinin arginin, alanin, glisin, izolösin, histidin, lizin ve lösin içerdiği tespit edilmiştir. Sistein ve metiyonin ise, keten tohumunda bulunan kükürt bazlı amino asitlerdir (Noreen vd., 2023).

Yapılan bir araştırmada, keten tohumu droğunun ısı kullanılarak detoksifiye edilmiş şeklindeki proteinlerinin fizikokimyasal özellikleri ve *in vitro* ortamda sindirilebilirliği karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, keten tohumuna ısı uygulaması yapılmasıyla lizin içeriğinde %30 düşüş görülmüş ve *in vitro* sindiriminin kolaylaşmasında %38 yükseliş olduğu tespit edilmiştir. Detoksifikasyonun ise amino asit içeriğinde önemli bir değişikliğe yol açmadığı fakat yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin parçalandığı belirtilmiştir. Ayrıca, ısı uygulamasında ana protein fraksiyonunun parçalanarak düşük molekül ağırlıklı protein miktarını artırıp bu sayede *in vitro* olarak sindirimin kolaylaşmasında etkili olacağı bildirilmiştir (Yener, 2011).

Keten tohumundan izole edilen peptitler; siklolinopeptit A, B, C, D, E F, G, H, I olarak adlandırılmıştır. Keten tohumlarından izole edilen enzimler ise; linustatinaz, linamaraz'dır (Demirezer vd., 2011; Konuklugil ve Bahadır, 2004, s. 352).

1.9.3. Diyet Lifi

Keten tohumunun lifleri hem sağlık alanında hem de endüstri alanında önemli kullanıma sahiptir. Keten tohumunda %40'a varan oranda bulunan diyet lifi, %25'ini oluşturan çözünür lif ve kalan %75'ini oluşturan çözünmeyen liften oluşmaktadır. Keten tohumu hem çözünür hem de çözünmez diyet lifi için zengin bir kaynaktır. Keten

tohumundaki çözünür ve çözünmeyen lif oranı 20.80 ile 40.60 arasında değişmektedir. Selüloz, lignin ve hemiselüloz, çözünmeyen lifin ana bileşenleridir. Çözünür lifin büyük kısmı tohum kabuğunda bulunur. Çözünür lifler sıcak su ile soğuk suya göre daha kolay uzaklaştırılır. L-ramnoz, L-fruktoz, L-galaktoz, D-ksiloz, L-arabinoz ve D-galaktoz/D-ksiloz polisakkaritleri ana çözünür lif bileşenleridir. Çözünmeyen lifler ise müsilaajda bulunan lignan, selüloz ve arabinogalakthanları içerir ve proteine bağlıdır. Çözünmeyen lifler müşil görevi görerek kabızlığın giderilmesine yardımcı olurken, çözünür lifler vücutta kan şekeri ve kolesterol seviyelerinin korunmasına yardımcı olur (Kauser vd., 2024; Sarfraz ve Ahmad, 2024).

1.9.4. Müsilaj

Keten tohumu %3 ile %12 arasında müsilaaj içermektedir. Müsilaj, tohum kabuğunda bol miktarda bulunur ve tohum ağırlığının %8-10'unu oluşturur. Keten tohumu müsilaajı 2:1 oranında asidik ve nötr karakterde iki polisakkarit bileşeni içeren heterojen polisakkarit yapıdadır. Nötr karakterdeki polisakkaritler dallanmış yapıdadırlar ve 3,5:6,2:1 oranında L-arabinoz, D-ksiloz ve D-galaktozu içermektedir. Asidik karakterde ise, 2,6:1:1,4:1,7 oranında; L-ramnoz, L-fruktoz, L-galaktoz ve D-galakturnik asit içermektedir. Keten tohumu müsilaajındaki majör bileşenleri galaktoz, ramnoz, ksiloz, galakturonik asit, minör bileşenleri ise arabinoz, glukoz, fukozdur. Keten tohumu ve yağının incelendiği bir çalışmada, %3,6 ile %9,4 aralığında ve genelde suda çözünebilir poliholozitlerden oluşan bir müsilaaj elde edilmiştir. Müsilaj miktarının, ekstraksiyonun sıcaklığına ve bitkinin yapısına bağlı olarak değişiklik gösterebildiği tespit edilmiştir. Elde edilen müsilaajdaki başlıca bileşenler; ksiloz, galaktoz ve ramnoz, diğer bileşenler ise arabinoz, fukoz ve glikoz olarak tespit edilmiştir (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005; Konuklugil ve Bahadır, 2004; Yener, 2011).

1.9.5. Fenolik Bileşikler

Keten tohumunun fenolik bileşikleri esas olarak fenolik asitler, flavanoitler ve lignanlardır.

1.9.5.1. Fenolik Asitler

Keten tohumu, 8- 10 g/kg toplam fenolik asit, 5 g/kg esterleşmiş fenolik asit ve 3-5 g/kg eterleşmiş fenolik asit içermektedir. Yağsız ve kabuksuz keten tohumunda ise toplam ve esterleşmiş fenolik asitlerin düzeyi 81 ve 73,9 mg/100 g'dır (Ezer ve Avcı, 2004). Yağı alınmış keten tohumunun tozunda tanımlanan dört fenolik asit, ferulik asit (10,9 mg/g), klorojenik asit (7,5 mg/g), gallik asit (2,8 mg/g) ve eser miktarda 4-hidroksibenzoik asittir. Yağlı tohum ürünlerinde fenolik asitler, benzoik ve sinnamik asitlerin hidroksile edilmiş türevleri olarak oluşmaktadırlar. Fenolik asit içeriğindeki çeşitlilik mevsimsel değişikliklerden etkilenmektedir (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005; Kauser vd., 2024; Singh vd., 2011).

Bir çalışmada, üç çeşit keten tohumu yağı alınarak her birinin fenolik fraksiyonu ölçülmüştür. Çiçeklenmeyi takip eden 7-56 gün arasında, tohumlardan düzenli aralıklarla örnek alınmıştır. Yağlı tohumlar kullanıldığında daha az polar kimyasal yağ ile birlikte ekstre edilmiştir. Metanolik ekstreleri elde etmek için katı faz ekstraksiyonu kullanılmıştır. Yüksek performanslı sıvı kromatografi-kütle spektrometresi kullanılarak fenolik kimyasallar ayırtılmıştır. Olgunlaşma sırasında bulunan başlıca fenolik kimyasallar; difilin, pinorezinol, matairezinol, sekoizolarisirezinol, vanillik asit, ferulik asit ve vanillin'dir. Keten tohumu yağının kimyasal bileşiminde fenolik asit içerikleri, kullanılan ekstraksiyon yöntemine, çeşide, olgunluk aşamasına ve yetiştirme koşullarına bağlı olarak değişmektedir (Kauser vd., 2024).

Farklı bir çalışmada keten tohumunun yağı ile yüksek derecede ısıtılan keten tohumunun yağı incelenmiş vanilik ve hidroksibenzoik asit içerdiği saptanmıştır. Ayrıca yüksek dereceye kadar ısıtılan keten tohumu yağının %9.1 oranında polifenol içerdiği tespit edilmiştir (Jeyarani ve Rakshitha, 2009).

1.9.5.2. Flavanoitler

Ketendeki başlıca flavonoidler flavon C- ve O- glikozitlerdir. Keten tohumunda bulunan flavanoitlerin oranı 35- 71 mg/100 g aralığında değişebilmektedir. Bu değişiklik kültür çeşitliliğinden ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Keten tohumunda bulunan flavanoitler: orientin, izoorientin, viteksin, izoviteksin, lusenin 1 ve lusenin 2, visenin 1 ve 2,

kemferol-7-diglukozit, kemferol-3-7-*O*-diglukopiranozit, herbasetin-3,7-*O*-dimetileter, herbasetin-3-8-*O*-diglukopiranozit'tir (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005).

Bir araştırmada ise, yaş keten tohumunun 100 gramında 10 µg total izoflavon içerdiği ve bunların temel olarak biokanin A (6 µg/100 g yaş tohum), glisitein (2 µg/100 g yaş tohum), formononetin (1 µg/100 g yaş tohum) olduğu tespit edilmiştir (Kuhnle vd., 2008).

1.9.5.3. Lignanlar

Lignanlar, bitkilerde önemli bir "özel metabolit" grubunu oluşturan fitoöstrojenlerdir. Keten tohumu, bitki lignanlarının en zengin kaynağıdır. Keten tohumunda lignanlar, tohumun dış çeperindeki sklerit hücrelerinin ikincil çeperinde bulunur. Lignanlar iki sinnamik asit kalıntısının birleşmesiyle 2,3-dibenzilbutan iskeletinden oluşmuş difenolik bileşiklerdir. Keten tohumunda mevcut olan başlıca lignan sekoizolarikirezinol (SEKO-2 [2, 3-di-(metoksi-4-hidroksibenzil) bütan-1,4-diol]) olup esas olarak glikozillenmiş formunda, yani sekoizolarikirezinol diglukozit (SDG) halinde bulunur ve toplam lignanların %95'ini oluşturur. Hidroksimetilglutaril ester bağlı kompleks (SDG-HMG) olarak depolanır ve tohumun dış lifli tabakasında önemli ölçüde bulunur. Keten tohumunda bulunan diğer lignanlar ise; izolarisirezanol, pinorezinol, larisirezanol ve matairezanol'dür (Chhillar vd., 2021; Singh vd., 2011).

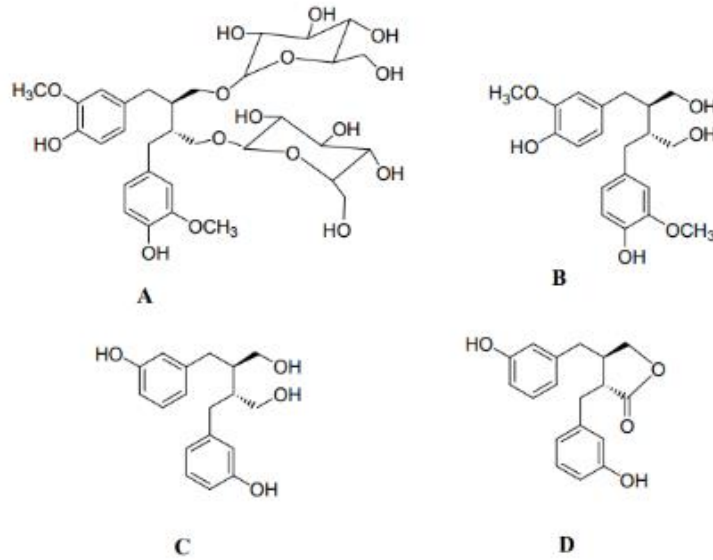
Gıdalar arasında keten tohumu en zengin SDG kaynağıdır (7 mg/g veya 3,7 mg SEKO 2/g) ve diğer gıdalardan 75-800 kat daha fazla SDG (Sekoizolarisirezanol diglukozit) içerir. Yapılan bir araştırmada, yağı alınmış keten tohumu ununda ve bütün keten tohumunda sırasıyla 11,7 ila 24,1 mg/g ve 6,1 ila 13,3 mg/g aralığında SDG içeriği bildirmiştir. Farklı bir çalışmada ise, keten tohumundan kabuk bakımından zengin bir fraksiyon üretmek için kuru mekanik bir yöntem geliştirmiş ve bu fraksiyonun lignan içeriği 30,9 mg/g'a karşılık 12,9 mg/g bütün tohum olarak bulunmuştur (Singh vd., 2011). SDG ilk olarak 1956'da Bakke ve Klosterman tarafından keten tohumundan izole edilmiştir (Bakke ve Klosterman, 1956) ancak 1970'lerin başında dişi idrar örneklerinde iki yeni lignan molekülü olan enterodiol (ED) ve enterolakton (EL) bulunduktan sonra lignanlar araştırma konusu olmuştur. Bu memeli lignanları daha sonra diyet lignanlarının alımıyla ilişkilendirilmiş ve bağırsak bakterilerinin diyet lignanlarını memeli lignanlarına dönüştürdüğü öne sürülmüştür. 1982 yılında Axelson ve arkadaşları SDG'yi keten tohumunda memeli lignanlarına dönüşüm

için bir öncü olarak tanımlamış (Axelson vd., 1982) ve farklı bir çalışmada çölyak hastalığı olan bir hastada keten tohumu ekmeği verilmesinin yüksek seviyelerde memeli lignanlarına yol açtığı gözlemlenmiştir. Keten tohumu lignanının ekstraksiyon yöntemi 1956'dan beri bilinmesine rağmen, lignanlar ancak son zamanlarda ticari olarak temin edilebilir hale gelmiştir. Son on yılda, saflaştırılmış veya yarı saflaştırılmış formda SDG veya diğer lignan formları ticari olarak temin edilebilir hale gelmiştir ve farklı etkinlik çalışmalarında kullanılmaktadır (Chhillar vd., 2021; Mukker, 2013; Prasad, 2008).

Sekoizolarisirezinol diglukozit (SDG) gibi diyet bitkisi lignanları, memeli lignanlarının öncüleri olarak işlev görür. SDG, bir aglikon olan sekoizolarisirezinol'ün (SEKO) diglukozit formudur. SDG, bitkide hidroksi-metilglutarik asit (HMGA) ve hidroksisinamik asitler, p-kumarik asit, ferulik asit glukozitler ve herbasetin 3 diglukozit ile komplekslenmiş oligomerik bir polimer olarak bulunur. SDG, bu komplekse, SDG'nin glikozu ile HMGA arasındaki bir ester bağı yoluyla bağlanır ve hidroksisinamik asitler de bir ester bağı ile doğrudan SDG'nin glikosil kısmına bağlanır. Bu kompleks, daha sonra memeli lignanlarına biyolojik olarak dönüştürülen diğer keten tohumu lignanlarını üretmek için gastrointestinal sistemde bir dizi dönüşüme uğrar. SDG-HMG kompleksi, monomer birimleri olan 3HMG ve SDG'ye hidrolize uğrar. β -glukozidaz/ β -glukuronidaz enzimlerinin ve bakteriyel fermentasyonun, SDG'den glikoz kısımlarını ayırdığı ve onu aglikon formu olan sekoizolarisirezinol'e (SEKO) dönüştürdüğü bilinmektedir. Fakültatif aerobik bakteriler gibi birçok bakteri türü, örneğin *Clostridium* sp. ve *Peptostreptococcus productus*, SDG'den SEKO oluşturulmasında rol oynar. SEKO, kolon, enterodiol (ED) ve enterolakton (EL) içindeki memeli lignanlarını oluşturmak için daha fazla metabolizmaya uğrar. Bu dönüşüm, sırasıyla ED'ye demetilasyon ve/veya dehidroksilasyon ve ardından EL'ye okside olmasının bir sonucudur. Bu lignanlar, bağırsaktaki bakterileri tarafından sentezlendikten sonra absorbe olarak karaciğere taşınıp karaciğerden safra kesesine gönderilir. Enterolakton matairezinol, pinorezinol ve pinorezinoldiglikozit gibi diğer lignanlardan da üretilebilir. *Peptostreptococcus* sp. ve *Eubacterium* sp. dahil olmak üzere bir bakteri konsorsiyumu, matairezinolün EL'ye biyotransformasyonundan sorumludur (Adolphe vd., 2010; Chhillar vd., 2021; Mukker, 2013).

Keten tohumu lignanlar, memelilerde bulunan ve çeşitli insan sağlığı yararlarına katkıda bulunan östrojen ile fonksiyonel benzerlik gösterir ve bu nedenle fitoöstrojenler olarak adlandırılır. Lignanlar antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif, hepatoprotektif, nöroprotektif, antienflamatuar özelliklere sahiptir. SDG,

radikal süpürücü etkisi veya lipid peroksidasyonunun inhibisyonu yoluyla antioksidan aktivite gösterir. SDG'nin antioksidan aktivitesine dayanan araştırmalar, SDG'nin hidroksil radikalini (OH) temizlediğini ve H₂O₂'nin ultraviyole (UV) ışık fotolizi kullanılarak analiz edildiğinde karaciğer homojenizatında lipid peroksidasyonunu önlediğini ortaya koymuştur. SDG, metabolitleri ile birlikte kolesterol ve glukoz metabolizmasını kontrol ederek kardiyovasküler sistemi koruyucu etkiler göstermektedir. SDG'nin önemli miktarda alınması kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Çok düşük SDG konsantrasyonunun ise hiperkolesterolemik ateroskleroza baskıladığı, ilerlemesini geciktirdiği ve böylece koroner kalp hastalıklarını önlediği bildirilmiştir (Adolphe vd., 2010; Chhillar vd., 2021; Mukker, 2013; Prasad, 2008).



Şekil 1.5. Keten tohumunda bulunan başlıca lignanlardan; Sekoizolarisirezanol diglukozit (SDG) (A), Sekoizolarisirezanol (SEKO) (B), Enterodiol (ED) (C) ve Enterolakton (EL) (D) yapısal şekilleri.

Keten tohumunda genotip ve belirli çevresel koşullar lignan içeriğini etkileyebilir. Yakın tarihli bir çalışmada, kahverengi tohumlu çeşitlerde artan lignan içeriğinden nem stresinin sorumlu olduğunu gözlemlenmiştir (Zare vd., 2023).

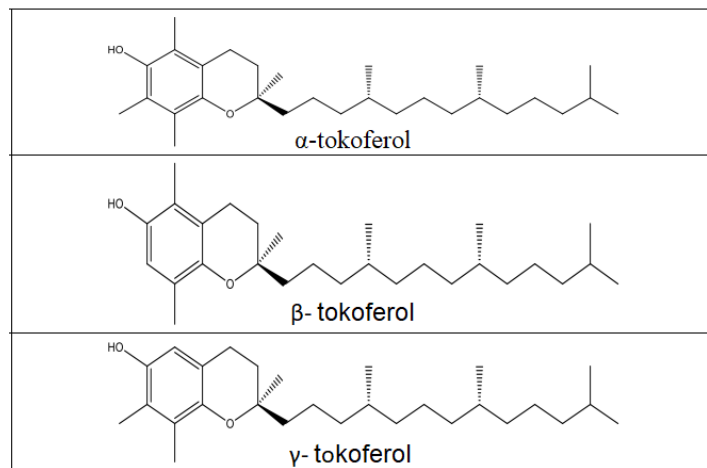
1.9.6. Vitamin ve Mineraller

Keten tohumunda bulunan başlıca mineraller; magnezyum (Mg), potasyum (K), sodyum (Na), çinko (Zn), mangan (Mn), bakır (Cu), sülfür, fosfor ve demirdir. Keten tohumunda makro mineraller; Mg > K > Na sırasına göre bulunduğunu, mikro minerallerin ise

Zn> Mn> Cu> Fe sırasına göre bulunduğu bilinmektedir. Keten tohumu yüksek miktarda, fosfor, magnezyum ve kalsiyum gibi mineralleri, daha düşük miktarda ise sodyum içermektedir. Önemli miktarda ise potasyum içerir ve muz gibi potasyum açısından zengin gıdalara neredeyse eşdeğerdir. Yakın zamanda keten tohumundaki mineraller üzerine yapılan araştırmada, keten tohumunun yüksek oranda potasyum (763,66 mg/100 g), demir (5.13 mg/100 g), magnezyum (406.60 mg/100 g), fosfor (581,46 mg/100 g) ve çinko (3,30 mg/100 g) içerdiği tespit edilmiştir (Kausar vd., 2024; Noreen vd., 2023; Sarfraz ve Ahmad, 2024).

Keten tohumu hem suda hem de yağda çözünen vitaminler içerir. K vitamini, keten tohumunda 2-metil-1, 4-naftokinon formunda bulunur ve filokinon olarak bilinir. Keten tohumunda suda çözünen vitaminlerden askorbik asit (Vitamin C), tiamin (Vitamin B1), riboflavin (Vitamin B2), niasin, piridoksin (Vitamin B6), pantotenik asit, folik asit ve biotin içermektedir (Kausar vd., 2024).

E vitamini keten tohumunda, temel olarak γ -tokoferol olarak bol miktarda bulunur. Keten tohumunda toplam tokoferol miktarının 14,6 mg/100 g, sabit yağında ise 79,4 mg/100 g olarak bulunmuştur. Toplam tokoferolün %26'sı tohum kabuğunda bulunmaktadır (Bozan ve Temelli, 2008). Tokoferoller, yağda çözünen en güçlü doğal antioksidanlardır. Farklı bir araştırmada ise, keten tohumunda sırasıyla 0,88 mg, 2,42 mg, 9,2 mg, 0,24 mg α -, β -, γ -, δ -tokoferol ve 12,74 mg/100 tohum toplam tokoferol içerdiği bildirilmiştir. Keten tohumunda tokoferol düzeyinin çevresel koşullardan etkilendiği bildirilmektedir (Singh vd., 2011).



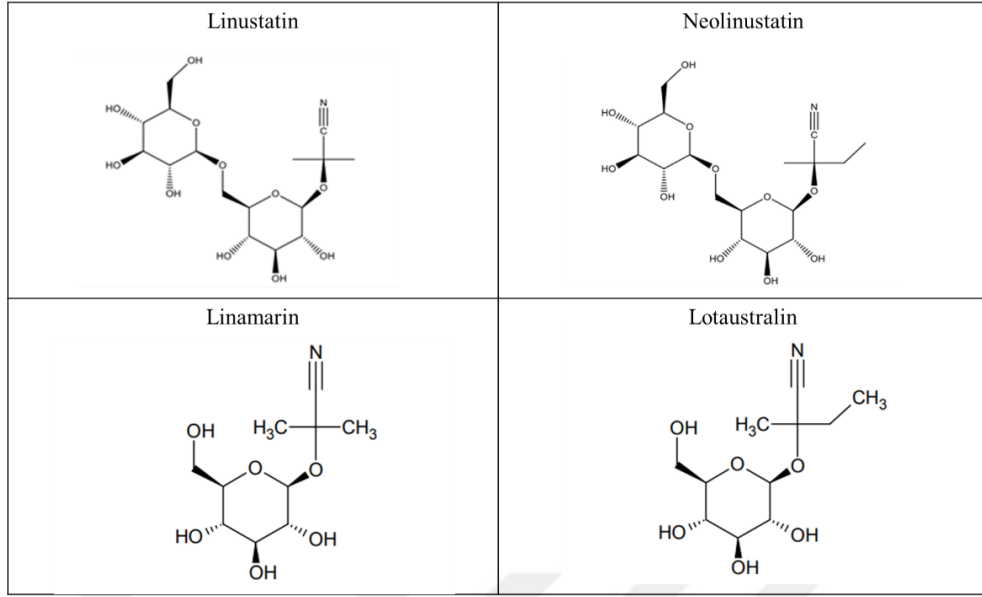
Şekil 1.6. α -, β -, γ -, tokoferol kimyasal formülleri

Tohumdaki protein olmayan azot, toplam azotun %21,7'sini oluşturur. Keten tohumundaki toplam azot içeriği 3,25 g/100 g tohumdur (Singh vd., 2011).

Bu içeriklerle birlikte, keten tohumu önemli miktarda kadmiyum ağır metalini de içermektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada bazı bitkilerin içeriğindeki minerallerle birlikte kadmiyum içerikleri de incelenmiş ve en yüksek kadmiyum içeriğinin (128 µg/kg) aktardan temin edilen bir keten tohumu numunesinde olduğu bildirilmiştir (Ozkutlu, 2008) Finlandiya'da gerçekleştirilen farklı bir araştırmada, keten tohumu numunelerinde kuru droğun 0,27-1,3 mg/kg, küspesinin de 0,47-1,5 mg/kg kadmiyum içerdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda kadmiyum içeriklerinin tohumların renkleriyle ilgili bir değişiklik gösterdiği gözlemlenmiş ve sarı renkli keten tohum numunesinin 0,23 mg/kg, kahverengi keten tohum numunesinin de 0,38 mg/kg kadmiyum içerdiği bulunmuştur (Kymäläinen ve Sjöberg, 2006; Yener, 2011).

1.9.7. Siyanogenetik Glikozitler

Keten tohumu önemli miktarlarda siyanogenetik glikozitlerden, diglukozit yapıda linustatin (2-[6- -D-glukozil- D-glukopiranoziloksi]-2-metilpropiyonitril) ve neolinustatin ((R)-2-[6- -D-glukozil- -D-gluko-piranoziloksi]-2 metilbütironitril) içerirken monoglikozit yapıda ise linamarin (2- -D-glukopiranosiloksi-2-metilpropiyonitril) ve lotaustralin ((R)-2- -D-glukopiranosiloksi-2-metilbütironitril) içermektedir (Şekil.1.7.). Keten tohumu, 10-11,8 mg linamarin/100 g, 136-162 mg linustatin/100 g ve 105-183 mg neolinustatin/100 g dahil olmak üzere 100 g tohum başına 264-354 mg siyanogenetik glikozit içerir. Siyanogenetik glikozit içeriği öncelikle keten tohumu türlerine ve tohumların olgunluğuna bağlıdır. Lif tipi keten tohumu, tohum tipi keten tohumundan daha yüksek oranda glukozit içerir ve olgunlaşmış tohum, olgunlaşmamış tohumdan daha az glukozit içerir. Gelişmekte olan embriyolarda monoglukozitler (linamarin ve lotaustralin) ve diglukozitler (linustatin ve neolinustatin); olgun tohumlarda ise sadece diglukozitler bulunur (Barthet ve Bacala, 2010; Evans, 2009; Nowak ve Jeziorek, 2023; Singh vd., 2011).



Şekil 1.7. Keten tohumunda bulunan siyanogenetik glikozit yapısındaki madde formülleri.

Siyanogenetik glikozitler, yağ ekstraksiyonundan sonra küspede tutulur ve asit hidrolizi ve endojen tohum enzimleri ile siyanürü kolayca serbest bırakır. 30 gramlık bir keten tohumu dozu 240 μ M siyanür salabilir. 100 g keten tohumunda ise yaklaşık 30 mg hidrojen siyanür (HCN) bulunmaktadır. Linaz enzimi ise linamarin bileşiğini hidrolize ederek hidrosiyanik asit açığa çıkarır. İnsanlar için HCN'nin letal dozu ise 50-100 mg olarak belirlenmiştir. Bireylerin siyanürü detoksifiye etme kapasitesi, diyetle sülfür içeren amino asitlerin varlığıyla ilişkilidir. Yağı alınmış bir keten tohumu küspesinin (Garima çeşidi), çeşitli işlemlerle giderilebilen toksik bir bileşen olan %0,48 siyanogenetik glikozit içerdiği bulunmuştur. Siyanogenetik glikozitler oldukça toksiktir ve yüksek oranda yutulmaları insan sinir, endokrin ve solunum sistemlerini tehlikeye atarak insan sağlığı ve yaşamı için risk oluşturabilir. Bununla birlikte, siyanogenetik glikozitler, glikozitlerin olumsuz etkilerinden sorumlu hidrosiyanik asit oluşumunu önleyen fırınlama, kavurma veya kaynatma gibi termal işlemlere tabi tutulduğunda kararsızlık gösterir. Bu nedenle, öğütme gibi mekanik işlemler siyanogenetik glikozitleri etkisiz hale getirebilir. Keten tohumu siyanogenetik glikozitlerinin toksisitesi, keten tohumu büyük miktarlarda tüketilmediği sürece toksik etkiye neden olmamaktadır (Barthet ve Bacala, 2010; Nowak ve Jeziorek, 2023; Shim vd., 2014; Singh vd., 2011).

1.9.8. Diğer Bileşenler

Keten tohumu küspesi %2,3-3,3 oranında fitik asit içerir ve bu da tohumlarda mikro besinlerin daha az emilmesine neden olan anti besinsel bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Fitik asit, kalsiyum ve çinko vb. pozitif yüklü minerallere bağlanır ve bu minerallerin eksikliğine sebebiyet vererek kemik gelişiminde olumsuz etki gösterebilir. Keten tohumu küspesi ayrıca B6 vitamini eksikliğine neden olabilen 10 mg/100 g linatin (gammaglutamil-1-amino-D-prolin) içermektedir (Singh vd., 2011).

Karotenoitler, keten tohumlarına karakteristik renk veren organik bileşiklerdir. Karotenoitlerin renk aralığı, kırmızı, sarı, turuncu arasında değişebilir. Karotenoitler içinde, β -karoten daha yüksek provitamin-A aktivitesine sahiptir. Keten tohumundaki karotenoitlerin miktarı 0,7- 3,1 mg/kg keten tohumu olarak bildirilmiştir. Keten tohumunda bulunan β -karoten miktarının ise 77 mg/kg olduğu bildirilmektedir. Karotenoitler bazı antioksidan özelliklere sahiptir ve bu nedenle keten tohumlarının doymamış lipid içeriğinde lipitin fotooksidasyonunu önlemek için avantajlıdır (Kausar vd., 2024).

Ayrıca keten tohumu az miktarda karbonhidrat içermektedir (1 g / 100 g) (Sarraz ve Ahmad, 2024).

1.10. *Linum usitatissimum*'un Üzerine Yapılmış Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Keten tohumu; lignanlar, omega-3 yağ asitleri, diyet lifi, vitaminler ve mineraller gibi birçok temel besin maddesi içerdiğinden, "süper gıda" olarak sınıflandırılır. Keten tohumu yağı, yüksek ALA (alfa-linolenik asit) içeriğinden kaynaklı olarak antienflamatuar, antiproliferatif ve antikanserojen etkilere sahiptir. Ayrıca, keten tohumundan elde edilen alfa-linolenik asit, kan lipidleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir ve plazma total kolesterol, LDL ve VLDL kolesterolü önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Keten tohumu lignanları ise geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergiler. Bu etkiler; antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antikolesterol, antidiyabetik, antienflamatuar, östrojenik veya antiöstrojenik, antihipertansif, nöroprotektif ve antidepresan (Adolphe vd., 2010; Chhillar vd., 2021). Ayrıca, esas olarak antienflamatuar ve apoptotik aktivitelere sahip olan bağırsak mikrobiyotası kaynaklı memeli fitoöstrojenleri enterolignanların (enterodiol ve enterolakton) öncüleridir (Jarošová vd., 2024). Keten tohumu, fungistatik, antihipertansif, antioksidan ve

antienflamatuar aktiviteler gibi insan sağlığı için potansiyel olarak faydalı aktiviteler sergileyen ve nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasını önleyen proteinler ve peptitlerden oluşur. Keten tohumu ekstreleri antidiyabetik aktivite gösterirler. Ek olarak, keten tohumu, immünosupresif, antioksidan, antitrombotik ve antifungal özellikler sergileyen peptitler (siklolinopitler) içermektedirler. Ayrıca, keten tohumu, %25 çözünür lif ve %75 çözünmeyen liften oluşan zengin bir diyet lifi kaynağıdır (%40). Çözünür lif, glisemiye azaltmada ve kardiyovasküler hastalık ve diyabetin önlenmesinde rol oynar. Çözünmeyen lif ise, selüloz, hemiselüloz ve ligninden oluşur, dışkının hacmini artırır ve kabızlığı önler. Aynı zamanda, keten tohumu, özellikle güçlü antioksidan özelliklere sahip tokoferol formunda zengin bir niasin ve E vitamini kaynağıdır. Keten tohumu, biyoaktif bileşiklerine ek olarak, temel besin maddelerinin biyoyararlanımını azaltabilen veya sağlığa faydalı etkilerini sınırlayabilen siyanogenetik glikozitler, kadmiyum, tripsin inhibitörleri ve fitik asit gibi antinutrientler de içermektedirler (Nowak ve Jeziorek, 2023).

1.10.1. Antimikrobiyal Etki

L. usitatissimum'un etil asetat, n-heksan, bütanol ve distile suyla hazırlanan ekstrelerinin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Erwinia carotovora*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Salmonella typhi* bakterileri ve bir mantar patojeni olan *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Çalışmada, *Staphylococcus aureus*'un büyümesinin, disk difüzyon test yönteminde bütanol ve etil asetatlı ekstrelerce eşit olarak %56 oranında inhibe edildiğı görülmüştür. Benzer şekilde, etil asetat ve bütanollü ekstrelerin *Bacillus cereus*'un büyümesini sırasıyla %44 ve %64 oranında, *Klebsiella pneumoniae*'nin büyümesini %34 ve %45 oranında, *Pseudomonas aeruginosa*'nın büyümesini %47 ve %33 oranında, *Escherichia coli*'nin büyümesini % 37 ve %47 oranında, *Erwinia carotovora*'nın büyümesini %42 ve %65 oranında, *C. albicans*'ın büyümesini ise %37 v3 % 41 oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca etil asetatlı ekstrelerin tüm konsantrasyonlarda *S. typhi*'nin büyümesini eşit derecede engellediğı, bütanollü ekstrelerin *S. typhi* üremesini %30 oranında azalttığı ve ayrıca distile su ile ekstre edilen örneklerin üremeyi %79 oranında azalttığı tespit edilmiştir (Bakht vd., 2011). Farklı bir çalışmada ise, keten tohumunun fenolik ekstreleri, agar difüzyon yöntemi kullanılarak yedi bakteri suşu üzerinde incelenmiş ve keten tohumu fenolik ekstresinin, test edilen bakterilerin 7'sinden 4'ünün büyümesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Sonuçlar, keten tohumu ekstresinin *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus* suşları üzerinde etkili olmadığı fakat *Listeria monocytogenes*'e karşı 26 mm inhibisyon

zonu, *Salmonella typhimurium*'a karşı 25 mm inhibisyon zonu, *Escherichia coli*'ye karşı 22 mm inhibisyon zonu ve *Pseudomonasa eruginosa*'a karşı 10 mm inhibisyon zonu gösterdiği tespit edilmiştir (Akl vd., 2020).

L. usitatissimum'un bir dizi mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivitesi (farklı mikrobiyal suşlar, örn, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus porogenes*, *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*) mastitisten etkilenen dokuz inekte disk difüzyon yöntemi ve MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) tayini ile değerlendirilmiştir. Tedaviye devam edildikçe, *in vivo* çalışma, süt örneklerindeki mikrobiyal sayıma ek olarak, California mastitis test skorunun ve sütteki somatik hücre sayısının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Keten tohumu yağında bulunan linolenik asit ve linoleik asit gibi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin varlığı antimikrobiyal etkilerinin olası sebebi olarak düşünülmektedir (Kaithwas vd., 2011).

L. usitatissimum ekstrelerinin (alkollü ve sulu), agar difüzyon yöntemiyle stok kültürlerden elde edilen üç bakteri türüne (*Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium* ve *E. coli*) karşı antibakteriyel aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu ekstreler *Shigella flexneri*'ye karşı maksimum inhibisyon göstermiştir. En küçük inhibisyon zonu *E.coli*'ye karşı olmuştur. Veriler, *L. usitatissimum*'un alkollü ekstresinin sulu ekstreye kıyasla tüm bakteri türlerine karşı daha iyi inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Doğal fenolik bileşiklerin yanı sıra lignanlar ve yağ asitlerinin varlığının *Linum usitatissimum*'un antibakteriyel aktivitesinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir. *Linum usitatissimum*'da bulunan fenolik bileşiklerin rolü, bakteri DNA'sının bozulmasını ve glikrazativiteyi engellemektir. *Linum usitatissimum*'nin antibakteriyel aktivitesinin bir diğer sebebi ise, içeriğindeki lignanlar sayesinde hücre duvarına sahip bakterilerin çoğalmasını engellemesidir. Çalışmaya göre, keten tohumu ekstrelerinin güçlü bir antibakteriyel kaynağı olduğu ve antibiyotik tedavisine umut verici bir alternatif olabileceği görülmektedir (Hussien ve Aziz, 2021).

Bir çalışmada, *L. usitatissimum* etanollü ekstresinin, *Histomonas meleagridis*, *Tetratrichomonas gallinarum* ve *Blastocystis sp.*'nin klonal kültürlerine karşı antiprotozoal aktivite gösterdiği görülmüştür (Ansari vd., 2019). Farklı bir çalışmada ise, keten tohumunun hekzan ve kloroform kullanılarak hazırlanmış ekstrelerinin *Streptococcus pneumonia*

üzerinde kuvvetli antimikrobiyal etki sergilediği tespit edilmiştir (Konuklugil ve Bahadır, 2004).

Yapılan bir çalışmada, Keten tohumu ekstresinin 12,5 mg/ml konsantrasyonda vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis* (%100), *Escherichia coli* K1 (%88,88), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (%98,76), *Bacillus cereus* (%92,64), *Pseudomonas aeruginosa* (%76,83) ve *Salmonella typhi*'ye (%26,91±3,35) karşı bakterisidal aktiviteye sahip olup olmadığı araştırılmıştır. 10 mg/ml konsantrasyon *Escherichia coli* K1 hariç yukarıda bahsedilen tüm patojenlere karşı bakterisidal etki gösterirken, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella typhi* için bu konsantrasyonda bakteriyostatik etki gösterdiği görülmüştür (Palla vd., 2015). Farklı çalışmalarda da keten tohumu ekstresinin *Bacillus cereus*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* K-12, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*'e karşı antibakteriyel aktivitesi tespit edilmiştir (Bakht vd., 2011; Kaithwas vd., 2011).

Keten tohumunun, patates dekstrozu agar (PDA) vasatı kullanılarak, *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus flavus* ve *Penicillium* sp. suşları üzerindeki etkileri incelenmiş ve suşlar üzerinde önemli fungustatik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Demirezer vd., 2011, s. 353).

1.10.2. Antikarsinojen Etki

Keten tohumu kanser hastaları tarafından potansiyel bir tedavi olarak sıklıkla alınan fonksiyonel gıda grubundan biridir. Keten tohumunun antikanser etkileri çok çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir. Hayvanlarda yapılan deneysel kanıtlar, birçok kanser türünde keten tohumu veya saf lignanların antikanserojen etkilerini göstermiştir. Flavonoidler ve lignanlar gibi fitoöstrojen içeren besin takviyeleri, meme, prostat, kolon ve cilt kanserleri gibi bir dizi kanserde potansiyel faydalar göstermektedir. Keten tohumu lignanlarının, östrojenik ve/veya antiöstrojenik aktiviteleri, antioksidatif etkileri, antiaromataz aktiviteleri ve antiproliferatif aktiviteleri nedeniyle kanserin önlenmesinde kullanılabileceği görülmüştür.

Keten tohumunda bulunan lignanların, çeşitli metabolik hastalıkların ve kanserin patofizyolojisinin altında yatan vücuttaki oksidatif stresi ve reaktif oksijen türlerini azalttığı

düşünülmektedir. İkinci olarak ise, keten tohumu lignanları, kanser hücrelerinin anjiyogenezi için önemli bir faktör olan hücre dışı VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) seviyelerini azaltabildiği ve böylece özellikle meme ve prostat kanserinde antianjiyojenik ajan olarak hareket edebileceği bildirilmiştir. Üçüncü olarak, lignanların IGF-I (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1) ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün ekspresyonunu azalttığı öne sürülmüştür (Chen vd., 2002; Mukker, 2013).

Keten tohumu yağı, kanserli hücreleri yok etme ve çoğalmalarını engelleme potansiyeline sahiptir. Keten tohumu yağının antikanser etkilerini, *in vitro* kanser hücresi büyümesi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, çeşitli kanser hücre hatlarının keten tohumu yağı ile muamelesinin kanser hücrelerinin büyümelerini doza bağlı bir şekilde azaltırken, kötü huylu olmayan hücre hatlarındaki hücre büyümesinin küçük artışlar gösterdiği tespit edilmiştir. Keten tohum yağının spesifik dozunun, meme kanseri hücrelerinde (MCF-7) ve melanom hücre hatlarında (B16-BL6) apoptozu başarıyla indüklediği tespit edilmiştir. Kültürlenmiş kötü huylu hücrelere verilen bir günlük keten tohum yağı tedavisinin, DNA yıkımını gösteren sub-G1'i (hücre döngüsü durması) önemli ölçüde artırdığı görülmüştür (Buckner vd., 2019).

Keten tohumunda bol miktarda bulunan lignan yapıda sekoizolarisirezanol diglukozit (SDG), diyetle keten alındığında bağırsakta iki memelilere ait lignan türevi olan enterodiol (ED) ve enterolakton'a (EL) metabolize edilir. Bu lignanların meme, prostat, kolon ve akciğer kanserine karşı antitümör etkileri olduğu bilinmektedir. Keten tohumunda bulunan enterolaktonun, prostat kanseri hücrelerinde antiproliferatif etki göstermek için yağ asiti sentezini inhibe ettiği ve normal prostat hücrelerinde ise böyle bir etki göstermediği tespit edilmiştir. Enterolakton (EL) ve enterodiol, akut miyeloid lösemi (AML) hücrelerinin nükleer parçalanmasında rol oynayan keten lignan türevleridir. EL, hücre zarına ve ROS (Reaktif oksijen türleri) oluşumuna doğru fosfatidilserin hareketini uyardığı ve 48 saatlik tedaviden sonra AML'de intrinsik apoptozu uyardığı için ED'ye göre daha etkilidir (Tannous vd., 2020). Enterolakton, malign ve anormal hücreleri, bax ve sitokrom c'nin aşırı ekspresyonu, DNA hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanan bcl-2 (B-hücreli lenfoma) ekspresyonunun baskılanması mekanizması yoluyla seçici olarak hedefleyebilir. EL'nin benzer etkisi prostat kanseri hücre hatlarında üzerinde görülmüş ayrıca normal hücrelere ise ihmal edilebilir düzeyde zarar verdiği tespit edilmiştir. (Kauser vd., 2024).

Keten tohumu ve keten tohumu ekstresinin, prostat kanserine karşı kemopreventif aktivite gösterdiği çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir. Bir çalışmada, iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalara 300 ve 600 mg/gün SDG'ye eşdeğer dozda ~%33 SDG içeren keten tohumu lignan ekstresi uygulanmış ve sonuç olarak prostat hiperplazisi olan hastalarda sık görülen bir semptom olan alt üriner sistem rahatsızlıklarında anlamlı oranda azalma gözlemlenmiştir (Zhang vd., 2008). Farklı bir çalışmada ise, prostat kanseri hastalarında yağ kısıtlı diyetle birlikte keten tohumu (30 g/gün) uygulamasının kandaki testosteron konsantrasyonu, total serum kolesterolü, serbest androjen indeksi (total testosteron konsantrasyonu ile SHBG (Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin) konsantrasyonunun oranı) ve prostat spesifik antijen indeksi gibi prostat kanseri tümör progresyon ölçütlerinde önemli azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Demark-Wahnefried vd., 2008).

Keten tohumunda bulunan lignanların metabolitleri olan enterodiol ve enterolakton bileşiklerinin yapıları östrojen, östradiol ve diethylstilbestrol benzerliği ile zayıf östrojen/antiöstrojen etkisi ile meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifene benzetilmektedir (Konuklugil ve Bahadır, 2004). Bu konuda fareler kullanılarak yapılan bir çalışmada, tamoksifen tedavisiyle birleştirilen diyet keten tohumu lignanı veya yağının 8 haftalık kullanımı sonucunda, östrojen reseptörü ve büyüme faktörü sinyal yolları aracılığıyla MCF-7 tümör büyümesini azalttığı tespit edilmiştir (Saggar vd., 2010). Farklı bir çalışmada ise, keten tohumu ve tamoksifenin tek başına ve kombinasyon halinde farelerde ER⁺ insan meme tümörü hücrelerinin büyümesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu farelere MCF-7 tümörleri enjekte edilmiş ve farklı diyetlerle beslenmiştir. Diyetlerde 20-25 g öğütülmüş keten tohumu, bir tamoksifen preparatı (5 mg) veya her ikisi birden yer almıştır. Tümör büyümesi haftalık olarak izlenmiştir. Sonuç olarak, farelere verilen keten tohumu diyetinin, ER⁺ insan meme tümörü hücrelerinin büyümesini engellediği tespit edilmiştir. Düşük 17 beta-estradiol seviyesinde, keten tohumu tümör boyutunu yaklaşık % 74 oranında küçültürken, yüksek 17 beta-estradiol seviyesinde yaklaşık % 22 oranında küçülttüğü tespit edildi. Ayrıca, keten ve tamoksifen kombinasyonu, tek başına tamoksifenin etkisine kıyasla tümör boyutunu % 53'ten daha fazla oranda inhibe ettiği de görülmüştür (Chen vd., 2004). Deneysel çalışmalara göre keten tohumunun meme kanseri tedavilerinde kullanılan ilaçlarla herhangi bir etkileşimi olmadığı ve tedavi ile birlikte tüketildiğinde ek bir koruyucu etki sağlayabildiği belirtilmiştir. Hayvan çalışmalarında, tamoksifen ile kombine halde keten tohumu, keten yağı veya keten tohumu lignanı SDG alımının, tümörün boyutunu tek başına tamoksifen tedavisinden daha büyük ölçüde azalttığı da doğrulanmıştır (Calado vd., 2018).

Bir çalışmada, meme kanseri olan 32 menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadından oluşan bir grupta 25 g keten tohumu ile desteklenmiş keklerin 30 gün süreyle tüketilmesinden sonra tümör hücresi proliferasyon hızında (Ki-67) azalma gözlemlenmiştir (Thompson vd., 2005). Farklı bir çalışmada ise, premenopozal kadınlarda SDG uygulanmasından sonra meme kanseri için risk biyobelirteçlerinde azalma gözlenmiştir (Fabian vd., 2010). Keten tohumunun meme kanserinde kullanılma amacına ilişkin yapılan bir diğer araştırmada, MCF-7 ve BT20 meme karsinom hücreleri, *in vitro* olarak *L. usitatissimum*'un etanollü ekstresine maruz bırakılmış sonuçta ekstrenin hem MCF-7 hem de BT20 hücreleri üzerinde çeşitli düzeylerde antkanserojenik ve sitotoksik etkilere neden olduğu tespit edilmiştir (Theil vd., 2013).

Keten tohumunda bulunan omega yağ asitlerinin oranlarının (n6/n3) kanser hücreleri üzerindeki etkisini incelemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak, düşük n6/n3 yağ asidi oranlarının (1:2.5, 1:4, 1:5, 1:10), kanserli olmayan hücelere kıyasla kanserli hücrelerin canlılığını ve büyümesini önemli ölçüde azalttığı, tersine, daha yüksek n6/n3 yağ asidi oranlarının (2,5:1, 4:1, 5:1, 10:1) hem kanserli hem de kanserli olmayan hücre tiplerinin hayatta kalma oranını azalttığı görülmüştür. Keten tohumu yağında bulunan Omega-3 yağ asitinin, kanserli olmayan hücreleri etkilemeden başka bir meme kanseri hücre hattının (MDA-MB-231) ilerlemesini engelleyebildiği görülmüştür. Bu sonuçlar araştırmacılar diyetle alınan n3 yağ asitleri oranının artmasının meme kanserinin hem önlenmesinde hem de tedavisinde yardımcı olabileceğini düşündürmüştür (Mansara vd., 2015). Çalışmalar, PUFA omega-3 alımının meme kanseri riskinin azalması ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Hayvan çalışmalarında, ALA'ların kanser hücrelerinin büyümesini, boyutunu ve çoğalmasını baskılayabildiği gösterilmiştir (Calado vd., 2018).

Sıçanlara 20 hafta boyunca başlangıç aşamasında SDG (1,5 mg/gün) uygulanması, tümör taşıyan sıçan başına tümör sayısında % 37 azalmaya ve gruptaki sıçan sayısı başına tümör sayısında % 47 azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Aynı araştırma grubu, SDG'nin (1,5 mg gün) erken ilerleme aşamasında (kanseri üretiminden 13 hafta sonra) uygulandığı başka bir çalışmada ise, SDG uygulamasının, tümör hacminde %54 ve tümör insidansında %27 azalmaya neden olduğunu ve SDG'nin tümörün farklı evrelerinde inhibitör etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir (Mukker, 2013).

Fitoöstrojenler, insanlarda endojen östrojenlerle benzer etkilere sahiptir ve antikanserojen aktivitelerin atfedildiği bir nonsteroidal bitki bileşikleri grubudur. Ketenin farklı bitki organlarından elde edilen fitoöstrojen ekstralarının, *Linum usitatissimum*'un, Jeg3 hücre hattının trofoblast tümör hücrelerinde hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Keten bitkisinin yaprak, gövde ve köklerinden farklı ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak hazırlanan ekstraların hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi (MTT testi) trofoblast tümör hücreleri (Jeg3) üzerinde belirlenmiştir. Sonuç olarak, Keten bitkisinin gövde, yaprak ve köklerinden izole edilen ekstraların Trofoblast tümör Jeg3 hücrelerinin hücre proliferasyonu, önemli ölçüde etkilediği, kök ekstralarının Jeg3 hücre büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, *L. usitatissimum*'un köklerinin önemli ölçüde lignan ve izoflavon içermesinin etkiden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (Abarzua vd., 2007). Benzer bir diğer çalışmada ise, keten bitkisinin köklerinden, yapraklarından ve gövdesinden elde edilen ekstraların içeriğindeki bileşiklerin fitoöstrojen benzeri özelliklere sahip olabilecek bileşikler içermesi açısından analiz edilmiştir. Keten kökü ekstresinde, monolignan ve polifenol miktarlarının, gövde ve yaprak ekstralarından üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Tüm ekstralar, insan meme kanseri hücre hatları MCF7 (östrojen reseptörü pozitif) ve BT20 (östrojen reseptörü negatif) üzerinde spesifik testler uygulanarak incelenmiştir. Keten kökü ekstralarının, insan memeli karsinomu hücre hatları MCF7'de güçlü sitotoksikite gerçekleştirmeden hücre canlılığının ve proliferasyonunun önemli ölçüde inhibisyonunu indüklediğinden, keten kökü ekstralarındaki potansiyel fitoöstrojenlerin hormona bağımlı tümörlerde faydalı etkilere sahip olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Szewczyk vd., 2014).

Linum usitatissimum'un yumurtalık kanserine karşı etki potansiyelinin farmakolojisinin araştırıldığı bir çalışma sonucunda, keten tohumu bileşiklerinden apigenin, E vitamini, palmitik asit, riboflavin, izolarisirezanol, 5-dehidro-avenasterol, kolesterol, pantotenik asit, nikotinik asit, kampesterol, beta-sitosterol, stigmasterol, daukosterol ve vitexin'in yumurtalık kanseri için potansiyel tanısal ve prognostik biyobelirteçleri etkileyerek tümör büyümesini baskıladığını ortaya koymuştur (Islam vd., 2023).

L. usitatissimum'un antitümör özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada, hücre yoğunluğu/hücre proliferasyonu, sülförhodamin B (SRB)-kolorimetrik testi ile incelenmiştir. Keten tohumu yağından elde edilen çözeltilerin, test edilen insan tümör hücre hatlarının *in vitro* proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Pulmoner bazal hücreli alveolar adenokarsinom (A549), epidermoid karsinom (A431), meme kanseri (MCF7), T hücreli

lenfoblastoid akut lösemi, kolon adenokarsinomunda etkili olduğu tespit edilmiştir (Gebarowski vd., 2017). *L. usitatissimum*'un antitümör özellikleri ile ilgili başka bir araştırmada, *Linum usitatissimum*'un SDG'ce zengin ekstresinin, kolon kanseri riskini artıran bakteriyel beta-glukuronidaz enziminin aktivitesini inhibe ederek önemli bir kemopreventif etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ketenin SDG'ce zengin ekstresinin kanser biyobelirteç düzeylerini, serum biyobelirteçlerini, proliferatif indeksi azaltabildiği gözlenmiştir. Keten tohumu ekstresi CDK4 (Siklin Bağımlı Kinaz 4)'ün inhibisyonu yoluyla diyabetik kolon kanserini önlediği, kolon kanserinde güçlü bir kemoprotektif olduğu tespit edilmiştir (Shah ve Patel, 2016).

Sprague-Dawley cinsi sıçanlarla yapılan bir çalışmada, sıçanlar 6 gruba ayrılmış ve 100 gün süreyle; %20 yağ içeren diyet, %2,5-5 keten tohumu eklenmiş diyet ve %2,5-5 yağı alınan keten tohumu eklenmiş diyet ve keten tohumundan elde edilen SDG (1,5 mg/gün) içeren farklı diyetlerle beslenmişlerdir. Deneyden bir hafta öncesinde, sıçanlara tek doz azoksimetan (15 mg/kg) vücut ağırlığı) enjeksiyonu yapılmıştır. Deney sonuçlarında, keten tohumu ve yağı alınan keten tohumu alan gruplarda lignan üretiminin bir belirteci olarak üriner lignan atılımının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslanan diğer 5 grubun, distal kolonunda odak başına anormal kript sayısının önemli düzeyde azaldığı tespit edilmiş. Yüksek doz keten tohumu ve yağı alınan keten tohumu alan gruplarda, körbağırsakta β -glukuronidaz aktivitesinin arttığı görülmüştür. Toplam β -glukuronidaz aktivitesinin, toplam anormal kript odak sayısı ve distal kolondaki toplam anormal kript odak sayısı ile negatif olarak korelasyon verdiği, toplam üriner lignan atılımıyla ise pozitif korelasyon verdiği tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına dayanılarak, keten tohumunun kısmen SDG'ye bağlı olarak kolon kanserine karşı koruyucu etkisinin olduğu ve bu etkinin β -glukuronidaz aktivitesi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Demirezer vd., 2011, s. 356). Erkek sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, keten tohumunun azoksimetan kaynaklı kolon kanseri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Keten tohumu ve yağının kullanımının kolon kanserinin gelişiminde kanser öncülleri olan lezyonların insidansını önemli ölçüde azalttığı ve kolon kanserinde kemopreventif etki gösterdiği tespit edilmiştir (Williams vd., 2007). Başka bir araştırmada ise, keten tohumunun diyetle alımının intestinal tümör üzerindeki etkisi incelenmiş ve keten tohumunun diyetle alınmasının, kolon ve ince bağırsaktaki tümörlerin boyutunu ve sayısını istatistiksel olarak önemli düzeyde azalttığı tespit edilmiştir (Bommareddy vd., 2009).

1.10.3. Antioksidan Etki

Farklı çalışmalar, keten tohumu yağı takviyesinin oksidatif stresi azalttığını ve muhtemelen bu mekanizma yoluyla enfeksiyonu azalttığını göstermektedir (Ansari vd., 2019). Keten tohumu, lignanlar başta olmak üzere zengin bir antioksidan kaynağıdır. Lignan gibi diyet antioksidanları, çok çeşitli hastalıklar ve durumlarla ilişkili serbest radikal hasarını azaltmaya yardımcı olmaktadır (Shim vd., 2024). Keten tohumunun antioksidan aktivitelerinin özellikle SDG içeriği ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. SDG, radikal süpürücü etkisi veya lipid peroksidasyon inhibisyonu yoluyla antioksidan aktivite göstermektedir. SDG'nin antioksidan aktivitesine dayanan araştırmalar, SDG'nin hidroksil radikalini (OH) temizlediğini ve H₂O₂'nin ultraviyole ışık fotolizi kullanılarak analiz edildiğinde karaciğer homojenizatında lipid peroksidasyonunu önlediğini ortaya koymuştur (Adolphe vd., 2010; Chhillar vd., 2021). Aynı zamanda, keten tohumundaki yüksek miktardaki polifenoller, redükleyici olarak işlev görerek serbest radikalleri daha kararlı hale dönüştürüp, serbest radikallerin ilerlemesini etkili bir şekilde durduran zincir reaksiyonlarını içermektedir (Shahada vd., 2024). Keten tohum yağından izole edilen herbasetin, herbasetin-3,7-0- dimetileter ve herbasetin-3,8-0-diglukopiranozitin aglikonunun antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir (Konuklugil ve Bahadır, 2004). Ayrıca farklı bir çalışmada, keten tohumunda bulunan sistein ve metiyonin gibi temel amino asit içeriğinin de antioksidan aktiviteye katkı gösterdiği belirtilmektedir (Mishra ve Poonia, 2021).

Keten tohumunun reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi pro-enflamatuar faktörleri azaltma kapasitesi, antioksidan özelliklerinde rol oynamaktadır. Bir çalışmada, deneysel olarak yetiştirilen altı keten tohumu çeşidinin benzer kimyasal bileşimi, lignan içeriği ve antioksidan potansiyeli değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak farklı genotiplerin ve yetiştirme koşullarının keten tohumlarının tohum verimi, kimyasal bileşimi ve antioksidan potansiyeline etki ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca çalışma sonuçlarına dayanarak, yüksek lignan içeriğinin keten tohumunun antioksidan potansiyeline katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (Jarošová vd., 2024).

Keten tohumlarının *in vitro* antioksidan aktivitesinin, DPPH serbest radikal süpürücü ve toplam antioksidan potansiyel testi ile değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Keten tohumunun fenolik bileşik içeriği 0.059 mg Gallik Asit Eşdeğeri g-1 ve antioksidan potansiyeli 1.037 mg mL-1 olarak bulunmuştur. Sonuçlar, keten tohumunun oksidatif hasarı

azaltabileceğini veya kontrol edebileceğini göstermiştir (Pant vd., 2015). *L. usitatissimum* tohum flavonoit ekstresinin DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi yoluyla antioksidan aktivitesi üzerine yapılan bir başka çalışma, keten tohumunun radikal süpürme aktivitesi gösterdiğini ve $1,21 \text{ mg.ml}^{-1}$ IC_{50} (%50 inhibisyon sağlayan ekstre konsantrasyonu) ile serbest radikallere karşı etkili koruma sağladığını göstermektedir (Naimi vd., 2015).

Fenolik bileşikler, oksidasyon süreçlerinin önlenmesinde önemli bir rol oynayan fitokimyasallardır. Bir çalışmada ise, keten tohumunun fenolik ekstresinin antioksidan aktivitesi, üç yöntemle (β -karoten bağlı oksidasyon yöntemi, DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi yöntemi ve indirgeyici antioksidan gücün ölçülmesi) ölçüldüğünde oldukça yüksek bulunmuştur. Sentetik antioksidanların insan sağlığına karşı potansiyel toksik risk taşımasından dolayı son zamanlarda sentetik antioksidanlar yerine doğal antioksidanlar araştırma konusu olmuştur. Bu şekilde yapılan bir araştırmada ise, keten tohumu özü ve hidrolizati, et, mayonez ve soslar gibi çeşitli gıda ürünleri için uygun umut verici doğal antioksidanlar olabileceği belirtilmiştir. Emülsiyon sistemlerinde antioksidan faydalar sağlama yetenekleri, bu ürünlerin raf ömrünün uzamasında önemli bir rol oynamaktadır. Fenolik bileşiklerden elde edilen bu antioksidanlar, serbest radikallere etkili bir şekilde karşı koymakta ve özellikle otoksidasyonu önlemede etkili olmaktadır (Akl vd., 2020; Shahada vd., 2024).

Farklı bir çalışmada ise, keten tohumu çeşitlerinden (Sarı-85 ve McGregor keten tohumu) izole edilen n-bütanol fraksiyonlarının antioksidan etkileri indirgeme gücü, DPPH serbest radikal, hidrojen peroksiti giderme ve toplam fenolik bileşik miktarı gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillenmiş hidroksi toluen (BHT) referans antioksidan bileşikler olarak kullanılmıştır. Sonuç olarak, keten tohumu ekstrelerinin ve standart antioksidan olarak kullanılan BHT ve BHA'nın indirgeme kapasitesinin ekstre konsantrasyonunun artmasıyla doğru orantılı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Sarı-85 ve McGregor keten tohumundan elde edilen her iki ekstre de kullanılan konsantrasyonda ($30 \mu\text{g/ml}$) hidrojen peroksiti sırasıyla %24,3 ve %19,9 giderdiği tespit edilmiştir (Doğmuş ve Duracasu, 2013).

Metabolik sendrom ve ilişkili hastalıkları olan hastalarda keten tohumu yağı takviyesinin enflamasyon ve oksidatif stres biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini analiz etmek için yapılan çalışmaların sistematik bir değerlendirme çalışması sonucunda, keten tohumu

takviyesinin, interlökin 6 (IL-6), malondialdehit (MDA) ve toplam antioksidan kapasite seviyelerinde önemli bir artışa sebep olduğu tespit edilmiştir (Tamtaji vd., 2020). Keten tohumu yağının oksidatif stresin biyobelirteçlerinin serum seviyesi üzerindeki etkisini inceleyen bir başka çalışmada, ortalama yaş aralığı 25 ila 70 olan toplam 429 kişiden oluşan sekiz grup üzerinde inceleme yapılmıştır. Sonuç olarak, keten tohumu yağı takviyesinin malondialdehit (MDA) seviyelerinde önemli bir azalmaya yol açtığı gösterilmiş ve toplam antioksidan kapasite seviyelerinde artış görülmüştür. Ayrıca glutatyon üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Çalışma bulguları keten tohumu yağı takviyesinin yetişkinlerde antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesinde ve oksidatif stresin iyileştirilmesinde faydalı bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Musazadeh vd., 2021).

1.10.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki

Zengin bir diyet lifi kaynağı olan keten tohumu dışkıyı yumuşatıp dışkının ağırlığını ve hacmini artırarak daha kolay geçmesini sağlamaktadır. Sonuç olarak var olan hemoroidler üzerinde daha az baskı oluşur ayrıca kabızlık ve yeni hemoroid gelişimi azalmaktadır. Yine, çözünebilir lif kabızlık, karın ağrısı ve ishal gibi IBS semptomlarını iyileştirmektedir (Amin ve Thakur, 2014). Keten tohumunun en sık kullanıldığı hastalıklardan biri kabızlıktır. Keten tohumu musilaj içeriği sayesinde laksatif etki göstermektedir. Keten tohumu musilajı suda şişerek demulsent bir jel oluşturur. Kullanıldığında ise, feçesi yumuşatarak bağırsak içeriğinin hacmini artırır ve dışkının kolay geçmesini sağlayarak konstipasyonda oluşan rahatsızlıkları giderir. Keten tohumu sulu ekstresinin farklı dozlarda (12,5, 25, 50 mg/kg) müshil aktivitesi Wister sıçanlarında araştırılmıştır. Çalışmada keten tohumunun müshil aktivitesi ve gastrointestinal motilite, sırasıyla 8 ve 16 saatlik bir zaman aralığındaki dışkı maddesinin ağırlığına göre laksatif aktivite belirlenmiştir. Sonuç olarak, her iki çalışma da 25 mg/kg dozda müshil aktivitesinde ve gastrointestinal motilitede artış gösterdiği tespit edilmiştir (Kumar vd., 2007).

BALB-c fareleri ve tavşanlar kullanılarak keten tohumunun bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan ishalde tıbbi kullanımının farmakolojik temelini belirlemek için yapılan bir çalışmada, keten tohumu ekstresinin hint yağıyla uyarılarak bağırsak hareketleri hızlandırılan ve ishal görülen farelerde ishalleri dışkı görülme sıklığı ve şiddetinde doza bağlı bir azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu etki keten tohumu yağının fare ileumunda antikolinergik aktivite göstermesi ile yorumlanmıştır. Keten tohumu ekstresi farelerde ishal skorunu 100,

300 ve 500 mg/kg dozlarında sırasıyla %39, %63,90 ve %68,34 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bağırsak salgıları %24,12, %28,09 ve %38,80 oranında azalırken, bağırsak hareketliliğini 100, 300 ve 500 mg/kg dozlarında %31,66, %46,98 ve %56,20 oranında azalttığı tespit edilmiştir. İzole tavşan jejunum preparatları üzerinde test edildiğinde, Keten tohumu ekstresi hem spontan hem de yüksek K^+ (80 mM) ile indüklenen kasılmalarda doza bağlı bir inhibisyon oluşturmuş ve Ca^{++} konsantrasyon-yanıt eğrilerini, verapamilin neden olduğuna benzer şekilde, maksimum yanıtın bastırılmasıyla sağa kaydırmıştır. Sonuçlar, keten tohumu ekstresinin, muhtemelen Ca^{++} kanallarının inhibisyonu yoluyla aracılık edilen antimotilite ve antisekretuar etkileri sayesinde antidiyareik ve antispazmodik aktiviteler sergilediğini göstermektedir. Keten tohumu ekstresinin ishale neden olan hem enterik hem de enterik olmayan patojenlere karşı etkili olduğu kanıtlanmış, böylece hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan ishallerde tıbbi kullanımı rasyonelleştirilmiştir (Palla vd., 2015).

Bir çalışmada, olgun ve olgunlaşmamış keten tohumlarından elde edilen polisakkaritin antiülser etkileri araştırılmıştır. Albino Wistar sıçanlarda *in vivo* antiülser aktivite etanol kaynaklı ülser modeli ile değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığının 250 mg/kg dozunda uygulanan keten tohumu polisakkaritinin ülser indeksi, gastrik sekresyon (gastrik sıvı, pH, serbest asidite ve toplam asidite), tedavi edilen gastrik mukozanın makroskopik ve histopatolojik analizleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, keten tohumu polisakkariti, inhibisyon yüzdesinde önemli bir iyileşme ile iyi gastroprotektif özellikler sergilemiştir. Çalışmanın sonuçları keten tohumu polisakkaritinin mide ülserlerinin tedavisinde yardımcı bir tedavi olarak potansiyel kullanımının faydalı olabileceğini göstermiştir (Mohanta vd., 2023). Farklı bir çalışmada, keten tohumu yağının antiülser aktivitesi, sıçanlarda indometasin, aspirin, etanol, serotonin, rezerpin ve strese bağlı mide ülserine ve kobaylarda histamin kaynaklı mide ülserine karşı değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarında, *L. usitatissimum* yağının, farklı ülserojenlere karşı önemli antiülser aktivite sergilediği görülmüştür. Keten tohumu yağı pilor bağlı sıçanlarda mide sekresyonu ve aspirin kaynaklı mide ülseri üzerinde inhibitör etki göstermiştir. Keten tohumu yağı, kobay ve sıçan ileumlarında sırasıyla asetilkolin ve histamin kaynaklı kasılmayı önemli düzeyde inhibe etmiş ve bu da onun antihistaminik ve antikolinerjik aktivitesinin varlığını düşündürmüştür. Keten tohumu yağının antiülser aktivitesi, lipoksijenaz inhibitör, histamin antagonistik ve antisekretuar (antikolinerjik) etkileri ile açıklanmıştır (Kaithwas ve Majumdar, 2010). Keten tohumundan elde edilen yağ ve müsilajın ülser karşıtı aktivitesi, etanol ile indüklenen gastrik ülser sıçan modelinde değerlendirilmiştir. Sonuçlar, sıçanların keten tohumu yağı ve keten tohumu müsilajı ile tedavi edilmesinin, etanol ile indüklenen

gastrik ülserlerin sayısını ve süresini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Ülser sayısını azaltmada keten tohumu yağı keten tohumu müsilaından daha etkili olmuştur. Ülser şiddetinde (mm cinsinden kümülatif uzunluk) oral keten tohumu yağı dozuyla (5 ml/kg) sağlanan azalma, ranitidin (50 mg/kg) ile elde edilenden daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma keten tohumu yağının ve keten tohumu müsilaının sıçanlarda etanol ile indüklenen mide ülserlerine karşı sitoprotektif bir etki sağlayabileceğini göstermiştir (Dugani vd., 2008). Bir başka çalışmada ise, olgun ve olgunlaşmamış keten tohumlarından elde edilen polisakkaritin antiülser etkileri araştırılmıştır. Albino Wistar sıçanlarında keten tohumunun *in vivo* antiülser aktivitesi etanol ile indüklenen ülser modeli ile değerlendirilmiştir. Tedavi edilen mide mukozasının 250 mg/kg canlı ağırlık dozunda uygulanan keten tohumu polisakkaritinin ülser indeksi, mide sekresyonu (mide suyu, pH, serbest asitlik ve toplam asitlik), makroskopik ve histopatoloji analizleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Keten tohumu polisakkaritinin, inhibisyon yüzdesinde önemli bir iyileşme ile iyi gastroprotektif özellikler sergilediği tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları keten tohumu polisakkaritinin potansiyel kullanımının, mide ülseri tedavisinde destekleyici bir tedavi olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Mohanta vd., 2023). Bir başka çalışmada, keten tohumunda bulunan linusorb karışımının (50 ve 200 mg/kg) oral yoldan verilmesi, *in vivo* fare modellerinde enflamasyon semptomlarını hafiflettiği, gastrit ve kolitli fareleri deneylerinde doku hasarını ve lezyon boyutunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Shim vd., 2024).

Klinik bir çalışmada, basınç ve aşırı doygunluk hissiyatı, bulantı, kusma, iştah kaybı ve mide ekşimesi vb. fonksiyonel üst-karın şikayetlerinin olduğu 70 hasta, günde 8 × 25 g (az miktarda yardımcı madde dâhil) dozunda sulu keten tohumu müsilaı preparatı (1:10) ile tedavi edilmiştir. Sonuç olarak, üç hasta dışında tüm hastalarda iyileşme görülmüştür. 3 gün sonra toplam semptom skorunun önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Her bir semptom skoru ortalama olarak azalmış, en büyük azalma ise basınç hissi (%41,5) ve doygunluk hissi (%36,8) için gözlenmiştir (ESCOP-Monographs, 2003, ss. 293-294).

Linum usitatissimum yağının albino sıçanlarda deneysel özofajit üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışma sıçanların mide pH'ı, mide hacmi, toplam asitlik ve özofajit indeksi ölçülmüş ve keten tohumu yağı verilmesinin gastrik sekresyonu, toplam asitliği ve özofajit indeksini önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür. Bu çalışmayla keten tohumu yağının antisekretuar, antioksidan, lipoksijenaz inhibitörü ve histamin antagonistik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Renu vd., 2012).

Keten tohumu üzerinde yapılan araştırmalar, bağırsak sağılığını iyileştirme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Keten tohumunun Crohn Hastalığı ve diğer gasrointestinal sistem ile ilgili durumlar için yararlı olduğu görölmüştür. Çalışmalarda, düzenli keten tohumu tüketiminin kandaki enterolignanların düzeylerini artırabileceği gösterilmiştir. Ayrıca ruminokokların keten tohumunda bulunan lignanlardan Enterolignan sentezinde rol oynadığı da belirtilmiştir. Enterolignan sentezinin ve plazmadaki konsantrasyonunun, bağırsak mikrobiyomunun sağılığı ve aktivitesi ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Kauser vd., 2024).

Klinik bir çalışmada, kahverengi ve altın keten tohumlarının premenopozal aşırı kilolu kadınların bağırsak geçirgenliği ve endotoksemi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Otuz katılımcı; kontrol, kahverengi keten tohumu ve altın keten tohumu gruplarına ayrılmıştır. Katılımcılar, 12 hafta boyunca 40 gr kahverengi ve altın rengi keten tohumu almış venöz kan örnekleri başlangıçta ve sonunda toplanmıştır. Bağırsak geçirgenliği analizi, laktuloz ve mannitolün idrarla atılımı ile yapılmıştır. Sonuç olarak, keten tohumu tüketiminin, özellikle de altın keten tohumunun tüketiminin, bağırsak geçirgenliğini ve metabolik endotoksemiye önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Sant’Ana vd., 2022).

1.10.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etki

Keten tohumu, potansiyel kardiyoprotektif faydaları olan fitokimyasallara sahiptir. Diyet keten tohumu, kardiyovasküler hastalık ilerlemesi ile ilgili risk faktörlerini azaltmak için ilaçlara alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi olarak çalışılmaktadır. Keten tohumu içeriğinde antihipertansif bir ajan olarak ALA, antioksidanlar olarak SDG'den türetilen enterolignanlar, östradiol ve diyet lifi içermektedir (Kauser vd., 2024). SDG, metabolitleri ile birlikte kolesterol ve glukoz metabolizmasını kontrol ederek kardiyovasküler sistemi koruyucu etkiler göstermektedir. SDG'nin önemli miktarda alınması kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Çok düşük SDG konsantrasyonunun ise hiperkolesterolemik aterosklerozu baskıladığı, ilerlemesini geciktirdiği ve böylece koroner kalp hastalıklarını önlediği bildirilmiştir (Adolphe vd., 2010; Prasad, 2008). SDG'nin c-reaktif proteini (CRP) azalttığı ve bu nedenle kardiyoprotektif bir ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, keten tohumunda bulunan omega-3 lipidlerinin antiaritmik, antitrombotik ve antioksidatif özelliklere sahip olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (Shayan vd., 2020).

1.10.5.1. Kardiyoprotektif Etki

Keten tohumu zengin bir lignan kaynağı olduğu için kardiyovasküler hastalıkların azaltılmasında faydalı olabilir. Keten tohumu, içerdiği α -linolenik asit (ALA) ve ω -3 yağ asidi sayesinde de kalp sağlığına fayda sağladığı düşünülmektedir. Keten tohumunda bulunan omega-3 yağ asitlerinin gen transkripsiyonunu ve ekspresyonunu düzenlediği, böylece enzim sentezini değiştirip ve serum trigliseritlerini ve kan basıncını düşürmek de dâhil olmak üzere koroner kalp hastalıkları için çeşitli risk faktörlerini düzenleyebileceği tespit edilmiştir (Amin ve Thakur, 2014).

Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip 27 erkek üzerinde yapılan 42 günlük bir çalışmada, günde 60 gram keten tohumu kullanımının; sistolik kan basıncı, enflamatuvar belirteçler (CRP ve tümör nekroz faktörü- α) ve trigliserit seviyelerini azalttığı, kilo azalmasına sebep olduğu ve ayrıca total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, ürik asit ve adiponektin seviyelerini iyileştirdiğini göstermiştir. Sonuç olarak, keten tohumunun kardiyoprotektif etkili bir ajan olabileceği bildirilmiştir (Cassani vd., 2015). Farklı bir çalışmada ise, keten lignan konsantresinin kardiyoprotektif aktivitesi, erkek Wistar sıçanlarında izoprenalin ile indüklenen kardiyotoksistide değerlendirilmiştir. İzoprenalin, marker enzim seviyelerinde artış ve kalp hızında artış ile kendini gösteren kardiyotoksistide göstermiştir. Keten lignan konsantresi tedavisi bu biyokimyasal değişiklikleri önemli ölçüde tersine çevirmiştir. İzoprenalinin kardiyotoksik etkisi keten lignan konsantresi ile tedavi edilen hayvanlarda daha az görülmüş ve bu durum histopatolojik değişikliklerle de doğrulanmıştır. Hemodinamik, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar izoprenalin ile indüklenen kardiyotoksistide keten lignan konsantresinin kardiyoprotektif etkisini doğrulamıştır (Zanwar vd., 2011).

1.10.5.2. Antiaterosklerotik ve Antihiperlipidemik Etki

Omega-3 yağ asitleri, lignanlar, protein ve çözünür lifler gibi önemli içeriği nedeniyle keten tohumu, ateroskleroz veya iskemik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilmektedir. Keten tohumu takviyesinin, özellikle aşırı kilolu veya obez hastalarda dislipidemiye hafifletmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Serum kolesterol ve lipoprotein konsantrasyonları, tüketilen keten tohumu türü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Ayrıca bütün keten tohumunun keten tohumu yağına kıyasla, lipit metabolizmasını düzenlemede daha etkili olduğu görülmüştür (Nowak ve Jeziorek, 2023).

Genel olarak, lignanlar serum total kolesterolünü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolünü düşürür ve serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünü yükseltir. Sağlıklı 30 sıçanlarla yapılan bir deneyde günlük diyet %20 keten tohumu eklenmesinin 180 gün sonra HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol)'yi artırarak ve LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol), glikoz, ürik asit plazma seviyesini düşürerek kardiyovasküler hastalıkları önlemede rol oynayabileceği tespit edilmiştir (Tomaz Pacheco vd., 2011). Farklı bir çalışmada ise Tip 2 Diyabetli kabızlık rahatsızlığı olan 77 hasta rastgele üç gruba ayrılmıştır. İki müdahale grubunun kurabiyelerine önceden karıştırılmış 10 g keten tohumu veya psyllium verilirken kontrol grubuna hiçbir katkı maddesi içermeyen plasebo kurabiyeleri verilmiştir. Serum lipit ve lipoprotein düzeyleri müdahaleden önce, 4, 8 ve 12 hafta sonra ve müdahaleden 4 hafta sonra değerlendirildiğinde çalışma sonuçlarına göre 12 haftalık keten tohumu takviyesinin toplam kolesterolü ortalama 36,9 mg/dL ($p < 0,001$), LDL kolesterolü 21 mg/dL ($p < 0,001$), trigliseritleri ise 12,3 mg/dL ($p = 0,045$) ve azalttığı ve HDL kolesterolü ortalama 6,0 mg/dL ($p = 0,316$) artırdığı tespit edilmiştir. Müdahaleden dört hafta sonra ise, keten tohumu takviyeli grupta serum toplam kolesterolünde (+6,4 mg/dL; $p < 0,001$) ve LDL kolesterolünde (+10,9 mg/dL; $p = 0,049$) önemli bir artış gözlemlenmiştir (Soltanian ve Janghorbani, 2019).

Hiperkolestrolemik hastalarla yapılan bir vaka çalışmasında, SDG seviyesi %33 olan keten tohumu ile SDG düzeyi yaklaşık %0.97-3.09 olan yağı alınmış keten tohumu küspesi kullanılmıştır. Denekler üç gruba ayrılmış ve deneklere üç tür diyet takviyesi verilmiştir. İlk on yedi kişiye %0 SDG diyeti, sonraki 18 kişiye günde 300 mg SDG ve 20 kişiye günde 600 mg SDG diyeti uygulanmıştır. 18 haftalık gözlemden sonra, günde 600 mg SDG dozu verilen grupta kolesterol düzeyinde önemli bir düşüş kaydedilmiş ve günde yaklaşık 300 mg SDG dozu verilen grupta da kolesterol düzeylerinde kayda değer miktarda fark gözlemlenmiştir. Deneklerin kolesterol ve lipid profilinde gözlenen iyileşme sonucunda keten tohumunun insanlarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği yorumu yapılmıştır (Adolphe vd., 2010). Keten tohumu lignan konsantresinin antihiperlipidemik aktivitelerinin araştırılması amacıyla sıçanlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Keten lignan konsantresi tedavisinden sonra toplam kolesterol, trigliserit ve çok yüksek yoğunluklu lipoproteininde doza bağlı azalma izlenmiş ve dolayısıyla koroner arter hastalığı riskini

azalttığı tespit edilmiştir. Bu güçlü antilipidemik ve antikolesterol etkisinin, keten tohumunun antioksidan fonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Zanwar vd., 2012).

Dislipideminin azaltılmasında *L. usitatissimum*'un potansiyelini değerlendirmeyi amaçlayan bir başka araştırmada, 50 dislipidemik denek deney ve kontrol grubu şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Deney grubundaki deneklere 3 ay boyunca 30 gr kavrulmuş keten tohumu tozu verilmiştir. Antropometrik parametreler, kan basıncı ve kan lipit profili çalışmadan önce ve çalışmanın tamamlanmasından sonra ölçülmüştür. Çalışma sonuçları, keten tohumu takviyesinin, deney grubunda antropometrik ölçümlerde, kan basıncında ve lipit profilinde dikkate değer bir iyileşmeye sebep olduğunu göstermiştir. Deney grubunun vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (BMI) önemli ölçüde azalmış ($p < 0.01$), dislipidemik hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında da bir düşüş ($p < 0.05$) görülmüştür. Eş zamanlı olarak toplam kolesterol, trigliseritler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oldukça anlamlı bir düzeyde azaldığı ($p < 0.01$) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) anlamlı ölçüde yükseldiği ($p < 0.01$) görülmüştür. Lipid seviyelerindeki iyileşme aterosklerotik indekslerin azalmasıyla sonuçlanmıştır. 3 ay boyunca kavrulmuş keten tohumu tozu takviyesi kullanımı, dislipidemik deneklerin kan basıncını ve lipit profilini iyileştirmiş ve böylece kardiyoprotektif etki göstermiştir (Saxena ve Katare, 2014).

Bir çalışmada, diyetle alınan keten tohumunun farelerde güçlü antiaterojenik etkilere sahip olduğu incelenmiş ve diyet keten tohumunun, dolaşımdaki kolesterol seviyelerini azaltarak ve hücresel düzeyde antiproliferatif ve antienflamatuar etkiler göstererek farelerde ateroskleroza önleyebildiğini tespit edilmiştir (Dupasquier vd., 2007). Farklı bir çalışmada keten tohumundan elde edilen metanol ekstresinin antikolesterol ve antioksidan aktivite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. *In vitro* antikolesterol aktivitesi, pozitif kontrol olarak simvastatin kullanılarak araştırılmıştır. Keten tohumunun antikolesterol aktivite gösterdiği ve bu etkinin antihiperlipidemik bir ilaç olan simvastatin ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu görülmüştür. Çalışma sonuçları keten tohumunun kolesterol seviyelerini düşürebildiğini ve oksidatif hasarı azaltabildiğini göstermiş ve keten tohumlarının potansiyel antikolesterol ve antioksidan etkileri olan yeni formülasyonlara katılabileceği vurgulanmıştır (Pant vd., 2015).

1.10.5.3. Antihipertansif Etki

Birçok klinik çalışma, keten tohumu takviyesinin güçlü bir antihipertansif etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, keten tohumu takviyesinin kan basıncı üzerindeki etkisinin daha doğru yorumlayabilmek için bir meta-analiz yapılmıştır. Analizde 2427 katılımcıyla yapılan 33 çalışma incelenmiş ve doza bağlı bir şekilde keten tohumu takviyesinin kullanımının, hipertansiyon üzerinde iyileştirici etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Keten tohumunun rutin ilaçların yanı sıra kan basıncının kontrol altında tutulmasında iyi bir takviye olarak kullanılabileceği hipotezini doğrulanmıştır (Li vd., 2023). Bir grup Wistar sıçanı üzerinde yapılan bir başka araştırmada keten lignan konsantresinin antihipertansif ve antioksidan etkilerinin doza bağımlı olduğu ve en yüksek dozda (800 mg / kg) kaptopril (30 mg/kg) alan sıçanlara benzer şekilde antihipertansif etki görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarında keten lignan konsantresinin renal anjiyotensin-II düzeyinin düşürülmesi, plazma endotelin-1 üretiminin inhibisyonu, nitrik oksit, nitrik oksit sentaz ve *in vivo* antioksidan savunma sisteminin indüksiyonu ile kan basıncını düşürdüğü ileri sürülmektedir (Sawant ve Bodhankar, 2016).

Keten tohumunun hipotansif etkisi prediyabetik hastalarda incelenmiştir. Çalışma, üç gruba ayrılan 99 diyabet öncesi katılımcıyı içermektedir. Çalışmada birinci ve ikinci gruplara 12 hafta boyunca günde sırasıyla 40 g ve 20 g keten tohumu tozu verilmiş; üçüncü grup ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Katılımcıların kan basıncı, müdahaleden önce ve sonra 10 dakikadan fazla dinlenme sonrasında ölçülmüştür. Sonuç olarak, başlangıç değerleri ($p < 0,001$) ile karşılaştırıldığında, 40 g keten tohumu alan grubun sistolik kan basıncının ($12,24 \pm 23,08$ mmHg), 20 g grubuna ($2,56 \pm 5,99$ mmHg) veya kontrole ($-1,5 \pm 6,3$ mmHg) göre önemli ölçüde düşük olduğu gözlemlenmiştir (Javidi vd., 2016). Kahverengi ve altın keten tohumlarının aşırı kilolu ergenlerde kan basıncı, enflamatuvar durum, vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerini karşılaştırıldığı bir çalışmada, denekler 11 hafta boyunca günde 28 g kahverengi keten tohumu, altın keten tohumu veya eşdeğer miktarda buğday kepeği (kontrol grubu) almışlardır. Çalışma sonucunda kahverengi ve altın keten tohumu tüketiminin aşırı kilolu ergenlerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Machado vd., 2015).

Bir çalışmada anestezi verilen sıçanlarda değişik dozlarda (3, 5, 10, 15 ve 20 mg/kg IV) verilen SDG'nin kan basıncına etkisi incelenmiştir. SDG'nin 3, 5 ve 10 mg/kg

dozlarında verilmesiyle diastolik, sistolik ve ortalama kan basıncında doza bağımlı olarak bir azalma gösterdiği tespit edilmiştir. En yüksek etkinin ise SDG verilmesinden yaklaşık 15-20 dakika sonra görüldüğü tespit edilmiştir. 4. saatin sonunda ise, ortalama kan basıncındaki azalmanın 3, 5, 10, 15 ve 20 mg SDG verildiğinde sırasıyla %11, %21, %33, %22 ve %29 olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonuçları, SDG'nin antihipertansif olarak kullanımını doğrulamıştır (Prasad, 2004). Metabolik sendrom ve ilgili bozuklukları olan hastalarda keten tohumu yağı tüketiminin kan basıncı üzerindeki genel etkilerini aydınlatmak için randomize klinik çalışmaların değerlendirildiği bir araştırmada, beş çalışmanın meta analizi yapılmış ve çalışmalarda keten tohumu yağı tüketiminden sonra sistolik kan basıncında önemli azalmalar görüldüğü ancak keten tohumu alan grubun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında diastolik kan basıncında anlamlı bir değişiklik görülmediği tespit edilmiştir (Mahmudiono vd., 2022).

Bir yıl süren periferik arter hastalığında keten tohumu ile yapılan bir klinik çalışmada, diyetle alınan keten tohumunun periferik arter hastalığı olan bireylerde brakiyal sistolik ve diastolik kan basıncında güçlü bir düşüş sağladığı tespit edilmiştir. Başlangıçta yüksek kan basıncı olan hastalarda, keten tohumu kullanımının plaseboya kıyasla merkezi sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki ortalama düşüşün sırasıyla 10 ve 6 mm Hg olduğu görülmüştür. Ayrıca, diyetle keten tohumu kullanımının, kan basıncı üzerindeki bu etkilerini kardiyak kasılma performansını etkilemeden gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Caligiuri vd., 2016). Keten tohumu takviyesinin, hipertansiyonu olan yetişkinlerde kan basıncını önemli ölçüde azaltabildiği, yaşları 35 ila 70 arasında değişen 112 hastayı kapsayan bir çalışmada kanıtlanmıştır. Katılımcılar, 12 hafta boyunca 10 g ve 30 g keten tohumu takviyesi alan ve bir de kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Tüm katılımcılarının kan basıncı başlangıçta, 6 ve 12 hafta sonra sırtüstü pozisyonda ölçülmüştür. Sonuçlar, 30 g keten tohumu alan grubun plaseboya kıyasla sistolik kan basıncında ($-13,38$ mmHg; $p = 0,001$) ve diastolik kan basıncında ($-5,6$ mmHg; $p = 0,001$) bir azalma olduğunu göstermiştir (Toulabi vd., 2022).

1.10.6. Antidiyabetik Etki

Keten tohumunda bulunan diyet lifleri, lignanlar ve n-3 yağ asitleri diyabet riskine karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. *L. usitatissimum* lifi, özellikle çözünmeyen lif, kan şekeri seviyelerini düşürmek için kritik öneme sahiptir (Sarraz ve Ahmad, 2024). Keten tohumu glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı üzerinde önemli ölçüde faydalı etkiler göstermektedir.

Bu konuda yapılan bir çalışmada, keten tohumu lignanı sekoizolarisirezinol diglukozitin (SDG) obez farelerde glukoz hemostazı üzerindeki etkinliği ve mekanizması incelenmiştir. 15 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle (%60 kcal yağ) beslenen erkek fareler dört gruba ayrılmış ve 6 hafta boyunca suda çözünmüş 0, 10, 100 veya 1000 mg/kg/gün SDG ile oral sondayla tedavi edilmiştir. Düşük yağlı diyetle (%10 kcal yağ) beslenen aynı yaştaki fareler normal kontrol olarak kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarında SDG, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde açlık kan şekeri, insülin ve serbest yağ asidi seviyelerini düşürmüş ve oral glukoz toleransını, insülin yanıtını ve insülin direnci indeksini iyileştirdiği görülmüştür. Veriler, keten tohumu SDG'sinin, diyetle indüklenen obez farelerde insülin sinyali ve duyarlılığını artırarak, glisemik kontrolü iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, araştırmacılar keten tohumu lignanı SDG'nin insülin direnci ve tip-2 diyabet için doğal olarak oluşan umut verici bir terapötik ajan olduğunu belirlemişlerdir (Wang vd., 2015).

Bilimsel çalışmalar, keten tohumunun diyabet yönetiminde çeşitli yararlı etkilerine dair önemli kanıtlar sağlamıştır. 2018'de yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerde HbA1C seviyelerinin düşmesi, insülin ve leptin seviyelerinin azalması ve diyabet başlangıcının gecikmesinde %80'lik kayda değer bir artış dâhil olmak üzere önemli sonuçlar bildirmiştir. Ayrıca, keten tohumunda bulunan SDG, tip 2 diyabette insülin direnciyle ilişkili olan C-reaktif protein konsantrasyonunu ve glikozüri gelişimini azalttığı belirtilmiştir (Kezimana vd., 2018). Sekoizolarisirezinol diglukozit tedavisi, diyabet insidansını streptozotosin kaynaklı diyabet modelinde %75 ve Bio-Breed diyabetik sıçan diyabet modelinde %72 azalttığı bildirilmiştir. Bu etkiler, serum ve pankreatik malondialdehit (MDA) seviyelerindeki azalmayla ve oksidatif streste azalmayla ilişkilendirilmiştir. SDG'nin ayrıca Zucker yağlı sıçan tip 2 diyabet modelinde diyabet gelişimini geciktirdiği de gösterilmiştir; bu modelde ise, serum MDA ve glikozillenmiş hemoglobin (A1C) seviyelerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Prasad ve Dhar, 2016). Farklı bir çalışmada ise, diyabetik sıçanlarda, sentezlenen SDG'nin antihiperglisemik aktivitesi test edilmiştir. SDG, kan şekeri ve serum lipit seviyelerini kontrol altında tutarken, metabolik dengeyi düzenlerken ve doku fonksiyonunu korurken hiperglisemiye önemli ölçüde azalttığı ve hücrelerin insülin duyarlılığının arttığı görülmüştür (Moree vd., 2013). Bu çalışmalara dayanarak SDG'nin, tip 1 diyabet insidansını azaltabileceği ve insanlarda tip 2 diyabet gelişimini geciktirebileceği görülmüş ve antidiyabetik potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir.

Keten tohumu lignanlarının farklı mekanizmalar yoluyla antidiyabetik etkiler gösterdiği düşünülmektedir. İlk olarak, keten tohumu lignanları antioksidan olarak hareket edebilir ve diyabetik komplikasyonları önlemek için reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerini azaltabilir. İkinci olarak, lipid profilinin modülasyonu üzerindeki etkinin antidiyabetik etkiden kısmen sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üçüncü olarak, keten tohumu lignanlarının glikoneojenezin önemli bir enzimi olan fosfoenolpiruvat karboksikinaz üzerindeki inhibitör etkisinin antidiyabetik etkilerine neden olabileceği düşünülmektedir (Mukker, 2013). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif stres, diyabet gelişiminde önemli bir faktördür. Sekoizolarisirezanol diglukozit (SDG) açısından zengin olan keten tohumu, ROS sebepli oksidatif strese karşı antioksidan özelliklere sahiptir. Bu koruyucu etki sadece diyabetin ilerlemesini yavaşlatmakla kalmaz, aynı zamanda diyabete bağlı komplikasyon riskini de azaltmaktadır. Ayrıca, keten tohumundaki yüksek çözünür lif ve diğer biyoaktif bileşen içeriği, diyabetin önlenmesinde ve yönetilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu bileşenler insülin sekresyonunu etkileyerek ve insülin fonksiyonunu iyileştirerek normal kan şekeri seviyelerinin korunmasına katkıda bulunmak suretiyle diyabet riskini azalmaktadır (Shahada vd., 2024).

Bir araştırmada, 25 diyabet hastasına keten tohumu tozu ile zenginleştirilmiş ekmek verilip 90 gün sonra, kan şekeri seviyelerine bakıldığında önemli bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (Sarfraz ve Ahmad, 2024). Başka bir çalışmada, obez ve diyabetik tümöre eğilimli sıçanlara keten tohumu yağı (%0,5) vermenin glisemiye %20 oranında azalttığını bulunmuştur (Kelley vd., 2008). Diyabet yönetimi için takviye olarak hem hazırlanmış keten tohumu sütünün etkinliğini değerlendirmek için bir çalışma yürütülmüştür. Bu müdahalelerin, kilo kaybı, yüksek kan şekeri seviyeleri ve HOMA-IR indeksi dahil olmak üzere diyabetle ilgili çeşitli faktörleri iyileştirdiği ve diyabet yönetiminde potansiyel olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Shahada vd., 2024).

Olgun ve olgunlaşmamış keten tohumlarından elde edilen polisakkaritin antidiyabetik etkileri araştırılmıştır. Albino Wistar sıçanlarda *in vivo* antidiyabetik aktivite alloksan kaynaklı diyabet modeli ile değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığı baz alınarak 250 mg/kg dozda uygulanan keten tohumu polisakkaritinin açlık kan şekeri, vücut ağırlığı, lipid seviyeleri ve tedavi edilen pankreasın histopatolojisi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Keten tohumu polisakkaridi, pozitif kontrol olarak uygulanan glibenklamit ile karşılaştırıldığında önemli hipoglisemik faydalar sergilemiştir. Çalışmanın sonuçları keten tohumu polisakkaritinin diabetes mellitusta yardımcı bir tedavi olarak potansiyel kullanımını teşvik etmektedir

(Mohanta vd., 2023). Keten tohumunun antihiperglisemik özelliklerine odaklanan bir diğer çalışmada, alloksan ile indüklenen diyabetik erkek Wistar sıçanlarında pankreas antioksidan enzimleri, *L. usitatissimum* tohumlarının etanollü ekstresi uygulanan sıçanların serum glukoz düzeyi incelendiğinde önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Ghule vd., 2012). Farklı bir çalışmada ise diyabetik sıçanlarda keten tohumu ekstresinin (30 gün boyunca 400 mg/kg) oral tedavisi ile, keten tohumunun antidiyabetik etkisini gösteren ve bunu hepatik glukoneogenezisi inhibe eden lignan içeriğine bağlayan açlık kan glikoz seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (Al-Ani vd., 2017). Diyabetik sıçanlarla yapılan bir diğer çalışmada, sıçanlar keten tohumu alkollü ekstresi eklenmiş bir temel diyetle beslenmiştir. Araştırmacılar, diyabetle ilişkili biyokimyasal verilerde bir iyileşme olduğunu gözlemlemiş ve keten tohumunun diyabetik hastalar için uygun bir ek tedavi olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (Abd El-Baky vd., 2020).

Keten tohumu türevi bir lignan takviyesinin tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrol, lipid profilleri ve insülin duyarlılığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 12 hafta boyunca keten tohumu türevi lignan kapsülleri (günde 360 mg lignan) alan grup ile plasebo etki gösteren kapsülleri kullanan kişilerin HbA1c, lipid profilleri, insülin direnç indeksi ve enflamatuvar faktörler ölçülmüştür. Lignan takviyesi, plaseboya kıyasla HbA1c ile ölçülen glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirmiştir ancak açlık kan şekeri ve insülin konsantrasyonlarında, insülin direncinde ve kan lipid profillerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Pan vd., 2007). Keten tohumu sakızı, 60 adet tip 2 diyabetik hastanın incelendiği girişimsel bir çalışmada hastalara Amerikan Diyabet Derneği'nin tavsiyeleri doğrultusunda, 3 ay boyunca günlük diyetle ve keten tohumu sakızı (5 g) içeren ürün takviyesi verilmiştir. Sonuç olarak, deney grubunda açlık kan şekerinin 154 ± 8 mg/dl'den 136 ± 7 mg/dl'ye düştüğü görülmüştür (Thakur vd., 2009). Bir çalışmada, 4 hafta boyunca kahvaltıda önce 15 gr öğütülmüş keten tohumu tüketen erkek Tip-2 diyabet hastalarında tokluk kan şekerinde anlamlı azalma görülmüştür (Kauser vd., 2024).

Farklı bir çalışmada, iyonik jelleşme tekniği ile hazırlanan sürekli salımlı bir dozaj formu olan sodyum aljinat mukoadeziv mikrokürecikler yüklü metformin HCl ile *Linum usitatissimum* müsilajının (LSM) üretimi, karakterizasyonu ve optimizasyonu araştırılmıştır. Polimer oranının ilaçla değiştirilmesinin etkisi, ilaç kapsülleme etkinliği ve 12 saat boyunca *in vitro* ilaç salınımı için incelenmiştir. Bu çalışma, LSM-aljinat mukoadeziv mikrokürelerin midede kademeli olarak şiştiğini ve buna bağlı olarak mukozal mideye yapıştığını ve gastrik kalış süresini artırarak emilim süresini artırmak için difüzyon bariyerlerini azaltarak daha

fazla ilacın emilmesine izin verdiğini göstermiştir. Preparatın daha sonra üst bağırsağa doğru hareket edip burada daha fazla şişerek ve matriks periferinde oluşan polimerik jel tabakası ile ilacı serbest bıraktığı görülmüştür. Sonuçlar, optimize edilmiş formülasyonunun 12 saate kadar sürekli salım yapabildiğini ve sistemik olarak metformin emilimini kontrol ederek ve artırarak kan glukoz seviyesini koruyabildiğini göstermiştir. Bu çalışmada, Metformin HCl içeren optimize edilmiş LSM-aljinat mukoadeziv mikroküreciklerin, alloksan kaynaklı diyabetik sıçanlarda uzun süre önemli hipoglisemik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ghumman vd., 2020).

Keten tohumunun antidiyabetik etkisini inceleyen çok çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Keten tohumu alımının prediyabet ve Tip 2 Diyabet (T2DM)'de glisemik kontrol değişkenleri ve insülin direnci üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan sistematik bir derleme sonucunda mevcut bulgular, öğütülmüş keten tohumu takviyesinin, prediyabet ve T2DM'li hastalarda HbA1C'yi, açlık kan şekerini, insülin konsantrasyonlarını ve HOMA-IR'yi önemli düzeyde iyileştirdiğini gösterdiği belirtilmiştir (Villarreal-Renteria vd., 2022). Farklı bir sistematik derleme çalışmasında ise, toplam 25 randomize klinik çalışma incelenmiş ve sonuç olarak keten tohumu takviyesi ile kan şekerindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Mohammadi-Sartang vd., 2018). Keten tohumunun optimal dozlarını belirlemek, şeker veya karbonhidrat bakımından zengin gıdaları diyetle dahil etmeden keten tohumun etkisini tek başına değerlendirmek ve diyet tedavisi ile sinerjide olası etkiyi değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1.10.7. Östrojenik ve Antiöstrojenik Etki

Keten tohumu lignanları, memelilerde bulunan östrojen ile fonksiyonel benzerlik gösterir ve bu nedenle fitoöstrojenler olarak adlandırılır. Keten tohumunda bulunan lignanlardan SDG ve matairezinol bağırsak florasında enterediol ve enterolaktone dönüşür. Enterolakton ve enterodiol bileşiklerinin yapıları östradiol yapısına benzemektedir ve bu benzerlik sayesinde östrojen reseptörlerine bağlanarak zayıf östrojenik etki veya bazen antiöstrojenik etki olmak üzere 2 ayrı etki göstermektedir. Lignan'ın zayıf bir hormonal etkiye sahip olduğu göz önüne alındığında, büyük bir östrojen üretiminin olduğu yaşam evrelerinde, keten tohumunun kronik alımı, aynı reseptörler için östrojen ile rekabet ettiği için antiöstrojenik bir etki gösterebilir. Bu mekanizma sayesinde keten tohumu, tümör

gelişiminin başlangıcında yer alan hormonal sinyalizasyonu azaltarak kanser riski olan kadınları koruyabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan bir çalışmada, keten tohumunun, aşırı kilolu ve obez kadınlarda menopoza sonrası dönemde başta dolaşımdaki östrojen olmak üzere östron düzeylerini azaltabileceği görülmüştür (Sturgeon vd., 2008). Yapılan çalışmalarda, keten tohumunun östrojenik aktivitesinin veya antiöstrojenik aktivitesinin dokuya, östradiol'e maruz kalmaya ve keten tohumu kullanım süresine bağlı olduğu görülmüştür (Cardoso Carraro vd., 2012). Bir başka çalışmada, erkek ve dişi sıçanlarda keten tohumu lignan sekoizolarisirezinol diglikozitin (SDG) 1. ve 7. gün uygulamasından sonra lignanların atılımı ve doku dağılımı karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçları, dokularda lignanların birikiminin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğini, bu da bu tür bileşiklerin organizma üzerindeki etkisinde rol oynayan birçok değişken olduğunu göstermektedir (Saarinen ve Thompson, 2010).

Keten tohumu kullanımının kadın üreme sağlığını iyileştirdiği bilinmektedir. Çok sayıda çalışmada, keten tohumu kullanımının menopoza sonrası kadınlarda görülen semptomlar üzerindeki fonksiyonel etkisi incelenmiştir. Keten tohumunda bulunan bazı bileşiklerin özellikle lignanların östrojenik aktivitesinin sıcak basması, duygu durum bozuklukları ve vajinal kuruluk gibi menopoza semptomlarını hafifletmeye yardımcı olduğu bilinmektedir (Kauser vd., 2024; Shim vd., 2024). Ampirik bir araştırmada, bir üniversite hastanesinin kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerindeki 140 menopozal kadının 3 ay boyunca keten tohumu kullanması ile menopoza semptomlarının azaldığı ve yaşam kalitelerinin arttığı görülmüştür (Cetisli vd., 2015). Bir başka çalışmada ise, günde en az 100 mg sekoizolarisirezinol diglukozit (SDG) içeren 1 g *Linum usitatissimum* ekstresi ve günde en az 270 mg SDG içeren 90 g *Linum usitatissimum* küspesi kullanımının menopoza belirtileri üzerindeki olumlu etkisi görülmüştür (Colli vd., 2012). Kanada'da 99 menopoza sonrası kadın arasında randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, bir grup 7 hafta boyunca günde 2 yemek kaşığı (15 g) öğütülmüş keten tohumu tüketmiştir. Çalışma sonuçları, diyetteki keten tohumunun, özellikle dolaşımdaki 2-hidroksiöstron düzeylerini artırarak ve 2:16 α -hidroksiöstron oranını iyileştirerek menopoza sonrası kadınlarda östrojen düzeylerini ve metabolizmasını modüle edebileceğini göstermiştir. Bu bulgulara dayanarak, lignanların östrojenik özellikleri sayesinde diyet keten tohumu kullanımı, hormon replasman tedavisine alternatif olarak veya hormonları dengelemek için tamamlayıcı bir yaklaşım olarak önerilmiştir (Chang vd., 2019). Menopoza dönemindeki kadınlarda keten tohumunun vajinal atrofi, sıcak basması ve östrojene bağımlı kanserler üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesinin amaçlandığı derleme çalışmasında, keten tohumunun; sıcak basma

frekansı ve yoğunluğu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan yararlı bir etki gösterdiği, iki ayrı çalışmada östrojenik etkiler gösterdiği ve vazomotor semptomları üzerinde yararlı bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca keten tohumunun vajinal atrofiyi hafifletmedeki etkinliğine dair kanıtların da bu konudaki tutarsız bulgular nedeniyle sınırlı olduğu bildirilmiştir (Ghazanfarpour vd., 2016). Bu çalışmalardan farklı olarak bazı çalışmalarda ise, keten tohumunun menopoz ile ilişkili semptomları iyileştiremeyebileceği ve mevcut araştırmalardan elde edilen verilerin kullanımını desteklemediği bildirilmiştir (Shayan vd., 2020). Bu nedenle keten tohumunun menopoz semptomlarında kullanımı tartışmalı olup bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Polikistik over sendrom (PKOS)'lu hastalarda keten tohumu tozu takviyesinin metabolik biyobelirteçler üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 41 PKOS hastası farklı gruplara ayrılmış, bir gruba her gün 30 g keten tohum tozu verilerek yaşam tarzı değişiklikleri düzenlenmiş, diğer grupta ise sadece yaşam tarzı değişiklikleri yapılmıştır. Tüm hastalara çalışmanın başında ve sonunda antropometrik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışma sonuçlarında, PKOS'lu hastalarda keten tohumu takviyesi ile birlikte yapılan yaşam tarzı değişikliğinin, antropometrik ve biyokimyasal değişkenlerde sadece yaşam tarzı değişikliğine kıyasla daha etkili olduğu görülmüştür (Haidari vd., 2020). Keten tohumunun polikistik over sendromunun (PKOS) tedavisinde etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada ise, keten tohumlarından elde edilen dört lignan bileşiğinin (pinorezinol, larisirezinol, sekoizolarisirezinol ve matairezol) östrojen reseptörü alfa için doğal östrojen inhibitörleri olarak afinitesi incelenmiştir. Çalışma sonuçlarında, lignanların ESR'lere bağlanarak östrojen üretim seviyelerini inhibe ettiği ve antiöstrojenik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla, lignan açısından zengin olan keten tohumlarının, PKOS gelişimi için çok önemli olan östrojen üretimini engellediği gösterilmiştir. *In silico* ve *in vitro* sonuçlardan yola çıkarak, keten tohumu kullanımın, düzensiz regl dönemleri, akne ve aşırı saç dökülmesi dâhil olmak üzere PKOS semptomlarını hafifletmek için kullanılabileceği ve keten tohumlarının antienflamatuar özelliklerinin, PKOS'un bir başka yaygın semptomu olan insülin direncini azaltmaya da yardımcı olabileceği ve sonuç olarak PKOS semptomlarını yönetmek için umut verici bir doğal tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (Ahmad vd., 2024).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, farelerin yumurtalıkların ve üreme organlarının yapısı ve işlevi ile serum yağ asidi seviyeleri üzerindeki etkisini incelemek için fareler 6 hafta boyunca bazal diyet (kontrol) ve %10 keten tohumu ile güçlendirilmiş bazal diyetle

beslenmiştir. Çalışma sonuçlarında, diyet keten tohumu; serum yağ asidi konsantrasyonunu, yumurtalıkların ve birincil foliküllerin boyutlarını, endometriyum ve miyometriyum kalınlığını artırmış ve tüm uterus kompartmanlarında östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirmiştir. Diyet keten tohumunun farede yumurtalık steroidogenezini ve uterus aktivitesini teşvik edebildiği görülmüştür (Vlčková vd., 2022).

Mevcut yayınlar, keten tohumu ve bileşenlerinin kadın üreme sistemi üzerindeki birçok etkisini göstermektedir (Yumurtalık büyümesi, folikül gelişimi, ergenlik ve üreme döngüleri, yumurtalık hücresi çoğalması ve apoptoz, embriyogenez, üreme süreçlerinin hormonal düzenlenmesi ve bunların işlev bozuklukları). Bu etkiler genel olarak keten tohumunda bulunan lignanlar ve alfa-linolenik asit ile bağdaştırılmıştır. Bu etkilere genel metabolizma, metabolik ve üreme hormonları, bunların bağlayıcı proteinleri, reseptörleri ve protein kinazlar, hücre çoğalmasını düzenleyen transkripsiyon faktörleri, apoptoz, anjiyogenez ve malign transformasyon dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarındaki değişiklikler aracılık edebileceği belirtilmiştir. Ayrıca keten tohumunun çiftlik hayvanlarının üreme verimliliğini artırmada ve polikistik yumurtalık sendromu ve yumurtalık kanserinin tedavisi için potansiyel olarak yararlı olduğu da tespit edilmiştir (Sirotkin, 2023).

1.10.8. Kemik ve Eklem Metabolizması Üzerine Etki

Linum usitatissimum L., lignanlar, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), çözünür ve çözünmez lif, B vitaminleri, magnezyum (Mg) ve manganez içerir ve bu içerikleri sayesinde kemik mineral yoğunluğunu arttırmakta ve osteoporoz risk faktörlerini azaltmaktadır. ω-3 PUFA'ların, özellikle keten tohumundaki yüksek ALA içeriği, kemik yoğunluğu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi üzerindeki olumlu etkilerle ilişkilendirilmiştir. Keten tohumu, yağ, un, özü ve tozu gibi çeşitli formlarda, farklı işleme yöntemleriyle incelenmiş ve kemik koruyucu etkinliği gösterilmiştir. %53 LA, %19 oleik asit, %17 ALA, %5 palmitik asit ve %3 stearik asit içeren keten tohum yağı, osteoporozun önlenmesinde umut verici etkiler göstermektedir. Keten tohumu, kemik üretim belirteçlerinin yükselmesinde, Kemik mineral yoğunluğunun artmasında, toplam kemik yüzey alanının artmasında, osteokalsin seviyelerinin yükselmesinde ve kemik kalınlığının iyileşmesinde, belirgin olarak kemik oluşumunda ve büyümesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca İbn-i Sina da El-kanun fi't-tıb kitabında, keten tohumu yağının, eklem ağrısını dindirmek, şişliği gidermek ve

eklemleri yumuşatmak için topikal preparatlarda kullanılabileceğini bildirmiştir (Batool vd., 2024; Mosavat vd., 2018).

Kemik yoğunluğu yaşlılık döneminde gözlemlenen osteoporoziste etkilidir (Konuklugil ve Bahadır, 2004). *L. usitatissimum*'dan izole edilen sekoizolarisirezinol diglikozid'in dişi ratlarda kemik gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. SDG verilen ratların verilmeyenlere kıyasla, bebeklikten yetişkinliğe kadar geçen sürede kemik özellikleri incelenerek gençlik döneminde, SDG'nin kemik yoğunluğuna olumlu etki yaptığı tespit edilmiştir. Diyetle alınan lignanların ergenlik döneminde daha güçlü kemiklere sahip olunmasını sağladığı belirtilmiştir (Ward vd., 2001).

Keten tohumu yağının diz osteoartritinin ağrı ve klinik semptomları üzerindeki etkinliğini belirlemek için bir klinik çalışma yapılmıştır. Deney grubuna 6 hafta boyunca dizlerine sürmek için her 8 saatte bir 20 damla topikal keten tohumu yağı verilirken, plasebo kontrol grubuna da sıvı parafin verilmiştir. Keten tohumu yağının, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında diz osteoartritli hastaların ağrı ve semptomlarını azaltmada önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak bu çalışma, keten tohumu grubunda günlük yaşam, spor ve rekreasyon aktivitelerinin ve dizle ilgili yaşam kalitesinin plasebo grubuna göre önemli ölçüde iyileştiğini göstermiştir (Mosavat vd., 2018).

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin, özellikle hayvanlarda osteoklastların aktivitesini inhibe ettikleri ve osteoblastların aktivitesini arttırdıkları bildirilmektedir. Randomize, 3 periyotlu bir çalışmada 23 gönüllüye 6 hafta boyunca her gün 20 g keten tohum yağı diyetlerine eklenerek verilmiştir. Sonuçlar, keten tohum yağı düzenli kullanımının kemik erimesinde azalma sağlayarak kemik metabolizması üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (Griel vd., 2007). Farklı bir çalışmada, keten tohumunda bulunan linusorblar'ın (LO) monosit-makrofaj kök hücrelerinden farklılaşmış kemik eritici bir hücre olan osteoklast farklılaşmasında inhibitör aktivitesini bildirmiştir (Kaneda vd., 2019).

1.10.9. İmmünosupresif Etki

Keten tohumu, 8-10 amino asit kalıntısına sahip siklik peptitler olan, siklosinopeptitler/linusorblar (LO'lar) içermektedir. Siklonopeptit A, keten tohumu

yağından izole edilen, doğal olarak oluşan bir siklik nonapeptittir. İmmünesüpresif aktivitelere sahip olduğu bildirilen siklik oligopeptitler grubundan bir üyedir. Siklonopeptit A'nın, farelerde primer ve sekonder humoral yanıtları inhibe ettiği ve hücrel immün yanıtları *in vivo* olarak azalttığı bulunmuştur. LO'lar ve bunların analogları, siklosporin A'ya kıyasla güçlü bağışıklık baskılayıcı özellikler göstermiştir (Gaymes vd., 1997; Mueed vd., 2022). Farklı bir çalışmada, siklolinopeptitlerin, T hücrelerinin aracılık ettiği humoral yanıt üzerindeki etkilerini incelemiş ve immünesüpresif özelliklere sahip olduğunu bildirmiştir. Keten tohumunda bulunan siklolinopeptitler IL-2 ekspresyonunu ve T lenfositlerin kalsiyuma bağlı aktivasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (Shim vd., 2024).

Sıçanlarda keten tohumunun *n*-butanol fraksiyonunun eterde çözünmeyen fenolik bileşenlerinin immünomodülatör aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, bu fraksiyonun, 150 mg/kg oral dozda hücre aracılı bağışıklık tepkisini önemli ölçüde azaltarak bağışıklık tepkisini modüle ettiği, ancak 300 mg/kg dozda bunu etkilemediği tespit edilmiştir ve bu sonucun keten tohumunun *n*-butanol fraksiyonunun hem immün sistemi uyarıcı hem de immün baskılayıcı fenollerin bir arada bulunmasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür (Kasote vd., 2012).

Keten tohumu ile takviye edilmiş bisküvilerin incelendiği bir çalışmada, bisküviler üzerinde proksimat analizi ve hassas değerlendirme yapılmıştır. *In vivo* çalışmada, her grup için 15 erkek albino fare kullanılmıştır. Hematolojik analiz, böbrek fonksiyon testleri, oksidatif stres ve antioksidan durum değerlendirilmiştir. Keten tohumu ile tedavi, hematolojik, böbrek fonksiyonu, oksidatif ve antioksidan biyobelirteçlerdeki bozukluğu düzeltmiştir. Siklosporin-A ile indüklenen apoptotik ve otofajik böbrek hücresi ölümü baskılamıştır. Sitokinler ve proinflamatuvar belirteçler iyileşmiştir. Çalışma sonucunda, keten tohumunun diyet ürünlerinde kullanımı fonksiyonel bir gıda olarak önerilebileceği belirtilmiştir (El Seedy vd., 2021).

1.10.10. Karaciğer ve Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Keten tohumunun, wistar sıçanlarında kurşun kaynaklı hepatik ve renal toksisite üzerindeki olası koruyucu etkisini incelemek için yapılan bir çalışma sonucunda keten tohumu ile iyileştirilmiş sıçanların karaciğerinin histopatolojik incelemesinde keten tohumunun kurşun kaynaklı toksisitenin neden olduğu doku hasarının hafifletilmesine

yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Bu etki keten tohumu lignanlarının antioksidan özellikleri ile bağdaştırılmıştır (Paul vd., 2022). Farklı bir çalışmada, yetişkin Wistar sıçanlarında etanolün neden olduğu hepatotoksisite üzerinde keten tohumu ve proteininin hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır. Keten tohumu ve proteini, karaciğer hasarının plazma belirteçlerinin yükselmesini önemli ölçüde önlemiş, lipid peroksidasyonunu azaltmış, antioksidan enzimlerdeki değişiklikleri hafifletmiş ve karaciğer hasarının histopatolojik belirtilerini bastırmıştır. Keten tohumu ve proteininin hepatoprotektif etkisinin, ticari hepatoprotektif formülasyon ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, keten tohumu ve proteininin etanol kaynaklı hepatotoksisite üzerindeki iyileştirici etkisini göstermektedir (Özgöçmen ve Yeşilot, 2021).

Keten tohumu yağının fare karaciğeri ve böbreğinde kadmiyum klorür tarafından indüklenen toksisiteye karşı etkisinin değerlendirildiği klinik bir çalışmada keten tohum yağı, hepatik ve renal histolojik lezyonları önemli ölçüde iyileştirmiş ve TNF- α (Tümör nekroz faktörü alfa) ve p53 seviyelerini düşürmüştür (Diab vd., 2020). Yapılan farklı bir çalışmada ise, keten tohumu yağı diyetinin diyabetik sıçanlarda hepatik nitrik oksit konsantrasyonlarını azaltmada başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Bu diyetler ayrıca enflamatuvar biyobelirteçlerin hepatik ekspresyonunu da önemli ölçüde azaltmıştır. Omega-3 diyetlerinin diyabetik sıçanların karaciğer dokusunda hasara ve potansiyel komplikasyonlara karşı korunmada faydalı olduğu tespit edilmiştir (Jangale vd., 2013).

Alkolik olmayan 68 yağlı karaciğer hastasını içeren randomize çift kör kontrollü bir çalışma, yağlı karaciğer ve enflamasyonu (IL-6 seviyeleri) iyileştirmede keten tohumu yağının ayçiçeği yağına göre daha iyi etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Farklı bir çalışmada ise, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına sahip olan 100 hastaya, 12 hafta boyunca günlük 30 g keten tohumu ve 1 g hesperidin kombinasyonu diyetlerine eklenmiştir. 12 haftalık diyet uygulamalarının ardından, tüm gruplarda vücut kitle indeksi, glikoz hemostaz parametreleri ve hepatiksteatozda önemli azalmalar gözlenmiştir. Vücut ağırlığı, karaciğer enzimleri, insülin direnci, hepatikfibroz ve steatoz gibi alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının çeşitli parametrelerinin tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (Yari vd., 2021).

Keten tohumlarının sulu metanollü ekstresinin olgunlaşmamış dişi sıçanlar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada sıçanlar üç gruba ayrılmıştır: kontrol grubu, keten tohumu ekstresi verilen grup ve östradiol verilen grup. Keten tohumu ekstresi ve östradiol

tedavisi, farklı etkiler göstermiştir. Serum ALT ve AST aktiviteleri keten tohumu ile tedavi edilen sıçanlarda kontrol grubuna göre daha yüksekken, östradiol tedavisiyle bu durum gözlenmemiştir (Ahmad vd., 2012). 2016 yılında yapılan bir başka çalışmada, keten tohumunun tavşanların karaciğer veya böbrek fonksiyon parametrelerini etkilemediği ve histolojileri üzerinde zararlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, tavşanlarda uzun süreli keten tohumu alımının güvenli olduğu bildirilmiştir (Beroual vd., 2016). Bleomisin tarafından indüklenen pulmoner fibrozlu bir grup Wistar sıçan üzerinde yapılan bir araştırmada ise, keten tohumu yağı, çoğunlukla yüksek yağ asidi, omega 3 ve omega 6 içeriğinden kaynaklı antienflamatuar etkisi nedeniyle hasarı önemli ölçüde azaltmıştır. Bu çalışma, keten tohumu yağının akciğerin potansiyel koruyucu tedavisi için bir hedef olarak kullanılabileceğine dair veri sunmaktadır (Abidi vd., 2016).

1.10.11. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etki

Keten tohumunun, wistar sıçanlarında kurşun kaynaklı hepatik ve renal toksisite üzerindeki olası koruyucu etkisini incelemek için bir çalışma yapılmıştır. Keten tohumu ile iyileştirilmiş sıçanların böbreklerinin histopatolojik incelemesi sonucunda keten tohumu lignanlarının antioksidan özellikleri sayesinde kurşunun neden olduğu oksidatif stres kaynaklı doku hasarını azalttığı ve hücrelerin normal morfolojisini ve işlevini geri kazanmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir (Paul vd., 2022). Farklı bir çalışmada ise keten tohumu yağının kurşun kaynaklı böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi *in vivo* olarak gözlemlenmiştir (Manimurugan vd., 2023).

Farelerde alloxan kaynaklı diyabeti düzeltmek için sulu keten tohumu özütünün etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, keten tohumu özütü hiperglisemi nedeniyle diyabetle ilişkili komplikasyonlara maruz kalan karaciğer ve böbrekte lipit peroksidasyonu ve antioksidan enzimleri (glutatyonperoksidaz, süperoksitdismutaz ve katalaz) kontrol etmede etkili olduğu bulunmuştur. Böbrek fonksiyon bozukluğunun azaltılmasında faydalı olduğu tespit edilmiştir (Bouzghaya vd., 2020).

Keten tohumu, hipertansif sıçanlarda diyetle eklenmiş ve çalışma sonucunda; kan üre azotu, ürik asit, kreatinin ve renin gibi böbrek belirteçlerinin plazma seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir (Al-Bishri, 2013). Keten tohumunun etanolü ekstresinin ise, sıçanlarda gentamisin kaynaklı nefrotoksisite

üzerinde faydalı bir etki gösterdiği ve deneysel bir hayvan modelinde akut böbrek hasarını önlediği tespit edilmiştir (Manimurugan vd., 2023).

Tek kör, randomize bir klinik çalışmada, sistematik lupus eritematozus nedeniyle böbrek hasarı olan hastalarda öğütülmüş keten tohumunun böbrek koruyucu etkilerinin incelenmesi amacıyla 26 hasta, 1 yıl boyunca günde 30 g keten tohumu almış, ardından takviye olmadan bir yıla geçiş yapılmıştır. Sonuçlar, uyumlu hastalar için serum kreatinininde azalma (0.97 ± 0.31 mg/dL'den ortalama 0.94 ± 0.30 mg/dL'ye) olduğu ve böbrek fonksiyonlarında bir iyileşme olduğu görülmüştür (Clark vd., 2001). *L. usitatissimum* (400 mg/kg) tohumlarının etanollü ekstresi üzerinde yapılan bir çalışmada ise, wistar albino sıçanlara 4 haftalık keten tohumu ekstresi uygulandığında renal iskemi reperfüzyon hasarından sonra hemodinamik değişikliklerin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Etanollü ekstre, renal endojen antioksidan enzimlerin, membrana bağlı enzimlerin, kan üre nitrojen ve serum kreatinin seviyelerinin önemli ölçüde geri kazanılmasına yardımcı olmuştur. Ayrıca, tümör nekroz faktörü- α ve miyeloperoksidaz aktivitesi seviyelerinin azaltılmasında da yardımcı olmuştur. Keten tohumu ekstresi ile tedavi edilen sıçanlarda renal iskemi reperfüzyonundan sonra hücresel nekrozda önemli bir azalma ve canlılıkta artış olduğu tespit edilmiştir (Ghule vd., 2011).

1.10.12. Antienflamatuvar Etki

Son araştırmalar, özellikle omega-3 yağ asitlerinin potansiyel antienflamatuvar etkilerini kanıtlamaktadır. Önemli miktarda alfa-linolenik asit (ALA) içeren ve zengin bir omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) kaynağı olan keten tohumu yağı, bu konuda büyük ilgi görmüştür. Birçok çalışmada keten tohumu yağının antienflamatuvar özellikleri vurgulanmıştır. Sıklıkla görülen antienflamatuvar etkiler, öncelikle keten tohumundaki temel bileşenler olan lignanlar ve ALA'ya atfedilmektedir. Keten tohumunun NF- κ B, reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi proenflamatuvar faktörleri azaltma kapasitesi, antienflamatuvar ve antioksidan özelliklerinde rol oynamaktadır (Zhu vd., 2020). Ayrıca, keten tohumu etanollü ekstresinin akut deneysel enflamasyonda profilaktik ve terapötik antienflamatuvar ve antioksidan etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmada, keten tohumunun çalışma şeklinin, geleneksel antienflamatuvar ilaçlarla uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Hücresel (Nitrik Oksit, IL-6 gibi), sistemik ve moleküler (Nükleer faktör- κ B gibi) seviyeleri kapsayan çeşitli alanlarda enflamatuvar ajanların oluşumunu engellemektedir

(Chera vd., 2022). *L. usitatissimum* yağı üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, keten tohum yağı'nın kronik enflamatuvar bozuklukların tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiş ve bu antienflamatuvar işlevin, eikosapentaenoik asit (EPA) ile birlikte Alfa-linolenik asitten (ALA) kaynaklandığı düşünülmektedir (Singh vd., 2012).

Keten tohumu yağından elde edilen linusorb karışımının antienflamatuvar rolünün incelendiği bir çalışmadan elde edilen *in vitro* ve *in vivo* sonuçlar, keten tohumu yağından elde edilen linusorb karışımının, makrofajların enflamatuvar yanıtlarını inhibe ederek ve akut toksisite olmaksızın enflamatuvar hastalıkların semptomlarını iyileştirerek bir antienflamatuvar etki gösterdiğini ve enflamatuvar hastalıklar için umut verici bir antienflamatuvar ilaç olduğunu göstermektedir (Ratan vd., 2020).

Antienflamatuvar değerlendirme için 48 fare üzerinde ksilen testinin kullanıldığı bir çalışmada, fareler 8'li olarak rastgele 6 gruba ayrılmıştır: pozitif kontrol bileşeni olarak deksametazon (15 mg/kg) kullanılmıştır. Deney gruplarına sırasıyla 42, 85, 170 ve 340 mg/kg keten tohumu ekstresi uygulanmıştır. Sonuç olarak *L. usitatissimum*'un fenolik, flavonoit ve flavonol bileşiklerinin varlığından dolayı antienflamatuvar ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca 170 mg/kg doz seviyesinde alınan ekstrenin daha iyi antienflamatuvar aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Rafieian-Kopaei vd., 2017). 90 adet erkek albino farelerle yapılan farklı bir çalışmada ise, keten tohumu hidroalkollü ekstresinin antienflamatuvar etkileri incelenmiş. Sonuçlar, keten tohumu hidroalkollü ekstresinin tüm dozlarının, negatif kontrol grubuna kıyasla hem akut hem de kronik fazlarda enflamasyonu doza bağlı olarak önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Ebrahimi Vosta Kalaei vd., 2014). İlgili başka bir araştırmada, *L. usitatissimum*'un dondurularak kurutulmuş ekstresi, İrlanda yosunu ve prostaglandin E1 enjekte edilerek enflamasyon indüklendikten sonra Wistar albino sıçanlarında değerlendirilmiştir. Sonuçlar, keten tohumunun indüklenen inflamasyonun 3. ve 4. saatlerinde lökosit infiltrasyonunu baskıladığını, ancak inflamasyonu inhibe etmediğini göstermiştir (Ansari vd., 2019).

10 Kistik Fibrozis hastası ve 5 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, güvenlik ve tolere edilebilirlik değerlendirilerek kişiler 4 hafta boyunca günde 40 g keten tohumu tüketmiştir. İdrar sistemik oksidatif stres açısından, plazma ise keten tohumu metabolitleri (enterolinyanlar) ve sitokin düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, keten tohumunun kistik fibroziste görülen enflamatuvar ve oksidatif stres biyobelirteçlerini modüle

ettiği görülmüştür (Turowski vd., 2015). Farklı bir çalışmada ise, keten tohumu yağının Sjögren sendromlu hastalarda keratokonjonktivitis sikka tedavisine etkili olup olmayacağı değerlendirilmiştir. 38 kadın hasta üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre, 180 gün boyunca günde 1 veya 2 g keten tohumu yağı kapsülleri ile tedavi edilen hastaların oküler yüzey enflamasyonunun azaldığı ve keratokonjonktivitis sikka semptomlarının iyileştiği görülmüştür (Pinheiro Jr vd., 2007). Polikistik over sendromulu 18-40 yaş arası 60 kadın üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise, 12 hafta boyunca 2000 mg / gün dozunda günlük keten tohumu yağı alımının, CRP'yi önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Mirmasoumi vd., 2018). Yapılan bir başka çalışma, keten tohumunun romatoid artritli bireyler için ek bir tedavi olarak etkinliğini gösteren umut verici bulgular ortaya koymuştur. Özellikle, klinik olarak önemli bir sonuç olan ağrıdaki azalma, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlara olan ihtiyacı azaltma potansiyeline sahiptir. Bu durum, bu hastalıkla mücadele eden bireyler için değerli bir alternatif sunmaktadır (Ghaseminasab-Parizi vd., 2022).

1.10.13. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etki

Keten tohumu protein hidrolizati, kalmodulinin ikincil ve üçüncül yapılarında bir değişikliğe neden olarak potansiyel olarak nitrik oksit üretimini azaltarak nörodejeneratif hastalık riskini azaltmaktadır (Omoni ve Aluko, 2006). Ayrıca, antioksidan aktiviteye sahip E vitamini ve omega-3 yağ asitleri de nörodejeneratif bozukluk riskini azaltmaktadır (Manimurugan vd., 2023). Randomize kontrollü bir çalışmada, 4 hafta boyunca keten tohumu (20 g/gün) takviyesi alınmasının obez çocuklarda zihinsel yorgunluğun iyileşmesinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Gholami ve Akhlaghi, 2021). Ayrıca, 10 hafta boyunca günde iki kez keten yağı (1 g/gün) takviyesi alımı serum BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) seviyesini arttırmış ve depresif kadınlarda depresyon durumunu iyileştirmiştir (Poorbaferani vd., 2020). Yapılan bir başka çalışmada, 12 hafta boyunca 2,2 g α -linolenik asit içeren 3,7 g/gün keten tohumu yağı tüketiminin bilişsel anormallikleri olmayan sağlıklı bireylerde yaşa bağlı düşüşe rağmen bilişsel becerileri, özellikle de sözel akıcılığı geliştirdiği tespit edilmiştir (Ogawa vd., 2023). Bu klinik bulgular, keten tohumunun nörodejeneratif bozukluklarda faydalı olduğunu göstermektedir.

Keten tohumu tüketiminin zihinsel yorgunluk ve sinir sistemi üzerinde faydalı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, keten tohumunun aşırı vücut

ağırlığına sahip çocuk ve ergenlerde fiziksel ve zihinsel yorgunluk üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya Vücut Kitle İndeksi > 25 kg/m² olan ve iki gruba randomize edilen 72 katılımcı dâhil edilmiştir. Birinci grup 4 hafta boyunca 20 gr keten tohumu, ikinci grup ise 25 gr buğday tüketmiştir. Çalışma sonunda, yorgunluk, ruh hali duyguları (anksiyete, stres, depresyon) ve iştahın yanı sıra boy, bel çevresi ve vücut ağırlığı ölçülmüştür. Araştırmacılar, keten tohumu tüketen grupta, buğday alan gruba kıyasla zihinsel yorgunlukta önemli bir azalma tespit etmişler (Gholami ve Akhlaghi, 2021).

100 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada; *L. usitatissimum*'un Karpal tünel sendromu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bir grup hastaya tedavi olarak keten tohumu verilmiş ve geri kalanına ise topikal plasebo uygulanmıştır. Hastaların median sinirlerinin sinir iletim hızı dört haftalık tedavi sonrası incelenmiştir. Olgu grubu hastalarda median sinirin iletim hızında 2.38 m/sn değerinde belirgin bir iyileşme gözlenmiştir (p<0.05). Sonuç olarak, keten tohumu yağının hafif veya orta dereceli karpal tünel sendromunun tedavisinde, özellikle semptomların şiddetini ve fonksiyonel durumu iyileştirmede etkili olabileceği ve elektrodagnostik parametreler (özellikle sinir iletim hızı) üzerine yararlı etkileri görülmüştür (Hashempur vd., 2014).

1.10.14. Fetus ve Gelişimi Üzerine Etki

Keten tohumunun üreme üzerine etkilerinin incelemesini amaçlayan bir çalışmada, sıçanların diyetlerine gebelik ve gebelikten sonraki süreçte %20 veya %40 oranlarında keten tohumu ya da %13 veya %26 oranlarında keten tohumu küspesi eklenmiştir. Hamileliğin yirminci gününde yapılan bir sezaryende, *Linum usitatissimum*'un ve küspesinin sıçan yavrularının fetal gelişimini veya boyunu, fertilite ve kilo alımını etkilemediği görülmüştür. Ayrıca, keten tohumu küspesinin gebelik süresini kısalttığını fakat keten tohumunda böyle bir etki görülmediği bildirilmiştir. Keten tohumu alımının doğumdan sonra 21'nci günde dişi yavruların anogenital indeksini arttırdığını keten tohumu küspesinin ise değiştiremediği görülmüştür. Erkek sıçanlarda ise anogenital indekste kontrol grubuna kıyasla önemli bir farklılık görülmemiştir. Keten tohumu küspesi uygulamasının yavru erkek sıçanlarda ergenliği geciktirdiği, dişi sıçanlarda ise bir değişim görülmediği tespit edilmiştir. Ayrıca düzensiz östrus siklusuna sahip olan dişi sıçanların sayılarında, doza bağımlı olarak artış tespit edilmiştir. Doğumdan sonra 21-90 günleri süresince %20 keten tohumu ile %13 ve %26 keten tohumu küspesi alan dişi sıçanlarda kilo alımının kontrol gruplarına kıyasla daha

çok olduğu görülmüştür. Çalışma bulguları sonuç olarak, keten tohumu kullanımının fetal gelişimi etkilememesine rağmen doğumdan sonraki süreçteki gelişimi etkilediği görülmüştür (Collins vd., 2003).

Olgunlaşmamış sıçanlarda *L. usitatissimum* etanol ekstresinin östrojenik ve progestojenik aktivitesine ve yetişkin Wistar sıçanlarında gebeliğe etkisine odaklanan bir çalışma, gebeliğin 1-7. gününden itibaren hamile dişi sıçanlara 500 ve 1000 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında oral yoldan keten tohumu etanol ekstresinin uygulanmasının uterus ağırlığında anlamlı bir artışa ve kürtaja ve gebeliğin sona ermesine neden olduğunu göstermiştir. Kandaki östrojen miktarının ölçümü, keten tohumu etanol ekstresi (1000 mg/kg) uygulanan sıçanlarda östrojen seviyesinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Keten tohumunun östrojenik aktivitesinin fetosidal etkiden sorumlu olduğu düşünülmüştür (Zanwar vd., 2010).

Sıçanlar kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada, sıçanların gebe kalmaları ile birlikte yavrularını sütten kestikleri döneme kadar diyetlerine %20 veya %40 oranlarında keten tohumu ya da %13 veya %26 oranlarında keten tohumu küspesi eklenmiştir. Doğumdan sonra yavru erkek sıçanlara sütten kesildikten sonraki 70 gün aynı diyet verilmiştir. Çalışma sonuçlarında, kontrol grubu ile denekler arasında homojenizasyona dayanıklı spermatid sayısı, testis ağırlıkları, epididimal ağırlık, günlük sperm üretim oranı, seminifer tübül sıvı testesteron konsantrasyonları, seminal vezikül ağırlığı ve sperm anomalileri oranlarında önemli farklılıklar gözlemlenmemiştir. Fakat deneklerin seminifer tübüllerin hacminin anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür. Ayrıca deneklerin serum luteinleştirici hormon seviyeleri bazı hormon parametrelerinde artış, %20 oranında keten tohumu alan deneklerin prostat ağırlığında önemli düzeyde azalma tespit edilmiştir. Bunlarla birlikte, deney grupları arasında spermatogeneze histolojik etkilerin gözlenmediği ve keten tohumu kullanımının sıçanlarda spermatogenezi veya testis yapısını olumsuz şekilde etkilemediği tespit edilmiştir (Sprando vd., 2000).

1.10.15. Hemostatik Etki

Keten tohumunun kanın pıhtılaşmasını iyileştiren trombositler ürettiği bilinmektedir. Ayrıca keten tohumu yağının kan pıhtısı oluşumu riskini azalttığı bildirilmiştir (Amin ve Thakur, 2014). Sağlıklı genç erkeklerin 23 gün süresince her gün 40 g keten tohumu yağı

kullanmasının sonucunda tromboksan üretimi ve potansiyel trombosit agregasyonu için bir belirteç olduğu düşünülen trombositlerdeki EPA/araşidonik asit oranının yükseldiği ve kollajen kaynaklı agregasyon cevabına karşı koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan farklı bir çalışmada ise, 12 hafta sürecinde her gün 15-45 g keten tohumu kullanımının lupus nefritine sahip olan hastalarda trombosit agregasyonu için gerekli olan trombosit aktive edici faktör miktarını arttırdığı tespit edilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir araştırmada keten tohumu yağı kullanımının trombin ve fibrinojenin neden olduğu trombosit agregasyonunu önlediği tespit edilmiştir (Tarhan, 2012). Bu çalışmalara ek olarak farklı bir araştırmada, normal ve hiperkolesterolemili tavşanlarda oral olarak 2 ay süresince her gün 40 mg keten lignan kompleksi verilmesinin hemopoetik sistem üzerine etkilerini incelenmiştir. Bu kompleksin verilmesi kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin, granülositler, lenfositler, monositlerin miktarının, hematokrit, hemoglobin ve trombosit miktarının, ortalama korpüsküler hacim ve kırmızı hücre dağılımının genişliğinin değişmediği görülmüş ve keten tohumu lignan kompleksinin kullanımının hematopoetik sistem üzerinde herhangi bir yan etkisinin bulunmadığı görülmüştür (Prasad, 2005).

1.10.16. Bipolar Bozukluk ve Depresyon Üzerine Etkileri

Son araştırmalar, keten tohumu ve bileşenlerinin depresyon ve anksiyete semptomlarını hafifletme potansiyelini ortaya çıkarmış ve antidepresan ilaçlara benzer etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Devam eden strese maruz kalan sıçanlarla yapılan çalışmalarda hem keten tohumu unu hem de keten tohumu yağı antidepresan benzeri etkiler sergilemiştir. Keten tohumunda bulunan flavanollerin bu etkilere katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, keten tohumu tüketiminin olumsuz duyguları hafiflettiği gösterilmiştir (Akl vd., 2020).

Keten tohumu, bol miktarda ω -3 yağ asitleri, ALA, Mg ve B vitamini kompleksi içerdiğinden, stresle mücadele etmek için günlük diyetlere çok kolay bir şekilde dahil edilebilecek gıdalara en iyi örneklerinden biri olarak görülmektedir. Bu nedenle, veganlar için keten tohumu yağını balık yağının yerine eşdeğer yağ olarak kullanmanın iyi bir seçim olabileceği düşünülmektedir (Amin ve Thakur, 2014). Omega-3 yağ asidi α -linolenik asit (ALA) içeren keten tohumu yağı takviyesinin, bipolar bozukluğu olan gençlerde semptom şiddetini güvenli bir şekilde azaltıp azaltmadığının değerlendirildiği randomize bir klinik çalışmada 6-17 yaşları arasında semptomatik bipolar I veya bipolar II bozukluğu olan 51

kişiyeye, 16 hafta boyunca 1 g'ında 550 g keten tohumundan elde edilmiş ALA kapsüller günde 12 defa verilmiş ve sonuç olarak bu takviyelerin bipolar bozuklukların şiddetini azalttığı görülmüştür (Gracious vd., 2010).

Keten tohumu yağının doğum sonrası depresyon ile indüklenen dişi sıçanlarda depresyon ve anksiyete semptomlarını hafifletmedeki etkinliğini vurgulayan bir *in vivo* çalışma yürütülmüştür. Sonuç olarak, keten tohumu yağının duygu durum bozukluklarını yönetmede rolü olduğu tespit edilmiştir (El Tanbouly vd., 2017). Ayrıca, başka bir çalışma, on haftalık bir süre boyunca keten tohumu yağı tüketiminin kan dolaşımındaki Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) seviyelerinde bir artışa yol açabileceğini göstermiştir. Yüksek BDNF seviyeleri, depresyondan muzdarip kadınlarda depresif belirtilerde azalma ile ilişkilendirilmiştir, bu da duygu durum bozukluklarında keten tohumu yağının potansiyel terapötik değerini göstermektedir (Poorbaferani vd., 2020). Farklı bir çalışmada ise, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'ların) depresyonu etkilediği mekanizma, Beyin kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) aktivitesini düzenleme yetenekleriyle bağlantılı görünmektedir. BDNF üzerindeki bu etki, araştırmaya göre hayvanlarda lipopolisakkarit tarafından tetiklenen depresyon benzeri davranışların hafifletilmesine yardımcı olabilir. Dikkat çekici bir şekilde araştırma sonuçlarına göre, keten tohumu yağı keten tohumu ununa kıyasla daha fazla etkinlik göstermiştir ve hatta geleneksel antidepresan essitalopramdan daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir (Han vd., 2020).

62±8 yaşında, damar hastalığı olan 35 postmenopozal kadın ile yapılan bir araştırmada, keten tohumunun diyetle eklenmesi ile tedavi öncesi temel diyet karşılaştırıldığında, keten tohumunun, sinir bozucu bir bilişsel görevin neden olduğu zihinsel stres sırasında kan basıncını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ayrıca, keten tohumu ile tedavi edilen gruplarda plazmadaki kortizol seviyelerinin azaldığı da tespit edilmiştir (Spence vd., 2003).

1.10.17. Cilt ve Saç Sağlığı Üzerine Etki

Keten tohumu yağı; kaşıntı, egzama ve ödem gibi cilt iltihabı tepkilerini baskılayabilen terapötik bir ajan olarak kullanılmaktadır (Neukam vd., 2011). Keten tohumu müsilajının ve yağ preparatlarının da saç dökülmesini azalttığı bildirilmiştir. Özellikle, keten tohumunda bulunan zengin omega-3 yağ asitleri (ALA) ve B vitaminleri, cildin pul pul

dökülmesini ve kuruluşunu azaltmaya yardımcı olur. Keten tohumu yağı tüketimi, iltihabı baskıladığı için akne, sedef hastalığı ve atopik dermatit gibi çeşitli kuru cilt rahatsızlıklarını iyileştirmeye yardımcı olmaktadır. Keten tohumu yağındaki yüksek ALA konsantrasyonunun cildin kurummasını önlemede yararlı olduğu öne sürülmüştür. Hem günde 10 mL keten tohumu yağı tüketimi hem de losyon olarak uçucu yağ ile keten tohumu yağı karışımının uygulanması önerilmiştir (Shim vd., 2024).

Keten tohumundan elde edilen müsilaj, saç dökülmesini engellemekte ve tedavilerde önemli bir bileşen olarak yer alabilmektedir. Keten tohumu müsilajı kafa derisine yapışır ve ölü deri hücrelerini tahriş etmeden çıkarabilme özelliğine sahiptir. Ek olarak, keten tohumu, saçı pürüzsüzleştirmeye, yıpranmış saçları onarmaya ve kuru saç derisine ve saça nem sağlamaya yardımcı olabilecek protein konlinin içermektedir. Keten tohumu, saçları nemlendirmeye ve beslemeye yardımcı olan saç yağı, saç jölesi formülasyonunda kullanılmaktadır. Keten tohumu yağı yıpranmış saçları nemlendirir, hassas saç derisini yatıştırır ve gevşek, cansız saçlara hacim kazandırır. Ayrıca keten tohumu, cilt sıkılaştırıcı ve yaşlanmayla birlikte görülen sarkmaları azaltmaya yardımcı olan özelliklere sahiptir. Keten tohumu, yüzdeki kırışıklıkları ve ince çizgileri önlemeye yardımcı olan lignan ve antioksidanlar bakımından zengindir. Keten tohumu ayrıca cildi nemli ve pürüzsüz tutmaya yardımcı olan yağ asitleri içermektedir. Keten tohumu geleneksel ilaç olarak ve akne ve kırışıklıkların azaltılmasına yardımcı olan ve aynı zamanda antiaging etkisi veren ve cildi parlak ve kusursuz hale getiren cilt ürünlerinin formülasyonunda kullanılmaktadır (Fale vd., 2022).

Bir çalışmada, iki grup kadın 12 hafta boyunca keten tohumu veya hodan yağı tüketmiştir. Keten tohumu yağı grubunda ana bileşenler olarak α -linolenik asit ve linoleik asit içeren 2,2 g toplam yağ asidi her gün verilmiştir. Sonuç olarak, transepidermal su kaybı yaklaşık %10 oranında azalmış ve canlı derinin yüzey değerlendirmesinde, 0. hafta ile 12. hafta karşılaştırıldığında, keten tohumu alımı ile ciltteki pürüzlülük ve pullanmanın, cilt kızarıklığının, önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (De Spirt vd., 2008). *L. usitatissimum* bol miktarda linolenik asit içeriğinden kaynaklı olarak cilt için hazırlanan çeşitli ürünlerde, antienflamatuar, antioksidan, hücre yenileyici ajan ve Ultraviyole koruyucu içeriklerle birlikte bulunmaktadır. Japonyada bulunan Kokai firması keten tohumunu cilt bakım ürünlerinde kullanmak için paten almıştır (Konuklugil ve Bahadır, 2004).

Keten tohumu, ω -3 yağ asitlerinin varlığı nedeniyle bir antienflamatuar ajan olarak hareket ederek akne oluşumunu azaltmaya da yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Keten tohumundaki lignanlar, testosteronun dihidrotestosteron'a (daha aktif formu) dönüşümünde rol alan 5- alfa-redüktaz enzimini inhibe etmektedirler. Başka bir deyişle, fazla salındığı takdirde akneye neden olabilen androjen üretimini dengelemeye yardımcı olduğu söylenebilir. Esansiyel yağ asitleri içeriğinden kaynaklı olarak ayrıca cildin hücre zarlarını güçlendirerek cildin en iç katmanlarını nemlendirip cildi hormonal dalgalanmalara karşı daha az duyarlı ve enfeksiyona karşı daha dirençli hale getirmektedir (Amin ve Thakur, 2014).

1.10.18. Analjezik Etki

Keten tohumunun analjezik etkisinin değerlendirilmesi için 198 fare kullanılarak yapılan bir çalışmada; 200 ve 500 mg/kg keten tohum ekstresi alan fareler, morfin ve nalokson alan farelerle kıyaslanmıştır. Analjezik aktiviteler her sette sırasıyla 5, 15, 30 ve 60 dakikada değerlendirilmiştir. Keten tohumu ekstresi her iki dozda da analjezik aktivite göstermiştir; 200 mg/kg dozda daha yüksek etki görülmüştür. Sonuç olarak, *Linum usitatissimum*'un doza bağlı olarak kısmen morfine benzer analjezik aktiviteye sahip olduğu ve analjezik ve antienflamatuar ajan olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Rafieian-Kopaei vd., 2017). Bir başka çalışmada, *L. usitatissimum*'un saf metanol ekstresinin analjezik etkileri, sağlıklı fareler üzerinde kuyruk kaldırma testi ile incelenmiş ve standart ilaç (asetilsalisilik asit (300 mg/kg)) ile karşılaştırılmıştır. Farklı dozlarda keten tohumu ekstresi (300, 500 ve 1000 mg/kg) oral olarak uygulanmış ve kontrol grubuna %0.9 salin verilmiştir. Sonuçlar *L. usitatissimum*'un oldukça güçlü analjezik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Ansari vd., 2019).

1.10.19. Sitotoksik Etki

Bir çalışmada, *L. usitatissimum*'dan elde edilen SDG'nin ve türevleri olan sekoizolarisirezanol ve sekoizolarisirezanol-4',4''-diasetatın sitotoksik etkisi incelenmiştir. Sonuçlar, sekoizolarisirezanol ve sekoizolarisirezanol-4',4''-diasetatın, SDG bileşiğinden daha fazla *in vitro* sitotoksik etki sergilediğini göstermiştir. Sitotoksik türevlerin aktivitesinin, tümör hücrelerinin apoptozunun indüklenmesiyle gerçekleştiği bildirilmiştir (Stasevich vd., 2010). Farklı bir çalışmada ise keten tohumunda bulunan linosorbların tümör dışı hücreler

için toksik olmadığı fakat mide kanseri hücre hatlarında 153µM ve 171µM IC₅₀ ile sitotoksisite gösterdiği bildirilmiştir (Shim vd., 2024). Bu çalışmalardan farklı olarak, tek doz toksisite çalışmalarında, yüksek oral dozlarda keten tohum yağından elde edilen linusorb karışımı (5 g/kg) uygulanan farelerde ne mortalite ne de yaralanma gözlenmemiştir. Karaciğer ve kolonun yanı sıra timus ve dalak gibi bağışıklık sistemi organlarının ağırlığı ve histolojik durumu da uygulama sonrasında farelerde değişmemiştir. Bu bulgu, keten tohumunun oral maruziyette akut *in vivo* toksisiteye neden olmadığını göstermektedir (Ratan vd., 2020). Bir başka çalışmada ise, 32 ayrı vakada, keten tohumu toksisitesi çeşitli uygulama yolları ile araştırılmıştır. % 2'lik bir jelatin çözeltisi içinde keten tohumunun oral uygulaması, sırasıyla 4 g/kg ve 3 g/kg dozlarında fareler ve sıçanlar için toksik olmadığı tespit edilmiştir. 230 mg/kg'da keten tohumundan hazırlanan çözeltinin intravenöz enjeksiyonda sıçanlar için toksik olmadığı da gösterilmiştir (Shim vd., 2024).

1.10.20. Diğer Etkiler ve Kullanımları

Keten tohumun antobezite aktivitesini ve bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkisini tespit etmek için %10, %20 ve %30 keten tohumu gamı içeren diyetlerle obez fareler ayrı ayrı beslenmiştir. Sonuç olarak, keten tohumu diyeti, obez sıçanların midesindeki bazı spesifik bakterilerin çoğalmasını etkileyerek, iştahı bastırma yoluyla obezite karşıtı etki yaratmıştır. Böylece, uygun dozda keten tohumu tüketiminin vücut ağırlığını, vücut yağını ve toplam triaçil gliserollerini azaltabildiği tespit edilmiştir (Luo vd., 2018). Lipaz inhibitör etkinin, metabolik sendrom ve obezitenin tedavisi için önemli olduğu düşünülmektedir, bu nedenle bir çalışmada, 144 bitkinin etanol ekstresinin pankreas lipaz aktivitesi, substrat olarak metilresorufin ve triolein kullanılarak araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında, *L. usitatissimum*'un, 144 bitki arasında en güçlü lipaz inhibitör aktiviteyi gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, çalışma sonuçlarına da dayanarak, yüksek yağ içeren tohumların lipaz inhibitörü maddeler üreterek lipit bileşenlerini lipolizden koruduğunu bildirmişlerdir (Ansari vd., 2019). Farklı bir çalışmada ise, keten tohumu lifinin iştahı kontrol etmek için kullanılabileceğini, bu nedenle keten tohumu lifinin hem toz hem de tablet olarak alınmasının tokluğu artırdığını ve sonraki öğünde enerji alımını azalttığı bildirilmiştir (Ibrügger vd., 2012). Ayrıca obez Zucker sıçanlarıyla yapılan bir başka çalışma sonucunda ALA bakımından zengin keten tohumu yağının, adiposit fonksiyonunu iyileştirme kabiliyeti nedeniyle obezitede faydalı olabileceği de belirtilmiştir (Baranowski vd., 2012).

Brezilyalı bir grup araştırmacı, 72 Wistar sıçanının deri yaraları üzerinde keten tohumu yağının yarı katı bir formülasyonu (tohumların soğuk preslenmesiyle elde edilen ticari keten tohumu yağından oluşur) üzerinde çalışmıştır. Hayvanlara, metal altın dökümler ve bir cerrahi kalem kullanılarak servikal bölge boyunca manuel trikotomi ve antisepsi uygulanmıştır. Hayvanlar altı gruba ayrıldıktan sonra, 14 ardışık gün boyunca keten tohumu yağı (%1 veya %5) uygulanmıştır. Tedavi edilen hayvanların hepsinde eksizyonel yaralarda iyileşme görülmüştür. Keten tohumunun bu işlevinin yağında PUFA ve MUFA (Tekli doymamış yağ asidi) içeriğinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (Franco vd., 2012). Farklı bir çalışmada ise, keten tohumu yağının indüklenmiş insizyon yarası üzerindeki yara iyileştirici etkisini belirlemek amacıyla iki konsantrasyonda (%1,5 ve %0,75) keten tohumu yağından elde edilen merhemler yapılarak yaralara uygulanmıştır. Yeniden epitelizeasyon döneminde, tedavi edilen farelerin enflamasyonlu hücrelerinde önemli bir azalma görülmüş ve keten tohumu yağının, yaraların iyileşmesini büyük ölçüde hızlandırdığı tespit edilmiştir (Farahpour vd., 2011).

Bazı araştırmalar keten bitkisinin ağır metallerle kirlenmiş topraklarda gıda dışı amaçlarla yetiştirilmeye uygun olduğu, Cd ve H₂O₂ toksisitesine karşı *in vitro* ortamda protektif etki gösterdiği, toprak ve atık suyun fitoremediasyonu için uygun olduğu ve toprağı ağır metallerden temizlemek için potansiyel ürün olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadırlar (Guo vd., 2020; Saleem vd., 2020).

1.11. Farmakokinetik Özellikleri

Kalın bağırsakta bulunan bakteriler tarafından, bitkideki prekürsörlerinden üretilen liganlar ve izoflavonoit türevi fitoöstrojenler bazı kanser türlerine karşı koruyucu aktiviteye sahip olabileceği bilgisiyle randomize çapraz bir çalışma yapılmış ve liganlar ve izoflavonoitler açısından, toz edilmiş keten tohumunun sindiriminin etkileri, 18 premenapozal kadının üriner sistemleri üzerinde araştırılmıştır. Kadınlar, günlük olarak normal diyetlerine keten tohumu veya soya içeren yiyeceklerden kaçınıp et ağırlıklı olacak şekilde 3 siklus süresince devam etmiştir, daha sonraki 3 siklus süresince ise günde 10g keten tohumu ilave edilmiş olarak normal diyetlerine devam etmişlerdir. Foliküler ve luteal fazlarda 3 günlük idrar örnekleri alınıp bu örneklerden izoflavonoitler ve liganlar incelenmiştir. Keten tohumu ilavesiyle, iki ana ligan olan enterediol ve enterolaktonun atılımı, sırasıyla 1.09±1.08 ve 3.16±1.47'den 19.48±1.10 ve 27.79±1.50 mol/gün'e çıktığı

görülmüştür. Keten tohumuna yanıt olarak enterodiol ve enterolakton atılımı, kadınlar arasında 3-285 kat artacak şekilde önemli ölçüde değişiklik gösterdiği görülmüştür. Keten tohumuyla matairezinol isimli lignan ve izoflavonoitlerin atılımında bir değişiklik bulunmamış ve keten tohumunun tüketimi sırasında, menstrual siklusun fazlarına bağlı olarak atılımın değişmediği görülmüştür. Bu araştırmada bulunan 18 kadından 13'ünü içeren diğer araştırmada ise, her diyet döneminde son menstrual siklusun 7.-11. günleri arasında kadınların feçesleri toplanmıştır. Keten tohumu alınmasıyla, lignanların atılımının (nmol/gün), enterodiol için 80.0 ± 80.0 'dan 2560 ± 3100 'e; enterolakton için 640 ± 480 'den 10.300 ± 7580 'e; matairezinol için 7.33 ± 10.0 'dan 11.9 ± 8.06 'ya yükseldiği gözlemlenmiştir. İzoflavonoitlerin feçesle atılımında herhangi bir farklılık görülmemiştir (Demirezer vd., 2011, ss. 360-361; ESCOP Monographs, 2003, ss. 293-294).

Farklı bir randomize çapraz araştırmada, menstrual sikluslarının foliküler fazında bulunan 9 sağlıklı genç kadının diyetlerine 7 gün boyunca 5, 15 veya 25 g ham keten tohumu veya 25 g işlenmiş (çörek veya ekmek vb.) keten tohumu ilave edilmiştir. Başlangıçta ve keten tohumu ilavesinin son gününde deneklerden 24-saatlik idrar örnekleri alınmış, 25 g ham keten tohumu alan kadınlar, her ilave gün için ayrıca 25 g daha keten tohumu tüketmişlerdir. Deneklerden belirli sürelerle kan ve idrar örnekleri alınıp enterodiol ile enterolakton yönünden analiz yapılmıştır. Analizler sonucunda keten tohumuna yanıt olmak üzere üriner sistemden lignan atılımında doza bağımlı bir artış gözlemlenmiştir. Keten tohumunun işlem görmüş olmasının da üriner yolla atılan lignan miktarını etkilemediği görülmüştür. Plazma lignan konsantrasyonlarının, keten tohumunun sindiriminden 9 saat sonrasına kadar, başlangıçtan çok daha fazla olduğu görülmüştür (Sırasıyla 29.35 ve 51.75 mmol/Litre). Toplam plazma değeri ise 8.günde 1. güne göre daha yüksek bulunmuştur (Sırasıyla, 1840 ve 1027 nmol.h/litre) (Demirezer vd., 2011; ESCOP Monographs, 2003). Keten tohumundaki ham maddelerin bir kısmı dışkıyla atılmakta, diğer kısmı ise bakteriler tarafından kolonda fermente edilmektedir. Bu fermentasyon süreci gaz ve şişkinlik üretebilir. Fermentasyonun başlıca ürünleri, çoğunlukla emilen kısa zincirli yağ asitleri olmaktadır (EMA, 2016).

Hidrosiyamik asitin siyanogenetik glukozitlerden serbest bırakılmasına glukozidaz linameraz aracılık etmektedir. Bu enzim için optimum pH 5.5-6.0'dır. Serbest bırakılabilecek hidrosiyamik asit miktarı, tohumların yoğunluk derecesine bağlıdır. Optimum koşullar altında, bu, sırasıyla 100 g bütün, ezilmiş ve öğütülmüş tohum başına 2, 7 veya 50 mg'dır. Reaksiyon ancak 8 saat sonra tamamlanmaktadır. 50 mg hidrosiyamik asit zehirlenmeye

neden olmak için yeterli olmasına rağmen, linameraz enzimi asit mide suyunda hızla deaktive olmakta ve teorik olarak mevcut hidrosiyanik asit miktarının % 1'inden daha azının serbest kalmasına neden olmaktadır. Midedeki hipoasidik koşullar altında bile, sadece % 8'i serbest bırakılır. Oluşan hidrosiyanik asit kalıntıları, karaciğerde rodanaz enzimi tarafından hızla detoksifiye edilir ve çok daha az toksik tiyosiyanat oluşmaktadır. Sağlıklı gönüllülere ve obstipasyonlu hastalara verilen 150-300 g keten tohumu tekrarlanan dozlarda herhangi bir toksik etki göstermemiştir. Uzun süreli keten tohumu kullanımından sonra, bu çalışmada kan ve idrar tiyosiyanat seviyelerinde hafif bir artış bulunmuştur. Bu çalışmada uzun süreli keten tohumu kullanımından sonra kan ve idrar tiyosiyanat seviyelerinde hafif bir artış tespit edilmiştir. Bu seviyeler ağır sigara içicilerindeki seviyelerle kıyaslanabilir ve toksik olmadığı düşünülmüştür (Woerdenbag vd., 1997).

Başka bir çalışmada, keten tohumu alımından sonra hidrosiyanik asit emilimi 20 sağlıklı gönüllüde ve 5 hastada araştırılmıştır. İncelenen kişiler tek bir doz 30 g veya 100 g keten tohumu almışlardır. Bir gönüllü, karşılaştırma için acı badem veya potasyum siyanür almış ve yutulmadan önce, sırasında ve sonrasında, hidrosiyanik asit ve tiyosiyanatın plazma seviyelerinin normal olduğu gözlenmiştir. Uzun süreli denemeler sırasında, tiyosiyanatın idrarla atılımı düzenli olarak izlenmiştir. Keten tohumunun aşırı yüksek dozlarda bile alınmasının, plazma tiyosiyanat seviyelerinde önemli artışlara neden olmadığı görülmüştür. Çalışmada, keten tohumunun hidrosiyanik asit zehirlenmesine neden olamayacağı ve bununla birlikte, uzun süreli keten tohumu alımının, tiyosiyanatın plazma seviyesini önemli ölçüde artırdığı ve tiyosiyanatın idrarla atılımını arttırdığı sonucuna varılmıştır (Woerdenbag vd., 1997).

Günlük 60 g öğütülmüş keten tohumu kullanımı sonucunda hidrosiyanik asit alımının incelendiği bir çalışmada, iki erkek yetişkinde keten tohumu alınmasından önceki 3 günde ve keten tohumu kullanımının 8-10. günlerinde 24 saatlik idrarla tiyosiyanat atılımı ölçülmüştür. Ortalama sonuç, normal 32 umol'den 247 umol'e yedi kat arttığı görülmüş, bunun da günlük 0,25 mmol'den fazla siyanür maruziyetine karşılık geldiği bildirilmiştir (Woerdenbag vd., 1997).

1.12. Farmakodinamik Özellikleri

EMA (Avrupa İlaç Ajansı)'nın Avrupa Birliği bitkisel monografinin *Linum usitatissimum* monografına göre, *Linum usitatissimum*'un farmakoterapötik grubu, BulkProducers olarak ve ATC kodu; A 06 AC şeklinde belirtilmiştir. *Linum usitatissimum*'nin aktif bileşenleri, kurutulmuş ve olgun tohumlarında bulunmaktadır. Tohumlar yaklaşık %25 oranında hacimli hammadde içermektedir (% 3- 6 oranında müsilaj, % 4- 7 oranında besleyici lifler). Keten tohumunun müshil etkileri uzun zamandır deneysel olarak kabul edilmekte ve hayvan ve klinik araştırmalarda gösterilmektedir. Bu etkiler kitle oluşturucu maddelerine ve özellikle su ile bağlanan ve bağırsakta demülsan bir jel oluşturmak üzere şişen müsilaja bağlanmaktadır. Müsilajın şişmesi nedeniyle su bağırsakta geri tutulur. Dışkı daha yumuşak hale gelir. Bağırsak içeriğinin hacmi artar ve bir gerilme uyarısına neden olur, bu da geçiş süresinde bir azalma ile sonuçlanır. Şişmiş müsilaj kütlesi bağırsak içeriğinin geçişini kolaylaştıran bir kayganlaştırıcı tabaka oluşturur. Etki süresine bakıldığında ise, keten tohumu genellikle 12-24 saatler içerisinde etki göstermektedir. Bazı durumlarda ise maksimum etki 2-3 gün öncesinde görülmez. Kırık tohumlar her zaman gerilmeye neden olmaz çünkü hacimdeki artış zaten midede başlar. Bütün, ezilmiş veya berelenmiş tohumlar gecikmiş bir hacim artışına neden olmaktadır. Keten tohumu müsilajının sindirim sisteminin iç yüzeyini kaplayarak tahrişten koruması muhtemeldir. Bu etki gastrointestinal rahatsızlıkları azaltabilir. Yumuşak dışkı ile kolay dışkılamanın arzu edildiği koşullarda kullanım, müshil etkileri temelinde bilimsel olarak kanıtlanmıştır, ancak özel bir veri mevcut değildir (EMA, 2016).

Farklı bir farmakodinamik çalışmada, enterolaktonun, prostat kanseri hücrelerinde antiproliferatif etki göstermek için yağ asidi sentezini inhibe ettiği ve normal prostat hücrelerinde ise böyle bir etki göstermediği tespit edilmiştir (Mukker, 2013).

Keten tohumu lignanlarının farmakolojik aktivitesi için çeşitli mekanizmalar bildirilmiştir. Keten tohumunda bulunan lignanların, çeşitli metabolik hastalıkların ve kanserin patofizyolojisinin altında yatan vücuttaki oksidatif stresi ve reaktif oksijen türlerini azalttığı düşünülmektedir. İkinci olarak ise, keten tohumu lignanları, kanser hücrelerinin anjiyogenezi için önemli bir faktör olan hücre dışı VEGF seviyelerini azaltabildiği ve böylece özellikle meme ve prostat kanserinde antianjiyojenik ajan olarak hareket edebileceği bildirilmiştir. Üçüncü olarak, lignanların IGF-I ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün

ekspresyonunu azalttığı öne sürülmüştür. Bu faktörlerin serum seviyeleri meme kanseri riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Dördüncü olarak, lignanların özellikle meme dokusunda östrojenik ve/veya antiöstrojenik potansiyele sahip olduğu ve kesin mekanizma bu lignanların konsantrasyonuna göre değiştiği öne sürülmektedir. Son olarak ise, lignanların, sentezin temel enzimi olan aromatazı inhibe ederek östrojen biyosentezini inhibe ettiği ve böylece meme kanseri büyümesini inhibe ettiği öne sürülmektedir. Daha yüksek östrojen seviyelerinin, meme kanseri büyümesi ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmektedir (Chen vd., 2002; Mukker, 2013).

1.13. Dozaj ve Kullanım

Dâhilen: Huzursuz bağırsak sendromunda, divertiküler hastalıkta, gastrit ve enteritin kısa süreli semptomatik tedavilerinde bütün tohum şeklinde kullanılmaktadır. Mesane iltihabında ve enflamasyon tedavilerinde dekoksasyon şeklinde kullanılmaktadır (Demirezer vd., 2011, s. 353). Mukoza tahrişlerinde mekanik müshil olarak kullanılır. Kronik öksürük ve bronşit tedavisinde kullanılır (ESCOP-Monographs, 2003, s. 291; Gürkan vd., 2003, s. 83).

Keten tohumu enflamatuvar bağırsak sendromunda kullanılacak ise, kullanım öncesinde kendi ağırlığından 10 kat daha fazla miktarda sıvı ile şişirilmelidir. Aksi halde, benzoar formasyonu ve bağırsak tıkanması oluşabilmektedir (Demirezer vd., 2011, s. 353).

Gastrit ve enteritte demulsan olarak: Müsilajlı içeren bir preparat için 5-10 g tüm veya 2-4 çorba kaşığı öğütülen keten tohumu 150 ml suda 20-30 dakika bekletildikten sonra süzülerek içilir. Günde 3 kez yemeklerden 30 dakika önce kullanılır (ESCOP Monographs, 2003, s. 291; Gürkan vd., 2003, s. 98).

Laksatif olarak kabızlık tedavisinde: 5 g (1-2 çay kaşığı veya 1 tatlı kaşığı) tüm halde, ince şekilde ezilen veya taze olarak öğütülen tohumlar, suda bekletilip en az 1 bardak (150 ml) sıvıyla (süt veya su) günlük 3 defa alınır. Etki 18-24 saat sonrasında görülmeye başlamaktadır. Kitle oluşturuca laksatiflerin kademeli şekilde etki göstermesi nedeniyle gerekli faydayı görmek için tedaviye en az 2-3 gün boyunca devam edilmesi gerekmektedir (ESCOP Monographs, 2003; Gürkan vd., 2003; PDR, 2004, s. 290; Yusuf ve Keskin, 2019).

Sağlıklı kilo verme: Tokluk hissi oluşturmak amacıyla silme bir çorba kaşığı keten tohumu 1-1,5 su bardağı su ile birlikte yemeklerden 30 dakika öncesinde alınabilir.

Kolesterol düşürücü olarak: Keten tohumu ezilmiş halde günde 35-50 g olarak ekmek veya keklere eklenerek kullanılabilir.

Platelet agregasyonu azaltmada: Günde 1-2 çorba kaşığı keten tohumunun yağı kullanılabilir (PDR, 2004, s. 331; Yusuf ve Keskin, 2019).

Keten tohumu (ince ezilen, taze öğütülen veya bütün halde) su ile ıslatılıp ve en az 10 katı kadar sıvı ile alınmalıdır. Aksi halde bağırsak tıkanmalarına sebebiyet verebilir. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılacaksa, kullanım öncesinde öğütülmesi gerekmektedir (ESCOP Monographs, 2003, s. 291; Yusuf ve Keskin, 2019).

ESCOP monograflarına göre keten tohumu yatmadan hemen önce alınmamalıdır. Komisyon E monografi'na göre ise dahilen kullanımda yaklaşık 1 tatlı kaşığı keten tohumu 150 ml sıvı ile günde 2-3 defa alınmalıdır (Konuklugil ve Bahadır, 2004) tohumun kullanımında bir abdominal ağrı başlarsa veya 48 saat sonunda herhangi bir etki gözlenmezse keten tohumu kullanımı kesilmeli ve hekime başvurulmalıdır (Demirezer vd., 2011, s. 353; ESCOP Monographs, 2003, s. 291).

Haricen:

Ağrılı deri enflamasyonlarında topikal olarak kullanılır (Demirezer vd., 2011, s. 353). Akıntısız olan cilt hastalıklarında 30-50 mg parçalanmış veya sıcak su kullanılarak öğütülmüş keten tohumunun unu lapa haline getirilip tülbentin arasına konularak sorunlu bölgeye ılık olarak kompres şeklinde uygulanır. Öksürük kesici olarak göğüs üzerine konularak uygulanabilir (PDR, 2004, s. 331; Yusuf ve Keskin, 2019).

Bu dozlar 12 yaş üstü çocuklar ve yetişkinler içindir. 6-12 yaş aralığındaki çocukların erişkin dozunun yarısında, 6 yaşın altındaki çocukların ise yalnızca doktor kontrolünde kullanılması gerekmektedir (Demirezer vd., 2011, s. 353; ESCOP Monographs, 2003, s. 291). Yaşlı ve zayıf hastalarda ise tedavi doktor tarafından takip edilmelidir (TİTCK, 2019).

Keten tohumu şüphesiz insan vücudu için sağlıklıdır. Ancak vücuda zarar vermeyecek veya vücudu olumsuz etkilemeyecek şekilde dikkatli ve doğru miktarda alınmalıdır. Bu nedenle, bazı çalışmalar ve deneylerden sonra, beslenme uzmanları gıdalarda günlük keten tohumu alımını, kişinin sağlık durumuna, yaşına ve cinsiyetine göre farklı şekillerde önermişlerdir. Yeni yürümeye başlayan çocuklar için bir çay kaşığı, ergenler için bir çorba kaşığı toz keten tohumu önerilir. Yetişkinler için 1-2 yemek kaşığı keten tohumu sağlıklı bir yaklaşım olarak yeterli olduğu belirtilmiştir (Kausar vd., 2024).

EMA (Avrupa İlaç Ajansı)'ya göre, keten tohumu sadece 12 yaşından büyük yetişkinlerde ve ergenlerde kullanılabilir. Keten tohumu kullandıktan 3 gün sonra kabızlık devam ediyorsa veya keten tohumu kullandıktan 7 gün sonra gastrointestinal rahatsızlıklar devam ediyorsa, bir doktordan veya bir sağlık uzmanına danışılmalıdır (EMA, 2016).

1.14. Yan Etkileri

Escop monograflarına göre, keten tohumunun terapötik dozlarda kullanımının bir yan etki gösterdiği bildirilmemiştir. Fakat laksatif amaçlı kullanımda droğun az miktarlarda sıvı ile birlikte kullanılması, ileusa (bağırsak tıkanması) sebep olabilir. Bağırsak tıkanmasına neden olmaması için tohumlar en az 10 misli sıvı ile birlikte alınmalıdır. Büyük miktarlarda hacimli gıda tüketimi nedeniyle, bağırsakta önemli miktarda gaz oluşabilir ve bu da ağır şişkinlikle sonuçlanabilir (ESCOP Monographs, 2003, s. 291; Woerdenbag vd., 1997).

Olgunlaşmamış tohumların kullanılması toksik etkilere sebep olabileceğinden kullanılmamalıdır. Doz aşımı akut abdominal ağrı yapabilir, şişkinlik ve ileusa neden olabilir. Keten tohumunun 100 gramının 470 kcal (1960 kJ) enerji vermesi nedeniyle kilo problemi olan kişilerde tohumların parçalanmamış olarak alınması gerekir (Demirezer vd., 2011, s. 353; ESCOP Monographs, 2003, s. 291; Gürkan vd., 2003, s. 98).

Keten tohumu kullanımında meteorizm (bağırsaklarda aşırı gaz birikmesi) sık görülmektedir. Anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ise nadir görülmektedir. Yan etki şüphesinde halinde hemen doktora başvurulmalıdır (Evans, 2009; Yusuf ve Keskin, 2019).

Keten bitkisinin mesleki tehlikeleri ve solunum tepkileri hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kuzey İrlanda'daki eski keten işçileri üzerinde yapılan geniş bir retrospektif

çalışmada işçilerin kontrol deneklerine kıyasla solunum semptomları bulunmuştur (Woerdenbag vd., 1997).

Keten tohumunun diğer müsilaç içeren droglarla birlikte kullanımının absorpsiyonu olumsuz şekilde etkileyebileceği belirtilmiştir (Konuklugil, B. ve ark., 2004).

Keten tohumunda bulunan piridoksin antagonisti linatin konsantrasyonu, normalde kullanıldığında insanlarda B6 vitamini eksikliğine neden olamayacak kadar düşüktür ancak keten tohumunun uzun süreli kullanımının B6 vitamin eksikliğine ve böbrek yetmezliği artışına neden olabileceği bildirilmiştir (Klosterman vd., 1967; Woerdenbag vd., 1997).

İki haftayı geçen kullanımında karında ağrıya, teşhis edilemeyen rektal kanamalara, dışkılamada değişikliklere yol açabilir (TİTCK, 2019).

Yüksek doymamışlık derecesi nedeniyle keten tohumu yağı oksidasyona karşı hassastır. Oksitlenmiş keten tohumu yağının kullanımı mideyi tahriş eder. Bu nedenle, ezilmiş keten tohumu kullanılmadan önce uzun süre saklanmamalıdır (Woerdenbag vd., 1997).

İrritabl bağırsak sendromundan muzdarip kişiler, keten tohumu tüketimi nedeniyle şiddetli reaksiyonlar yaşayabileceklerinden dikkatli olmalıdırlar (Amin ve Thakur, 2014).

Alerjik Reaksiyonlar:

Ciltte keten bitkileri hafif tahrişe neden olabilir. İdiyopatik anafilaksi ilk tanısı olan 102 hastada 79 nadir görülen gıda-antijen deri prick testini değerlendiren bir çalışmada, keten tohumunun birkaç denekte anafilaksiyi provoke ettiği gösterilmiştir. Keten tohumu tozunun solunması, rinit ve astım atakları şeklinde alerjik reaksiyonlara neden olabileceği de bildirilmiştir (Woerdenbag vd., 1997). İspanya’da ise, öncesinde hiçbir alerji hikâyesi olmadığı bilinen 40 yaşındaki bir kadının müşil etkisi için 1 çorba kaşığı keten tohumunun yağının kullanmasından o dakika sonrasında kaşınma, ürtiker, göz yaşarması ve kusma vb. belirtilerle birlikte gözlenen anafilaksi vakasının görüldüğü belirtilmiştir (Alonso vd., 1996). EMA’ya göre, keten tohumu ile yaygın yan etkiler (100 hastada 1 ila 10 arasında görülür)

bildirilmiştir. Bunlar arasında karın şişkinliği de bulunmaktadır. Çok nadiren, bazen şiddetli olan alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (EMA, 2016).

1.15. Gebelikte ve Laktasyonda Kullanımı

ESCOP Monograflarına göre, hamilelik ve emzirme döneminde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (ESCOP Monographs, 2003, s. 291). Ancak yapılan bazı araştırma sonuçları, laktasyon sırasında keten tohumu, muhtemelen süten kesimde hiperöstrojenizm ve hiperleptinemi nedeniyle yetişkinlikte lipit profilini, yağ dokusunu ve cinsel işlevi etkileyebileceği de bildirilmiştir. Sağlıklı kadınlar üzerinde yapılan incelemeler, keten tohumunun östrojenik bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Hormonal etkiler gösterebileceği için gebelikte kullanımı risk taşıyabilir. Emziren ve hamile kadınlar keten tohumu almadan önce her zaman sağlık uzmanlarına danışmalıdır, çünkü östrojen gibi davranabilir ve doğumu, düşük doğum ağırlığını tetikleyerek hamileliği olumlu veya olumsuz etkileyebilir ve hatta bazen kürtaja bile yol açabilir (Kauser vd., 2024). Bu araştırmalarla birlikte hayvan çalışmaları olası zararlı etkileri göstermekte ancak yeterli insan verisi bulunmamaktadır. Bu nedenle yeterli veri mevcut olmadığı için gebelik ve laktasyon döneminde kullanılması önerilmemektedir (EMA, 2016; Shayan vd., 2020).

1.16. Araç ve Makine Kullanımı Üzerine Etkileri

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine bir etkisi bilinmemektedir (ESCOP Monographs, 2003, s. 291).

1.17. İlaç ve Besin Etkileşimleri

Keten tohumu aynı zamanda alınan diğer ilaçların absorpsiyonunu geciktirebileceği için diğer ilaçlarla aynı zamanda kullanılmamalı, iki saat öncesinde veya sonrasında alınmalıdır. Keten tohumu peristaltik hareketleri inhibe eden ilaçlarla (Opioitler, loperamid vb.) kullanıldığı zaman gastrointestinal tıkanma riskini arttırabilir. Antiplateletler, Antidiyabetikler, antikoagülanlar, prostaglandinler, oral kontraseptifler oral hipoglisemik ajan ve insülin, hiperlipidemik ajanlar, antihipertansif ilaçlar, laksatifler/dışkı yumuşatıcılar, proton pompası inhibitörleri ile etkileşebilir. Duygudurum dengeleyici olan Lityum ile kullanıldığında bipolar hastalarda mani ve hipomani dönemlerini arttırabilir. Kan sulandırıcı

(Antikoagülan) ilaçların kullanımı sırasında keten tohumu takviyesinin alınması vücutta kanama riskini arttırabilir. Diyabet hastalarında glukoz absorpsiyonunda bir gecikmeye yol açabileceği konusunda uyarılmalıdır. Diyet lifinin varlığı nedeniyle, diğer ilaçların emilimini de azaltabilir. Keten tohumu yağı yiyeceklerle birlikte alındığında emilimi kolaylaşır. Lolium temulentum ve yabani ot tohumları ile karıştırılma yapılmamalıdır (Demirezer vd., 2011, s. 353; EMA, 2016; ESCOP Monographs, 2003, s. 291; Kauser vd., 2024; PDR, 2004, s. 330; Shayan vd., 2020; TİTCK, 2019).

1.18. Toksikolojisi

Keten tohumunun siyanogenetik glikozit içeriği sebebiyle insanlarda toksik etkiye sebep olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır. Ancak terapötik dozlarda keten tohumu kullanımının bir zehirlenme etkisi yaratmadığı bilinmektedir. Hatta daha yüksek dozlarda (150- 300 g, öğütülmüş halde) kullanılan keten tohumunun insanlarda herhangi bir zehirlenme vakasına sebep olduğu bildirilmemiştir. Siyanogenetik glikozitlerin vücutta yalnızca belirli seviyeye kadar yıkıma uğrayabildiği ve kanda siyanür iyonlarının ve detoksifikasyon ürünü olan tiyosiyamik asit konsantrasyonunun önemli oranlarda artmadığı bilinmektedir. Keten tohumunun önerilen dozda kullanımında, bir sağlık problemine neden olmadığı belirtilmiştir (ESCOP Monographs, 2003, s. 291; PDR, 2004, s. 331; Yener, 2011).

Akut Toksisite: Tuzlu su karidesi testinde, keten tohumunun herhangi bir toksik etkisi bulunmamıştır (Demirezer vd., 2011).

Tekrarlanan Doz Toksisitesi: 13 hafta boyunca Wistar sıçanları üzerinde, diyetle alınan ve bir enterolakton prekürsörü olan 7-hidroksimatirezinol potasyum asetat (HMR lignan) ile yapılan toksisite çalışmasında; bileşik 160, 640 ve 2600 HMR lignan/kg vücut ağırlığı/gün dozda verilmiş ve HMR lignana sistemik olarak maruz kalma durumu, 7-HMR ve bunun metabolitleri olan enterolakton, 7-hidroksienterolakton ve matairezinol'ün total plazma seviyelerindeki artışla gözlenmiştir. HMR lignan varlığı, klinik göstergelerde, motor aktivitede, oftalmoskopik ve nörolojik davranışlarda herhangi önemli bir değişikliğe yol açmamıştır. Yüksek doz grubunda, dişi farelerde trombosit, erkek farelerde de beyaz kan hücresi sayılarında artış görülmüştür. Test gruplarındaki erkek ve dişi fareler ile orta-doz grubundaki dişi farelerde, plazma trigliseritleri doz-bağımlı olarak azalırken, yüksek doz grubundaki erkek farelerde plazma total kolesterol ve fosfolipitlerde azalma tespit edilmiştir.

Diğer keten tohumu lignanlar için de bu değişiklikler daha önce bildirildiği için, bu çalışmada yan etki olarak kabul edilmemiştir. Yüksek doz grubundaki dışilerde, eströzsiklusunda ciddi bir uzama kaydedilmiş, tüm tedavi gruplarında ise ovaryum ağırlıklarında azalma saptanmıştır. Sonuç olarak; HMR Lignan'ın enterolakton metaboliti aracılığıyla zayıf antiöstrojenik aktivitesi bulunmuş ve HMR lignan'ın 160 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunda herhangi bir yan etkisi görülmemiştir (Demirezer vd., 2011, s. 361).

Bir çalışmada, *Salmonella typhimurium* TA-98 ve TA-102 suşları kullanılarak gerçekleştirilen Ames (*Artemia salina* letalite) testinde keten tohumunun herhangi bir mutajenik aktivitesi gözlenmemiştir (ESCAP Monographs, 2003, s. 294). Sıçanlarla yapılan bir araştırmada, sıçanların diyetine %10 keten tohumu ilave eklenerek sıçanlarda hamileliğin 18. gününden doğumdan sonraki 86. gününe kadar olan süredeki gelişime olan etkileri incelenmiş ve bu süreçte herhangi bir toksisite gözlemlenmediği bildirilmiştir (Hemmings ve Barker, 2004). 2010 yılında sıçanlar üzerinde farklı yapılan bir çalışmada ise, altmış gün 0.5 ml/kg tekrarlı dozda oral şekilde verilen keten tohumunun sıçanların serum parametrelerinde toksisite bulgusuna sebep olmadığı görülmüş ve keten tohumunun zararsız olduğu görülmüştür. Bu çalışma erkek farelerde yapıldığında ise, keten tohumu yağının hayvanlardaki LD₅₀ değerinin 37 g/kg olduğu tespit edilmiştir (Gorriti vd., 2010). Bir çalışmada ise, olgun ve olgunlaşmamış keten tohumlarından elde edilen polisakkaritin akut oral toksisitesi araştırılmıştır. Keten tohumu polisakkaritinin akut oral toksisitesi (*in vivo*) Albino Wistar sıçanlarında incelenmiştir. Vücut ağırlığının 250 mg/kg dozunda uygulanan keten tohumu polisakkaritinin akut oral toksisite sonuçları, tedavi edilen sıçanlara keten tohumu polisakkaritinin uygulanmasıyla ilişkili herhangi bir toksisite belirtisi göstermemiştir (Mohanta vd., 2023).

Doz aşımında, çok az sıvı alımıyla birlikte laksatif olarak büyük miktarlarda ilaç kullanımı ile usa yol açabilir (PDR, 2004, s. 331).

Keten tohumu yüksek kadmiyum ağır metalini içerebilir. Bu ağır metal bitki tarafından topraktan alınır ve tohumda birikir. Bitkilerin yetiştirildiği toprağın kirlilik derecesine bağlı olarak 0.1-1.7 mg/kg tohum arasında değişen seviyelerde bulunmuştur. Kadmiyum, düşük konsantrasyonlarda bile insanlar ve hayvanlar için toksiktir. Akut zehirlenmeler genellikle böbrek fonksiyonunun bozulması ve hipertansiyon ile karakterizedir. Uzun bir süre boyunca günde 45 g keten tohumu tozu alan tüketici, tolere

edilebilir olarak kabul edilen miktardan daha fazla miktarlarda kadmiyuma maruz kalabilir. Bununla birlikte, Alman sađlık yetkilileri keten tohumunda maksimum tolere edilebilir kadmiyum seviyesini 0.3 mg/kg olarak belirlemiřtir. Keten tohumunda bulunan kadmiyum dűzeyinin diyetle alınması gereken űst sınırı genellikle ařtıđı bildirilmiřtir. Ek olarak, keten tohumu bakteri, kűf ve pestisitlerle űnemli ۆlűűde kontamine olabilmektedir (Woerdenbag vd., 1997).

Klinik Gűvenlik Sınırları:

Fonksiyonel űst abdominal řikűyeti olan 70 hastanın, 3 gűn boyunca gűnde 8 x 25 g dozda su kullanılarak hazırlanmıř keten tohumu műsilajı preparatıyla (1:10) tedavisi sonucunda herhangi bir ilaűla iliřkili yan etki bildirilmemiřtir (Demirezer vd., 2011, s. 361).

Keten tohumu hayvanlarda yem olarak ta sıklıkla kullanılmaktadır. Keten tohumu siyanogenetik glikozitler iűermesinden dolayı hayvanlarda siyanogenezis (bitkinin siyanogenik glikozidlerinden hidrojen siyanűr veya hidrosiyanik asit (HCN) aűıđa űıkarması)’e sebep olabilir. HCN toksik etkisini merkezi sinir sistemini sitokromoksidazların inhibisyonuyla baskılayarak gűsterir ve űođunlukla ۆlűmle sonuűlanan zehirlenmelere sebep olabilir. Bu nedenle keten tohumu iűeren yemlerde, hidrosiyanik asitin en fazla 250 mg/kg, keten tohumu kűspesinde 350 mg/kg dűzeylerinde bulunmasına műsaade edilmiřtir (Atmaca ve Aksoy, 2015).

Keten tohumlarının gıdalara dahil edilmesi Gıda ve İlaű İdaresi (FDA) tarafından %12 oranında “itirazsızlık esasına gűre (‘no objection basis’)” onaylanmıştır (Amin ve Thakur, 2014).

1.19. Kontrendikasyonlar

Keten tohumunda bulunan aktif maddelere ařırı duyarlı olan kiřiler kullanmamalıdır. Keten tohumunu, yutma zorluđu yařayan ve herhangi bođaz problemi gűrűlen, yemek borusu, mide giriři gibi sindirim sisteminde anormal daralma veya tıkanıklık ve bađırsaklarında darlık veya akut iltihaplanma olan hastalarda kullanılmamalıdır. ۆstrojenik etkisi sebebiyle hormon bađımlı tűműr gűrűlen kadınlar kullanılmamalıdır. Gastrointestinal kanalda daralması gűzlemlenen, ۆzafagus ve kalp rahatsızlıkları olan hastalarda veya

bağırsak paralizinde ve tıkanmasında, megakolon, akut abdominal ağrı durumlarında kullanılmamalıdır. Kabızlık tedavisinde, bağırsak alışkanlığında, 2 haftadan uzun süre devam eden ani bir değişiklikte, teşhis edilememiş rektal kanamalarda ve müshil kullanımını takiben dışkılamada sorun yaşayan, kabızlık problemi devam eden hastalarda kullanılmamalıdır. Açık yaralar ve aşınmış yüzeylerde tohumların müsilağı nedeniyle yapışma riskinden dolayı kullanılmamalıdır. Emenagog etkisinden dolayı erken gebeliğe neden olabileceğinden hamilelerde kullanılmamalıdır. Demir ve kalsiyum gibi pozitif yüklü mineral iyonlarının bağlanması ve bu nedenle emilimlerinin azalması riskinden dolayı demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya kronik malnütrisyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır (Brinker ve Sultanoff, 2000; EMA, 2016; ESCOP Monographs, 2003).

Kanama bozukluğu olan kişilerin dikkatli olmaları veya keten tohumu ürünlerini kullanmamaları tavsiye edilmektedir (Amin ve Thakur, 2014).

1.20. Saklama Koşulları

Doymamış yağ asitleri bakımından yüksek olan keten tohumları oksidasyona ve dolayısıyla bozulmaya karşı hassastır. Öğütülmüş keten tohumları hava geçirmez, opak bir kapta saklanmalı ve buzdolabında veya dondurularak saklanmalıdır. Dondurulmuş öğütülmüş keten tohumu 30 gün içerisinde kullanılmalıdır (Amin ve Thakur, 2014).

Keten tohumu ışıktan korunmalı ve sıkı kapatılmış kaplarda saklanmalıdır. Keten tohumunun uygun olmayan şekilde depolanması daha yüksek bir siyanogenetik içeriğe yol açabilmektedir. Kurutulmuş droglar tedavi edici özelliklerini genellikle bir yıl koruyabildiklerinden dolayı toplanma tarihinin üstünden bir yıl geçmiş olan droglar tedavi amaçlı kullanılmamalıdır. Keten tohum yağı bozulabileceği için doğrudan ışık alan ortamdan uzakta saklanmalıdır. Yağ mutajenik hale gelebileceği için ısıtılmamalıdır (Evans, 2009; PDR, 2004, s. 330; Yusuf ve Keskin, 2019).

Keten tohumu ve biyoaktif bileşenlerinin stabilitesi, tüketilen keten tohumunun formuna bağlıdır. Bütün keten tohumundaki ALA, oksidatif stabilitesi üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın 350 °C'ye kadar sıcaklıklara dayanır. Bununla birlikte, keten tohumunun öğütülmesi, tohum kabuğu bariyerini kırar ve oksidasyona karşı hassasiyetini artırır. Bu nedenle, sağlığa faydalı etkilerini korumak için, bütün keten tohumu hava geçirmez kaplarda

1.21. Müstahzarlar

(<https://www.ecza1.com/Product/CategoryProductList>,
<https://www.farmaborsa.com/Home/SearchFilter/keten%20tohumu>)
(Ecza1; Farmaborsa; RxMediaPharma, 2024)

80

PROBİYOTİK KARYOTAK OTU EKSTRESİ, KETEN TOHUMU EKSTRESİ, KARAĞAÇ KABUĞU EKSTRESİ VE PROBİYOTİK MİKROORGANİZMA İÇEREN TAKYİYE EDİCİ GIDA

FİRMA ÜRÜN BİLGİSİ
Net ağırlık: 30 kapak

İÇİNDEKİLER

Etken madde	Mikrobiyal Kültür (1 Kapsül)	Ekstres (1 Kapsül)	Ekstres (1 Kapsül)
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	

KULLANIM ÖNERİSİ
Her gün 1 kapsül, yemeklerden sonra.

BERBERİS (CISTANCİYE), ENĞAR EKSTRESİ, ANTIĞAR EKSTRESİ, ALA (ALFA LİNOLEİK ASİT) (ALPHA LİNOLEİK ACİD) İÇEREN TAKYİYE EDİCİ GIDA

FİRMA ÜRÜN BİLGİSİ
Net ağırlık: 30 kapak, 30 g

İÇİNDEKİLER

Etken madde	Mikrobiyal Kültür (1 Kapsül)	Ekstres (1 Kapsül)	Ekstres (1 Kapsül)
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	

KULLANIM ÖNERİSİ
Her gün 1 kapsül, yemeklerden sonra.

SOFTİES OMEGA 3 VE MULTİVİTAMİN İÇEREN PORTAKAL AROMALI TAKYİYE EDİCİ GIDA (ÇİĞNENİLİR FORM)

FİRMA ÜRÜN BİLGİSİ
Net ağırlık: 100 gram

İÇİNDEKİLER

Etken madde	Omega 3 (1 Kapsül)	Multivitamin (1 Kapsül)
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg

KULLANIM ÖNERİSİ
Her gün 1 kapsül, yemeklerden sonra.

EFA 1300 MG OMEGA 3-6-9 TAKYİYE EDİCİ GIDA

FİRMA ÜRÜN BİLGİSİ
Net ağırlık: 100 gram

İÇİNDEKİLER

Etken madde	Omega 3 (1 Kapsül)	Omega 6 (1 Kapsül)	Omega 9 (1 Kapsül)
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg	100 mg

KULLANIM ÖNERİSİ
Her gün 1 kapsül, yemeklerden sonra.

DHA OMEGA-3 BALIK YAĞI VE BİTKİSEL YAĞLAR İÇEREN TAKYİYE EDİCİ GIDA

FİRMA ÜRÜN BİLGİSİ
Net ağırlık: 30 kapak

İÇİNDEKİLER

Etken madde	DHA (1 Kapsül)	Omega 3 (1 Kapsül)
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg
Aspergillus (Chitosan) (Purpurea) (Chitosan)	100 mg	100 mg

KULLANIM ÖNERİSİ
Her gün 1 kapsül, yemeklerden sonra.

EFA 1300 MG OMEGA 3-6-9 TAKYİYE EDİC

Çizelge 1.2. Devam Ketan tohumu ve ketan tohum yağı içeren bazı kombine müstahzarlar

İÇİNDEKİLER	
Etkin Madde	Miktar
Hayıt Meyve Ekstresi (Vitex agnus castus fruit extract)	20 mg
Papatya Çiçek Ekstresi (Matricaria Chamomile flower extract)	60 mg
Keten Tohum Ekstresi (Linum usitatissimum seed extract)	60 mg
Lavanta Çiçek Ekstresi (Lavandula angustifolia flower extract)	80 mg
Karanfil Meyve Ekstresi (Syzygium aromaticum fruit extract)	50 mg
Magnezyum Taurat	75 mg

KULLANIM BİLGİSİ

Pharmateks-REG günde 2 kapsül olacak şekilde sabah akşam kullanılmalıdır.

OMEGA 3-6-9 BALIK YAĞI İÇEREN TAKVİYE EDİCİ GIDA	
İÇERİK	
Bileşen Adı	Miktar (2 Yumuşak Kapsül)
Balık Yağı	666.66 mg
Keten Tohumu Yağı	666.66 mg
Ayçiçeği Yağı	666.66 mg

KULLANIM

Besin desteği olarak günde 2 kapsül alınması önerilmektedir. Tedavinin kullanimına uygundur.

İÇİNDEKİLER	
Etkin maddeler	Miktar
Sarımsak Ekstresi	200.00 mg
Keten Ekstresi	300.00 mg
Vitamin C	80.00 mg
Magnezyum	60.00 mg
Vitamin E	40.00 mg+TE
L-Karnitin	20.00 mg
Vitamin B3	16.00 mg+TE
Vitamin B1	10.00 mg
Çinko	10.00 mg
Vitamin B6	8.00 mg
Demir	5.00 mg
Biotin-kalsiyum	4.00 mg
Koenzim Q10	3.00 mg
Manganez	2.00 mg
Vitamin B2	1.40 mg
Bakır	1000.00µg
Folik Asit	200.00µg
İyot	120.00µg
Krom	100.00µg
Selenyum	100.00µg
Vitamin B12	20.00µg
Vitamin D	20.00µg

BRD*: Beslenme Referans Değerler

*** Beslenme Referans Değerler

SYSTEM KOLLAGEN ULTRA KOLLAGEN İÇEREN SIVI TAKVİYE EDİCİ GIDA	
İÇİNDEKİLER	
Etkin maddeler	Miktar
Kollajen Peptid	2500 mg
Biotin	300 µg
Vitamin E	1 mg
Vitamin A	100 µg
Çinko	1.5 mg
Bakır	500 µg
İyot ekstreli	50 mg
Taurin	50 mg
Aspartik asit	50 mg
Aspartik asit + L-glutamin	80 mg
Vitamin C	100 mg

KULLANIM ÖNERİSİ

18 yaş ve üzeri yetişkinler için günde 1 flakon (25 ml) kullanılması tavsiye edilir.

OMEGA 3-6-9 İÇEREN YUMUŞAK KAPSÜL TAKVİYE EDİCİ GIDA	
İÇİNDEKİLER	
Etkin maddeler	Miktar
Balık yağı	400 mg
-Omega-3	120 mg
Keten yağı	300 mg
C vitamini	40 mg
E vitamini	10 mg a-TE
Koenzim Q10	20 mg

GÜNLÜK ALIM DOZU

Günde 1 defa 2 yumuşak kapsül halinde 12 yaş ve üzeri yetişkinler için kullanıma uygundur.

İÇİNDEKİLER	
Etkin maddeler	Miktar
Balık yağı	400 mg
-Omega-3	120 mg
Keten yağı	300 mg
C vitamini	40 mg
E vitamini	10 mg a-TE
Koenzim Q10	20 mg

NİĞELLA SATIVA WİTH SAFFLOWERFLAXSEED ÖL/ÇÖREKOTU YAĞI, ASPİR YAĞI, KETEN TOHUMU YAĞI İÇEREN TAKVİYE EDİCİ GIDA	
İÇİNDEKİLER	
Etkin maddeler	Miktar
Nigella sativa yağ (Nigella arvensis)	100 mg
Safflower Seed Oil (Carthamus tinctorius)	100 mg
Flaxseed Oil (Linum catharticum)	100 mg
Keten Tohumu Yağı (Linum catharticum)	100 mg
Aspirin Yağı (Oenothera biennis)	100 mg
Omega 3	100 mg
Omega 6	100 mg
Omega 9	100 mg
Omega 10	100 mg
Omega 11	100 mg
Omega 12	100 mg
Omega 13	100 mg
Omega 14	100 mg
Omega 15	100 mg
Omega 16	100 mg
Omega 17	100 mg
Omega 18	100 mg
Omega 19	100 mg
Omega 20	100 mg
Omega 21	100 mg
Omega 22	100 mg
Omega 23	100 mg
Omega 24	100 mg
Omega 25	100 mg
Omega 26	100 mg
Omega 27	100 mg
Omega 28	100 mg
Omega 29	100 mg
Omega 30	100 mg
Omega 31	100 mg
Omega 32	100 mg
Omega 33	100 mg
Omega 34	100 mg
Omega 35	100 mg
Omega 36	100 mg
Omega 37	100 mg
Omega 38	100 mg
Omega 39	100 mg
Omega 40	100 mg
Omega 41	100 mg
Omega 42	100 mg
Omega 43	100 mg
Omega 44	100 mg
Omega 45	100 mg
Omega 46	100 mg
Omega 47	100 mg
Omega 48	100 mg
Omega 49	100 mg
Omega 50	100 mg
Omega 51	100 mg
Omega 52	100 mg
Omega 53	100 mg
Omega 54	100 mg
Omega 55	100 mg
Omega 56	100 mg
Omega 57	100 mg
Omega 58	100 mg
Omega 59	100 mg
Omega 60	100 mg
Omega 61	100 mg
Omega 62	100 mg
Omega 63	100 mg
Omega 64	100 mg
Omega 65	100 mg
Omega 66	100 mg
Omega 67	100 mg
Omega 68	100 mg
Omega 69	100 mg
Omega 70	100 mg
Omega 71	100 mg
Omega 72	100 mg
Omega 73	100 mg
Omega 74	100 mg
Omega 75	100 mg
Omega 76	100 mg
Omega 77	100 mg
Omega 78	100 mg
Omega 79	100 mg
Omega 80	100 mg
Omega 81	100 mg
Omega 82	100 mg
Omega 83	100 mg
Omega 84	100 mg
Omega 85	100 mg
Omega 86	100 mg
Omega 87	100 mg
Omega 88	100 mg
Omega 89	100 mg
Omega 90	100 mg
Omega 91	100 mg
Omega 92	100 mg
Omega 93	100 mg
Omega 94	100 mg
Omega 95	100 mg
Omega 96	100 mg
Omega 97	100 mg
Omega 98	100 mg
Omega 99	100 mg
Omega 100	100 mg

TAVSİYE EDİLEN GÜNLÜK ALIM DOZU

Günde 1-2 defa 1-2 yumuşak kapsül halinde 12 yaş ve üzeri yetişkinler için kullanıma uygundur.

W-CARE ŞAKAYIK, AYNISAFİ VE MEYAN KÖKÜ EKSTRAKTLARI İÇEREN SIVI TAKVİYE EDİCİ GIDA	
İÇİNDEKİLER	
Etkin maddeler	Miktar
W-Care Şakayık Ekstresi	100 mg
W-Care Aynisafî Ekstresi	100 mg
W-Care Meyan Kökü Ekstresi	100 mg
W-Care Çinko Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin E Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin A Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin B1 Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin B2 Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin B3 Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin B6 Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin B12 Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin C Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin D Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin K Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin P Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin Q Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin R Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin S Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin T Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin U Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin V Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin W Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin X Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin Y Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin Z Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AD Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AR Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AS Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AT Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin AZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BD Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BR Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BS Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BT Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin BZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CD Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CR Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CS Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CT Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin CZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DD Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DR Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DS Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DT Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin DZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin ED Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin ER Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin ES Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin ET Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin EZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FD Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FR Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FS Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FT Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin FZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GD Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GR Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GS Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GT Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin GZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HD Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HI Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HJ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HK Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HL Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HM Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HN Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HO Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HP Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HQ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HR Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HS Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HT Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HU Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HV Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HW Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HX Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HY Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin HZ Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin IA Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin IB Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin IC Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin ID Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin IE Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin IF Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin IG Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin IH Ekstresi	100 mg
W-Care Vitamin II Vitamin I	

Avrupa’da Eczanede Satılan Preparatlar; LignaMax 1025 Coarse, LignaMax 1025 Fine, Linseed oil, Linseed oil Virgin, Linseed Oil Organic, Linseed Oil Organic High Lignans, Linusit, Northern Edge Flax, Co-enzyme Q10 Softgel Capsule (200 mg keten tohumu yağı içermektedir) (Demirezer vd., 2011, s. 361).

Çalışmamızda, uzun yıllardır sağlığa faydalı etkileri sebebiyle kullanılmakta olan *Linum usitatissimum* L. (Keten Tohumu) bitkisinin piyasada ‘‘Keten tohumu’’ ismiyle satılan ürünlerinin terapötik amaçla kullanılabilmesi için Türk Farmakopesi 2017 monograflarındaki spesifikasyonlara uygunluklarının değerlendirilmesi, kalite, güvenlik ve etkinlik yönünden incelenmesi ve halk sağlığının korunmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada 4 farklı şehirde (Denizli, Ankara, İzmir, Muğla (Marmaris)) aktarlardan, marketlerden ve internet satış sitelerinden paketli ürün formunda 4 keten tohum numunesi temin edildi. Bu droglar materyal olarak kullanıldı ve drogların Türk Farmakopesi 2017'ye göre uygunlukları değerlendirildi. Kullanılan 8 ayrı keten tohumu numunesi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ve 8 sayıları ile kodlanmıştır. Kullanılan bu materyallerin fotoğrafları çizelge 2.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.1. Keten Tohum numuneleri

1. Numune (Denizli Aktar) 	2. Numune (İzmir Aktar) 	3. Numune (Muğla Aktar) 	4. Numune (Paketli Market Ürünü) 
5. Numune (Ankara Aktar) 	6. Numune (İnternet Sitesi) 	7. Numune (Paketli Market Ürünü) 	8. Numune (Paketli Market Ürünü) 

2.2. Yöntem

8 farklı *Linum usitatissimum* numunesi (1,2,3,4,5,6,7,8) üzerinde Türk farmakopesinde yer alan tayinler ve testlerin tamamı yapılmıştır. Bu deneyler: Tanıma Olarak; Makroskopik analiz ve Mikroskopik analiz, testler olarak; Kurutmada Kayıp Testi, Yabancı Madde Analiz Testi, Toplam Kül Tayini, Kadmiyum Analizi, Şişme İmleci Testi olarak toparlanabilir. Şişme imleci ve makroskopik tanımda keten tohum drogları bütün halde kullanıldı (Şekil 2.1.). Mikroskopik analiz, Kurutmada Kayıp, Toplam Kül Tayini ve Kadmiyum analizi için ise keten tohum drogları öğütücü değirmende ince şekilde ufalanarak kullanılmıştır (Şekil 2.2.).



Şekil 2.1. Keten tohumu numuneleri



Şekil 2.2. Toz edilmiş keten tohum numuneleri (1-8)

2.2.1. Makroskopik İnceleme

Keten tohumunun drog olarak kullanılan kısımları tohumlarıdır. Drog Lini Semen olarak bilinmektedir. Farmakopeye göre, keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Testa, koyu kırmızımsı-kahverengi veya sarı, pürüzsüz, parlaktır. Tohumlar 4-6 mm uzunluğunda, 2-3 mm genişliğinde, 1.5-2 mm kalınlığında; bir ucu yuvarlaktır ve diğeri, yanında biraz çöküntü olarak hilumun görüldüğü, eğik bir nokta oluşturur. Mercekle incelendiğinde, tohum kabuğunun yüzeyinin çok küçük çukurlarla kaplı olduğu görülür. Testa'nın içerisinde; dar, beyazımsı bir endosperm ve 2 büyük düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo vardır; sinir kökü, hiluma doğru yönelir. Deneyde

kullanılan 8 numune için farmakopede yer alan bu tanımlamalara uygunlukları değerlendirilmiştir.



Şekil 2.3. Makroskobik incelemede kullanılan Lup Cihazı

2.2.2. Mikroskobik İnceleme

Linum usitatissimum tohumlarının mikroskop analizi için, 8 numune değirmende toz haline getirilmiştir. Değirmende toz edilen numunelerin rengi açık sarı-kahverengi renkte olmuştur (Şekil.2.2.).

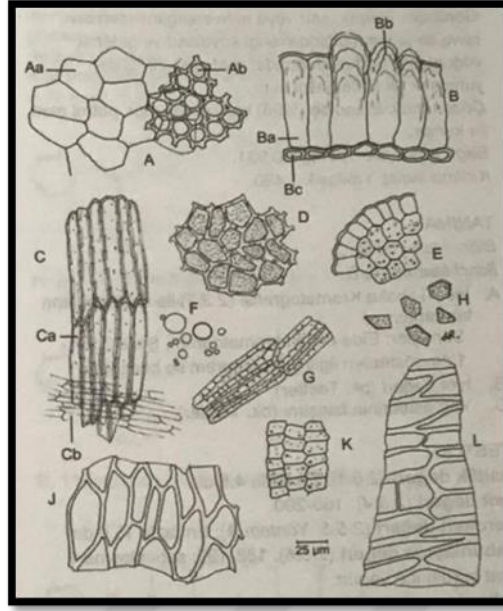
Toz halindeki numunelerin kloral hidrat çözeltisi R, sartur çözeltisi R, çini mürekkebi ve distile su çözeltisi kullanılarak preparatları hazırlanmıştır. Temiz lam ve lamel kullanılarak 1 damla çözelti lam üzerine damlatılarak iğne ucundan alınan toz numune çözelti üzerine konulmuş ve homojen şekilde yayılmıştır. Lamel 45 derece açıyla kapatılmış, preparat hafif şekilde ısıtılmış ve lam lamel arasında hava kabarcıkları giderilmiştir. Hazırlanan preparatlar Leica mikroskop (Şekil.2.4.) kullanılarak incelenmiştir. Mikroskobun 10x'luk objektifinde saptanan elementlerin 10x ve 40x'lik objektiflerdeki görüntüleri bilgisayar yardımıyla fotoğraflanmıştır.



Şekil 2.4. Leica CME mikroskop

Çizelge 2.2. Türk Farmakopesine göre Kloral hidrat çözeltisi kullanılarak incelenen numunelerde bulunmasını beklediğimiz karakteristik elementler

• Yüzeyden görünümde [Aa] çok köseli veya enine kesitte [Ba] ince ve yapışkan sıvıyla dolu [Bb] hücreli dış testa parçaları (A, B),
• Enine kesitte [Bc] veya yüzeyden görünümde [Ab] kalınlaşmış ve oyuk duvarlı [Ca], bazısı kuvvetlice kalınlaşmış ve oyuk duvarlı [G], uzun hücrelerden oluşan sklerenkima tabakasına genellikle tutunmuş hücreler arası üçgen boşluklu yuvarlak hücreli, kollenkimatik kalınlaşmış alt epidermal tabaka parçaları,
• Yüzeyden görünümde [C] genellikle uzun, küçük sklerenkima liflerine tutunmuş olan ve onları yaklaşık olarak dik açıyla kesen ince duvarlı hücreli hiyalin tabakasından oluşan parçalar [Ca],
• Yüzeyden görünümde [D] kahverengi- turuncu pigmentle dolu hafifçe kalınlaşmış çok köseli hücrelerden oluşan iç testa parçaları,
• Küçük çok açılı pigment parçaları [H]; yüzeyden görünümde [J, L] geniş, hafifçe ve düzenli kalınlaşmış hücreli testadan çok sayıda parankima parçaları,
• Yağ damlaları ve alöron taneleri içeren kotiledonlar [E] ve endosperm parankiması [K]; çok fazla sayıda izole yağ damlası [F] 'dir.



Şekil 2.5. Keten tohumu toz bitkisel droğunun mikroskopik tanıma testi için çizimleri (Türk Farmakopesi, 2017).

2.2.3. Yabancı Madde Testi

Yabancı madde testi, bitkisel drogların içeriğinde herhangi bir yabancı madde olup olmadığını incelemek amacıyla yapılmaktadır. Farmakopeye göre bitkisel drogların küf, böcek ve diğer hayvan atıklarını, yabancı organ ve yabancı elementleri içermemesi gerekmektedir. Keten tohumu örneklerinden 100 g tam tartım alınarak beyaz temiz bir kâğıt üzerine homojen olacak şekilde yayılmıştır. Çıplak gözle incelenmiş, içindeki yabancı maddeler ve soluk tabakalı tohumlar ayrıştırılarak tartımları alınmıştır. Keten tohumu içinde yabancı madde olup olmadığı bu şekilde test edilerek farmakopeye göre soluk tabakalı tohumların oranının en fazla %10, yabancı madde oranında en fazla %1,5 olması gerekliliği incelenmiştir.

2.2.4. Şişme İmleci Testi

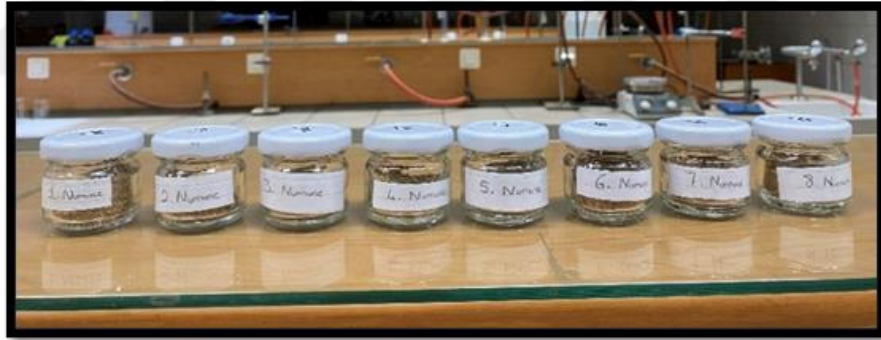
125 $\pm$ 5 mm boyunda 0,5 mL'lik bölümlere sahip 25 mL Şilifli kapaklı mezür içerisine, 1g keten tohumu bütün halde yerleştirilip 1.0 mL alkol R ile ıslatılıp, 25 mL su R ilave edilerek mezür kapağı kapatıldı. 50 mL'lik mezürlerde ise, 2 g keten tohumu bütün halde ya da monografta belirtildiği şekilde ufalanmış halde yerleştirilip 2.0 mL alkol R ile ıslatılıp, 50 mL su R ilave edilerek mezür kapağı kapatıldı. 1 saat boyunca her 10 dk. bir

kuvvetli şekilde çalkalandı ve 3 saat bekletildi. Drog tarafından kaplanan hacim, tutulan müsilaj da dâhil olmak üzere ölçüldü. Aynı sürede 3 test yapıldı ve şişme indisi 3 testin ortalaması olarak verildi. Deneyde 4 adet 0,5 mL'lik bölümlere sahip 25 mL Şilifli kapaklı mezür ve 16 adet 50 mL Şilifli kapaklı mezür kullanılmıştır.

2.2.5. Kadmiyum Testi

4g öğütülmüş keten tohumu örneği likit örnek ölçüm kaplarına konularak spatül yardımıyla sıkıştırılmıştır. Örnekler Spectro marka X-LAB 2000 model Polarize Enerji Dispersif X-Işınları Floresans Spektrometresi (PEDXRF)'nde element analizleri yapılmıştır.

Kullanılan cihaz (SPECTRO XLAB 2000), 400 W Rh uç pencere tüpü ve 148 eV (1000 cps Mn Ka) çözünürlüğe sahip bir Si (Li) dedektörü ile donatılmış bir polarize enerji dağılımlı X-Işını floresan spektrometresidir. PEDXRF tekniği katı ve minerallerin belirlenmesinde hassas bir yöntemdir (Kadioğlu vd., 2009).



Şekil 2.6. Kadmiyum Analizi için hazırlanan keten tohumu numuneleri

2.2.6. Kurutmada Kayıp Testi

Temizlenmiş 24 adet kapaklı cam tartım kabı kullanılmış, tartım kapları etüve kapakları yarım kapalı şekilde konularak 1 saat 105 °C sıcaklıktaki etüvde bekletilip desikatörde oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra daraları alınmıştır. 1 g tam tartımı alınan drog tartım kaplarına konulmuştur. 2 saat 105 °C sıcaklıktaki etüvde kurutulduktan sonra desikatörde oda sıcaklığına kadar soğutulup tartım alınmıştır. Elde edilen sonuçlar ile gerekli hesaplamalar yapıp her numune için 3 paralel deneyin ortalamaları hesaplanmıştır.



Şekil 2.7. Kurutmada kayıp testinde kullanılan etüvdeki keten tohumu numuneleri

2.2.7. Toplam Kül Testi

Türk Farmakopesine göre *Linum usitatissimum* droğu yakıldığında elde edilen kül miktarının en fazla %5,0 oranında olması gerekmektedir. Bu deneyde 1,000 g toz edilmiş keten tohumu drogları üzerinde, her bir numune için 3 paralel çalışma yapılmak üzere toplam 24 numune ile çalışılmıştır. Porselen krozelere 30 dakika kızarana kadar ısıtılıp, desikatörde soğutulup organik maddeler ve nemden kurtarılmıştır. Daha sonra tartılıp daraları alınmıştır. Darası alınan porselen krozelere her bir numunenin tam tartılmış 1,000 g'lık toz formları aktarılmıştır. Bek alevi üzerinde ön külleştirme yapılmıştır. Daha sonra 600 °C'lik kül fırını kullanılarak işlem 1 saat sürecek şekilde droglar yakılmıştır. Yakma işlemi boyunca alev oluşmamasına dikkat edilmiştir. Krozeler sabit tartıma ulaşana kadar her yakma işlemi sonrası desikatörde soğumaya bırakılmıştır. Sabit tartıma ulaşan numuneler beyaz bir kül görünümü almıştır. Tüm numunelerin toplam kül miktarları hesaplanıp kaydedilmiştir (Türk Farmakopesi, 2017, s: 1725).

Numunelerin deney sonuçları aşağıdaki hesaplama kullanılarak hesaplanmıştır:

Numune miktarı: $P1 - P = A$ g

Kül miktarı: $P2 - P = B$ g

A g numune B g kül varsa

100'de $X = \% \text{ kül miktarı (a/a)}$

Krozenin darası(P)

Krozede 1 g civarında toz edilmiş numune tartım miktarı(P1)

Sabit ağırlığa getirilip desikatörde soğutulduktan sonra alınan tartım miktarı(P2)

3. BULGULAR

3.1. Makroskobik Bulgular

Keten tohumlarının bulunduğu 8 numune paketi temiz beyaz bir kâğıda ince şekilde yayılarak incelenmiştir. Her numuneden 3 tohum örneği alınarak lup yardımıyla inceleme yapılmıştır (Çizelge 3.1.). Tohumlar genellikle kahve renkli olmakla birlikte bazen soluk sarı renkteki tohumlara da rastlanmıştır. Her numuneden 10 tohum alınarak cetvel yardımıyla uzunlukları ve genişlikleri incelenmiş ve ortalamaları hesaplanmıştır. Her numuneden 10 tohum örneği alınarak kumpas yardımıyla kalınlıkları ölçülmüş ve ortalamaları hesaplanmıştır. Farmakopede yer alan değerlere uygunlukları değerlendirilmiştir (Çizelge 3.2., çizelge 3.3., çizelge 3.4. ve çizelge 3.6.).

1. Numune tohumları hafif soluk kahverengi görünümündedir. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Tohumların içinde bazı sarı renkte soluk tabakalı tohumlarda görülmektedir. Numune içinde parçalanmış tohum içerikleri de görülmektedir. Numune boyutları ortalama 3,6 mm uzunluğunda, 2,8 mm genişliğinde ve 1,25 mm kalınlığındadır. Tohumlar genellikle pürüzsüz görünümündedir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntülü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görülmektedir. Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görülmektedir. Tohumun enine kesidi Lup yardımıyla incelendiğinde testa'nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görülmektedir. Ayrıca 1. Numune incelenirken tohumların içerisinde küçük bir solucan varlığı görülmüştür (Şekil.3.5.).

2. Numune soluk kahverengi renkte görülmektedir. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Numune içinde parçalanmış soluk sarı renkte tohumlar bulunmaktadır. Ayrıca numune içerisinde taş, çakıl gibi yabancı maddeler de bulunduğu görülmektedir. Tohumların yüzeyleri genellikle pürüzsüz olmakla birlikte içe göçük, şekli bozuk tohumlarda görülmektedir. Tohumların ortalama uzunlukları 4 mm, genişlikleri 2,8 mm ve kalınlıkları 1,3 mm'dir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görülmektedir. Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görülmektedir. Tohumun enine kesidi Lup

yardımla incelendiğinde testa'nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görünmektedir.

3. Numunede bulunan tohumlar soluk kahverengi renkte görünmektedir. Tohumların içerisinde soluk sarı ve gri renklerde tohumlara da rastlanmıştır. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Genellikle tam halde olan tohumların içinde parçalanmış halde bulunan tohumlar da bulunmaktadır. Tohum yüzeyleri genellikle pürüzsüz ve parlak görünümündedir. Tohumların ortalama uzunlukları 4 mm, genişlikleri, 2,6 mm ve kalınlıkları 1,2 mm'dir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görünmektedir. Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görünmektedir. Tohumun enine kesidi Lup yardımıyla incelendiğinde testa'nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görünmektedir.

4. Numunede tohumlar soluk kahverengi renkte görünmektedir. Tohumların içinde soluk sarı, koyu kahve renkli tohumlarda gözlemlenmiştir. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Genellikle tam halde olan tohumların içerisinde parçalanmış halde tohumlarda bulunmaktadır. Bazı tohumlarda kısmi şekilde renk farklılıkları bulunmaktadır. Tohumlar genellikle pürüzsüz ve parlak görünümündedir. Tohum ortalama uzunlukları 4 mm, genişlikleri 2,7 ve kalınlıkları 1,4 mm'dir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görünmektedir. Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görünmektedir. Tohumun enine kesidi Lup yardımıyla incelendiğinde testa'nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görünmektedir.

5. Tohumlar parlak kahverengi görünümündedir. Tohumların içinde soluk sarı-kahverengi tohumlar bulunmaktadır. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Tohumlar genellikle bütün halde bulunsa da içinde parçalanmış tohumlarda görünmektedir. Tohumlar genellikle pürüzsüz görünümündedir. Tohumların ortalama uzunlukları 3,7 mm, genişlikleri 2,7 mm ve kalınlıkları 1,3 mm'dir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görünmektedir. Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görünmektedir. Tohumun enine kesidi Lup yardımıyla incelendiğinde testa'nın içerisinde

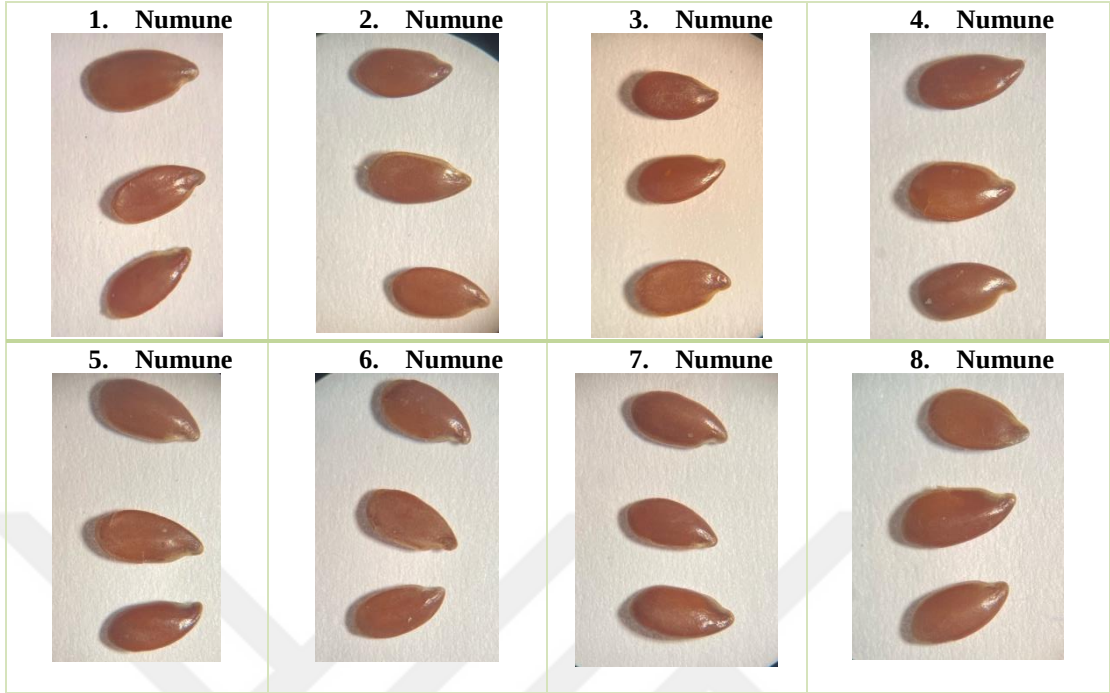
dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görünmektedir.

6. Numunede tohumlar parlak kahverengi görünümündedir. Tohumların içerisinde parçalanmış ve soluk sarı renkte tohum parçaları görünmektedir. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Tohumların içerisinde küçük çakıl taşları görünmektedir. Tohumlar genellikle pürüzsüz görünümündedir. Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görünmektedir. Tohumun enine kesidi Lup yardımıyla incelendiğinde testa'nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görünmektedir. Tohumların ortalama uzunlukları 3,9 mm, genişlikleri 2,9 mm ve kalınlıkları 1,4 mm'dir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görünmektedir.

7. Numunede tohumlar parlak ve koyu kahverengi görünümündedir. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Tohumlar genellikle bütün halde bulunsa da içinde parçalanmış tohumlarda bulunmaktadır. Tohumlar genellikle pürüzsüz görünümündedir. Lup yardımıyla incelendiğinde ise tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görünmektedir. Tohumun enine kesidi Lup yardımıyla incelendiğinde testa'nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görünmektedir. Tohumların ortalama uzunlukları 3,8 mm, genişlikleri 2,6 mm ve kalınlıkları 1,3 mm'dir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görünmektedir.

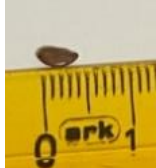
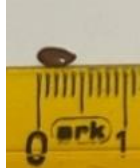
8. Numunede tohumlar parlak ve koyu kahverengi görünümündedir. Keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Tohumların içerisinde parçalanmış ve soluk sarı renkte tohum parçaları görünmektedir. Tohumların içerisinde küçük çakıl taşları görünmektedir. Tohumlar genellikle pürüzsüz görünümündedir. Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görünmektedir. Tohumun enine kesidi Lup yardımıyla incelendiğinde testa'nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görünmektedir. Tohumların ortalama uzunlukları 3,7 mm, genişlikleri 2,5 mm ve kalınlıkları 1.25 mm'dir. Tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görünmektedir.

Çizelge 3.1. Keten tohum numunelerinin Lup'taki görüntüleri

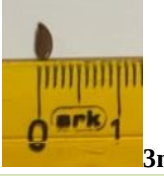


Şekil 3.1. Keten tohumunun Lup'taki yardımıyla yüzey görüntüsü

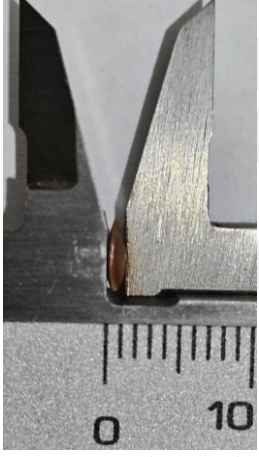
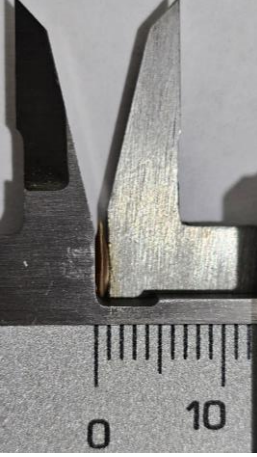
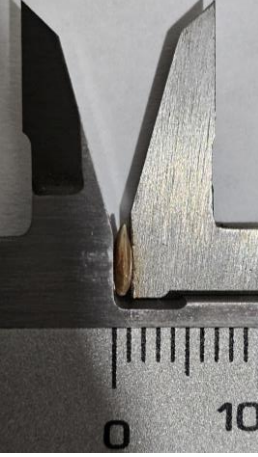
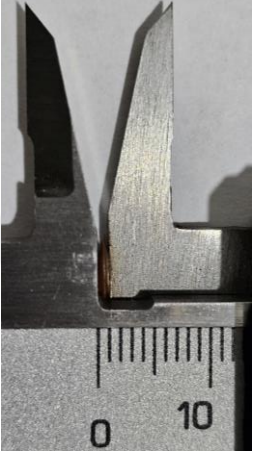
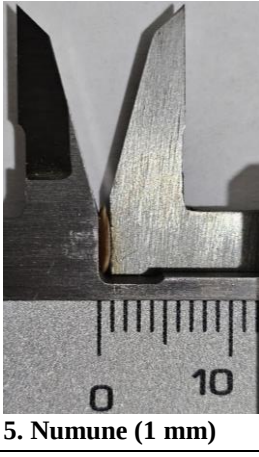
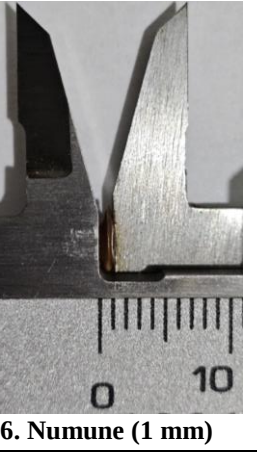
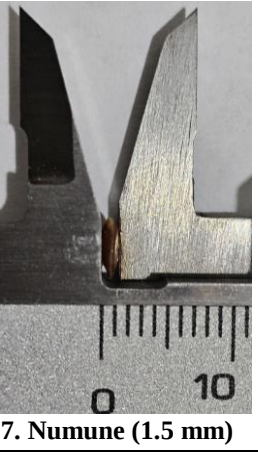
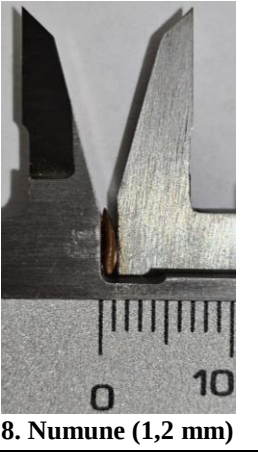
Çizelge 3.2. Keten tohum numunelerinin uzunluk ölçüm değerleri

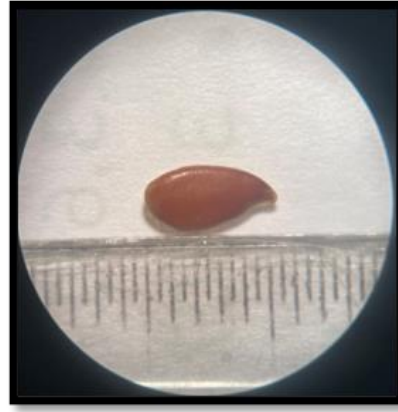
1. Numune  4 mm	2. Numune  5 mm	3. Numune  4 mm	4. Numune  5 mm
5. Numune  4 mm	6. Numune  4 mm	7. Numune  4 mm	8. Numune  4 mm

Çizelge 3.3. Keten tohum numunelerinin genişlik ölçüm değerleri

1. Numune  3mm	2. Numune  3mm	3. Numune  3mm	4. Numune  3mm
5. Numune  3mm	6. Numune  3mm	7. Numune  3mm	8. Numune  2mm

Çizelge 3.4. Keten tohum numunelerinin kalınlık ölçüm değerleri

 1. Numune (1,5 mm)	 2. Numune (1 mm)	 3. Numune (1,3 mm)	 4. Numune (1 mm)
 5. Numune (1 mm)	 6. Numune (1 mm)	 7. Numune (1.5 mm)	 8. Numune (1,2 mm)



Şekil 3.2. Keten tohumunun Lup'taki yardımıyla eninin ölçülmesi (1. Numune-5mm)

Çizelge 3.5. Keten tohum numunelerinin Lup'taki enine kesit görüntüleri

			
1. Numune	2. Numune	3. Numune	3. Numune (Kloralhidrat reaktifi ile şişmiş keten tohumu)

Çizelge 3.6. Numunelerin 10 farklı ölçümlerindeki uzunluk, genişlik ve kalınlık ölçüm sonuçlarının ortalamaları

Numuneler	Uzunluk (mm)	Genişlik (mm)	Kalınlık (mm)
1. Numune Ortalama	3,6	2,8	1,25
2. Numune Ortalama	4	2,8	1,3
3. Numune Ortalama	4	2,6	1,2
4. Numune Ortalama	4	2,7	1,4
5. Numune Ortalama	3,7	2,7	1,3
6. Numune Ortalama	3,9	2,9	1,4
7. Numune Ortalama	3,8	2,6	1,3
8. Numune Ortalama	3,7	2,5	1,25

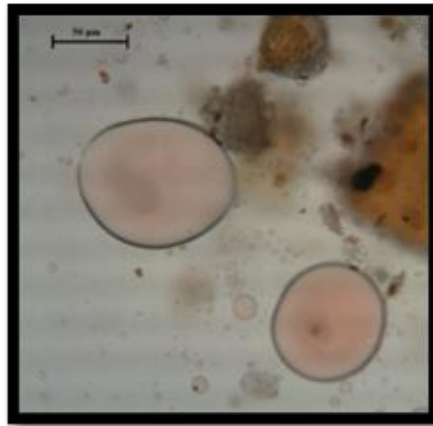
3.2. Mikroskopik Bulgular

Tüm keten tohumu numunelerinin toz edilerek hazırlanan preparatları kloral hidrat R ve sartur çözeltisi kullanılarak mikroskop ile incelenmiştir. Bulunan karakteristik elementlerin fotoğrafları çizelgelerde (3.7.-3.16.) gösterilmiştir.

Farmakopede yer almasa da bazı karakteristik elementlerin daha net görüntülenmesi için ayrıca distile su ve çini mürekkebi de kullanılmıştır. Müsilaj hücreleri çini mürekkebi ortamında incelenmiş fotoğraflar çizelge 3.13.'de gösterilmiştir. Nişasta taneleri distile su ortamında incelenmiş ve fotoğrafları şekil 3.4.'de gösterilmiştir. Gözlemlenen görüntülerin fotoğrafları çizelgelerde özetlenmiştir.

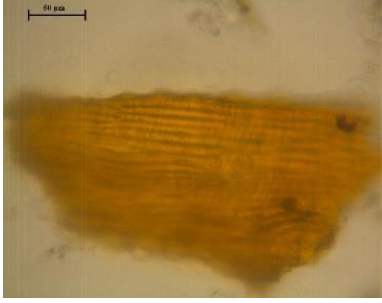
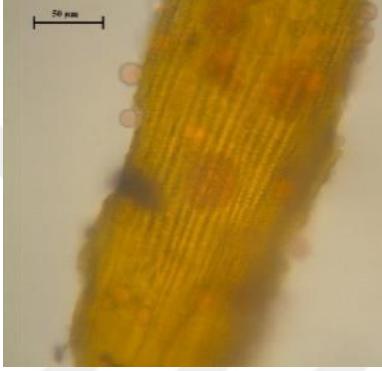
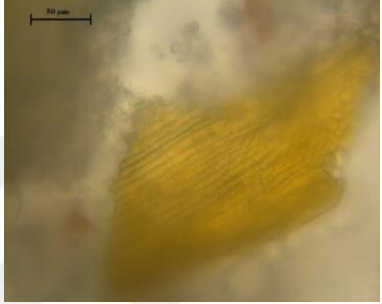
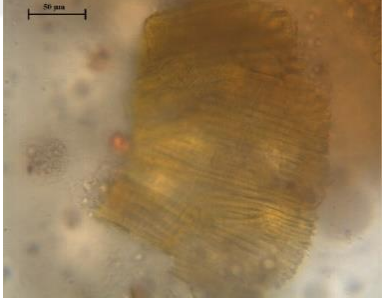
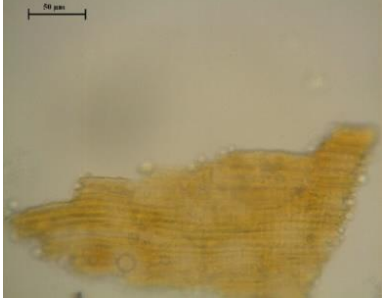
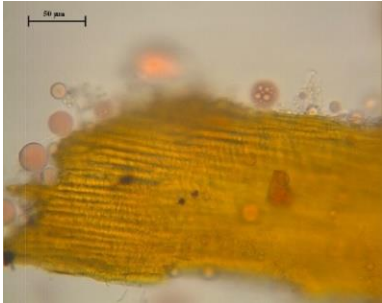
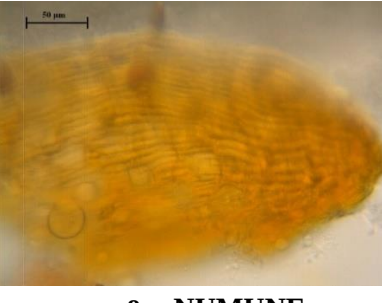
Çizelge 3.7. Türk Farmakopesine göre Kloral hidrat çözeltisi kullanılarak incelenen numunelerde bulunmasını beklediğimiz karakteristik elementlerin numunelerdeki varlığı

Karakteristik Elementler	Numunelerdeki Varlığı
Sklerankima Lifleri	+
İç Testa Parçaları	+
Dış Testa Parçaları	+
Parankima Parçaları	+
Yağ Damlaları	+
Endosperm Parankiması	+
Alöron Taneleri İçeren Kotiledonlar	+
Alt Epidermal Tabaka Parçaları	+

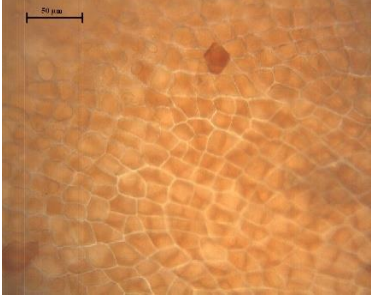
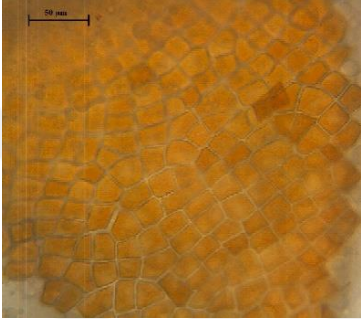
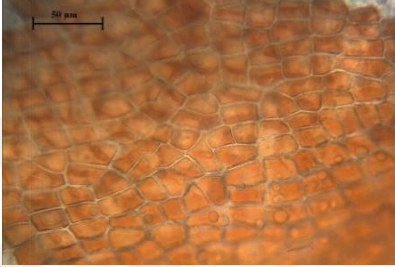
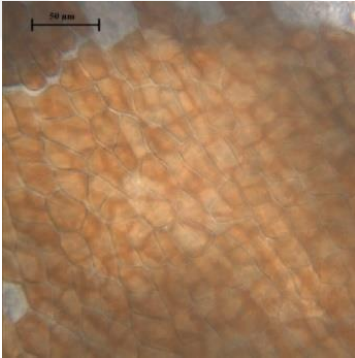
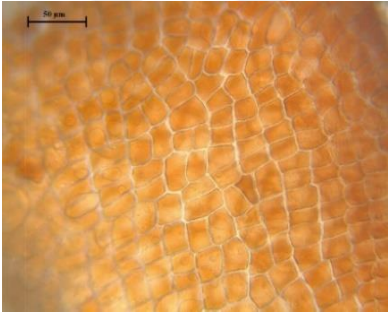
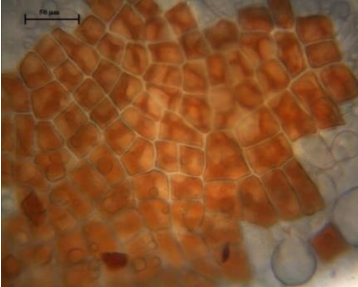
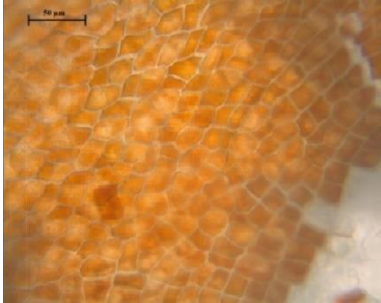


Şekil 3.3. Keten Tohum numunesinin Sartur ortamında mikroskopik incelemesindeki müsilaj hücresi görüntüsü (MB:10x40)

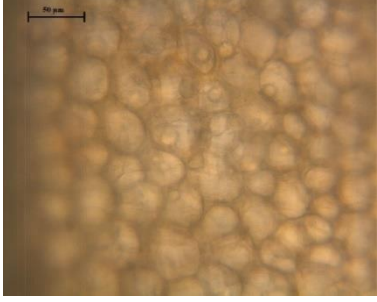
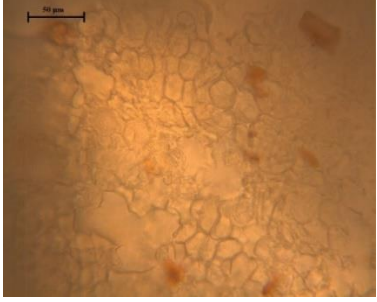
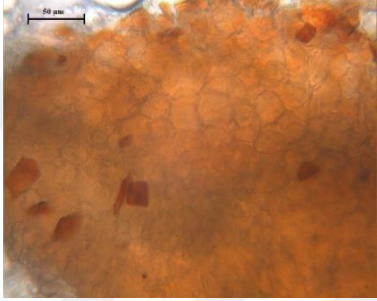
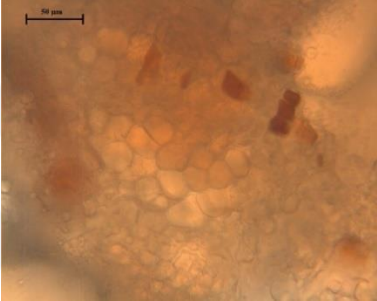
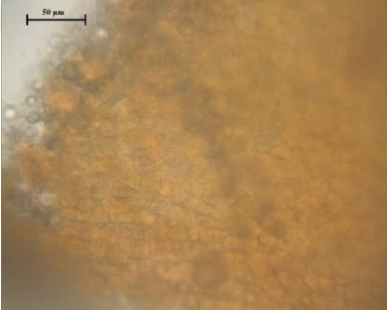
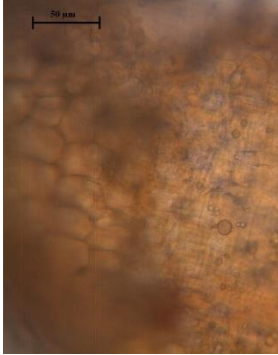
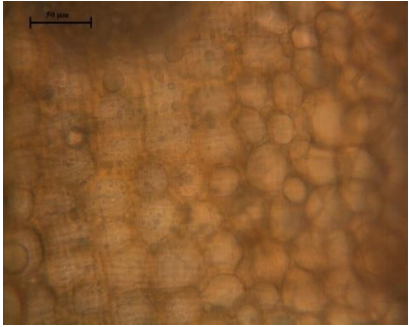
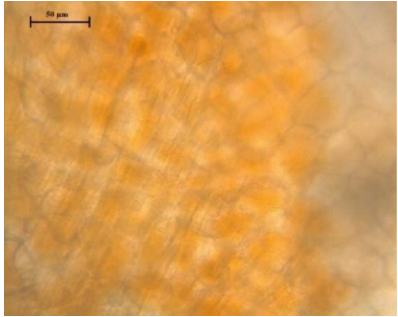
Çizelge 3.8. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki sklerankima liflerinin görüntüleri

Sklerankima Lifleri (İÖ: Sartur, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2. NUMUNE
 3. NUMUNE	 4. NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8. NUMUNE

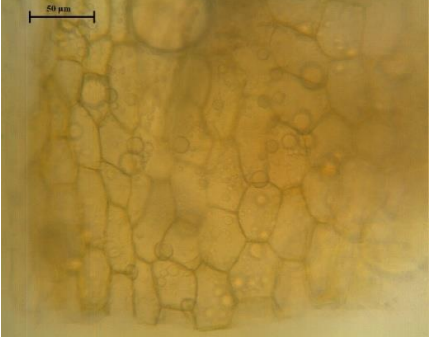
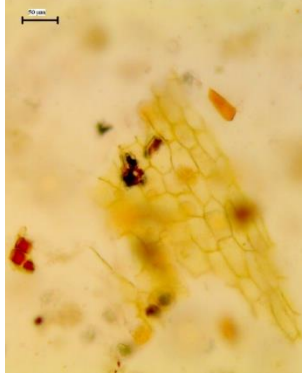
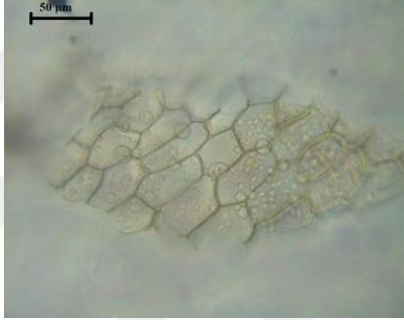
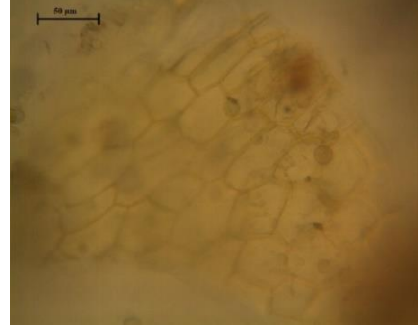
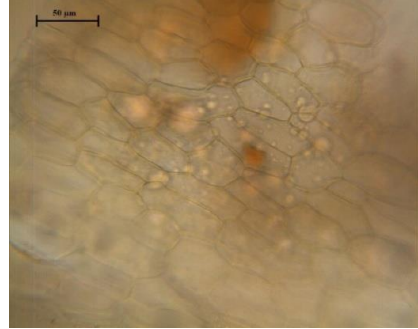
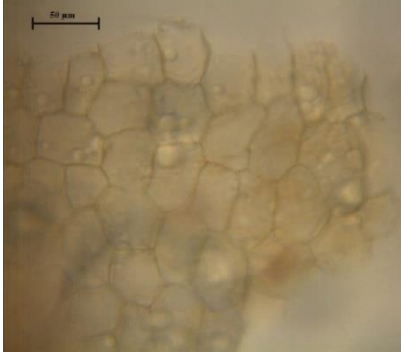
Çizelge 3.9. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki iç testa parçalarının görüntüleri

İç Testa Parçaları (İO: Kloralhidrat, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2.NUMUNE
 3.NUMUNE	 4.NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8.NUMUNE

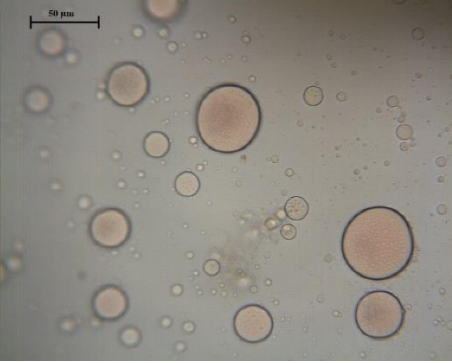
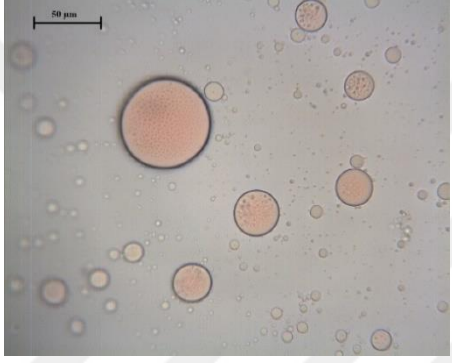
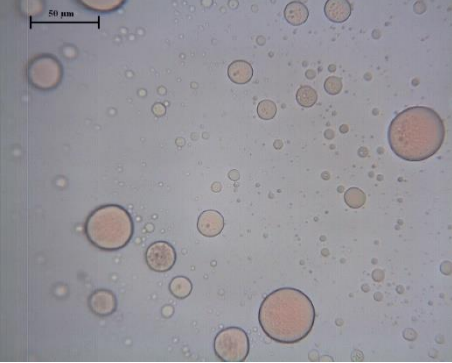
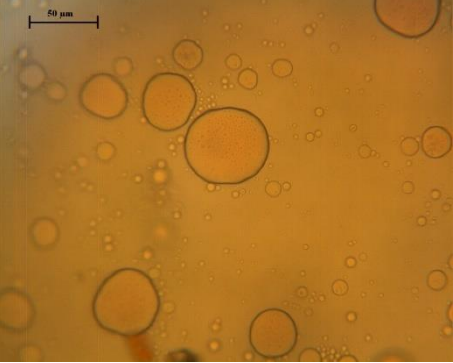
Çizelge 3.10. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki dış testa parçalarının görüntüleri

Dış Testa Parçaları (İÖ: Kloralhidrat, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2.NUMUNE
 3.NUMUNE	 4.NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8.NUMUNE

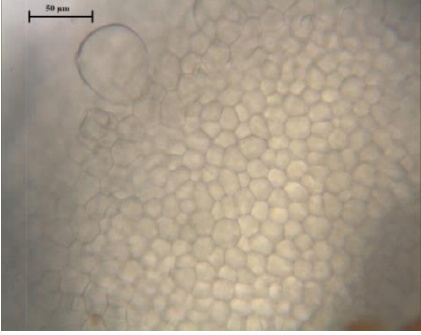
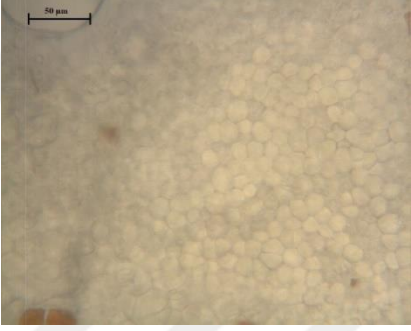
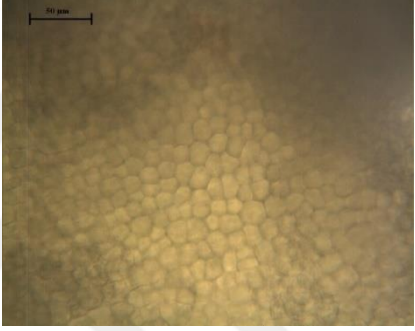
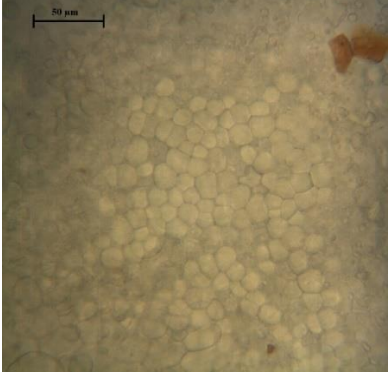
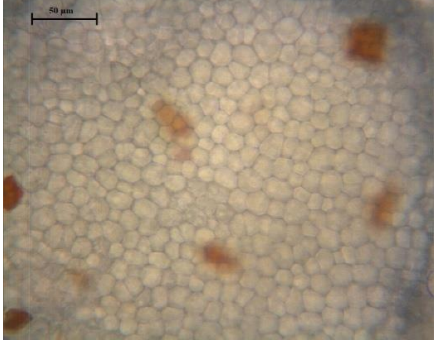
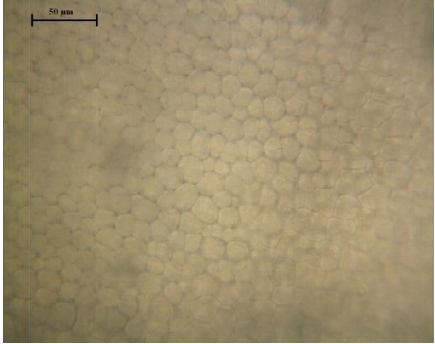
Çizelge 3.11. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki parankima parçalarının görüntüleri

Parankima Parçaları (İO: Sartur, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2.NUMUNE
 3.NUMUNE	 4.NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8.NUMUNE

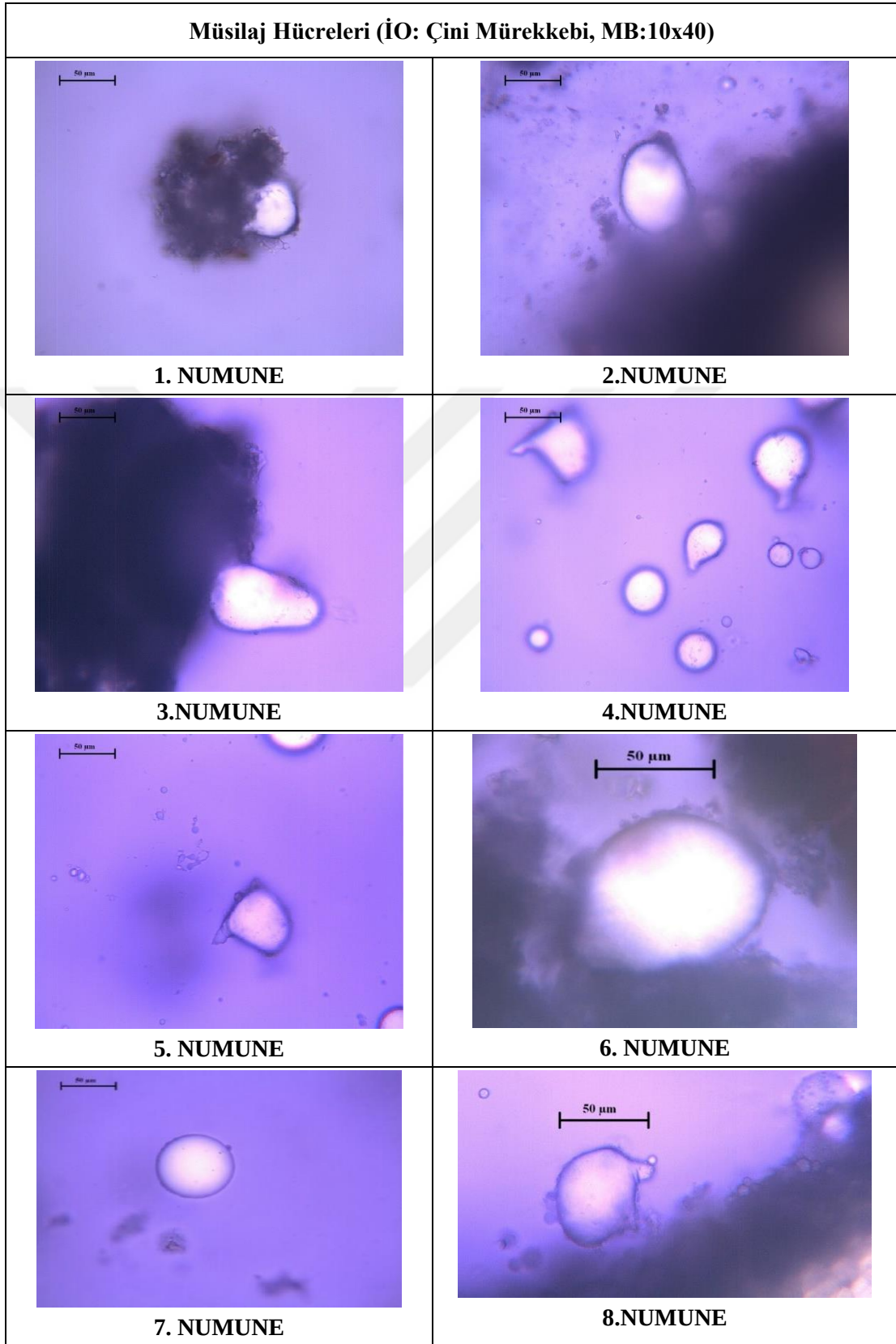
Çizelge 3.12. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki yağ damlalarının görüntüleri

Yağ Damlaları (İO: Sartur, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2.NUMUNE
 3.NUMUNE	 4.NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8.NUMUNE

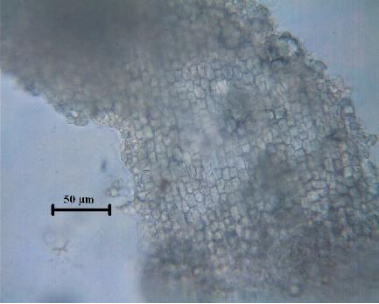
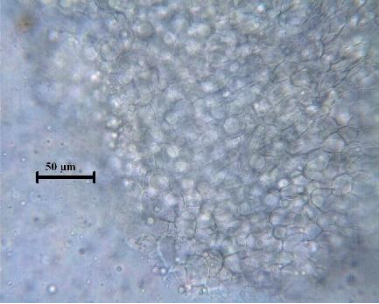
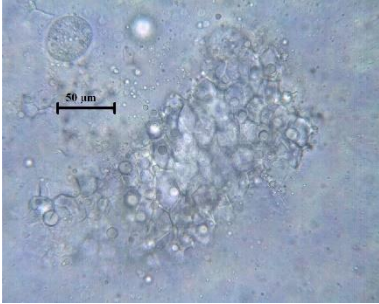
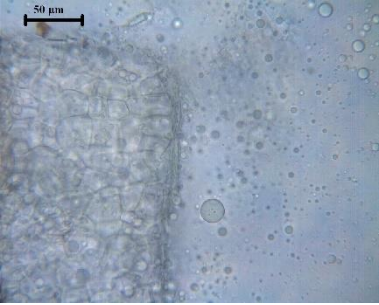
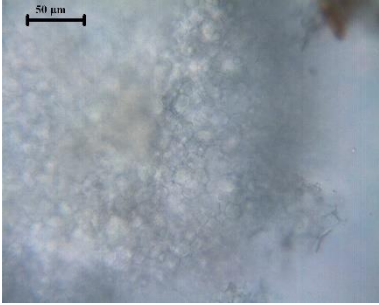
Çizelge 3.13. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki endosperm parankimalarının görüntüleri

Endosperm Parankiması (İO: Kloralhidrat, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2.NUMUNE
 3.NUMUNE	 4.NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8.NUMUNE

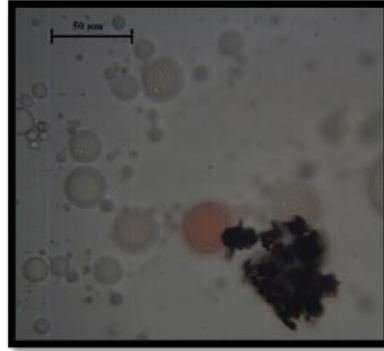
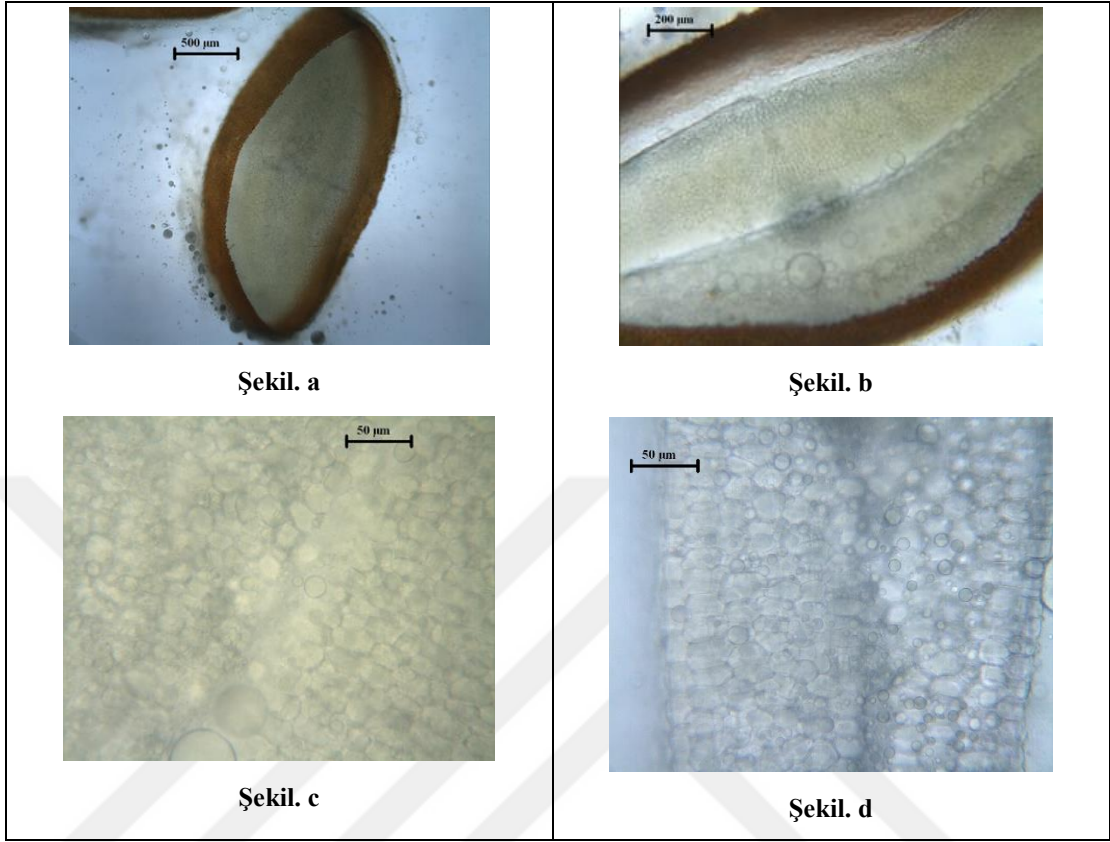
Çizelge 3.14. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki müsilaj hücrelerinin görüntüleri



Çizelge 3.15. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki alöron taneleri içeren kotiledonların görüntüleri

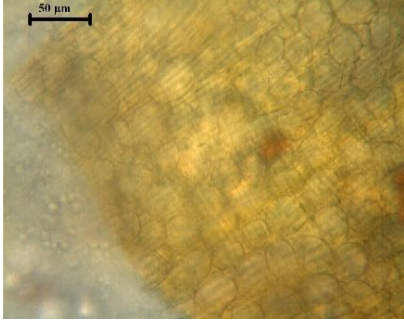
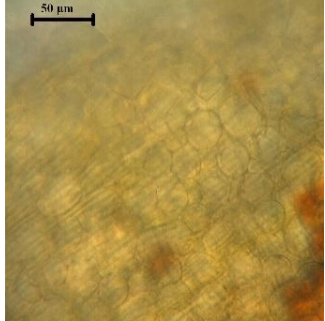
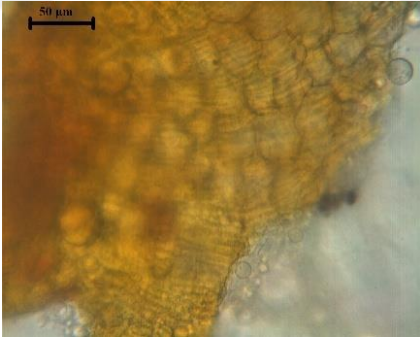
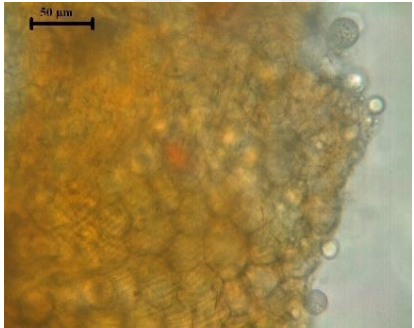
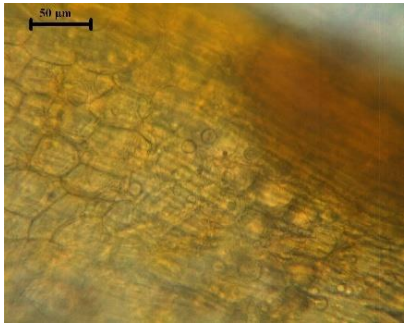
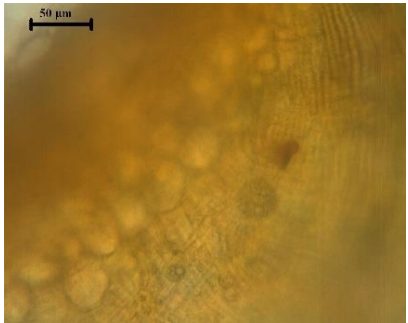
Alöron Taneleri İçeren Kotiledonlar (İÖ: Kloralhidrat, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2.NUMUNE
 3.NUMUNE	 4.NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8.NUMUNE

Çizelge 3.16. Keten Tohum numunelerinden seçilen bir tohumun enine kesit preparatının mikroskopik incelemesindeki alöron taneleri içeren kotiledonların görüntüleri (şekil a, b, c ve d) (İO: Distile Su)



Şekil 3.4. 1.Keten Tohum numunesinin distile su ortamında mikroskopik incelemesindeki Nişasta Taneleri (MB:10x40)

Çizelge 3.17. Keten Tohum numunelerinin mikroskopik incelemesindeki görüntüleri alt epidermal tabaka parçalarının görüntüleri

Alt Epidermal Tabaka Parçaları (İO: Sartur, MB:10x40)	
 1. NUMUNE	 2.NUMUNE
 3.NUMUNE	 4.NUMUNE
 5. NUMUNE	 6. NUMUNE
 7. NUMUNE	 8.NUMUNE

3.3. Yabancı Madde Testi Bulguları

Keten tohumu numunelerinden 100 g tam tartım alınarak beyaz temiz bir kâğıt üzerine homojen olacak şekilde yayılmıştır. Çıplak gözle incelenmiş, içindeki yabancı maddeler ve soluk tabakalı tohumlar ayrıştırılarak tartımları alınmıştır. Sonuçlar çizelge 3.18’de görüntüler Çizelge 3.19 ve 3.20’de özetlenmiştir. Ayrıca 1. Numune incelenirken numune içerisinde karşılaşılan solucan varlığı şekil.3.5. ‘te gösterilmiştir.

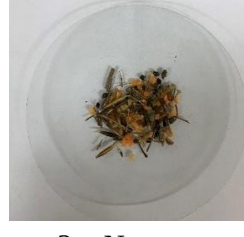


Şekil 3.5. 1. Numunede görüntülenen solucan görüntüsü

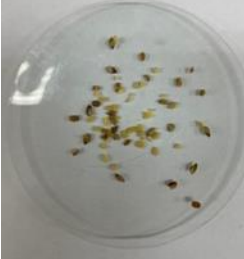
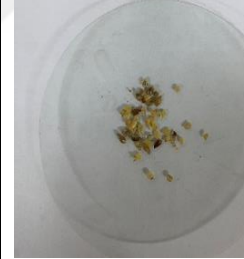
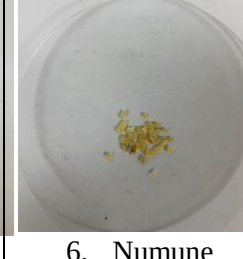
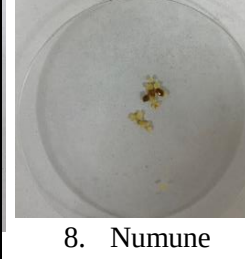
Çizelge 3.18. Numunelerin Yabancı madde ve soluk tabakalı tohum oranları

NUMUNELER	Numunelerden alınan tam tartım (g)	Yabancı Madde Miktarı(g)	Yabancı Madde Oranı (%)	Soluk Madde Miktarı (g)	Soluk Madde Oranı (%)
1. Numune	100,0456	0,0642	0,06	0,1385	0,14
2. Numune	100,0013	0,5656	0,57	0,1688	0,17
3. Numune	100,0210	0,1356	0,14	0,8648	0,86
4. Numune	100,0313	0,1491	0,15	0,0430	0,04
5. Numune	100,0351	0,1414	0,14	0,1911	0,19
6. Numune	100,0162	0,0717	0,07	0,0312	0,03
7. Numune	100,0925	0,1696	0,17	0,0485	0,05
8. Numune	100,0305	0,1090	0,11	0,0614	0,06

Çizelge 3.19. Numunelerin yabancı madde görüntüleri

Yabancı Madde Görüntüleri			
			
1. Numune	2. Numune	3. Numune	4. Numune
			
5. Numune	6. Numune	7. Numune	8. Numune

Çizelge 3.20. Numunelerin soluk tabakalı tohum görüntüleri

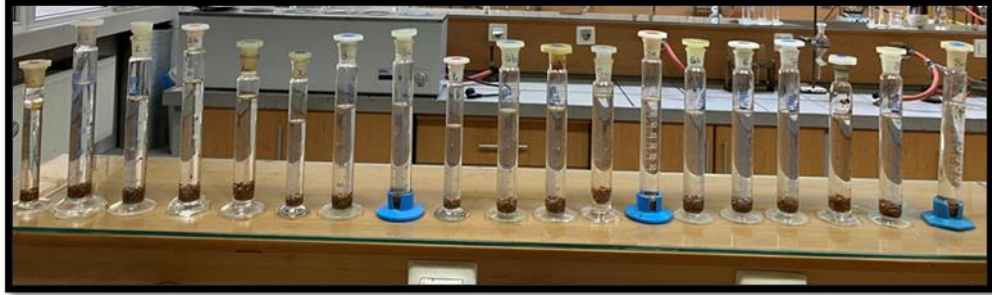
Soluk Tabakalı Tohum Görüntüleri			
			
1. Numune	2. Numune	3. Numune	4. Numune
			
5. Numune	6. Numune	7. Numune	8. Numune

3.4. Şişme İmleci Testi Bulguları

Şişme imleci testi daha net sonuç alınması amacıyla 3 tekrarlı test şeklinde yapıldı ve şişme indisi 3 testin ortalaması olarak verildi. 0,5 mL'lik bölümlere sahip 25 mL şilifli

kapaklı mezürlerden elimizde yeterli sayıda bulunmaması nedeniyle tüm numunelerin ilk tekrarları bu şekilde belirtilen 25 mL'lik mezürlerle yapıldı. Numunelerin 2. ve 3. tekrarları ise 50 mL'lik şilifli kapaklı mezürlerde yapıldı. 50 mL'lik mezürlerde yapılan deneyler için gerekli malzemeler 2 katı üzerinden hesaplanmıştır. 2 g keten tohumu bütün halde ya da monografta belirtildiği halde yerleştirilip 2.0 mL alkol R ile ıslatılıp 50 mL su R ilave edilerek mezür kapağı kapatıldı.

Şilifli kapaklı mezür içerisine, 1 g keten tohumu bütün halde yerleştirilip 1.0 mL alkol R ile ıslatılıp 25 mL su R ilave edilerek mezür kapağı kapatıldı. 50 mL'lik mezürlerde ise, 2 g keten tohumu bütün halde halde yerleştirilip 2.0 mL alkol R ile ıslatılıp, 50 mL su R ilave edilerek mezür kapağı kapatıldı. 1 saat boyunca her 10 dk. bir kuvvetli şekilde çalkalandı ve 3 saat bekletildi. Drogun kapladığı hacim, tutulan müsilağ da dâhil olmak üzere ölçüldü. Aynı sürede 3 test yapıldı ve şişme indisi 3 testin ortalaması olarak verildi. 3. Saat ölçümleri alındıktan sonra 1 saat daha bekletilip 3. Saat arasında hacim farkı olup olmadığı kontrol edildi. Elde edilen veriler Çizelge 3.21.'de özetlenmiştir.

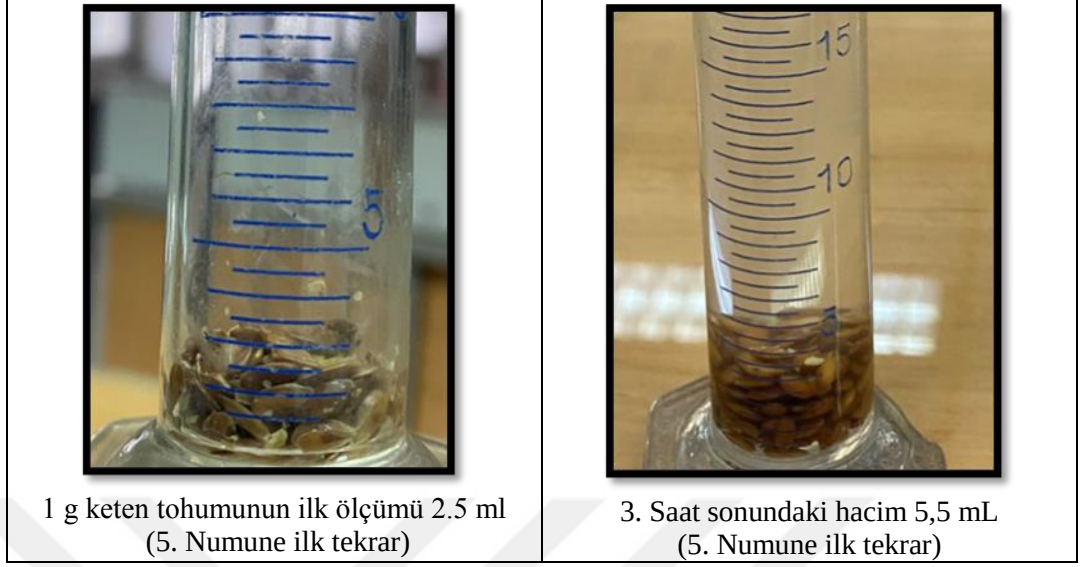


Şekil 3.6. Hazır haldeki test çözeltileri

Çizelge 3.21. Numunelerin şişme imleci test sonuçları

NUMUNELER	İlk Hacim (ml)	3 saat sonundaki hacim (ml)	3 saat sonundaki hacim farkı (ml)	3. saat sonundaki hacim farkının ortalaması (ml)
1. A	2	4	2	2,3
1. B	6	8	2	
1. C	6	9	3	
2. A	3,5	4,5	1	1,87
2. B	7	9	2	
2. C	7,5	10	2,5	
3. A	3	7	4	4
3. B	7	11	4	
3. C	6	10	4	
4. A	3,5	5	1,5	2
4. B	6	7,5	1,5	
4. C	5	8	3	
5. A	2,5	5,5	3	2,5
5. B	6,5	8,5	2	
5. C	7	9,5	2,5	
6. A	3	6	3	3,17
6. B	5,5	9	3,5	
6. C	6	9	3	
7. A	1,5	5	3,5	3,17
7. B	6	9	3	
7. C	7,5	10,5	3	
8. A	3	5	2	1,83
8. B	7	8	1	
8. C	7	9,5	2,5	

Çizelge 3.22. Numunenin şişme imleci testindeki ilk tekrar deneyindeki hacim farkı görüntüsü



3.5. Kadmiyum Testi Bulguları

4g öğütülmüş keten tohumu örneği likit örnek ölçüm kaplarına konularak spatül yardımıyla sıkıştırılmıştır. Örnekler Spectro marka X-LAB 2000 model Polarize Enerji Dispersif X-Işınları Floresans Spektrometresi (PEDXRF)'nde element analizleri yapılmıştır. Farmakopeye göre Kadmiyum miktarı en fazla 0.5 ppm olması gerekmektedir.

Analiz sonuçlarına göre;

1. Numunede kadmiyum miktarı 2,3 ppm,
2. Numunede kadmiyum miktarı 0.4 ppm' den küçük bulunmuş net değer hesaplanamamıştır.
3. Numunede kadmiyum miktarı 0,6 ppm,
4. Numunede kadmiyum miktarı 0,6 ppm,
5. Numunede kadmiyum miktarı 0,6 ppm,
6. Numunede kadmiyum miktarı 0.4 ppm' den küçük bulunmuş net değer hesaplanamamıştır.
7. Numunede kadmiyum miktarı 0.4 ppm' den küçük bulunmuş net değer hesaplanamamıştır.
8. Numunede kadmiyum miktarı 0.4 ppm' den küçük bulunmuş net değer hesaplanamamıştır.

Çizelge 3.23. Kadmiyum Analiz Sonuçları

Numuneler	Kadmiyum (Cd) ppm
1. Numune	2,3
2. Numune	< 0.4
3. Numune	0,6
4. Numune	0,6
5. Numune	0,6
6. Numune	< 0.4
7. Numune	< 0.4
8. Numune	< 0.4

3.6. Kurutmada Kayıp Testi Bulguları

Farmakopeye göre 1.000 g toz edilmiş *Linum usitatissimum* droğu 105⁰C sıcaklıktaki etüvde 2 saat kurutulduğunda kurutmadaki kayıp oranının %8' i geçmemesi gerekmektedir. 8 numunenin her biri için 3 paralel deney yapılarak sonuçların ortalamaları alınmıştır. 24 adet kapaklı tartım kabı kullanılmış, tartım kapları etüve kapakları yarım kapalı şekilde konulmuştur. Temizlenmiş tartım kapları 1 saat 105 ⁰C sıcaklıktaki etüvde bekletilip desikatörde oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra daraları alınmıştır. 1 g tam tartım alınmış drog tartım kaplarına konulmuştur. 2 saat 105 ⁰C sıcaklıktaki etüvde kurutulduktan sonra desikatörde oda sıcaklığına kadar soğutulup tartım alınmıştır. Elde edilen sonuçlar ile gerekli hesaplamalar yapıp her numune için 3 paralel deneyin ortalamaları belirlenmiştir. Bu sonuçlar aşağıdaki çizelge 3.24.'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.24. Kurutmada Kayıp Test Bulguları

Numuneler	Numunenin tam tartımı	Tartım kabının darası	Kurutma sonrası Tartım	Kurutmada Kayıp Oranı (%)	Ortalama Kurutmada Kayıp Oranı (%)
1.A	1,0011	17,0841	18,0279	5,7237	5,7049
1.B	1,0017	18,0396	18,9841	5,6763	
1.C	1,0027	18,4606	19,4060	5,7146	
2.A	1,0077	17,5411	18,4912	5,716	5,7423
2.B	1,0076	18,3251	19,2748	5,7463	
2.C	1,0096	18,0935	19,0449	5,7647	
3.A	1,0025	17,4113	18,3577	5,596	5,7235
3.B	1,0083	18,0419	18,9929	5,6828	
3.C	1,0065	18,0865	19,0337	5,8917	
4.A	1,0019	29,9613	30,9073	5,5794	5,8308
4.B	1,0008	28,1205	29,0627	5,8553	
4.C	1,0003	32,0734	33,0131	6,0582	
5.A	1,0072	33,0034	33,9501	6,0068	5,8711
5.B	1,0053	17,0618	18,0070	5,9783	
5.C	1,0021	31,4637	32,4094	5,6282	
6.A	1,0057	30,8455	31,7853	6,5527	6,6691
6.B	1,0037	29,3901	30,3249	6,8646	
6.C	1,0076	30,1238	32,0650	6,5899	
7.A	1,0054	28,5218	29,4619	6,4949	6,3208
7.B	1,0008	30,2285	31,1672	6,205	
7.C	1,0060	28,4649	29,4079	6,2624	
8.A	1,0074	25,6483	26,5969	5,8368	5,8147
8.B	1,0007	31,3093	32,2523	5,766	
8.C	1,0032	28,6213	29,5659	5,8413	

3.7. Toplam Kül Testi Bulguları

Farmakopeye göre 1,00 g toz edilmiş *Linum usitatissimum* droğunda toplam kül miktarının en fazla %5,0 olması gerekmektedir. 8 ayrı numunenin her birinde 3 kontrollü yapılan kül testleri sonucu elde edilen veriler Çizelge 3.25’de özetlenmiştir.



Şekil 3.7. 600 °C’lik kül fırınındaki numuneler

Çizelge 3.25. Toplam kül testi bulguları

Numuneler	Numunenin Tam Tartımı	Sabit Ağırlığa Gelmiş Krozenin Darası	Numune + Kroze	Küllendirme Sonrası Tartım	Kül % Oranı	Ortalama Toplam Kül Yüzdesi
1.A	1,0053	22,7561	23,7614	22,7915	3,5213	3,4948
1.B	1,0006	24,8841	25,8847	24,9196	3,5479	
1.C	1,0073	27,1762	28,1835	27,2106	3,4151	
2.A	1,0050	27,3009	28,3059	27,3684	6,7164	4,1478
2.B	1,0079	28,0361	29,044	28,0640	2,6813	
2.C	1,0047	21,2794	22,2841	21,3100	3,0457	
3.A	1,0015	27,5728	28,5743	27,6002	2,359	3,1574
3.B	1,0001	26,3085	27,3086	26,3526	4,4396	
3.C	1,0024	27,7768	28,7792	27,8036	2,6736	
4.A	1,0063	17,6007	18,607	17,6310	3,011	2,9622
4.B	1,0066	31,0026	32,0092	31,0317	2,891	
4.C	1,0052	19,5312	20,5364	19,5612	2,9845	
5.A	1,0013	30,9719	31,9732	31,0007	2,8763	2,8502
5.B	1,0025	32,4570	33,4595	32,4850	2,7902	
5.C	1,0055	25,8382	26,8437	25,8672	2,8841	
6.A	1,0050	18,8313	19,8363	18,8680	3,6517	3,6233
6.B	1,0025	23,2742	24,2767	23,3116	3,7307	
6.C	1,0036	24,2431	25,2467	24,2781	3,4874	
7.A	1,0053	26,7056	27,7109	26,7398	3,4020	3,1692
7.B	1,0060	17,9447	18,9507	17,9754	3,0517	
7.C	1,0053	18,4426	19,4479	18,4773	3,0538	
8.A	1,0037	18,5072	19,5109	18,5467	3,9354	3,5121
8.B	1,0014	26,9346	27,936	26,9671	3,2455	
8.C	1,0044	19,0059	20,0103	19,0396	3,3552	

4. TARTIŞMA

İnsanlar tarih boyunca bitkileri tedavi amacıyla çok çeşitli şekillerde kullanmışlardır. İnsanların yüzyıllardır bu kullanımlarla elde ettiği bilgi ve birikimlerin günümüze kadar aktarılması ve günümüzde gelişen teknoloji ile bu bilgilerin doğrulanması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılarak bitkilerin sağlık alanında kullanımı rasyonelleştirilmiştir. Günümüzde insanların çeşitli kimyasal ilaçların yan etkilerinden kaçınmak için doğal tedavilere ve özellikle bitkisel tedavilere daha çok ilgi gösterdiği görülmektedir. Fakat kullanılan bitkilerin doğal olmakla birlikte yan etki gösterebileceği unutulmamalıdır. Bitkilerin sağlık açısından faydalı kullanımı için doğru bitkinin, uygun şekillerde üretilmesi ve saklanması, doğru ve uygun dozda kullanılması gereklidir. Bu sebeple bitkiler kullanılmadan önce kalite, güvenlik ve etkinlik yönünden incelenmelidir. Bu incelemeler, ulusal ve uluslararası farmakopeler kullanılarak yapılabilmektedir. Bu tez çalışmasında ise, Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu olan 2017 Türk Farmakopesi kullanılmıştır.

Bu çalışmada 4 farklı şehirde (Denizli, Ankara, İzmir, Muğla (Marmaris)) aktarlardan, marketlerden ve internet satış sitelerinden paketli ürün formunda 4 keten tohum numunesi temin edilmiştir. Bu droglar materyal olarak kullanılarak 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ve 8 sayıları ile kodlanmıştır. Drogların Türk Farmakopesi 2017’de yer alan *Linum usitatissimum* monografına göre uygunlukları değerlendirilmesi amacıyla farmakope analizleri yapılmıştır.

Makroskobik incelemeler sonucu incelenen numunelerin *Linum usitatissimum* droğu olduğu ancak bazı örneklerde çakıl, kum gibi yabancı materyallere de rastlandığı görüldü. 1., 2., 3. ve 4. numunelerde keten tohumları soluk kahverengi renkte görünürken 5., 6., 7. ve 8. numunedeki keten tohumları parlak kahverengi görünümündedir. Tüm numunelerde keten tohumları düz, uzun oval bir şekle sahiptir. Tüm numunelerde tohumların içerisinde soluk tabakalı sarı veya gri renkteki tohumlara rastlanmıştır. Tüm numuneler genellikle bütün halde olmakla beraber parçalanmış tohumları da içerisinde bulundurmaktadır. Tüm numunelerde tohumlar genellikle pürüzsüz görünümde olmakla beraber Lup yardımıyla incelendiğinde tohum kabuğunun yüzeyinde çok küçük çukurlar olduğu görülmektedir. Ayrıca numunelerin enine kesitleri Lup yardımıyla incelendiğinde testa’nın içerisinde dar, beyazımsı bir endosperm ve düz, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşan bir embriyo görülmektedir. Tüm tohumların uzunluk ve genişlikleri cetvel yardımıyla ölçüldüğünde ortalama olarak farmakopede yer alan 4-6 mm uzunluk, 2-3 mm genişlik değerlerine

uymaktadır. Fakat her numuneden alınan 10 tohum örneğinin kumpas yardımıyla kalınlıklarının ölçüm sonuçlarında tüm numunelerin ortalama tohum kalınlıkları farmakopede yer alan 1.5-2 mm kalınlık değerlerinden daha düşük bir değerde bulunmuştur. Tüm numunelerdeki tohumların bir ucu yuvarlak görünümde, diğer ucu yanında biraz çöküntü olarak, eğik ve sivri bir nokta şeklinde görünmektedir. Bunların dışında ayrıca 1. Numune incelenirken tohumların içerisinde küçük bir solucan varlığı görülmesi 1. Numunenin halk sağlığı açısından kullanımında sorun teşkil edebileceği yorumlanabilir.

Mikroskobik analiz için Farmakopeye göre *Linum usitatissimum* droğunda bulunması gereken karakteristik elementler çizelge 3.16 de verilmiştir. Her bir numune değirmende toz haline getirildikten sonra gerekli reaktifler ortamında Leica marka mikroskop ile incelenmiş ve bulunan görüntüler çizelge 3.8-3.17’de gösterilmiştir. Tüm numuneler farmakopede yer alan karakteristik elementleri içermektedir. Mikroskobik analizlerde karakteristik yapıların dışında mikroskopta kirlilik ve parçalanmış elementlerde görülmüştür. Her numune için birden fazla preparat hazırlanıp inceleme yapılmış ve numunelerde farklı bitkilere ait karakteristik elementlere rastlanmamıştır. Bu durum analiz açısından keten tohum örneklerinin içinde farklı bitkilerin bulunmadığını göstermektedir. Bunlara ek olarak Türk Farmakopesi 2017’de bulunan Keten Tohum monografındaki B. Mikroskobik İnceleme (2.8.23) de “Şekil.3.5. keten tohum yaprağı toz bitkisel ilacın tanıma testi için çizim” açıklamasındaki keten tohum yaprağı tanımı bir yanlışlık göstermektedir. Ayrıca bu şekillerde yer alan çizimler net şekilde görünmemekte ve mikroskop incelemesinde elementlerin belirlenmesi açısından yetersizlik göstermektedir. Biz çalışmamızda bu eksikliği tamamlamak için farklı kaynaklardaki keten tohumunun mikroskobik analizlerindeki element çizimlerine bakarak elementleri belirlemeye çalıştık. Kotiledon yapısını net şekilde görebilmek için ayrıca keten tohum örneklerinden enine kesit alarak distile su ortamında mikroskop incelemesini yaptık.

Yabancı madde testi sonuçları çizelge 3.18., çizelge 3.19. ve çizelge 3.20’de görüntüleriyle birlikte özetlenmiştir. Farmakopede yer alan *Linum usitatissimum* monografına göre, soluk tabakalı tohumların oranının en fazla %10, yabancı madde oranında en fazla %1,5 olması gerekmektedir. Analiz sonuçlarına göre, tüm numuneler yabancı madde oranı ve soluk tabakalı tohum oranı bakımından farmakopede olan sınırlara uygunluk göstermektedir. Yabancı madde miktarında en yüksek %0.57 değeriyle 2. Numunede görülmüştür. En düşük yabancı madde oranı ise %0,07 oranı ile 6. Numuneye aittir. En yüksek soluk tabakalı tohum oranı %0,86 oranı ile 3. Numuneye aitken, en düşük

soluk tabakalı tohum oranı ise %0,03 oranı ile 6. Numuneye aittir. Yabancı madde içeriği en fazla olan 2. Numune'nin diğer numunelere göre daha kirli olduğu yorumlanabilir. 1. Numunede ise, solucan görülmüştür (Şekil 3.5.). Ayrıca numunelerde yabancı madde olarak; taş ve çakıl taneleri, uzun ve kısa çubuk şeklinde çöp parçaları, dikenimsi yapıya benzer küçük tanecikler ve belirlenemeyen maddeler de gözlenmiştir. Bu durumdan dolayı numuneler farmakopede yer alan yabancı madde sınırlarına uysa da bu numuneleri alan kişinin detaylı bir inceleme yapmadan keten tohumunu kullanabileceği ihtimali göz önünde bulundurulduğunda halk sağlığı açısından kullanımının riskli bir durum teşkil edeceği ve uygun olmayacağı yorumlanabilir.

Farmakopede yer alan *Linum usitatissimum* monografına göre, şişme imleci test sonuçlarında 3. Saatte oluşan hacim farkları 4 olmalıdır. Analiz, şişme imleci testinden daha net sonuç alınması amacıyla 3 tekrarlı test şeklinde yapılmıştır ve şişme indisi 3 testin ortalaması olarak verilmiştir (Çizelge 3.21.). Deney sonuçlarına göre sadece 3. Numunenin farmakopeye uygun olduğu görülmüştür. 3. Numunenin 3 test içinde hacim farkı 4 ve 3 testin ortalama değeri 4 olarak bulunmuştur. Diğer numune sonuçlarının ortalaması farmakopeye göre olması gereken 4 değerinden daha az bulunmuştur. 6. ve 7. numune sonuçlarının ortalaması 3,17 olarak bulunmuştur. Bu değeri takiben 5. numunenin hacim ortalaması 2,5, 1. numunenin hacim ortalaması 2,3, 2. numunenin hacim ortalaması 1,87 ve 8. numunenin hacim ortalaması 1,83 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar keten tohumu numunelerin şişme imleci testi bakımından farmakopeye uygun olmadığını göstermektedir. Şişme imleci deneyi sonuçlarında sadece bir numunenin farmakopeye göre bu deneye uygunluk göstermesi düşündürücü bir sonuç olmuştur. Çünkü keten tohumunun laksatif etkisi, tohum kabuğunda bulunan müsilaj hücrelerinin su çekerek şişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlar farmakopeye uymayan 7 keten tohum droglarının keten tohumunun önemli etkilerinden olan laksatif etkiyi net bir şekilde gösteremeyeceğini düşündürmektedir. Bu etkiyle birlikte keten tohumunu aktarlardan ve çeşitli internet sitelerinden temin ederek zayıflama amacıyla kullanmak isteyen insanların da bekledikleri sonuçları göremeyecekleri öngörülebilmektedir.

Farmakopede yer alan *Linum usitatissimum* monografına göre, keten tohumunda bulunması gereken kadmiyum miktarı en fazla 0.5 ppm olmalıdır. Analiz sonuçlarına göre 1. Numune 2.3 ppm değeri ile farmakopeye uymamaktadır ve sınırın çok üzerinde bir değerde bulunmaktadır. 3., 4. ve 5. numuneler de bulunan 0.6 ppm değeri farmakopeye uygun olmamakla birlikte çıkan sonuçlar 1. numuneye göre daha düşük oranda kadmiyum içerdiği

görülmektedir. 2., 6. 7. ve 8. numunelerde ise kadmiyum miktarı 0,4 ppm'den düşük değerde bulunması sebebiyle farmakopeye uygun olarak değerlendirilebilir. Farklı numunelerde farklı kadmiyum oranlarının bulunmasının sebebi çeşitli şekillerde yorumlanabilmektedir. Çevresel faktörler bu sebeplerden biridir. Kadmiyumun toprakta çözünürlüğü ile ilgili ana faktör pH'dır. Kadmiyumun çözünürlüğü düşük toprak pH'ı ile arttığı ve yağışların daha fazla olduğu yerlerde keten tohumunun kadmiyum içeriğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle yüksek kadmiyum konsantrasyonları atık su çamuruyla gübrelenen alanlarda yoğunlaşmaktadır. Yüksek kadmiyum içeriğinin, kadmiyum içeren fosforlu gübrelerin kullanılmasından da kaynaklandığı bulunmuştur. Keten tohumunun kadmiyum içeriğini etkileyen faktörlerden tarlanın konumu ve ekim geçmişi de önemli faktörlerdir. Yapılan araştırma sonuçlarına göre, yüksek toprak pH'ından ve atık su çamur gübrelemesinden kaçınılarak keten tohumundaki yüksek kadmiyum seviyelerinin kısmen önlenebileceği sonucuna varılabilir. Kadmiyum insan sisteminde çok uzun bir yarı ömre sahiptir. 62 kg'lık bir insan için bu, haftada 434 mg'dır. Önerilen Tolere Edilebilir Haftalık Alım Miktarı (PTWI) 7 mg/kg vücut ağırlığı/hafta olarak belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde keten tohumunda bulunan kadmiyum düzeyinin, diyetle alınması uygun olarak belirtilen üst sınırı genellikle aştığı ve keten tohumunda bulunan Cd seviyesinde yetiştiği coğrafyaya göre değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir (Saastamoinen vd., 2013). Kadmiyuma maruz kalma öncelikle kontamine gıdaların tüketilmesiyle meydana gelir. İnsanlarda böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, akciğer ödemi, osteomalazi, adrenallerde ve hematopoietik sistemde hasar gibi çeşitli olumsuz etkilere neden olabilir. Sitotoksik etkisine ek olarak kadmiyum kanıtlanmış bir insan kanserojenidir (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı sınıflandırmasının grup I). Kadmiyum maruziyeti meme, akciğer, prostat, pankreas ve idrar kesesi kanserleriyle ilişkilidir (Wielgusz vd., 2023). Araştırma sonuçları ve elde edilen kadmiyum analizi sonuçları birlikte yorumlandığında 1. Numune farmakope sınırlarının üzerinde yüksek bir değerde kadmiyum içeriğine sahip olması sebebiyle fazla ve yanlış bir dozda kullanımı sebebiyle sağlık açısından risk oluşturabileceği şeklinde yorumlanabilmektedir. 3., 4. ve 5. Numunelerde farmakopeye göre uygun sınırın üzerinde bulunması sebebiyle bu tohumlarında fazla ve yanlış dozda kullanımı kadmiyum içeriğinden kaynaklı olarak sağlık açısından risk oluşturabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak 1., 3., 4. ve 5. numuneler kadmiyum testi açısından Türk Farmakopesi 2017 standartlarına uygun değildir.

Farmakopede yer alan *Linum usitatissimum* monografına göre 1.000 g toz edilmiş *Linum usitatissimum* droğu 105 °C sıcaklıktaki etüvde 2 saat kurutulduğunda kurutmada

kayıp oranının %8' i geçmemesi gerekmektedir. 8 ayrı numunenin her birinde 3 kontrollü yapılan kurutmada kayıp testleri sonucu elde edilen verilerin sonuçlarına göre tüm numunelerin kurutmada kayıp yüzdeleri %8 değerinin altında bulunarak kurutmada kayıp oranı testi açısından farmakopeye uygun bulunmuştur. 8 numuneden en fazla ortalama kurutmada kayıp oranı %6,6691 değeri ile 6. Numuneye aittir. En az ortalama kurutmada kayıp oranı ise %5,7049 değeri ile 1. numuneye aittir. Numuneler arasındaki yüzdelerin farkı içerdikleri yabancı madde miktarlarıyla ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Farmakopede yer alan *Linum usitatissimum* monografına göre, 1,00 g toz edilmiş *Linum usitatissimum* droğunda toplam kül miktarının en fazla %5,0 olması gerekmektedir. 8 ayrı numunenin her birinde 3 kontrollü yapılan kül testleri sonucu elde edilen verilerin sonuçlarına göre tüm numunelerin 3 test sonucundaki ortalama toplam kül yüzdeleri %5,0 değerinden daha düşük miktarda belirlenmiştir. Bu sonuç 8 numunenin de kül miktar testi açısından farmakope standartlarını karşıladığını göstermektedir. Çizelgede 3.25'de hesaplanmış olan kül yüzdelerinin ortalamaları incelendiğinde, %2,8502 oranı ile en düşük kül oranının 4. numune 'ye ait olduğunu ve %4,1478 oranı ile en yüksek kül oranının 2. numune'ye ait olduğu söylenebilir. Kül miktar tayini; drogun temizlenmesinin iyi yapıp yapılmadığını anlamak, drogun içerdiği inorganik maddelerin, mineral tuzların, metallerin miktarı hakkında bilgi edinmek ve diğer droglarla karıştırılıp karıştırılmadığını anlamak için yapılmaktadır. Bu sonuçlar yorumlandığında incelenen sonuçların kül miktar verileri doğrultusunda temiz bir drog olduğu, diğer droglarla belirlenen düzeylerde katıştırmanın yapılmadığı sonucuna varılabilir.

Bu tez çalışmasında yapılan tüm analizler sonucunda incelenen 8 ayrı keten tohumu numunesinin Türk Farmakopesi 2017'ye uygun olmadığı tespit edilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmamızda çağlar boyunca insanlık tarafından çeşitli şekillerde kullanmış olan *Linum usitatissimum* L. bitkisinin botanik özellikleri, sınıflandırılması, geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanımı, fitokimyasal içeriği ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmada yaptığımız literatür taraması verileri ışığında, keten tohumunun içeriğindeki zengin fitokimyasal bileşikler sayesinde sağlığı korumada ve hastalıkların önlenmesinde çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergilediği ve geleneksel ve tamamlayıcı tıpta sıklıkla kullanıldığı görülmüştür.

Bu çalışmada kullanılan 8 ayrı keten tohumu droğu 4 farklı şehirde (Denizli, Ankara, İzmir, Muğla (Marmaris)) aktarlardan, marketlerden ve internet satış sitelerinden temin edilmiştir. Droğların Türk Farmakopesi 2017’de yer alan *Linum usitatissimum* monografına göre uygunluklarının değerlendirilmesi amacıyla farmakope analizleri yapılmıştır. Numunelerin; makroskopik, mikroskobik, kurutmada kayıp, yabancı madde, toplam kül, kadmiyum ve şişme imleci analizleri yapılmış ve analiz sonuçları detaylı şekilde rapor edilmiştir. Yapılan analizlerde; şişme imleci ve makroskobik tanımda keten tohum droğları bütün halde, mikroskobik analiz, kurutmada kayıp, toplam kül tayini ve kadmiyum analizi için ise keten tohum droğları öğütücü değirmende ince şekilde ufalanarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda yapılan Farmakope analizleri sonucunda, tüm numunelerin doğru bitki olduğu ve mikroskobik, yabancı madde, toplam kül ve kurutmada kayıp analizlerinde farmakopede yer alan sınırlara uydukları görülmüştür. Fakat şişme imleci analizi sonucunda sadece 3. numunenin farmakopeye uygun bulunduğu, kadmiyum analizinde ise 2., 6., 7., ve 8. numunelerin farmakope standartlarını karşıladığı diğer numunelerin farmakope sınırlarına uygun olmadığı görülmüştür. Ayrıca makroskobik analiz sonucunda tüm numunelerin ortalama tohum kalınlıklarının farmakopede belirtilen sınırlara uygun olmadığı görülmüştür. Analiz sonuçlarına göre 8 numuneden hiçbirinin Türk Farmakopesi 2017 standartlarını tam olarak karşılamadığı tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde piyasada bulunan bu ürünlerin kullanımının sağlık açısından güvenilir olmadığı düşünülmektedir.

Türkiye’de eczanede bulunan müstahzarlar gıda ve besin takviyesi olarak yer almaktadır. Eczanede bulunan ürünler dışında, piyasada aktarlar, çeşitli internet siteleri ve marketlerde çok fazla keten tohum yağı ve keten tohum yağı kapsülü satılmaktadır. Bu

ürünlerin genellikle Türk Gıda Kodeksine uygun olmadıklarını ve İyi Üretim Uygulamaları Belgesine (GMP) sahip olmadıklarını görmekteyiz. Ayrıca bu ürünlerin farmakope standartlarına uyup uymadıkları da bilinmemektedir. Bu sebeple üretilme ve saklanma ortamlarının uygun olmadığı da göz önünde bulundurulduğunda kullanan kişiler için halk sağlığı açısından uygun olmadığı düşünülebilir.

Son dönemlerde bitkisel tedavinin tamamen doğal ve zararsız olduğu gibi bir yanlış düşünceyle bitkilerin hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde bilinçsiz şekilde kullanımı insanlar arasında artış göstermektedir. İnsanların bu bitkileri doktor, eczacı veya sağlık profesyonellerine danışmadan ve aktar, internet sitesi veya market gibi birçok satış noktasından kolaylıkla ulaşarak kontrolsüz şekilde kullanımı halk sağlığı açısından risk taşımaktadır.

Bitkilerin tedavide kullanılabilmesi için kalite, güvenlik ve etkinlik testlerinin yapılarak doğru şekilde üretilip saklanması ve doğru dozda kullanılması gerekmektedir. Bitkisel ürünlerin satışının yapıldığı yerlere gerekli denetimler yapılmalı, üretim ve saklama koşulları incelenmelidir. Bitkilerin sağlığa yararlı etkilerinden faydalanarak hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanımı için tüketicilerin bu ürünleri mutlaka doktor ve eczacı danışmanlığında kullanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abarzua, S., Szewczyk, M., Gailus, S., Richter, D.-U., Ruth, W., Briese, V., & Piechulla, B. (2007). Effects of phytoestrogen extracts from *Linum usitatissimum* on the Jeg3 human trophoblast tumour cell line. *Anticancer research*, 27(4A), 2053-2058.
- Abd El-Baky, M. S., Zaki, E. A., & El Haggag, M. S. (2020). Effect of olive and stevia leaves and flaxseed extracts on diabetic rats. *Egyptian Journal of Applied Science*.
- Abidi, A., Serairi, R., Kourda, N., Ben Ali, R., Ben Khamsa, S., & Feki, M. (2016). Therapeutic effect of flaxseed oil on experimental pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats. *European Journal of Inflammation*, 14(2), 133-143. <https://doi.org/10.1177/1721727X16652147>
- Adolphe, J. L., Whiting, S. J., Juurlink, B. H., Thorpe, L. U., & Alcorn, J. (2010). Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *British Journal of Nutrition*, 103(7), 929-938. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992753>
- Ahmad, F., Ahmed, A., Shakeel, A., Hussain, H. A., & Raza, S. A. (2024). The efficacy of *Linum usitatissimum* seeds to inhibit estrogen receptor as a natural therapy for PCOS: An in silico and in vitro analysis. *Cell Biochemistry and Function*, 42(1), e3897. <https://doi.org/10.1002/cbf.3897>
- Ahmad, N., Akhtar, N., & Ali, S. (2012). Effects of Aqueous Methanolic Extract of Flax Seeds (*Linum usitatissimum*) on Serum Estradiol, Progesterone, Kidney and Liver Functions and Some Serum Biochemical Metabolites in Immature Female Rats. *Pakistan Veterinary Journal*, 32(2).
- Akl, E. M., Mohamed, S. S., Hashem, A. I., & Taha, F. S. (2020). Biological activities of phenolic compounds extracted from flaxseed meal. *Bulletin of the National Research Centre*, 44, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s42269-020-0280-x>
- Al-Ani, I. M., Abired, A. N., Mustafa, B. E., Wahab, E. N. A., & Azzubaidi, M. S. (2017). Effect of flaxseed extract on the liver histological structure in streptozotocin induced diabetic rats. *IIUM Medical Journal Malaysia*, 16(1). <https://doi.org/10.31436/imjm.v16i1.362>
- Al-Bishri, W. M. (2013). Favorable effects of flaxseed supplemented diet on liver and kidney functions in hypertensive Wistar rats. *Journal of oleo science*, 62(9), 709-715. <https://doi.org/10.5650/jos.62.709>
- Alonso, L., Marcos, M. L., Blanco, J. G., Navarro, J. A., Juste, S., del Mar Garcés, M., Pérez, R., & Carretero, P. J. (1996). Anaphylaxis caused by linseed (flaxseed) intake. *Journal of allergy and clinical immunology*, 98(2), 469-470. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)70175-6](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70175-6)
- Amin, T., & Thakur, M. (2014). *Linum usitatissimum* L.(Flaxseed)—A multifarious functional food. *Online International Interdisciplinary Research Journal*, 4(1), 220-238.

- Ansari, R., Zarshenas, M. M., & Dadbakhsh, A. H. (2019). A Review on Pharmacological and Clinical Aspects of *Linum usitatissimum* L. *Current drug discovery technologies*, 16(2), 148-158. <https://doi.org/10.2174/1570163815666180521101136>
- Atmaca, E., & Aksoy, A. (2015). Toksikolojik açıdan yemlerde oluşabilecek doğal kaynaklı risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Animal Nutrition and Nutritional Diseases-Special Topics*, 1(1), 32-42.
- Axelsson, M., Sjövall, J., Gustafsson, B., & Setchell, K. (1982). Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants. *Nature*, 298(5875), 659-660. <https://doi.org/10.1038/298659a0>
- Bakht, J., Ali, H., Khan, M. A., Khan, A., Saeed, M., Shafi, M., Islam, A., & Tayyab, M. (2011). Antimicrobial activities of different solvents extracted samples of *Linum usitatissimum* by disc diffusion method. *African Journal of Biotechnology*, 10(85), 19825-19835. <https://doi.org/10.5897/AJB11.229>
- Bakke, J. E., & Klosterman, H. J. (1956). A New D-Glucoside From Flaxseed 1, 2. *North Dakota Academy of Science*, 18.
- Baranowski, M., Enns, J., Blewett, H., Yakandawala, U., Zahradka, P., & Taylor, C. G. (2012). Dietary flaxseed oil reduces adipocyte size, adipose monocyte chemoattractant protein-1 levels and T-cell infiltration in obese, insulin-resistant rats. *Cytokine*, 59(2), 382-391. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.04.004>
- Barthet, V. J., & Bacala, R. (2010). Development of optimized extraction methodology for cyanogenic glycosides from flaxseed (*Linum usitatissimum*). *Journal of AOAC International*, 93(2), 478-484. <https://doi.org/10.1093/jaoac/93.2.478>
- Batool, I., Altemimi, A. B., Munir, S., Imran, S., Khalid, N., Khan, M. A., Abdi, G., Saeeduddin, M., Abid, M., & Aadil, R. M. (2024). Exploring Flaxseed's potential in enhancing bone health: Unveiling osteo-protective properties. *Journal of Agriculture and Food Research*, 101018. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2024.101018>
- Baytop, T. (1984). *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi (geçmişte ve bugün)* İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3255.
- Beroual, K., Agabou, A., Bachtarzi, K., Haouam, S., & Hamdi-Pacha, Y. (2016). Safety assessment of *Linum usitatissimum* (Linn.) ingestion in New Zealand rabbits. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 13(2), 151-155. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v13i2.18>
- Bommareddy, A., Zhang, X., Schrader, D., Kaushik, R. S., Zeman, D., Matthees, D. P., & Dwivedi, C. (2009). Effects of dietary flaxseed on intestinal tumorigenesis in Apc Min mouse. *Nutrition and cancer*, 61(2), 276-283. <https://doi.org/10.1080/01635580802419764>
- Bouzhaya, S., Amri, M., & Homblé, F. (2020). Improvement of diabetes symptoms and complications by an aqueous extract of *Linum usitatissimum* (L.) seeds in alloxan-induced diabetic mice. *Journal of medicinal food*, 23(10), 1077-1082. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0205>

- Bozan, B., & Temelli, F. (2008). Chemical composition and oxidative stability of flax, safflower and poppy seed and seed oils. *Bioresource technology*, 99(14), 6354-6359. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.12.009>
- Brinker, F., & Sultanoff, B. (2000). Herb contraindications and drug interactions. *Journal Of Alternative And Complementary Medicine-New York-*, 5(6), 96-245.
- Buckner, A. L., Buckner, C. A., Montaut, S., & Lafrenie, R. M. (2019). Treatment with flaxseed oil induces apoptosis in cultured malignant cells. *Heliyon*, 5(8). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02251>
- Calado, A., Neves, P. M., Santos, T., & Ravasco, P. (2018). The effect of flaxseed in breast cancer: a literature review. *Frontiers in nutrition*, 5, 4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00004>
- Caligiuri, S. P., Rodriguez-Leyva, D., Aukema, H. M., Ravandi, A., Weighell, W., Guzman, R., & Pierce, G. N. (2016). Dietary flaxseed reduces central aortic blood pressure without cardiac involvement but through changes in plasma oxylipins. *Hypertension*, 68(4), 1031-1038. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07834>
- Cardoso Carraro, J. C., Dantas, M. I. d. S., Espeschit, A. C. R., Martino, H. S. D., & Ribeiro, S. M. R. (2012). Flaxseed and human health: reviewing benefits and adverse effects. *Food Reviews International*, 28(2), 203-230. <https://doi.org/10.1080/87559129.2011.595025>
- Cassani, R. S. L., Fassini, P. G., Silvah, J. H., Lima, C. M. M., & Marchini, J. S. (2015). Impact of weight loss diet associated with flaxseed on inflammatory markers in men with cardiovascular risk factors: a clinical study. *Nutrition journal*, 14, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-5>
- Cetisli, N. E., Saruhan, A., & Kivcak, B. (2015). The effects of flaxseed on menopausal symptoms and quality of life. *Holistic nursing practice*, 29(3), 151-157. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000085>
- Chang, V. C., Cotterchio, M., Boucher, B. A., Jenkins, D. J., Mirea, L., McCann, S. E., & Thompson, L. U. (2019). Effect of dietary flaxseed intake on circulating sex hormone levels among postmenopausal women: a randomized controlled intervention trial. *Nutrition and cancer*, 71(3), 385-398. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1516789>
- Chen, J., Hui, E., Ip, T., & Thompson, L. U. (2004). Dietary flaxseed enhances the inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (mcf-7) in nude mice. *Clinical cancer research*, 10(22), 7703-7711. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1130>
- Chen, J., Stavro, P. M., & Thompson, L. U. (2002). Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and downregulates expression of insulin-like growth factor and epidermal growth factor receptor. *Nutrition and cancer*, 43(2), 187-192. https://doi.org/10.1207/S15327914NC432_9
- Chera, E. I., Pop, T. I., Pop, R. M., Pârvu, M., Uifălean, A., Cătoi, F. A., Cekan, A. D., Mîrza, C. M., Achimaș-Cadariu, P., & Pârvu, A. E. (2022). Flaxseed ethanol extract effect in acute experimental inflammation. *Medicina*, 58(5), 582. <https://doi.org/10.3390/medicina58050582>

- Chhillar, H., Chopra, P., & Ashfaq, M. A. (2021). Lignans from linseed (*Linum usitatissimum* L.) and its allied species: Retrospect, introspect and prospect. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(16), 2719-2741. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1784840>
- Clark, W. F., Kortas, C., Heidenheim, A. P., Garland, J., Spanner, E., & Parbtani, A. (2001). Flaxseed in lupus nephritis: a two-year nonplacebo-controlled crossover study. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(2), 143-148. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719026>
- Colli, M. C., Bracht, A., Soares, A. A., de Oliveira, A. L., Bôer, C. G., de Souza, C. G. M., & Peralta, R. M. (2012). Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms. *Journal of medicinal food*, 15(9), 840-845. <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0228>
- Collins, T. F., Sprando, R. L., Black, T. N., Olejnik, N., Wiesenfeld, P. W., Babu, U. S., Bryant, M., Flynn, T. J., & Ruggles, D. I. (2003). Effects of flaxseed and defatted flaxseed meal on reproduction and development in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 41(6), 819-834. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(03\)00033-4](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(03)00033-4)
- Çubukçu, B., Sarıyar, G., Meriçli, A., Sütlüpinar, N., Mat, A., & Meriçli, F. (2002). Fitoterapi yardımcı ders kitabı. *İÜ Basım ve Yayınevi Müdürlüğü*, 152-153.
- Daniel, M. (2006). *Medicinal plants: chemistry and properties*. Science publishers.
- Davis, P. H. (1967). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. *Edinburgh University Press*, 2..
- Davis, P. H., Mill, R. R., Tan, K. (1988). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. *Edinburgh University Press*, 10, 425-428.
- De Spirt, S., Stahl, W., Tronnier, H., Sies, H., Bejot, M., Maurette, J.-M., & Heinrich, U. (2008). Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. *British Journal of Nutrition*, 101(3), 440-445. <https://doi.org/10.1017/S0007114508020321>
- Demark-Wahnefried, W., Polascik, T. J., George, S. L., Switzer, B. R., Madden, J. F., Ruffin IV, M. T., Snyder, D. C., Owzar, K., Hars, V., & Albala, D. M. (2008). Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(12), 3577-3587. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0008>
- Demirel, S. (2016). Hititçe Metinlerde Keten Tohumuna İlişkin Bir Öneri. *Gazi Akademik Bakış*, 10(19), 161-168.
- Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., & Şener, B. (2011). *FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler Genişletilmiş 2 Baskı* MN Medikal-Nobel Tıp Kitabevleri.
- Diab, K. A., Ibrahim, N. E., Fahmy, M. A., Hassan, E. M., & Omara, E. A. (2020). Inhibitory activity of flaxseed oil against CdCl₂ induced liver and kidney damage: Histopathology, genotoxicity, and gene expression study. *Toxicology Reports*, 7, 1127-1137. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.023>

- DiNicolantonio, J. J., & O'Keefe, J. H. (2020). The importance of marine omega-3s for brain development and the prevention and treatment of behavior, mood, and other brain disorders. *Nutrients*, 12(8), 2333. <https://doi.org/10.3390/nu12082333>
- Doğmuş, D., & Duracasu, İ. (2013). Keten Tohumu Çeşitlerinin N-Bütanol Fraksiyonlarının Fenolik Bileşenlerinin Antioksidan Aktivitesi-Antioxidant Activity Of Phenolic Components From N-Butanol Fraction Of Flaxseed Varieties. *Celal Bayar University Journal of Science*, 9(1), 47-56.
- Dugani, A., Auzzi, A., Naas, F., & Megwez, S. (2008). Effects of the oil and mucilage from flaxseed (*Linum usitatissimum*) on gastric lesions induced by ethanol in rats. *Libyan Journal of Medicine*, 3(4), 1-5. <https://doi.org/10.4176/080612>
- Dupasquier, C. M., Dibrov, E., Kneesh, A. L., Cheung, P. K., Lee, K. G., Alexander, H. K., Yeganeh, B. K., Moghadasian, M. H., & Pierce, G. N. (2007). Dietary flaxseed inhibits atherosclerosis in the LDL receptor-deficient mouse in part through antiproliferative and anti-inflammatory actions. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(4), H2394-H2402. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01104.2006>
- Ebrahimi Vosta Kalae, S., Talebi Mazraeh Shahi, A., & Naseri, M. (2014). Anti-Inflammation Effect of Alcoholic Extract of Linum. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 16(4), 50-56. <https://doi.org/10.18869/acadpub.jbums.16.4.50>
- Ecza1. Erişim Tarihi: 2024, <https://www.ecza1.com/Product/CategoryProductList>,
- El Seedy, G. M., El- Shafey, E. S., & Elsherbiny, E. S. (2021). Fortification of biscuit with sidr leaf and flaxseed mitigates immunosuppression and nephrotoxicity induced by cyclosporine A. *Journal of Food Biochemistry*, 45(4), e13655. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13655>
- El Tanbouly, N., El Sayed, A. M., Ali, Z. Y., Wahab, S. A., El Gayed, S. H., Ezzat, S. M., El Senousy, A. S., Choucry, M. A., & Abdel-Sattar, E. (2017). Antidepressant-like effect of selected Egyptian cultivars of flaxseed oil on a rodent model of postpartum depression. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6405789>
- EMA. (2016). *European Union herbal monograph on Linum usitatissimum L., semen* Erişim Tarihi: 2024, https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/linseed-summary-public_en.pdf
- Ertuğ, F. (1998). Anadolu'nun Önemli Yağ Bitkilerinden Keten/Linum ve Izgın/Eruca Orta Anadolu'da Beziryağı Üretimi ve Bezirhaneler. *TÜBA-AR Türkiye Bilimler Akademisi Arkeoloji Dergisi*(1), 113-127.
- ESCOP Monographs. (2003). *"Lini semen" Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs* (Vol. 2nd ed). European Scientific Cooperative on Phytotherapy.
- Evans, W. C. (2009). *Trease and Evans' pharmacognosy*. Elsevier Health Sciences.
- Ezer, N., & Avcı, K. (2004). Çerkeş Çankırı Yöresinde Kullanılan Halk İlaçları. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*(2), 66-80.

- Fabian, C. J., Kimler, B. F., Zalles, C. M., Klemp, J. R., Petroff, B. K., Khan, Q. J., Sharma, P., Setchell, K. D., Zhao, X., & Phillips, T. A. (2010). Reduction in Ki-67 in benign breast tissue of high-risk women with the lignan secoisolariciresinol diglycoside. *Cancer prevention research*, 3(10), 1342-1350. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0022>
- Fale, S. K., Umekar, M. J., Das, R., & Alaspure, M. (2022). A comprehensive study of herbal cosmetics prepared from flaxseed. *Multidiscip. Int. Res. J. Gujarat Technol. Univ*, 4, 106-112.
- Farahpour, M. R., Taghikhani, H., Habibi, M., & Zandieh, M. A. (2011). Wound healing activity of flaxseed *Linum usitatissimum* L. in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(21), 2386-2389. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.258>
- Farmaborsa. Erişim Tarihi: 2024. <https://www.farmaborsa.com/Home/SearchFilter/keten%20tohumu>
- Franco, E. d. S., de Aquino, C. M. F., Medeiros, P. L. d., Evêncio, L. B., Góes, A. J. d. S., & Maia, M. B. d. S. (2012). Effect of a semisolid formulation of *Linum usitatissimum* L.(Linseed) oil on the repair of skin wounds. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/270752>
- Gaymes, T. J., Cebrat, M., Siemion, I. Z., & Kay, J. E. (1997). Cyclolinopeptide A (CLA) mediates its immunosuppressive activity through cyclophilin- dependent calcineurin inactivation. *FEBS letters*, 418(1-2), 224-227. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01345-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01345-8)
- Gebarowski, T., Gebczak, K., Wiatrak, B., Kulma, A., Pelc, K., Czuj, T., Szopa, J., & Gasiorowski, K. (2017). Flax oil from transgenic *Linum usitatissimum* selectively inhibits in vitro proliferation of human cancer cell lines. *Acta Pol. Pharm*, 74, 653-659.
- Ghaseminasab-Parizi, M., Nazarinia, M.-A., & Akhlaghi, M. (2022). The effect of flaxseed with or without anti-inflammatory diet in patients with rheumatoid arthritis, a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02707-9>
- Ghazanfarpour, M., Sadeghi, R., Roudsari, R. L., Khadivzadeh, T., Afiat, M., & Esmaeilzadeh, M. (2016). Effects of flaxseed and Hypericum perforatum on hot flash, vaginal atrophy and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(3), 273.
- Gholami, Z., & Akhlaghi, M. (2021). The effect of flaxseed on physical and mental fatigue in children and adolescents with overweight/obesity: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 126(1), 151-159. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003888>
- Ghule, A. E., Jadhav, S. S., & Bodhankar, S. L. (2011). Renoprotective effect of *Linum usitatissimum* seeds through haemodynamic changes and conservation of antioxidant enzymes in renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Arab Journal of Urology*, 9(3), 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2011.07.007>
- Ghule, A. E., Jadhav, S. S., & Bodhankar, S. L. (2012). Effect of ethanolic extract of seeds of *Linum usitatissimum* (Linn.) in hyperglycaemia associated ROS production in PBMNCs and pancreatic tissue of alloxan induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2(5), 405-410. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60088-7](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60088-7)

- Ghumman, S. A., Noreen, S., & tul Muntaha, S. (2020). *Linum usitatissimum* seed mucilage-alginate mucoadhesive microspheres of metformin HCl: Fabrication, characterization and evaluation. *International journal of biological macromolecules*, 155, 358-368. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.181>
- Gorriti, A., Arroyo, J., Quispe, F., Cisneros, B., Condorhuamán, M., Almora, Y., & Chumpitaz, V. (2010). Oral toxicity at 60-days of sacha inchi oil (*Plukenetia volubilis* L.) and linseed (*Linum usitatissimum* L.), and determination of lethal dose 50 in rodents. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 27(3), 352-360. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342010000300007>
- Gracious, B. L., Chirieac, M. C., Costescu, S., Finucane, T. L., Youngstrom, E. A., & Hibbeln, J. R. (2010). Randomized, placebo- controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(2), 142-154. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00799.x>
- Griel, A. E., Kris-Etherton, P. M., Hilpert, K. F., Zhao, G., West, S. G., & Corwin, R. L. (2007). An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutrition journal*, 6, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-2>
- Guo, Y., Qiu, C., Long, S., Wang, H., & Wang, Y. (2020). Cadmium accumulation, translocation, and assessment of eighteen *Linum usitatissimum* L. cultivars growing in heavy metal contaminated soil. *International journal of phytoremediation*, 22(5), 490-496. <https://doi.org/10.1080/15226514.2019.1683714>
- Güner, A., Vural, M., Duman, H., DÖNMEZ, A. A., & SAĞBAN, H. (1996). The Flora of the Köycegiz-Dalyan specially protected area (Mugla-Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 20(4), 329-373.
- Gürkan, E., Öndersev, D., Ulusoylu, M., Göztaş, Z., & Dinçşahin, N. (2003). Bitkisel Tedavi, Marmara Üniversitesi, No: 699. *Eczacılık Fakültesi Yayınları*(19), 98.
- Haidari, F., Banaei-Jahromi, N., Zakerkish, M., & Ahmadi, K. (2020). The effects of flaxseed supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: a randomized open-labeled controlled clinical trial. *Nutrition journal*, 19, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-0524-5>
- Han, Y., Deng, X., Zhang, Y., Wang, X., Zhu, X., Mei, S., & Chen, A. (2020). Antidepressant- like effect of flaxseed in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Brain and behavior*, 10(6), e01626. <https://doi.org/10.1002/brb3.1626>
- Hashempur, M. H., Homayouni, K., Ashraf, A., Salehi, A., Taghizadeh, M., & Heydari, M. (2014). Effect of *Linum usitatissimum* L.(linseed) oil on mild and moderate carpal tunnel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 1-9. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-43>
- Hemmings, S. J., & Barker, L. (2004). The effects of dietary flaxseed on the Fischer 344 rat: I. Development, behaviour, toxicity and the activity of liver γ - glutamyltranspeptidase. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*, 22(2), 113-121. <https://doi.org/10.1002/cbf.1058>

- Hussien, Z. G., & Aziz, R. A. (2021). Chemical composition and antibacterial activity of *Linum usitatissimum* L.(Flaxseed). *Systematic Reviews in Pharmacy*, 12(2), 145-147.
- Ibrügger, S., Kristensen, M., Mikkelsen, M. S., & Astrup, A. (2012). Flaxseed dietary fiber supplements for suppression of appetite and food intake. *Appetite*, 58(2), 490-495. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.12.024>
- Islam, M. M., Sreeharsha, N., Alshabrmi, F. M., Asif, A. H., Aldhubiab, B., Anwer, M. K., Krishnasamy, R., & Rehman, A. (2023). From seeds to survival rates: investigating *Linum usitatissimum*'s potential against ovarian cancer through network pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1285258. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1285258>
- İşleröğlu, H., & Yıldırım, Z. Y. M. (2005). Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu. *Journal of Agricultural Faculty of Gaziosmanpaşa University (JAFAG)*, 2005(2), 23-30.
- Jangale, N. M., Devarshi, P. P., Dubal, A. A., Ghule, A. E., Koppikar, S. J., Bodhankar, S. L., Chougale, A. D., Kulkarni, M. J., & Harsulkar, A. M. (2013). Dietary flaxseed oil and fish oil modulates expression of antioxidant and inflammatory genes with alleviation of protein glycation status and inflammation in liver of streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Food chemistry*, 141(1), 187-195. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.03.001>
- Jarošová, M., Lorenc, F., Bedrníček, J., Petrášková, E., Bjelková, M., Bártová, V., Jarošová, E., Zdráhal, Z., Kyselka, J., & Smetana, P. (2024). Comparison of Yield Characteristics, Chemical Composition, Lignans Content and Antioxidant Potential of Experimentally Grown Six Linseed (*Linum usitatissimum* L.) Cultivars. *Plant Foods for Human Nutrition*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11130-023-01136-9>
- Javidi, A., Mozaffari-Khosravi, H., Nadjarzadeh, A., Dehghani, A., & Eftekhari, M. H. (2016). The effect of flaxseed powder on insulin resistance indices and blood pressure in prediabetic individuals: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, 21(1), 70. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.189660>
- Jeyarani, T., & Rakshitha, D. (2009). Isolation and antioxidant efficacy of nutraceutical concentrates from sesame and flax seed oils. *Journal of Food Science and Technology (Mysore)*, 46(1), 66-69.
- Kadioğlu, Y. K., Üstündağ, Z., Deniz, K., Yenikaya, C., & Erdoğan, Y. (2009). XRF and Raman characterization of antimonite. *Instrumentation Science and Technology*, 37(6), 683-696. <https://doi.org/10.1080/10739140903252956>
- Kaithwas, G., & Majumdar, D. K. (2010). Evaluation of antiulcer and antisecretory potential of *Linum usitatissimum* fixed oil and possible mechanism of action. *Inflammopharmacology*, 18, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s10787-010-0037-5>
- Kaithwas, G., Mukerjee, A., Kumar, P., & Majumdar, D. K. (2011). *Linum usitatissimum* (linseed/flaxseed) fixed oil: antimicrobial activity and efficacy in bovine mastitis. *Inflammopharmacology*, 19, 45-52. <https://doi.org/10.1007/s10787-010-0047-3>

- Kaneda, T., Nakajima, Y., Koshikawa, S., Nugroho, A. E., & Morita, H. (2019). Cyclolinopeptide F, a cyclic peptide from flaxseed inhibited RANKL-induced osteoclastogenesis via downregulation of RANK expression. *Journal of natural medicines*, 73, 504-512. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01292-w>
- Kasote, D. M., Zanwar, A. A., Devkar, S. T., Hegde, M. V., & Deshmukh, K. K. (2012). Immunomodulatory activity of ether insoluble phenolic components of n-butanol fraction (EPC-BF) of flaxseed in rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2), S623-S626. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60285-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60285-8)
- Kauser, S., Hussain, A., Ashraf, S., Fatima, G., Javaria, S., Abideen, Z. U., Kabir, K., Yaqub, S., Akram, S., & Shehzad, A. (2024). Flaxseed (*Linum usitatissimum*); phytochemistry, pharmacological characteristics and functional food applications. *Food Chemistry Advances*, 4, 100573. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100573>
- Kelley, D. S., Vemuri, M., Adkins, Y., Gill, S. H. S., Fedor, D., & Mackey, B. E. (2008). Flaxseed oil prevents trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid-induced insulin resistance in mice. *British Journal of Nutrition*, 101(5), 701-708. <https://doi.org/10.1017/S0007114508027451>
- Kezimana, P., Dmitriev, A. A., Kudryavtseva, A. V., Romanova, E. V., & Melnikova, N. V. (2018). Secoisolariciresinol diglucoside of flaxseed and its metabolites: Biosynthesis and potential for nutraceuticals. *Frontiers in genetics*, 9, 422283. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00641>
- Klosterman, H., Lamoureux, G., & Parsons, J. (1967). Isolation, characterization, and synthesis of linatine. A vitamin B6 antagonist from flaxseed (*Linum usitatissimum*). *Biochemistry*, 6(1), 170-177.
- Konuklugil, B., & Bahadır, Ö. (2004). *Linum usitatissimum* L.'nin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. *Ankara Ecz. Fak. Dergisi*, 33(1), 63-84.
- Krist, S., Stuebiger, G., Bail, S., & Unterweger, H. (2006). Analysis of volatile compounds and triacylglycerol composition of fatty seed oil gained from flax and false flax. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 108(1), 48-60. <https://doi.org/10.14674/1120-1770/ijfs.v461>
- Kuhnle, G. G., Dell'Aquila, C., Aspinall, S. M., Runswick, S. A., Mulligan, A. A., & Bingham, S. A. (2008). Phytoestrogen content of beverages, nuts, seeds, and oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(16), 7311-7315. <https://doi.org/10.1021/jf801534g>
- Kumar, A., Lakshman, K., Prabhakarn, V., & NarayananSwamy, V. (2007). Laxative activity of spray dried aqueous seed extract of *Linum usitatissimum*(Linaceae). *Pharmacologyonline*, 1, 371-378.
- Kymäläinen, H.-R., & Sjöberg, A.-M. (2006). Cadmium content of Finnish linseed and estimated consumer intake. *Agricultural and food science*, 15(1), 3-11. <https://doi.org/10.2137/14596060677245533>
- Li, L., Li, H., Gao, Y., Zhang, X., & Yang, M. (2023). Effect of flaxseed supplementation on blood pressure: a systematic review, and dose–response meta-analysis of randomized clinical trials. *Food & function*, 14(2), 675-690. <https://doi.org/10.1039/d2fo02566c>

- Luo, J., Li, Y., Mai, Y., Gao, L., Ou, S., Wang, Y., Liu, L., & Peng, X. (2018). Flaxseed gum reduces body weight by regulating gut microbiota. *Journal of Functional Foods*, 47, 136-142. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.05.042>
- Machado, A. M., de Paula, H., Cardoso, L. D., & Costa, N. M. (2015). Effects of brown and golden flaxseed on the lipid profile, glycemia, inflammatory biomarkers, blood pressure and body composition in overweight adolescents. *Nutrition*, 31(1), 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.05.002>
- Mahmudiono, T., Jasim, S. A., Karim, Y. S., Bokov, D. O., Abdelbasset, W. K., Akhmedov, K. S., Yasin, G., Thangavelu, L., Mustafa, Y. F., & Shoukat, S. (2022). The effect of flaxseed oil consumption on blood pressure among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta- analysis of randomized clinical trials. *Phytotherapy research*, 36(10), 3766-3773. <https://doi.org/10.1002/ptr.7566>
- Manimurugan, C., Sujatha, M., Rathnakumar, A. L., Sandhanalakshmi, M., & Zanwar, A. A. (2023). Role of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) in disease prevention and treatment. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 13(7), 277-286. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.380559>
- Mansara, P. P., Deshpande, R. A., Vaidya, M. M., & Kaul-Ghanekar, R. (2015). Differential ratios of omega fatty acids (AA/EPA+ DHA) modulate growth, lipid peroxidation and expression of tumor regulatory MARBPs in breast cancer cell lines MCF7 and MDA-MB-231. *PloS one*, 10(9), e0136542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136542>
- Mirmasoumi, G., Fazilati, M., Foroozanfard, F., Vahedpoor, Z., Mahmoodi, S., Taghizadeh, M., Esfeh, N. K., Mohseni, M., Karbassizadeh, H., & Asemi, Z. (2018). The effects of flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 126(04), 222-228. <https://doi.org/10.1055/a-1736-9017>
- Mishra, A., & Poonia, A. (2021). Flaxseed: An underrated superfood with functional properties. In *Handbook of Cereals, Pulses, Roots, and Tubers* (pp. 491-514). CRC Press.
- Mohammadi-Sartang, M., Sohrabi, Z., Barati-Boldaji, R., Raeisi-Dehkordi, H., & Mazloom, Z. (2018). Flaxseed supplementation on glucose control and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis of 25 randomized, placebo-controlled trials. *Nutrition reviews*, 76(2), 125-139. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux052>
- Mohanta, B., Sen, D. J., Mahanti, B., & Nayak, A. K. (2023). In vivo acute toxicity, antidiabetic and antiulcer activities of polysaccharide from *Linum usitatissimum* L. seeds. *Food Bioscience*, 56, 103195. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.103195>
- Moree, S. S., Kavishankar, G., & Rajesha, J. (2013). Antidiabetic effect of secoisolariciresinol diglucoside in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 20(3-4), 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.11.011>

- Mosavat, S. H., Masoudi, N., Hajimehdipoor, H., Meybodi, M. K. E., Niktabe, Z., Tabarraei, M., Ghorat, F., & Khodadoost, M. (2018). Efficacy of topical *Linum usitatissimum* L.(flaxseed) oil in knee osteoarthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 31, 302-307. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.03.003>
- Moyse, J., Lecomte, S., Marcou, S., Mongelard, G., Gutierrez, L., & Höfte, M. (2023). Overview and management of the most common eukaryotic diseases of flax (*Linum usitatissimum*). *Plants*, 12(15), 2811. <https://doi.org/10.3390/plants12152811>
- Mueed, A., Madjirebaye, P., Shibli, S., & Deng, Z. (2022). Flaxseed Peptides and Cyclolinopeptides: A Critical Review on Proteomic Approaches, Biological Activity, and Future Perspectives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(46), 14600-14612. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c06769>
- Mukker, J. (2013). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on flaxseed lignans* University of Saskatchewan.
- Musazadeh, V., Jafarzadeh, J., Keramati, M., Zarezadeh, M., Ahmadi, M., Farrokhian, Z., & Ostadrahimi, A. (2021). Flaxseed oil supplementation augments antioxidant capacity and alleviates oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/4438613>
- Naimi, F., Boust, D., Balouiri, M., & Meskaoui, A. E. (2015). Antioxidant and free radical-scavenging properties of seeds flavonoids extract of *Cedrus atlantica* Manetti, *Linum usitatissimum* L. and *Ocimum basilicum* L. species. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(8), 095-099. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50815>
- Neukam, K., De Spirt, S., Stahl, W., Bejot, M., Maurette, J.-M., Tronnier, H., & Heinrich, U. (2011). Supplementation of flaxseed oil diminishes skin sensitivity and improves skin barrier function and condition. *Skin pharmacology and physiology*, 24(2), 67-74. <https://doi.org/10.1159/000321442>
- Noreen, S., Tufail, T., Bader Ul Ain, H., Ali, A., Aadil, R. M., Nemat, A., & Manzoor, M. F. (2023). Antioxidant activity and phytochemical analysis of fennel seeds and flaxseed. *Food science & nutrition*, 11(3), 1309-1317. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3165>
- Nowak, W., & Jeziorek, M. (2023). The role of flaxseed in improving human health. *Healthcare*,
- Ogawa, T., Sawane, K., Ookoshi, K., & Kawashima, R. (2023). Supplementation with Flaxseed Oil Rich in Alpha-Linolenic Acid Improves Verbal Fluency in Healthy Older Adults. *Nutrients*, 15(6), 1499. <https://doi.org/10.3390/nu15061499>
- Omoni, A. O., & Aluko, R. E. (2006). Mechanism of the inhibition of calmodulin-dependent neuronal nitric oxide synthase by flaxseed protein hydrolysates. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 83, 335-340. <https://doi.org/10.1007/s11746-006-1209-8>
- Ozkutlu, F. (2008). Determination of cadmium and trace elements in some spices cultivated in Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 20(2), 1081.

- Özgöçmen, M., & Yeşilot, Ş. (2021). Does Excessive Consumption Of Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) Cause A Liver Damage In Rat Models? *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(2), 333-341. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.887724>
- Palla, A. H., Khan, N. A., Bashir, S., Iqbal, J., & Gilani, A.-H. (2015). Pharmacological basis for the medicinal use of *Linum usitatissimum* (Flaxseed) in infectious and non-infectious diarrhea. *Journal of ethnopharmacology*, 160, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.030>
- Pan, A., Sun, J., Chen, Y., Ye, X., Li, H., Yu, Z., Wang, Y., Gu, W., Zhang, X., & Chen, X. (2007). Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, cross-over trial. *PloS one*, 2(11), e1148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001148>
- Pant, G., Simaria, C., Varsi, R. A., Bhan, P., & Sibi, G. (2015). In vitro anti-cholesterol and antioxidant activity of methanolic extracts from flax seeds (*Linum usitatissimum* L.). *Research Journal of Medicinal Plant*, 9(6), 300-306. <https://doi.org/10.3923/rjmp.2015.300.306>
- Paul, A., Sujatha, K., Srilatha, C., & Kumar, N. V. (2022). Effect of Lead toxicity on liver and kidney in Wistar rats and its amelioration with *Linum usitatissimum* (flaxseed) and *Embolica officinalis* (amla). *Indian J. Vet. Pathol*, 49-58. <https://doi.org/10.5958/0973-970X.2022.00007.4>
- PDR, T. (2004). *PDR for Herbal Medicines*. Thomson PDR.
- Peiretti, P. G., & Meineri, G. (2008). Chemical composition, organic matter digestibility and fatty acid content of linseed (*Linum usitatissimum* L.) harvested at five stages of growth. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 88(10), 1850-1854. <https://doi.org/10.1002/jsfa.3284>
- Pinheiro Jr, M. N., Santos, P. M. d., Santos, R. C. R. d., Barros, J. d. N., Passos, L. F., & Cardoso Neto, J. (2007). Oral flaxseed oil (*Linum usitatissimum*) in the treatment for dry-eye Sjögren's syndrome patients. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 70, 649-655. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492007000400016>
- Poorbaferani, F., Rouhani, M. H., Heidari, Z., Poorbaferani, M., & Safavi, S. M. (2020). Flaxseed oil supplementation on severity of depression and brain-derived neurotrophic factor: A randomized, double blind placebo controlled clinical trial. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 1518-1526. <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1812639>
- Prasad, K. (2004). Antihypertensive Activity of Secoisolariciresinol Diglucoside (SDG) Isolated from Flaxseed: Role of Guanylate Cyclase Hypotensive Activity of SDG. *International Journal of Angiology (Springer Science & Business Media BV)*, 13(1). <https://doi.org/10.1007/s00547-004-1060-4>
- Prasad, K. (2005). Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis*, 179(2), 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.012>
- Prasad, K. (2008). Regression of hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglucoside isolated from flaxseed. *Atherosclerosis*, 197(1), 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.043>

- Prasad, K., & Dhar, A. (2016). Flaxseed and diabetes. *Current Pharmaceutical Design*, 22(2), 141-144.
- Rafieian-Kopaei, M., Shakiba, A., Sedighi, M., & Bahmani, M. (2017). The analgesic and anti-inflammatory activity of *Linum usitatissimum* in Balb/c mice. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 892-896. <https://doi.org/10.1177/2156587217717416>
- Ratan, Z. A., Jeong, D., Sung, N. Y., Shim, Y. Y., Reaney, M. J., Yi, Y.-S., & Cho, J. Y. (2020). LOMIX, a mixture of flaxseed linusorbs, exerts anti-inflammatory effects through Src and Syk in the NF- κ B pathway. *Biomolecules*, 10(6), 859. <https://doi.org/10.3390/biom10060859>.
- Renu, N., Kaithwas, G., Ramteke, P., & Saraf, S. (2012). Effect of *Linum usitatissimum* (linseed/flaxseed) fixed oil on experimental esophagitis in albino rats. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 75, 331-335.
- RxMediaPharma. (2024). Erişim Tarihi: 12.05.2024. <https://www.rxmpws.com/>
- Saarinen, N. M., & Thompson, L. U. (2010). Prolonged administration of secoisolariciresinol diglycoside increases lignan excretion and alters lignan tissue distribution in adult male and female rats. *British Journal of Nutrition*, 104(6), 833-841. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001194>
- Saastamoinen, M., Pihlava, J.-M., Eurola, M., Klemola, A., Jauhiainen, L., & Hietaniemi, V. (2013). Yield, SDG lignan, cadmium, lead, oil and protein contents of linseed (*Linum usitatissimum* L.) cultivated in trials and at different farm conditions in the south-western part of Finland. *Agricultural and food science*, 22(2), 296-306. <https://doi.org/10.23986/afsci.7355>
- Saggar, J. K., Chen, J., Corey, P., & Thompson, L. U. (2010). Dietary flaxseed lignan or oil combined with tamoxifen treatment affects MCF- 7 tumor growth through estrogen receptor- and growth factor- signaling pathways. *Molecular nutrition & food research*, 54(3), 415-425. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900068>
- Saleem, M. H., Ali, S., Hussain, S., Kamran, M., Chattha, M. S., Ahmad, S., Aqeel, M., Rizwan, M., Aljarba, N. H., & Alkahtani, S. (2020). Flax (*Linum usitatissimum* L.): A potential candidate for phytoremediation? Biological and economical points of view. *Plants*, 9(4), 496. <https://doi.org/10.3390/plants9040496>
- Sant'Ana, C. T., Amorim, A. D. d., Gava, A. P., Aguilar, C. M., Silva, N. G., Machado, L. D., Viana, M. L., Oliveira, D. d. S., Silva, P. I., & Costa, N. M. B. (2022). Brown and golden flaxseed reduce intestinal permeability and endotoxemia, and improve the lipid profile in perimenopausal overweight women. *International journal of food sciences and nutrition*, 73(6), 829-840. <https://doi.org/10.1080/09637486.2022.2052820>
- Sarfraz, H., & Ahmad, I. Z. (2024). Antidiabetic properties of *Linum usitatissimum* L. seed: A promising medicinal plant. In *Antidiabetic Medicinal Plants* (pp. 551-563). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95719-9.00019-7>
- Sarikan, I. (2007). *Kazdağları yöresinin geleneksel ilaçlarının saptanması* Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Sawant, S. H., & Bodhankar, S. L. (2016). Flax lignan concentrate attenuate hypertension and abnormal left ventricular contractility via modulation of endogenous biomarkers in two-kidney-one-clip (2K1C) hypertensive rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26, 601-610.
- Saxena, S., & Katare, C. (2014). Evaluation of flaxseed formulation as a potential therapeutic agent in mitigation of dyslipidemia. *Biomedical journal*, 37(6). <https://doi.org/10.4103/2319-4170.126447>
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2-3), 95-115.
- Shah, N. R., & Patel, B. M. (2016). Secoisolariciresinol diglucoside rich extract of *L. usitatissimum* prevents diabetic colon cancer through inhibition of CDK4. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 733-739. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.041>
- Shahada, C., Morya, S., & Awuchi, C. G. (2024). A narrative review on nutraceutical, food and industrial applications of flaxseed (*Linum usitatissimum*. L). *Cogent Food & Agriculture*, 10(1), 2306017. <https://doi.org/10.1080/23311932.2024.2306017>
- Shayan, M., Kamalian, S., Sahebkar, A., & Tayarani-Najaran, Z. (2020). Flaxseed for health and disease: Review of clinical trials. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 23(8), 699-722.
- Shim, Y. Y., Gui, B., Arnison, P. G., Wang, Y., & Reaney, M. J. (2014). Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) bioactive compounds and peptide nomenclature: A review. *Trends in food science & technology*, 38(1), 5-20. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.03.011>
- Shim, Y. Y., Kim, J. H., Cho, J. Y., & Reaney, M. J. (2024). Health benefits of flaxseed and its peptides (linusorbs). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(7), 1845-1864. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2119363>
- Singh, K., Mridula, D., Rehal, J., & Barnwal, P. (2011). Flaxseed: a potential source of food, feed and fiber. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(3), 210-222. <https://doi.org/10.1080/10408390903537241>
- Singh, S., Nair, V., & Gupta, Y. (2012). Linseed oil: an investigation of its antiarthritic activity in experimental models. *Phytotherapy research*, 26(2), 246-252. <https://doi.org/10.1002/ptr.3535>
- Sirotkin, A. V. (2023). Influence of flaxseed (*Linum usitatissimum*) on female reproduction. *Planta Medica*, 89(06), 608-615. <https://doi.org/10.1055/a-2013-2966>
- Soltanian, N., & Janghorbani, M. (2019). Effect of flaxseed or psyllium vs. placebo on management of constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in constipated patients with type 2 diabetes. *Clinical nutrition ESPEN*, 29, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.11.002>

- Spence, J. D., Thornton, T., Muir, A. D., & Westcott, N. D. (2003). The effect of flax seed cultivars with differing content of α -linolenic acid and lignans on responses to mental stress. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(6), 494-501. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719327>
- Sprando, R., Collins, T., Black, T., Olejnik, N., Rorie, J., Scott, M., Wiesenfeld, P., Babu, U., & O'Donnell, M. (2000). The effect of maternal exposure to flaxseed on spermatogenesis in F1 generation rats. *Food and Chemical Toxicology*, 38(4), 325-334. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00165-9](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00165-9)
- Stasevich, O., Shman, T., Mikhaleuk, S., & Kurchenko, V. (2010). DNA-protector and cytotoxic activity of secoisolaricresinol diglucoside derivatives. *Chemistry of natural compounds*, 46, 704-709. <https://doi.org/10.1007/s10600-010-9720-4>
- Stevens, P.F. (2017) Angiosperm Phylogeny Website, Version 14. <https://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>
- Sturgeon, S. R., Heersink, J. L., Volpe, S. L., Bertone-Johnson, E. R., Puleo, E., Stanczyk, F. Z., Sabelawski, S., Wähälä, K., Kurzer, M. S., & Bigelow, C. (2008). Effect of dietary flaxseed on serum levels of estrogens and androgens in postmenopausal women. *Nutrition and cancer*, 60(5), 612-618. <https://doi.org/10.1080/01635580801971864>
- Szewczyk, M., Abarzua, S., Schlichting, A., Nebe, B., Piechulla, B., Briese, V., & Richter, D.-U. (2014). Effects of extracts from *Linum usitatissimum* on cell vitality, proliferation and cytotoxicity in human breast cancer cell lines. *J. Med. Plants Res*, 8(5), 237-245. <https://doi.org/10.5897/JMPR2013.5221>
- Şahin, G. (2020). Çok boyutlu bir tarım ürünü: Keten (*Linum usitatissimum* L.). *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademik Araştırmalar Dergisi*, 4(1), 119-147.
- Tamtaji, O. R., Milajerdi, A., Reiner, Ž., Dadgostar, E., Amirani, E., Asemi, Z., Mirsafaei, L., Mansournia, M. A., Dana, P. M., & Sadoughi, F. (2020). Effects of flaxseed oil supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition ESPEN*, 40, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.017>
- Tanker, N., Koyuncu, M., & Coşkun, M. (2014). *Farmasötik Botanik*. Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Tanker, N., & Tanker, M. (1998). *Farmakognozi*, 1. Cilt. . Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Tannous, S., Haykal, T., Dhaini, J., Hodroj, M. H., & Rizk, S. (2020). The anti-cancer effect of flaxseed lignan derivatives on different acute myeloid leukemia cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110884. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110884>
- Tarhan, N. (2012). *Keten tohumu ve diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlar* Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü].

- Thakur, G., Mitra, A., Pal, K., & Rousseau, D. (2009). Effect of flaxseed gum on reduction of blood glucose and cholesterol in type 2 diabetic patients. *International journal of food sciences and nutrition*, 60(sup6), 126-136. <https://doi.org/10.1080/09637480903022735>
- Theil, C., Briese, V., Richter, D.-U., Jeschke, U., & Frieze, K. (2013). An ethanolic extract of *Linum usitatissimum* caused cell lethality and inhibition of cell vitality/-proliferation of MCF-7 and BT20 mamma carcinoma cells in vitro. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288, 149-153. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2699-2>
- Thompson, L. U., Chen, J. M., Li, T., Strasser-Weippl, K., & Goss, P. E. (2005). Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clinical cancer research*, 11(10), 3828-3835. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2326>
- TİTCK. *Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün*. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Retrieved 2024 from <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/gbtusorular>
- TİTCK. (2019). *Titck tıbbi bitki listesi, Keten Tohumu* Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Erişim Tarihi:2024. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/LinumusatissimumL..pdf51c3f3cd3314422b90dcfb70d8ac4fc_4c961243-62c0-4305-b487-6ca639f21663.pdf
- Tomaz Pacheco, J., Beltrame Daleprame, J., & Teles Boaventura, G. (2011). Impacto de la suplementación dietética de la linaza (*linum usitatissimum*) en perfil bioquímico en ratas sanas. *Nutrición Hospitalaria*, 26(4), 798-802. <https://doi.org/10.3305/nh.2011.26.4.5045>
- Toulabi, T., Yarahmadi, M., Goudarzi, F., Ebrahimzadeh, F., Momenizadeh, A., & Yarahmadi, S. (2022). Effects of flaxseed on blood pressure, body mass index, and total cholesterol in hypertensive patients: A randomized clinical trial. *Explore*, 18(4), 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.05.003>
- Turowski, J. B., Pietrofesa, R. A., Lawson, J. A., Christofidou-Solomidou, M., & Hadjiliadis, D. (2015). Flaxseed modulates inflammatory and oxidative stress biomarkers in cystic fibrosis: a pilot study. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0651-2>
- Türk Farmakopesi. (2017). *TÜRK FARMAKOPESİ 2017 (2018). Genel Monografıları*. Türkiye: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Üçer, M. (2011). Sivas Yöresinde Yerel Bitkilerden Yapılan İlaçlar. *Bitkilerle Tedavi*, 29.
- Villarreal-Renteria, A. I., Herrera-Echauri, D. D., Rodríguez-Rocha, N. P., Zuniga, L. Y., Munoz-Valle, J. F., García-Arellano, S., Bernal-Orozco, M. F., & Macedo-Ojeda, G. (2022). Effect of flaxseed (*Linum usitatissimum*) supplementation on glycemic control and insulin resistance in prediabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 70, 102852. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102852>

- Vlčková, R., Andrejčáková, Z., Sopková, D., Koziol, K., Hertelyová, Z., Koziorowska, A., & Gancarčíková, S. (2022). Effects of supplemental flaxseed on the ovarian and uterine functions of adult cycling mice. *General Physiology & Biophysics*, 41(3). https://doi.org/10.4149/gpb_2022003
- Wang, Y., Fofana, B., Roy, M., Ghose, K., Yao, X.-H., Nixon, M.-S., Nair, S., & Nyomba, G. B. (2015). Flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside improves insulin sensitivity through upregulation of GLUT4 expression in diet-induced obese mice. *Journal of Functional Foods*, 18, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.053>
- Ward, W. E., Yuan, Y. V., Cheung, A. M., & Thompson, L. U. (2001). Exposure to purified lignan from flaxseed (*Linum usitatissimum*) alters bone development in female rats. *British Journal of Nutrition*, 86(4), 499-505. <https://doi.org/10.1079/BJN2001429>
- Wielgusz, K., Praczyk, M., Irzykowska, L., Świerk, D., & Gaj, R. (2023). Analysis of Cadmium Accumulation in Linseed (*Linum Usitatissimum* L.) Depending on Soil pH and Fertilizer Level. *Journal of Natural Fibers*, 20(2), 2229519. <https://doi.org/10.1080/15440478.2023.2229519>
- Williams, D., Verghese, M., Walker, L., Boateng, J., Shackelford, L., & Chawan, C. (2007). Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in Fisher 344 male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 45(1), 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.08.014>
- Woerdenbag, H., Van Uden, W., & Pras, N. (1997). *Linum Usitatissimum*. In *Adverse Effects of Herbal Drugs* (pp. 89-95). Springer.
- Yari, Z., Cheraghpour, M., Alavian, S. M., Hedayati, M., Eini-Zinab, H., & Hekmatdoost, A. (2021). The efficacy of flaxseed and hesperidin on non-alcoholic fatty liver disease: an open-labeled randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*, 75(1), 99-111. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0679-3>
- Yener, İ. (2011). *Keten Tohumu Ve Fitoterapi, (Yayınlanmış Bitirme Tezi) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*. Ankara.
- Yusuf, Ü., & Keskin, A. (2019). Keten Tohumunun Tıbbi Kullanımı. *Ankara Medical Journal*, 19(3), 665-669. <https://doi.org/10.17098/amj.624535>
- Zanwar, A., Hegde, M., & Bodhankar, S. (2011). Cardioprotective activity of flax lignan concentrate extracted from seeds of in isoprenalin induced myocardial necrosis in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 4(2), 90-97. <https://doi.org/10.2478/v10102-011-0016-8>
- Zanwar, A., Hegde, M., & Bodhankar, S. (2012). Antihyperlipidemic effect of Flax Lignan Concentrate in triton induced hyperlipidemic rats. <https://doi.org/10.3923/ijp.2012.355.363>
- Zanwar, A. A., Aswar, U. M., Hegde, M. V., & Bodhankar, S. L. (2010). Estrogenic and embryo-fetotoxic effects of ethanol extract of *Linum usitatissimum* in rats. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 7(1). <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1381>

Zare, S., Mirlohi, A., Sabzalian, M. R., Saeidi, G., Koçak, M. Z., & Hano, C. (2023). Water stress and seed color interacting to impact seed and oil yield, protein, mucilage, and secoisolariciresinol diglucoside content in cultivated flax (*Linum usitatissimum* L.). *Plants*, 12(8), 1632. <https://doi.org/10.3390/plants12081632>

Zhang, W., Wang, X., Liu, Y., Tian, H., Flickinger, B., Empie, M. W., & Sun, S. Z. (2008). Effects of dietary flaxseed lignan extract on symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Journal of medicinal food*, 11(2), 207-214. <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.602>

Zhu, L., Sha, L., Li, K., Wang, Z., Wang, T., Li, Y., Liu, P., Dong, X., Dong, Y., & Zhang, X. (2020). Dietary flaxseed oil rich in omega-3 suppresses severity of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in rats. *Lipids in health and disease*, 19, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1167-4>

