



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**



**HALK ARASINDA GELENEKSEL KULLANIMI OLAN
SARIMSAK, ZERDEÇAL VE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ
EKSTRELERİNİN FARMAKOPE ANALİZLERİ VE BU
EKSTRELERDEN ELDE EDİLEN KARIŞIMIN
ANTİPROLİFERATİF ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nazlı KÖYLÜ

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
ECZACILIKTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN**

ANKARA

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

HALK ARASINDA GELENEKSEL KULLANIMI OLAN
SARIMSAK, ZERDEÇAL VE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ
EKSTRELERİNİN FARMAKOPE ANALİZLERİ VE BU
EKSTRELERDEN ELDE EDİLEN KARIŞIMIN
ANTİPROLİFERATİF ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Nazlı KÖYLÜ

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
ECZACILIKTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN

ANKARA
2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na,

Eczacılıkta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Halk Arasında Geleneksel Kullanımı Olan Sarımsak, Zerdeçal Ve Üzüm Çekirdeği Ekstrelerinin Farmakope Analizleri ve Bu Ekstrelerden Elde Edilen Karışımın Antiproliferatif Etkinliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nazlı KÖYLÜ

Tarih: 16.01.2023

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmakognozi Anabilim Dalı'nda

Nazlı KÖYLÜ tarafından hazırlanan

“Halk Arasında Geleneksel Kullanımı Olan Sarımsak, Zerdeçal Ve Üzüm Çekirdeği
Ekstrelerinin Farmakope Analizleri ve Bu Ekstrelerden Elde Edilen Karışımın Antiproliferatif
Etkinliğinin Değerlendirilmesi”

adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri tarafından

ECZACILIKTA UZMANLIK TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16.01.2023

Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ

Ankara Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Gazi Üniversitesi

Üye

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	ix
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Şekiller	xiii
Çizelgeler	xvii
1.GİRİŞ	1
1.1. Sarımsak	5
1.1.1. Genel Bilgiler	5
1.1.2. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar	8
1.1.3. Botanik Bilgiler	9
1.1.3.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri	9
1.1.3.2. Liliaceae Familyasının Özellikleri	10
1.1.3.3. <i>Allium</i> cinsinin Botanik Özellikleri	10
1.1.3.4. <i>Allium sativum</i> 'un Botanik Özellikleri	11
1.1.3.5. Yetiştirme Ortamı	12
1.1.4. Biyoaktif Bileşenler	13
1.1.4.1. Flavonoidler	14
1.1.4.2. Organosülfür Bileşikler	15
1.1.4.3. Fenolik Asitler	19
1.1.4.4. Saponin ve Sapogeninler	20
1.1.4.5. Aminoasitler	23
1.1.5. Geleneksel Kullanımı	24
1.1.6. Farmakolojik Etki Çalışmaları	26
1.1.6.1. Kardiyovasküler Koruyucu Etki	26
1.1.6.2. Antihiperlipidemik Etki	28
1.1.6.3. Antihipertansif Etki	30
1.1.6.4. Sindirim Sistemini Koruyucu Etki	32
1.1.6.5. Antidiyabetik Etki	33
1.1.6.6. Nöroprotektif Etki	34
1.1.6.6. Kan Sulandırıcı Etki	35
1.1.6.7. Orak Hücreli Anemi Üzerine Etki	35
1.1.6.8. İmmünomodülatör Etki	36
1.1.6.9. Antibakteriyel ve Antifungal Etki	37
1.1.6.10. Vajinal Enfeksiyonlara Etkisi	38
1.1.6.11. Antikanser Etki	39
1.1.7. Klinik Çalışmalar	41
1.1.7.1. Kardiyovasküler Koruyucu Etki	41
1.1.7.2. Antihipertansif Etki	42
1.1.7.3. Antiaterosklerotik Etki	43
1.1.7.4. Antihiperlipidemik Etki	44
1.1.7.5. Antioksidan Etki	45

1.1.7.6. Gastrointestinal Etki	46
1.1.7.7. Soğuk Algınlığına Etkisi	46
1.1.7.8. Antikanser Etki	46
1.1.8. Kullanılış ve Doz	47
1.1.9. Farmakokinetik Çalışmalar	48
1.1.10. Toksisite Çalışmaları	49
1.1.11. İlaç Etkileşimleri	51
1.2. Asma	52
1.2.1. Genel Bilgiler	52
1.2.2. Botanik Bilgiler	53
1.2.2.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri	53
1.2.2.2. Vitaceae Familyasının Özellikleri	54
1.2.2.3. <i>Vitis vinifera</i> 'nın Botanik Özellikleri	54
1.2.2.4. <i>Vitis vinifera</i> 'nın yayılışı	55
1.2.3. Biyoaktif Bileşenler	57
1.2.3.1. Flavonoidler	58
1.2.3.2. Polifenoller	59
1.2.3.3. Prosiyanidinler	60
1.2.3.4. Antosiyaninler	61
1.2.3.5. Stilben Türevleri	62
1.2.4. Geleneksel Kullanımı	62
1.2.5. Farmakolojik Etki Çalışmaları	67
1.2.5.1. Antienflamatuvar Etki	67
1.2.5.2. Antioksidan Etki	67
1.2.5.3. Antimikrobiyal Etki	68
1.2.5.4. Karaciğer Koruyucu Etki	68
1.2.5.5. Kardiyovasküler Koruyucu Etki	69
1.2.5.6. Antikanser Etki	70
1.2.5.7. Antidiyabetik Etki	73
1.2.6. Klinik Çalışmalar	75
1.2.6.1. Antienflamatuvar Etki	75
1.2.6.2. Antioksidan Aktivite	76
1.2.6.3. Antihiperlipidemik Etki	77
1.2.6.4. Pankreas İltihabına Etkisi	77
1.2.6.5. Periferik Venöz Yetmezliğe Etkisi	78
1.2.6.6. Antiödem Etki	78
1.2.6.7. Metabolik Sendrom Üzerine etki	79
1.2.6.8. Kronik Periodontitise Etkisi	79
1.2.6.9. Antihipertansif Etki	80
1.2.7. Kullanılış ve Doz	80
1.2.8. Farmakokinetik Çalışmalar	81
1.2.9. Toksisite Çalışmaları	82
1.2.10. İlaç Etkileşimleri	83
1.3. Zerdeçal	84
1.3.1. Genel Bilgiler	84
1.3.2. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar	85
1.3.3. Botanik Bilgiler	86
1.3.3.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri	86

1.3.2.2. Zingiberaceae Familyasının Özellikleri	87
1.3.2.3. <i>Curcuma longa</i> 'nın Botanik Özellikleri	87
1.3.2.4. <i>Curcuma longa</i> 'nın Yayılışı	89
1.3.3. Biyoaktif Bileşenler	90
1.3.3.1. Polifenolik Bileşikler	91
1.3.3.2. Seskiterpenler	92
1.3.3.3. Peptitler	93
1.3.3.4. Uçucu Yağ	94
1.3.4. Yapı-Etki İlişkileri	94
1.3.5. Geleneksel Kullanımı	95
1.3.6. Farmakolojik Etki Çalışmaları	99
1.3.6.1. Antienflamatuvar Etki	99
1.3.6.2. Antioksidan Etki	100
1.3.6.3. Antitümoral ve Antikanser Aktivite	102
1.3.6.4. Antitinfertil Etkisi	104
1.3.6.5. Anti-HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) Etkisi	104
1.3.6.6. Antibakteriyel, Antifungal ve Antiprotozoal Etki	105
1.3.6.6. Antidiyabetik Etki	106
1.3.6.7. Yara İyileştirici Etki	106
1.3.6.8. Antihiperlipidemik Etki	107
1.3.6.9. Radtoprotektif Etki	108
1.3.6.9. İmmünomodülatör Etki	108
1.3.6.10. Sindirim Sistemini Koruyucu Etki	109
1.3.7. Klinik Çalışmalar	110
1.3.7.1. Antienflamatuvar Etki	110
1.3.7.2. Gastrointestinal etkiler	111
1.3.7.3. Antidiyabetik Etki	112
1.3.7.4. Alzheimer Hastalığına Etkisi	114
1.3.7.5. Antikanser Etkisi	115
1.3.7.6. Romatolojik Hastalıklar Üzerine Etki	117
1.3.7.7. Kronik Anterior Üveite Etki	117
1.3.8. Kullanılış ve Doz	118
1.3.9. Farmakokinetik çalışmalar	119
1.3.10. Toksisite Çalışmaları	120
1.3.11. İlaç Etkileşimleri	121
2. GEREÇ VE YÖNTEM	124
2.1. Gereç	124
2.1.1. Bitkisel Materyal	124
2.1.2. Üzüm Çekirdeği Ekstrelerinin Hazırlanışı	127
2.2. Yöntem	127
2.2.1. Farmakope Analizi	127
2.2.1.1. Makroskobik Analiz	128
2.2.1.2. Mikroskobik İnceleme	129
2.2.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi	132
2.2.1.3.1. Test Çözeltilerinin Hazırlanışı	132
2.2.1.3.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanışı	134
2.2.1.3.3. Hareketli Faz Sisteminin Hazırlanışı	135

2.2.1.3.4. Test Çözeltileri ve Standart Çözeltilerin Plak Üzerine Uygulanması	136
2.2.1.4. Kurutmada Kayıp	137
2.2.1.5. Kül Miktar Tayini	139
2.2.1.6. Su Miktar Tayini	141
2.2.1.7. Uçucu Yağ Miktar Tayini	142
2.2.1.8. Disinamoil Metan Türevlerinin Yüzde Miktarının Belirlenmesi	144
2.2.1.9. Bağlı Yoğunluk Testi	146
2.2.1.10. Kuru Kalıntı Testi	147
2.2.1.11. Etanol Miktar Tayini	148
2.2.1.12. Nişasta Tespiti	150
2.2.1.13. Çözücü Artığı Düzeyini Belirleme	150
2.2.2. Antiproliferatif aktivitenin değerlendirilmesi	151
2.2.2.1. Ekstrelerin Hazırlanması	150
2.2.2.2. Hücre Kültürü İdamesi ve Hücre Proliferasyonu Tayini	154
3. BULGULAR	156
3.1. Farmakope Analizi Bulguları	156
3.1.1. Makroskobik İnceleme Bulguları	156
3.1.2. Mikroskobik inceleme Bulguları	157
3.1.2.1. Zerdeçal Rizomu Numunesine Ait Mikroskobik İnceleme Bulguları	158
3.1.2.2. Sarımsak Tozu Numunesine Ait Mikroskobik İnceleme Bulguları	162
3.1.2.3. Üzüm Çekirdeği Numunesine Ait Mikroskobik İnceleme Bulguları	165
3.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Bulguları	169
3.1.3.1. Zerdeçal Rizomlarından Oluşan Numuneye Ait İTK Sonuçları	169
3.1.3.2. Sarımsak Tozu Numunesine Ait İTK Sonuçları	172
3.1.3.3. Üzüm Çekirdeği Numunesine Ait İTK Sonuçları	174
3.1.4. Kurutmada Kayıp Bulguları	175
3.1.4.1. Sarımsak Tozu Numunesine Ait Kurutmada Kayıp Bulguları	175
3.1.4.2. Üzüm Çekirdeği Kuru Ekstresine Ait Kurutmada Kayıp Sonuçları	176
3.1.5. Toplam Kül Miktarı Bulguları	177
3.1.5.1. Zerdeçal Rizomu Numunesine Ait Toplam Kül Miktarı Sonuçları	177
3.1.5.2. Sarımsak Tozu Numunesine Ait Toplam Kül Miktarı Sonuçları	177
3.1.6. Su Miktar Tayini Bulguları	178
3.1.7. Uçucu Yağ Miktar Tayini Bulguları	179
3.1.8. Disinamoil Metan Türevlerinin Yüzde Miktarına Ait Bulgular	179
3.1.9. Bağlı Yoğunluk Testi Bulguları	180
3.1.10. Kuru Kalıntı Testi Bulguları	181
3.1.10.1. Sıvı Ekstreye Ait Kuru Kalıntı Bulguları	181
3.1.10.2. Yumuşak Ekstreye Ait Kuru Kalıntı Bulguları	181
3.1.11. Etanol Miktar Tayini Bulguları	182
3.1.12. Nişasta Tespiti Bulguları	183
3.1.13. Çözücü Artığı Düzeyini Belirleme Bulguları	183
3.2. Antiproliferatif aktivite Bulguları	184
4. TARTIŞMA	186
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	197
ÖZET	207
SUMMARY	208



ÖNSÖZ

Fitofarmasi Uzmanlık Eğitimi'nin sonunda hazırlamış olduğum bu tez çalışmasında halk arasında geleneksel kullanımı olan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği ekstrelerinin farmakope analizleri yapılmış ve bu ekstrelerden elde edilen karışımın antiproliferatif etkinliği değerlendirilmiştir.

Öncelikle Fitofarmasi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez çalışmamı yöneten, benimle değerli bilgilerini paylaşan, bana danıştığım tüm konularda yardımcı olan, ne zaman yanına gitsem bana değerli vaktini ayıran, bana verdiği bilgileri asla unutmayacağım sevgili danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bana katkı sağlayan başta Fitofarmasi Uzmanlık Koordinatörümüz Sayın Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN olmak üzere Farmakognozi Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına ve araştırma görevlilerine,

Tez çalışmamda yer alan antiproliferatif etki çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Demet Cansaran Duman'a

Tez çalışmamın Botanik kısımlarında yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Gülderen YILMAZ'a

Tez çalışmalarım sırasında zorlandığım noktalarda hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Sayın Dr. Ecz. Melek KARAASLAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca destekleriyle her zaman yanımda olan arkadaşlarım başta Ecz. Merve KURT, Ecz. Fatma Kır, Ecz. Deniz Büşra ALTUNHAN, Ecz. Saliha Şeyma ŞAHİNLER, Ecz. Burcu Nur AKGÜNER, Ecz. Betül Kübra UZUNCA, Ecz. Aybüke Süveyda TEZGELEN, Rabia Gülser BARULAY, Kübra GÜNDÜZ olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimi boyunca birçok tecrübeyi birlikte edindiğimiz ve her zaman desteğinin hissettiğim arkadaşlarım Ecz. Ali İhsan BOZKURT ve Ecz. Kübra Zeybek'e

Hayatımın her anında ve aldığım kararlarda beni destekleyen, beni yetiştiren, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili aileme,

Son olarak sabrı ve desteğiyle her zaman arkamda duran, sevgisiyle bana güç veren, kıymetli eşim Mehmet Yusuf KÖYLÜ'ye

en içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AİDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
Alliin	S-allil-L-sistein sülfoksitler
ALT	Alanin Aminotransferaz
AP-1	Aktivatör protein-1
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
AUC	Eğri altında kalan alan
BV	Bakteriyel Vajinoz
CaCO-2	Kolon kanseri hücreleri
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
Cip/p21	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü/kinaz inhibitörü protein
Cmaks	Maksimum konsantrasyon
CRP	C-reaktif protein
CT	Kateşin
CYP	Sitokrom P450
DAS	Diallil sülfür
DADS	Diallil disülfür
DATS	Diallil trisülfid
DMH	1,2-dimetilhidrazin
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EC	Epikateşin
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
FBS	Fetal Sığır Serumı
GİS	Gastrointestinal
GSH	Glutatyon
GSPE	Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HMG-CoA	Hidroksimetilglutaril koenzim A
H ₂ S	Hidrojen sülfür
IL-1	İnterlökin-1
IN	İntegraz
INR	Uluslararası düzeltme oranı
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
LD ₅₀	Yarı letal doz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MMP-9	Matriks metalloproteinaz-9
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum-bromür
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
NO	Nitrik oksit
ODC	Ornitin dekarboksilaz
PKC	Protein kinaz C
PKG	Protein kinaz G
ROS	Reaktif oksijen türleri
SAC	S-allil sistein
sGC	Siklik guanilil siklaz
SPRC	S-proparjil-L-sistein
STAT-1	Transkripsiyonun sinyal ileticileri ve aktivatörleri
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü β
TNF-α	Tümör nekroz faktör-alfa
TPA	12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat
UV	Ultraviyole (UV)
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Sarımsağın içerdği flavonoitlerin kimyasal yapıları	14
Şekil 1.2.	Sarımsağın içerdği organosülfür bileşiklerinin yapıları	15
Şekil 1.3.	Kükürt içeren sistein sülfoksitlerin enzimatik reaksiyonu	17
Şekil 1.4.	γ -glutamil-S-alil-L-sisteinlerden türetilen S-allilsisteinler	18
Şekil 1.5.	Allisin oluşum mekanizması	19
Şekil 1.6.	Sarımsak dişlerinde bulunan saponinler	21
Şekil 1.7.	Sarımsak dişlerindeki ve köklerindeki saponinler	22
Şekil 1.8.	Yıllanmış sarımsak ekstresindeki sapogeninler ve saponinler	23
Şekil 1.9.	Türkiye’de üzüm üretilen şehirler	56
Şekil 1.10.	Dünya’da üzüm üretimi yapılan bölgeler	57
Şekil 1.11.	Üzüm çekirdeğinde bulunan bazı flavonoitlerin yapıları	58
Şekil 1.12.	Üzüm çekirdeğinde bulunan bazı polifenollerin yapıları	60
Şekil 1.13.	Proantosiyanidinlerin kimyasal yapıları	61
Şekil 1.14.	Üzüm de bulunan trans-resveratrolün kimyasal yapısı	62
Şekil 1.15.	Dünya’da zerdeçalın yetiştiği ülkeler	90
Şekil 1.16.	Zerdeçalda bulunan başlıca kurkuminoidler	92
Şekil 1.17.	Zerdeçalda bulunan majör seskiterpenlerin yapıları	93
Şekil.2.1.	Sarımsak tozu numunesi	125
Şekil 2.2.	Zerdeçal rizomu numunesi	125
Şekil 2.3.	Toz haline getirilmiş zerdeçal rizomları numunesi	126
Şekil 2.4.	Toz haline getirilmiş üzüm çekirdeği numunesi	126
Şekil 2.5.	Zerdeçal rizomunun mikroskobik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementlerin görüntüleri	130
Şekil 2.6.	Zerdeçal rizomları <i>etanol R</i> test çözeltisi	132
Şekil 2.7.	Sarımsak tozunun <i>metanol R</i> test çözeltisi	133
Şekil 2.8.	Üzüm çekirdeğinin <i>metanol R</i> çözeltisi	133
Şekil 2.9.	Kapsül içerisinde toz halde bulunan kurkumin standartı	134
Şekil 2.10.	Kapsül içerisinde sıvı halde bulunan kurkumin standartı	134
Şekil 2.11.	Epikateşin ve kateşin standartları	135
Şekil 2.12.	Tartım kabına alınan sarımsak tozu numuneleri	138

Şekil 2.13.	Kapsül içerisine alınan üzüm çekirdeği kuru ekstreleri	138
Şekil 2.14.	Etüv	139
Şekil 2.15.	Desikatör	139
Şekil 2.16.	Kül fırını	140
Şekil 2.17.	Kül fırınında kül hanile getirilen zerdeçal rizomu numuneleri	140
Şekil 2.18.	Su miktar tayini cihazı	142
Şekil 2.19.	Uçucu yağ miktar tayini cihazı ve elde edilen uçucu yağ (Clevenger düzeneği)	143
Şekil 2.20.	UV Spektrofotometre cihazı (UV-160A)	145
Şekil 2.21.	Üzerine etanol eklenerek geri çeviren soğutucuya bağlanmış toz drog	145
Şekil 2.22.	Üzüm çekirdeği ekstresi ile dolu piknometre	146
Şekil 2.23.	Su banyosu üzerinde kuruluğa kadar uçurulan üzüm çekirdeği sıvı ekstreleri	147
Şekil 2.24.	Üzüm çekirdeği yumuşak ekstrelerinin etüvde 3 saat bekletildikten sonraki görüntüsü	148
Şekil 2.25.	Distilasyon cihazına bağlı üzüm çekirdeği sıvı ekstreleri	149
Şekil 2.26.	Etanol ile 10 gün maserasyona bırakılan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği numuneleri	152
Şekil 2.27.	Etanol ile hareketli maserasyona bırakılan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği numuneleri	152
Şekil 2.28.	Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılan zerdeçal numunesi	152
Şekil 2.29.	Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen zerdeçal ekstresi	153
Şekil 2.30.	Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılan üzüm çekirdeği numunesi	153
Şekil 2.31.	Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen üzüm çekirdeği ekstresi	153
Şekil 2.32.	Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılan sarımsak tozu Numunesi	154
Şekil 2.33.	Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen sarımsak tozu ekstresi	154
Şekil 3.1.	Üzüm çekirdeklerinin makroskobik incelemesi	157
Şekil 3.2.	Mantar parçaları (İO: Sartur, MB:10x40)	158

Şekil 3.3.	Mantar parçaları (İO: Kloralhidrat, MB:10x40)	159
Şekil 3.4.	Epidermis parçaları (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	159
Şekil 3.5.	Kalsiyum oksalat kristalleri (İO: Su, MB:10x40)	160
Şekil 3.6.	Odun borusu (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	160
Şekil 3.7.	Örtü tüyü (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	161
Şekil 3.8.	Nişasta Taneleri (İO: İyot, MB:10x10)	161
Şekil 3.9.	Kahverengi-sarı yağ kütleleri içeren bir miktar salgı hücreleri bulunan parenkima parçaları (İO: sartur, MB:10x40)	162
Şekil 3.10.	İnce çeperli parankimanın eşlik ettiği spiral ve halka şeklinde odun boruları kümesi (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	163
Şekil 3.11.	Druzlar (İO: Su, MB:10x40)	163
Şekil 3.12.	Kalsiyum oksalat kristalleri (İkiz ve basit billurlar)(İO: Su, MB:10x40)	164
Şekil 3.13.	Parenkima (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	164
Şekil 3.14.	Uzun ve İnce Rafit Demeti (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	165
Şekil 3.15.	Rafit Demetleri (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	166
Şekil 3.16.	Druzlar (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	166
Şekil 3.17.	Yağ damlaları (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	167
Şekil 3.18.	Yağ Damlaları (İO: Sartur, MB:10x40)	167
Şekil 3.19.	Parenkima ve rafit demetleri (İO: kloralhidrat, MB:10x40)	168
Şekil 3.20.	Parenkima (İO: Sartur, MB:10x40)	168
Şekil 3.21.	Zerdeçal rizomu numunesi ve standartların görünür ışıktaki İTK sonuçları (<i>glasiyel asetik asit R: toluen R (20:80 ml) sistemi</i>) (plak üzerinde soldan sağa E: zerdeçal ekstresi, S1:sıvı kurkumin standartı, S2:katı kurkumin standartı)	169
Şekil 3.22.	Zerdeçal rizomu numunesi ve standartların 254 ve 366 nm dalga boyunda reaktif püskürtülmeden önceki İTK sonuçları (<i>glasiyel asetik asit R: toluen R (20:80 ml) sistemi</i>) (plak üzerinde soldan sağa E: zerdeçal ekstresi, S1:sıvı kurkumin standartı, S2:katı kurkumin standartı)	170
Şekil 3.23.	Zerdeçal rizomu numunesi ve standartların 366 nm dalga boyunda reaktif püskürtüldükten sonraki İTK sonuçları (<i>glasiyel asetik asit R: toluen R (20:80 ml) sistemi</i>) (plak üzerinde soldan sağa E: zerdeçal ekstresi, S1:sıvı kurkumin standartı, S2:katı kurkumin standartı)	171

Şekil 3.24. Sarımsak tozu numunesinden hazırlanan ekstrenin 254 ve 366 nm dalga boyunda reaktif püskürtüldükten sonraki İTK sonuçları (<i>glasiyel asetik asit R: propanol R: su: susuz etanol R (20:20:20:40 ml) sistemi</i>) (plak üzerinde aynı ekstre 2 noktaya tatbik edilmiştir.)	172
Şekil 3.25. Sarımsak tozu numunesinden hazırlanan ekstrenin reaktif püskürtüldükten sonra gün ışığındaki İTK sonuçları (<i>glasiyel asetik asit R: propanol R: su: susuz etanol R (20:20:20:40 ml) sistemi</i>) (plak üzerinde aynı ekstre 2 noktaya tatbik edilmiştir)	173
Şekil 3.26. Üzüm çekirdeği ekstresi ve standartlarının <i>vanilin/ sülfirik asit R</i> püskürtüldükten sonra gün ışığındaki İTK sonuçları (<i>Aseton R: asetik asit R: toluen R (9:3:9 ml) sistemi</i>) (Soldan sağa sırasıyla E:epikateşin, K: kateşin ve ekstre tatbik edilmiştir.)	174
Şekil 3.27. Sarımsak tozu numunesinin iyot ile mikroskopta incelenmesine ait görüntü (İO: İyot, MB:10x40)	183
Şekil 3.28. Örneklerin 24 saat için hücre canlılığı üzerindeki etkisi	184
Şekil 3.29. Örneklerin 48 saat için hücre canlılığı üzerindeki etkisi	185
Şekil 4.1. Villani ve arkadaşlarının üzüm çekirdeği ekstreleriyle yaptığı İTK analizi sonucu elde edilen plak	191

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Sarımsağın besin değeri özeti	8
Çizelge 1.2.	Sarımsağın kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar	9
Çizelge 1.3.	Taze sarımsaktaki fenolik asit bileşenleri	20
Çizelge 1.4.	Üzüm çekirdeği ekstresinin kardiyovasküler koruyucu etkilerine yönelik bazı çalışmalar	59
Çizelge 1.5.	Üzüm çekirdeği ekstresinin antidiyabetik etkilerine yönelik bazı çalışmalar	75
Çizelge 1.6.	Zerdeçalın kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar	86
Çizelge 2.1.	Zerdeçal rizomunun mikroskopik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementler	130
Çizelge 2.2.	Sarımsak tozunun mikroskopik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementler	132
Çizelge 2.3.	Yoğunluk, bağıl yoğunluk ve etanol içeriği arasındaki ilişki	149
Çizelge 3.1.	Zerdeçal rizomu numunesine ait karakteristik elementler	158
Çizelge 3.2.	Sarımsak tozu numunesine ait karakteristik elementler	162
Çizelge 3.3.	Üzüm çekirdeği numunesine ait karakteristik elementler	165
Çizelge 3.4.	Zerdeçal rizomu ekstresi test çözeltisinin Rf değerleri	172
Çizelge 3.5.	Sarımsak tozu sıvı ekstresi test çözeltisinin Rf değerleri	174
Çizelge 3.6.	Üzüm çekirdeği sıvı ekstresi test çözeltisinin Rf değerleri	175
Çizelge 3.7.	Sarımsak tozu numunesine ait kurutmada kayıp sonuçları	176
Çizelge 3.8.	Üzüm çekirdeği kuru ekstresine ait kurutmada kayıp sonuçları	176
Çizelge 3.9.	Zerdeçal rizomu numunesine ait toplam kül miktarı sonuçları	177
Çizelge 3.10.	Sarımsak tozu numunesine ait toplam kül miktarı sonuçları	178
Çizelge 3.11.	Zerdeçal rizomu numunesine ait su miktarı sonuçları	178
Çizelge 3.12.	Zerdeçal rizomu numunesine ait uçucu yağ miktarı sonuçları	179
Çizelge 3.13.	Zerdeçal rizomu numunesine ait disinnamoil metan türevleri sonuçları	180
Çizelge 3.14.	Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait bağıl yoğunluk testi sonuçları	180
Çizelge 3.15.	Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait kuru kalıntı testi sonuçları	181

Çizelge 3.16. Üzüm çekirdeği yumuşak ekstresine ait kuru kalıntı testi	
Sonuçları	182
Çizelge 3.17. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait etanol miktarı sonuçları	182
Çizelge 5.1. Sarımsak tozu, üzüm çekirdeği ve zerdeçal rizomu numuneleri üzerinde yapılan farmakope analizlerinin değerlendirilmesi	202



1. GİRİŞ

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin sayısı her geçen gün artmaktadır. Bitkiler aynı zamanda sentetik ilaçlar için yol gösterici bir kaynak olmuştur. Genellikle kronik hastalığı olan bireyler bitkilere daha fazla ilgi göstermektedir. Hastaların birçoğu ilaçlarla beraber bitkileri de tedavi amacıyla kullanmaktadır. Bunun sonucunda ilaçların etkisinin azalma veya artma ihtimali de bulunmaktadır.

Fitoterapi günümüzde hastalıkların önlenmesinde ve tedaviye yardımcı olarak bitkilerin tıbbi anlamda etkili kısımlarını, usarelerini, ekstrelerini ve bunlardan elde edilerek yapılan farklı formlarını kullanarak uygulanan, destekleyici ve tamamlayıcı modern tedavi yöntemidir. Fitoterapi son yıllarda dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de giderek artan bir popülerite kazanmaktadır. Fitoterapi binlerce yıldır bilinmesi, yan etkileri ve etkilerinin çok iyi gözlemlenmesi sebebiyle daha da önem kazanmaktadır. Özellikle günlük rahatsızlıklar olmak üzere solunum sistemi, sindirim sistemi, sinir sistemi ve üriner sistem rahatsızlıklarında, geriatride, karaciğer rahatsızlıklarında, viral hastalıklarda, onkoloji alanında ve immün sistemin güçlendirilmesi gibi birçok alanda uygulamaları kullanılmaktadır (Güçlü ve Yüksel, 2017).

Fitoterapi, rasyonel, kanıta dayalı bir tedavi yöntemi olup; tedavi dozu ve biyolojik etki/etkilerden hangi etken madde/madde grubunun sorumlu olduğu bilinen bitkisel ilaçlar veya fitoterapötikler ile yapılmaktadır. Bitkisel kaynaklı ilaçlar günümüzde uygulanan modern fitoterapide Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler (GBTÜ) ve yaygın kullanılan bitkisel ilaçlar olmak üzere iki kategoride değerlendirilmektedir (Erdem ve Saltan İşcan, 2019).

İnsan sağlığını koruyucu, tedavi edici etkileri olan ve geleneksel kullanıma sahip tıbbi bitkilerden hazırlanan bitkisel tıbbi ürünlerin ve bitkisel preparatların tamamlayıcı tıpta kullanımı uluslararası otoriteler tarafından kılavuzlar ve

yönetmelikler aracılığıyla belirlenmiş ve ürünlerin tam tanımları doğrultusunda etkililik, güvenilirlik ve kalitesi ile ilgili uyulması gereken usul ve esaslar Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği'ne göre belirlenmiştir. Ayrıca bu kapsamda kullanılan ürünler “geleneksel bitkisel tıbbi ürün-GBTÜ” olarak adlandırılmaktadır. Yönetmeliğe göre; geleneksel bitkisel tıbbi ürün, “Bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde ise 30 yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarları” şeklinde tanımlanmaktadır. Drog, doğal kaynaklı ilaç hammaddesidir. Bitkisel drog ise ‘Kullanılan tıbbi bitkilerin binominal sisteme göre verilmiş botanik adı, cins, tür, varyete, otörü ve kullanılan bitki kısmının bilimsel adı ile beraber verilmek üzere işlem görmemiş hâlde çoğunlukla kurutulmuş, bazen taze, bütün, parçalanmış veya kesilmiş bitkileri veya bitki parçalarını, algleri, mantarları, likenleri ve özel bir işleme tabi tutulmamış bazı eksudatları’ olarak tanımlanmaktadır (Büyükkök ve ark., 2022).

Yaygın kullanılan bitkisel ilaçlar ise etkinlikleri bibliyografik klinik verilerle kanıtlanmış olan bitkisel ilaçlardır (Erdem ve Saltan İşcan, 2019).

Bu tez çalışması Fitofarmasi Uzmanlık Eğitimi kapsamında hazırlanmıştır. Fitofarmasi hastaya ait bitkisel ilaç tedavi şeklini en uygun şekilde düzenleyen, hastalıkların profilaksi ve tedavisinde kullanılan bitkisel ürünlerde kalite, etki ve güvenilirliğin kontrol altına alınmasını sağlayan, eczacı tarafından sunulan bir uzmanlık alanıdır. Fitofarmasi Uzmanlık Eğitimi, kuramsal eğitim, laboratuvar uygulamaları, klinik rotasyonlar, tez hazırlama ve tez savunması / sunumu aşamalarından oluşmaktadır. Kuramsal eğitim; teorik ders, seminer, kurs, çalıştay ve olgu sunumları gibi etkinlikler ile yürütülmektedir. Uzmanlık eğitiminin

değerlendirilmesi teorik ve uygulamalı sınavlar, eczacı karnesi ve tez savunması ile yapılmaktadır.

Yapılan bu tez çalışmasında halk arasında geleneksel kullanımı olan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği ekstrelerinin farmakope analizleri yapılarak drogların farmakope standartlarını karşılayıp karşılamadığı belirlenmiş ve bu ekstrelerden elde edilen karışımın antiproliferatif etkinliğinin değerlendirilmiştir. Geleneksel olarak uzun yıllar kullanıldığı için bu bitkiler seçilmiştir. Bu bitkilerin çok sayıda tıbbi etkisi bulunmaktadır. Seçilen bitkilerin tıbbi etkilerinin birçoğu çalışmalarda kanıtlanmıştır.

Sarımsak (*Allium sativum* L.), insanoğlunun uzun yıllardan beri hem gıda hem de ilaç olarak kullandığı, kültürü yapılan soğanlı bir bitkidir. Ülkemizde taze ve kurutulmuş hali gıda ve baharat olarak tüketilmekte; halk arasında yara iyi edici, tansiyon düşürücü, kurt düşürücü ve saç kıran tedavisinde kullanılmaktadır. İçerdiği fitokimyasallar (organosülfür bileşikleri, saponinler, fenolik bileşikler, polisakkaritler vb.) nedeniyle önemli biyolojik aktivitelere sahiptir. Antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, antikanser ve antilipidemik gibi önemli biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. Sarımsak yüksek konsantrasyonda kükürt içeren maddeler taşımaktadır. Bu kükürtlü maddelerden biri olan alliin, sarımsağın doğranması, ezilmesi veya çiğnenmesi sonucunda allinaz enzimi tarafından allisin'e dönüştürülür. Sarımsağın antimikrobiyal, hipolipidemik, antioksidan ve antitrombotik etkilerinin allisin ve diğer kükürtlü bileşiklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Çiçek Polat ve Coşkun, 2021).

Zerdeçal (*Curcuma longa*) geçmişten günümüze tıbbi etkileri sebebiyle Ayurveda ve Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Zerdeçalın sağlık üzerindeki etkileri, genellikle bitkinin rizomlarından elde edilen "kurkumin" adı verilen turuncu-sarı renkli, lipofilik bir polifenol sayesinde. Son yıllarda, kurkuminin antioksidan, antienflamatuvar, antikanser, antihipertansif ve antidiyabetik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri sayesinde kanser, nörolojik,

otoimmün hastalıklar ve diyabet başta olmak üzere çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (Artar ve Ertaş Öztürk, 2022)

Vitis vinifera (asma) çeşitli fenolik bileşikler, flavonoidler ve stilbenler içermektedir. Üzüm çekirdeği güçlü serbest radikal temizleme aktivitesine sahip proantosiyanidinler açısından zengindir. Çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışma, üzüm çekirdeği proantosiyanidinlerinin farmakolojik etkiler sergilediğini göstermiştir. Üzüm çekirdeği özütünün, antioksidatif, antiinflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteler gibi geniş bir farmakolojik ve terapötik etki profiline sahip olmasının yanında kardiyoprotektif, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Genç ve ark., 2021).

Kanser genellikle DNA hasarına bağlı olarak hücreler üzerinde, radikal metabolik ve davranışsal farklılaşmalar meydana getiren çok aşamalı bir süreci kapsar. Kolorektal kanser, akciğer ve meme kanserlerinden sonra her iki cinsde de görülebilen önlenemez üçüncü en yaygın kanser türüdür. Dünya çapında kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırayı almakta olup, 50 yaşın altındaki genç yetişkinlerde kolorektal kanser insidansı ve ölüm oranının son 25 yılda giderek arttığı kaydedilmektedir. Kanser tedavisinde ölüm oranını azaltmak ve sağ kalımı artırmak üzere geleneksel yöntemler olan cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi ve yeni tedavi yöntemlerinden immünoterapi, hedeflenmiş terapiler ve gen terapi gibi biyolojik terapiler tek başına veya birlikte kullanılmaktadır. Her yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarının bulunması, kanserin meydana gelişi, gelişimi ve oluşturduğu etki bakımından her hasta için oldukça fazla çeşitlilik göstermesi ve karmaşık bir yapıya sahip olması, araştırmacıları kanserli hastaların tedavisinde yeni tedavi modelleri geliştirmeye yönlendirmektedir (Genç ve ark., 2021).

Yapılan bu tez çalışmasında antikanser etkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanmış, yaygın olarak kullanılan üzüm çekirdeği, sarımsak ve zerdeçal bitkilerinin ayrı olarak ve karışım halinde antiproliferatif etkisi *in vitro* bir çalışma ile araştırılmıştır.

1.1. Sarımsak

1.1.1. Genel Bilgiler

Halk arasında sarımsak olarak bilinen *A. sativum* L, botanik olarak *Allium* cinsine, Liliaceae familyasına aittir. Ürettiği allisin, diallil sülfid gibi organosülfür bileşiklerinden dolayı keskin, göz yaşartıcı, aroma verici ve farmasötik aktivitelere sahiptir. Soğan (*Allium cepa*), pırasa (*Allium ampeloprasum*), arpacık (*Allium ascalonicum*) ve frenk soğanı (*A. schoenioprasum*) ile yakından ilişkilidir (Eric, 2010).

Sarımsak soğandan sonra en yaygın kullanılan ikinci *Allium* türüdür (Rubatzky ve ark., 1997).

Velisek ve arkadaşları tarafından fark edilen baharat, katkı maddesi ve tıbbi bitki olarak kullanılmıştır (Velisek ve ark., 1997).

Sarımsak, hem tıbbi olarak hem de mutfakta dünya çapında büyük ilgi görmektedir. Sarımsak yaprakları, çiçekleri ve dişleri antik çağlardan beri insanlarda farklı hastalıkları tedavi etmek için kullanılan en eski tıbbi bitkilerden biridir. Sarımsağın tıbbi değeri, minimum toksisitesi ile geniş spektrumlu terapötik etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu bitkinin en aktif bileşenleri, hızla emilen ve metabolize edilen allisin, dialil disülfür, S-allilsistein ve dialil trisülfid gibi organosülfür bileşikleridir. Allisin, doğal olarak oluşan bu bileşikler arasında en çok çalışılanlardan biridir. Sarımsak ve bileşikleri çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Antidiyabetik, antioksidan, antienflamatuvar, hepatoprotektif, antihelmentik, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve yara iyileştirici olarak kullanılmıştır. Sarımsağın tıbbi etkileri sayesinde arasında Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, hipertansiyon, tromboz ve hiperlipidemiler dahil) dermatolojik hastalıklar, stres ve enfeksiyonlar baskılanabilmektedir. Çiğ olarak ya da içerisindeki biyoaktif bileşikler çeşitli

formlarda işlendikten sonra sarımsak yağı, sarımsak ekstresi ve sarımsak tozu şeklinde yenilmektedir (Singh ve Singh, 2019).

Babilliler, Mısırlılar, Fenikeliler, Yunanlılar ve Romalılar tarafından, bağırsak rahatsızlıkları, solunum yolu enfeksiyonları, cilt hastalıkları, bakteriyel enfeksiyonlar, yaralar ve tümörler için bir çare olarak kullanılmıştır. Antibiyotiklerden önce sarımsak, amipli dizanteri ve kolera, difteri, tüberküloz gibi salgın hastalıklara karşı kullanılmıştır. Sarımsak, İkinci Dünya Savaşı sırasında büyük ölçüde askerlerin yaralarını tedavi etmek ve enfeksiyonun yayılmasını önlemek için doğrudan yaralara uygulanmıştır (Lanzotti ve ark., 2014).

Sarımsak medikal özelliklerinden dolayı yüzlerce yıldır kullanılmasına rağmen son yıllarda yapılan araştırmalar sarımsağın sağlık üzerine etkilerine yoğunlaşmıştır. Sarımsağın antibakteriyel, antifungal ve antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra dolaşım ve bağışıklık sistemi üzerine de yararlı etkileri mevcuttur. Sarımsak, birçok ülkede kadın hastalıklarında, deri hastalıklarında, solunum, sindirim sistemi rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda sakinleştirici, antibiyotik, afrodisyak, antikanserojen özelliklerinden dolayı günlük beslenme programlarında yer almasının önemi ve gerekliliği çok daha fazla vurgulanmaktadır. Geleneksel kullanımlarının yanında, son yıllarda hastalık seyrinin azaltılması veya tedavisinde doğal ürünlerin kullanımının artması sonucu, dünyada bu ürünler üzerinde yapılan klinik çalışmalar da hızla artmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda bulunan sarımsak hammaddeli ticari ilaçların sayısı da sürekli olarak artmaktadır. Sarımsak genel olarak, kurutulmuş sarımsak, sarımsak tozu, sarımsak suyu, sarımsak püresi ve sarımsak uçucu yağı gibi sarımsaktan doğrudan elde edilen ürünler biçiminde tüketilmektedir. Ayrıca, kapsüllenmiş sarımsak yağı veya suyu, kokusu alınmış sarımsak tozu tabletleri, bekletilmiş sarımsak yağı diğer ticari preparatlardır. Ülkemizde kişi başına sarımsak tüketimi bölgelere ve şehirden şehire değişim göstermekle birlikte 0.84 kg/yıl'dır (Selen, 2014).

Sarımsağın içerdiği sülfür bileşikleri ve bunların parçalanmasıyla meydana gelen bileşikler sayesinde kansere karşı koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir.

Ancak keskin kokusu ve acılığı sebepleriyle tüm toplumlarda yeterli miktarda tüketilememektedir. Zengin besin içeriğine ve diğer sebzelerde bulunmayan karakteristik sülfür bileşenlerine sahip olan sarımsağın tüketimini artırmak için çok çeşitli alternatifler gündeme getirilmeli ve bununla birlikte sarımsakta esas olarak sülfür bileşenlerine odaklanılıp, bu bileşenlerin içeriğini etkileyen faktörlerin bilinmesi ve ardından sülfür bileşenlerinin içeriğini artırmaya yönelik hedefler oluşturulması önem taşımaktadır (Selen, 2014).

Sarımsak antik çağlardan beri çeşitli biyolojik aktiviteleri ile tanımlanmıştır. Bitki, nutrasötik uygulamasında hayati bir role sahip biyolojik aktif bileşenler içerir. Esansiyel mineraller, vitaminler, proteinler içermektedir. Baharat olarak yaygın kullanıma sahiptir (Tesfaye ve Mengesha, 2015).

Sarımsağın besin değeri Çizelge 1.1.'de özetlenmiştir. Bu veriler 2009 yılına ait Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı Ulusal Besin Veri Tabanından alınmıştır.

Çizelge 1.1. Sarımsağın besin değeri özeti

Bulunan madde	Miktar/100g
Su	% 58,58
Enerji	149 kcal
Karbonhidrat	33,06 g
Şeker	1,00 g
Diyet lifleri	2,1 g
Yağ	0,5 g
Protein	6,39 g
Beta-karoten	5 µg
Tiamin(Vitamin B1)	0,2 mg
Riboflavin (Vitamin B2)	0,11 mg
Niasin (Vitamin B3)	0,7 mg
Pantotenik asit (Vitamin B5)	0,596 mg
Vitamin B6	1,235 mg
Folat (Vitamin B9)	3 µg
Vitamin C	31,2 mg
Kalsiyum	181 mg
Demir	1,7 mg
Magnezyum	25 mg
Manganez	1,672 mg
Potasyum	401 mg
Fosfor	153

1.1.2. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar

Sarımsağın kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar Çizelge 1.2.’de verilmiştir (Kaya, 2007).

Çizelge 1.2. Sarımsağın kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar

A.B.D. Farmakopesi
Afrika Farmakopesi
Avrupa Farmakopesi
Gana Bitki Farmakopesi
İngiliz Bitki Farmakopesi
ESCOP Monografları
Komisyon E Monografları
WHO Monografları

1.1.3. Botanik Bilgiler

1.1.31. Bitkinin Sistematikteki Yeri

Alem	: <i>Plantae (Bitkiler alemi)</i>
Bölüm	: <i>Angiospermae (Kapalı tohumlular)</i>
Sınıf	: <i>Liliopsida (Tek çenekliler)</i>
Takım	: <i>Liliales</i>
Familya	: <i>Liliaceae</i>
Cins	: <i>Allium</i>
Tür	: <i>Allium sativum L.</i> (Shende ve Gogle, 2017).

1.1.3.2. Liliaceae Familyasının Özellikleri

Bu familyadaki bitkilerin çoğunluğu çok yıllık ve otsu, az bir kısmı da odunlu bitkilerdir. Yapraklar sarmal dizilişli, yassı, şeritsi, paralel damarlı, bazen kalp şeklinde veya bazen de pul şeklindedir. Bazı türlerde stipulalar çarpıcıdır; bazı türlerde fillokladlar karakteristiktir. Çiçekler çoğunlukla iri, güzel ve gösterişli, bazı türlerde ise küçüktür. Dalda alternan dizilmiş veya salkım ya da umbella durumundadır. Genel çiçek formülü: $a P_{3+3} A_{3+3} \underline{G}_{(3)}$, çiçekler aktinomorf; perigon 2 halka üzerine dizilmiş, stamen 6 tane, onlar da 2 halka üzerindedir. Ovaryum sinkarp, 3 karpelden meydana gelmiş, üst durumludur, yani periant (veya çiçek veya androkeum) hipogindir. Meyva kapsül veya bakkadır (Tanker ve ark., 2016, s:129).

Liliaceae kozmopolit bir familyadır; ancak daha çok tropikal ve ılıman bölgelerde yayılım gösterir. Çiçekli bitkilerin büyük ve önemli familyalarından biridir, drog veren bitkiler yanında önemli süs bitkileri, aromatik bitkiler ve sebzeler bulunur. Yeryüzünde 250 cins ve 3500 kadar türü vardır, ülkemizde ise 35 cins ve 400'ün üzerinde türü yetişir (Tanker ve ark., 2016, s:129).

Monokotil bitki olmalarına karşın bazı cinslerin gövdesinde, korteks parenkiması hücrelerinin sonradan bölünme yeteneği kazanması sonucu, sekonder büyüme görülür (Tanker ve ark., 2016, s:129).

1.1.3.3. *Allium* cinsinin Botanik Özellikleri

Allium cinsi, familyanın en çok türe sahip olan ve en popüler cinsidir. Umbella şeklindeki çiçek durumu spatalıdır. Bazı türleri sebze ve aroma verici olarak bilinir. *Allium cepa* (soğan), *Allium sativum* (sarımsak) ve *Allium porrum* (pırasa) en çok kullanılan ve yetiştirilen türlerdir (Tanker ve ark., 2016, s:132).

Allium cinsinin üyeleri, soğanlı çok yıllık otsu bitkilerdir. Soğanlar kabuklu veya rizoma bağlı bir kluster içinde bulunur. Yapraklar tabanda sarıcı, filiform, linear veya eliptik, düz veya silindirik, çoğunlukla borumsu formdadır. Çiçekler terminal bir umbelde, tomurcukken genelde bir spata ile örtülüdür. Spata tam veya 2 ya da daha fazla valve bölünmüş olabilir. Pediseller genelde tabanda brakteollüdür. Periant stellat, dar kampanulat veya ovoid urseolat şeklinde olabilir. Segmentler devamlı, serbest ve tabanda hafifçe birleşmiş, 1 damarlıdır. Stamenler 6 adet, serbest ve tabanda birleşiktir. Periant segmentlerinin tabanında başlar ve bazen tabanlarına bağlıdır. Anterler elipsoid-oblong, dorsifiks, içe dönüktür. Ovaryum 3 lokuluslu, ovüller genelde lokul başına 2 tane, nadiren daha fazla olabilir. Stilus 1, filiform, giznobazik; stigma genellikle tam, kapitat nadiren kısa, 3 lobludur. Kapsül lokulusludur. Tohumlar çoğunlukla üç kenarlı veya yassı, nadiren globos şeklinde ve siyah renktedir. *Allium* türlerinden bazıları beslenme amaçlı kullanılırken bazıları ise süs bitkisi ve tıbbi bitki olarak da kullanılmaktadır. (Kozan, 2012).

1.1.3.4. *Allium sativum*'un Botanik Özellikleri

Soğanlı bir kültür bitkisi olan sarımsakta çiçekler pembe veya beyaz renklidir. Umbella (şemsiye) durumundaki çiçekleri saran bir spata vardır. Bulbus kısmına sarımsak başı adı verilir ve birçok sarımsak dışından (soğancık) oluşur. Sarımsağa karakteristik kokusunu veren kükürtlü bileşiklerden allil disülfür, alliin isimli bileşiğin hidrolizi ile açığa çıkar. Sarımsak bu bileşikten dolayı tansiyon düşürücü etki gösterir. Kodekslerde kayıtlı olmadığı halde bu amaçla çok kullanılır. Sarımsakta ayrıca A ve C vitamini ve antibiyotik etkili bileşikler de bulunur, ağızda bakterisit etki gösterir; ayrıca diüretik ve antihelmintiktir. İştah açıcı ve lezzet vericidir. Çok eskiden beri bilinen bir bitkidir. Anadolu *Allium* türleri açısından çok zengindir (Tanker ve ark., 2016, s:132-133).

Yapraklar 4-10, 4-25 mm genişlikte, düz, omurgalı, nadiren çiçek veren, 25-100 cm yükseklikte otsu bir yıllık kültür bitkisidir. Çiçeklenmesi 6. ve 8. Aylar arasındadır. Çiçek örtüsü parçaları (1-) 3 mm, lanseolat, akuminattır. Filament çiçek

örtüsü parçalarından daha kısadır. Soğan basık yumurta şeklinde beyaz veya pembemsi renkli, birbirine hemen hemen eşit, 5-15 (-60) soğancıktan (dişten) meydana gelmiştir. Her diş yaklaşık 1 g'dır. Soğancıkların hepsi bir arada bir kabuk tarafından sarılmıştır. Çok kuvvetli ve keskin kokulu, yakıcı lezzetlidir (Kaya, 2007).

Bitki bir yer altı soğanına (sarımsak başı) sahiptir. Yer üstünde de yaprak ve çiçekleri bulunur. Köklenme sistemi rastgele olurken, soğanlar, bitkinin vejetatif çoğalma materyalleri olan sarımsak dişi adı verilen küçük soğancıklardan oluşur. Toprağın yüzeyinin altındaki soğandan büyüyen uzun, kılıç şeklindeki yapraklar doğrusal, düz veya mızrak şeklindedir. Soğanlar, iki ila dört santimetre çapında geniş bir şekilde ovaldir ve yoğun şekilde kalabalık, köşeli, kesik daha küçük dişlerden oluşur (Pulseglove, 1972).

Bulbus *Allii sativi*, *Allium sativum* L' nin taze veya kurutulmuş soğanını içerir (Uğurlu ve ark., 2016).

1.1.3.5. Yetiştirme Ortamı

Vatanının Orta ve Batı Asya stepleri olduğu söylenen sarımsağın (*Allium sativum*) çok eski kültür bitkileri arasında yeri vardır. Türkiye de dahil pek çok ülkede kültürü yapılmaktadır (Kaya, 2007).

Bu bitkinin ekonomik üretimi büyük miktarlarda deniz ikliminden kara iklimine geçiş bölgelerinde başarı ile yapılır. Yetiştirme döneminde optimum gelişmeyi 15-25 °C sıcaklıklarda ve % 60-80 nemli ortamlarda gösterir, ancak yüksek nem, dişlerin ve başın oluşmasından sonra hastalıklar yönünden olumsuz etki yapar. Sarımsak, bitki besin maddeleri ve organik maddelerce zengin toprak ister. Dişlerle üretilen sarımsakta hasat, bitkinin yapraklarının iyice kurumaya başladığı dönemde yapılır. Hasat edilen sarımsaklar, kurumak üzere birkaç gün süre ile tarlada bırakıldıktan sonra, yapraklar ovularak uzaklaştırılıp depolanır ve pazarlanır. Ülkemizde en çok Kastamonu sarımsağı, Balıkesir sarımsağı, Kara sarımsak,

İspanyol sarımsağı ve İtalyan sarımsağı yetiştirilmektedir. En sık olarak da beyaz sarımsak olarak bilinen Kastamonu (beyaz) sarımsağı ve Siyah (kara) sarımsak yetiştirilmekte ve tedavide beyaz sarımsak kullanılmaktadır (Erol ve ark., 2007).

Sarımsak, çok çeşitli iklim koşullarında, toprak dokusunda ve pH seviyelerinde yetiştirilebilir. Ancak serin havayı, yüksek (900 ila 1200 metre) yerleri ve yıllık 12 °C ila 24 °C arasında değişen sıcaklıkları tercih eder (Janet, 2008).

Oldukça iyi potasyum içeriğine sahip, humus bakımından zengin, iyi drene edilmiş topraklar gerektirir. Kumlu balçıklar, su tutma kapasiteleri ve genellikle iyi drenajları nedeniyle en iyisidir. Ticari üretim için kumlu, alüvyonlu ve killi toprak tavsiye edilse de, verimli, organik maddece zengin, iyi drene edilmiş, büyüme döneminde yeterli nemi tutabilen ve pH'ı 6,8 ile 7,2 arasında değişen toprak olmalıdır. Daha düşük pH seviyeleri bitki büyümesini engeller ve 5,0'ın altında olursa bitki ölümüne yol açabilir (Janet, 2008).

1.1.4. Biyoaktif Bileşenler

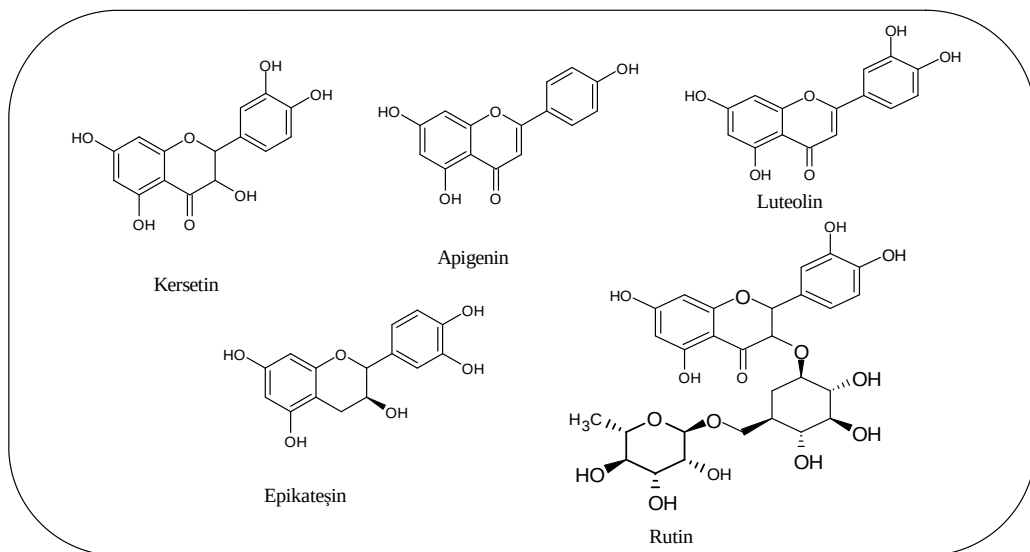
Kalori değeri 140 olan sarımsağın 100 gramında 63,8 g su, 28,2 g karbonhidrat, 5,3 g protein, 0,2 g yağ, 1,1 g selüloz vardır. Sarımsak 200 den fazla kimyasal bileşik içermekte olup bunların en önemlileri kükürt ihtiva eden bileşiklerden (alisin, alliin ve ajoen) oluşan uçucu yağlar ve enzimler (allinaz, peroksidaz ve mirasinaz), karbonhidratlar (sakkaroz, glikoz), mineraller, aminoasitler, A, B1, B2, Niasin ve C vitaminidir. Keskin kokusunu veren allil sülfid, kükürtlü ve eterli yağlardan oluşmuştur. Bu bileşik kükürtlü bir amino asit olan alliin'in allinaz ile parçalanarak allisin'i vermesi, allisin'in de, su buharı veya su karşısında, allil disülfür'e dönüşmesi sonucu meydana gelir. 1 mg alliinin 0,45 mg allisine eşdeğer olduğu kabul edilmektedir Sarımsağa özel koku ve lezzeti veren taşıdığı kükürtlü uçucu yağdır. Sarımsak % 0,1-0,36 oranında uçucu yağ içerir (EMA, 2016 ve Erol ve Alpsoy, 2007).

Sarımsak, insan sağlığı için kullanılan farklı faydalı mineraller, vitaminler ve daha birçok madde içerir. Vitaminlerin yanı sıra şeker, protein, yağ, kalsiyum, potasyum, fosfor, kükürt, iyot lifi ve silikon bakımından zengindir. Yüksek besleyici değere sahiptir (Tsfaye ve Mengesha, 2015).

Organosülfür bileşikleri, aminoasitler, flavonoidler, fenolik bileşikler sapogeninler ve saponinler, polisakkaritler, selenyum bileşikleri ve fruktozaminler, çiğ sarımsak ve farklı sarımsak takviyelerinde ana biyoaktif bileşenler olarak kabul edilmiştir (EMA, 2016).

1.1.4.1. Flavonoidler

Flavonoidler bir grup polifenolik maddedir. Bunlar aromatik amino asitler, fenilalanin ve tirozinden üretilen bitkilerin ikincil metabolitleridir. Deneysel çalışmalarda 6500'den fazla farklı tür keşfedilmiştir. Flavonoidlerin temel yapısı (C6 – C3 – C6) üç halkadan oluşur. Son araştırmalara göre nobiletin, tangeretin, rutin gibi sarımsağın flavonoidleri farmakolojik aktiviteye önemli ölçüde katkıda bulunabilmektedir. Sarımsağın içerdiği flavonoidlerin yapıları Şekil 1.1.'de verilmiştir (Kovarovic ve ark., 2019).

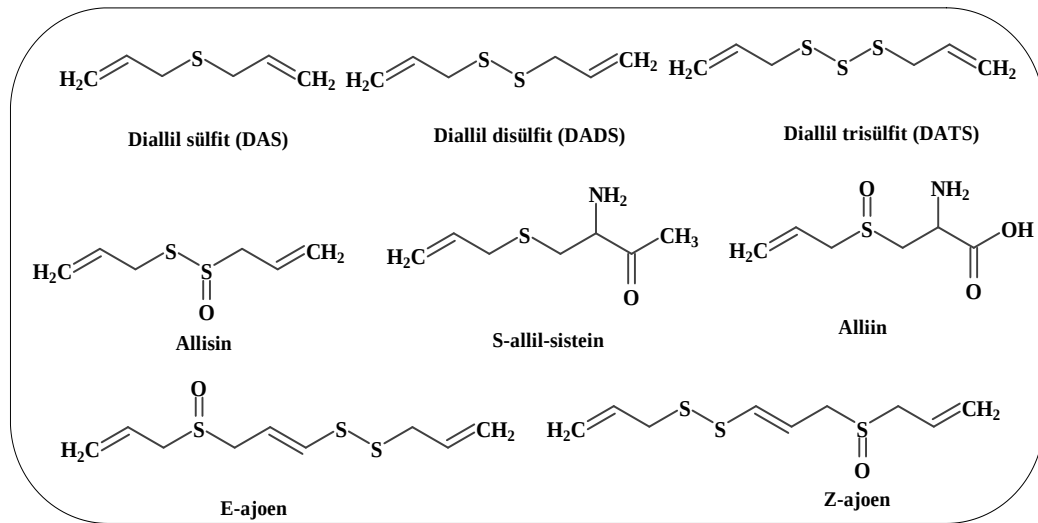


Şekil 1.1. Sarımsağın içerdiği flavonoidlerin kimyasal yapıları

1.1.4.2. Organosülfür Bileşikleri

Birkaç araştırmadan elde edilen kanıtlar, sarımsağın biyolojik ve tıbbi işlevlerinin esas olarak yüksek organosülfür bileşikleri içeriğinden kaynaklandığını göstermektedir (EMA, 2016).

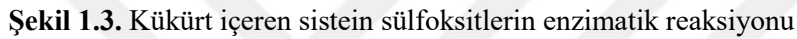
Sarımsağın başlıca aktif bileşenleri, diallil tiyosülfonat (allisin), dialil sülfür (DAS), diallil disülfür (DADS), diallil trisülfid (DATS), E/Z-ajoen, S-alil-sistein (SAC) ve S-allil-sistein sülfoksit (alliin) gibi organosülfür bileşikleridir. Genel olarak, çiğ sarımsaktaki organosülfür bileşikleri, pişmiş sarımsaktakilerden daha yüksek sindirilebilirliğe sahiptir. Farklı işleme yöntemlerinin sarımsağın biyoaktif bileşenleri üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Örneğin, siyah sarımsağın işlenmesi sırasında ısıtma işleminden sonra sarımsağın 38 bileşeninin değiştiği bulunmuştur. Ek olarak, siyah sarımsağı ısıtma işlemi sırasında polisakkarit bozulur ve indirgen şeker içeriği artar. Ayrıca artan sıcaklık ve azalan nem, siyah sarımsaktaki polifenollerin ve toplam flavonoidlerin içeriğini artırır. Gelecekte, sarımsağın işlenmesinde üretilen daha biyoaktif bileşikler ayrılmalı ve tanımlanmalıdır. Sarımsağın içerdiği organosülfür bileşiklerinden bazılarının yapıları Şekil 1.2.'de verilmiştir (Shang ve ark., 2019).



Şekil 1.2. Sarımsağın içerdiği organosülfür bileşiklerinin yapıları

Sarımsaktaki kükürt içeren bileşikler, γ -glutamil-S-allil-L-sisteinler ve S-allil-L-sistein sülfoksitler (alliin) olmak üzere başlıca 2 gruba ayrılır. Her ikisi de kükürt bileşikleri olarak bol miktarda bulunur ve alliin, birincil kokusuz, kükürt içeren amino asittir, allisin, metiin, (+)-S-(trans-1-propenil)-L-sistein sülfoksit ve sikloalliin bir öncülüdür. Sikloalliin dışındaki bu sülfoksitler, çiğ sarımsak kesildiğinde veya ezildiğinde enzim reaksiyonları yoluyla tiyosülfınatlara (allisin gibi) dönüştürülür. Böylece bozulmamış sarımsakta tiyosülfınat bulunmaz. γ -Glutamil-S-allil-L-sisteinler, sarımsak sulu bir çözelti ile ekstre edildiğinde, γ -glutamiltranspeptidaz ile enzimatik bir dönüşüm yoluyla S-allil-sisteinlere dönüştürülür. γ -glutamil-S-allil-L-sisteinden elde edilen önemli bir dönüştürülmüş ürün olan SAC, biyolojik olarak aktif olduğu doğrulanan sülfürlü bir aminoasittir. Bu önemli öncü bileşiklerin içeriğinin belirlenmesi, çiğ sarımsağın değerlendirilmesi için önemlidir (Amagase, 2006).

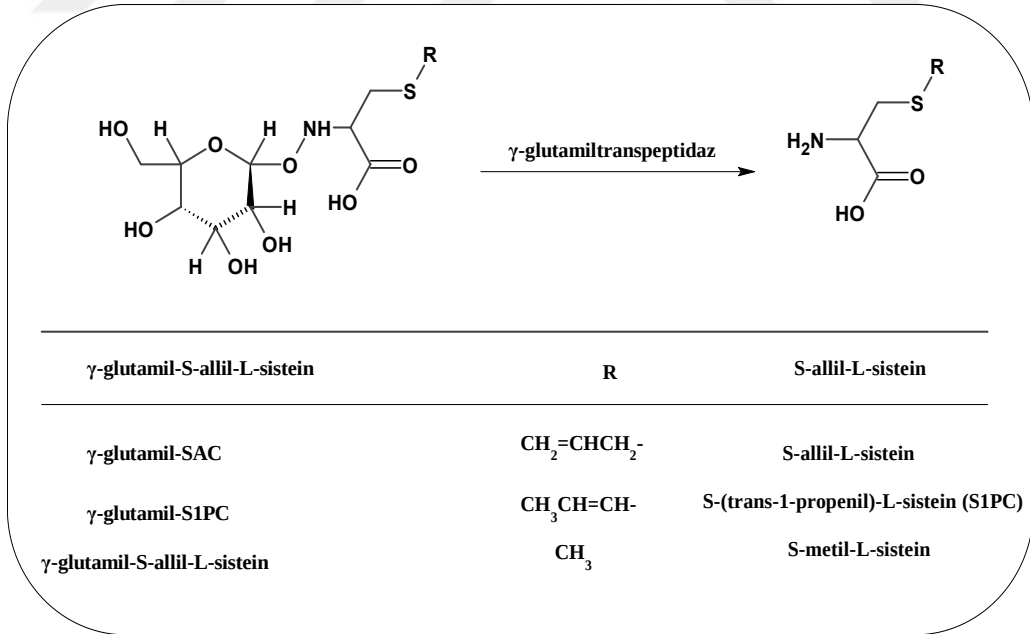
Sarımsak dişlerinin parçalanması, allinaz ile kükürt içeren sistein sülfoksitlerin, oldukça reaktif bir ara madde olarak sülfenik asitler aracılığıyla enzimatik reaksiyonu allisin gibi tiyosülfınatların oluşumuna neden olmaktadır. Allisin'in bir Petri kabındaki mikroorganizmaları öldürdüğü bulgusu sansasyonel bir keşif olmuştur. Bununla birlikte, bu Petri kabı çalışmasına dayanan allisinin tıbbi veya antiseptik kullanımına yönelik umutlar, aşırı kararsızlığı ve toksisitesi nedeniyle kısa sürede sonlanmıştır. Allilmetil-, metilalil- ve trans-1-propenil-tiyosülfınat dahil olmak üzere diğer tiyosülfınatlar sarımsak homojenatlarında bulunmuş ve hepsinin allisin gibi kararsız olduğu tespit edilmiştir. Allisin kendisi 20°C'de 20 saat tutulduğunda, dialil disülfid (%66), dialil sülfid (%14), dialil trisülfid (%9) ve kükürt dioksite ayrılmaktadır. Allisin, amino asitler ve proteinlerle kolayca reaksiyona girerek bir -SH grubu oluşturur. Allisinin plazma zarındaki protein ve yağ asitlerine bağlandığı, bu nedenle emilmeden önce tutulduğu ve kanda dolaşmadığını bulunmuştur. Hatta çiğ sarımsak veya saf allisin alımından sonra kanda alisin saptanmamıştır. Kükürt içeren sistein sülfoksitlerin enzimatik reaksiyonu Şekil 1.3.'de verilmiştir. (Amagase, 2006).



İşlenmiş sarımsak, işlem görmemiş sarımsak dişlerinden daha fazla uçucu organosülfür bileşikleri içermektedir. Ezilmiş sarımsakta ve sarımsak esansiyel yağında tanımlanan tipik uçucular arasında diallil sülfid, diallil disülfid, diallil trisülfid, metilallil disülfid, metilallil trisülfid, 2-vinil-4H-1,3-ditin, 3-vinil-4H-1,2-ditin, (E,Z)-ajoenler yer alır. Buharla distilasyonuyla elde edilen sarımsak yağında 20'den fazla sülfid tanımlanmıştır ve bunların çoğu, özellikle bir allil grubuna sahip

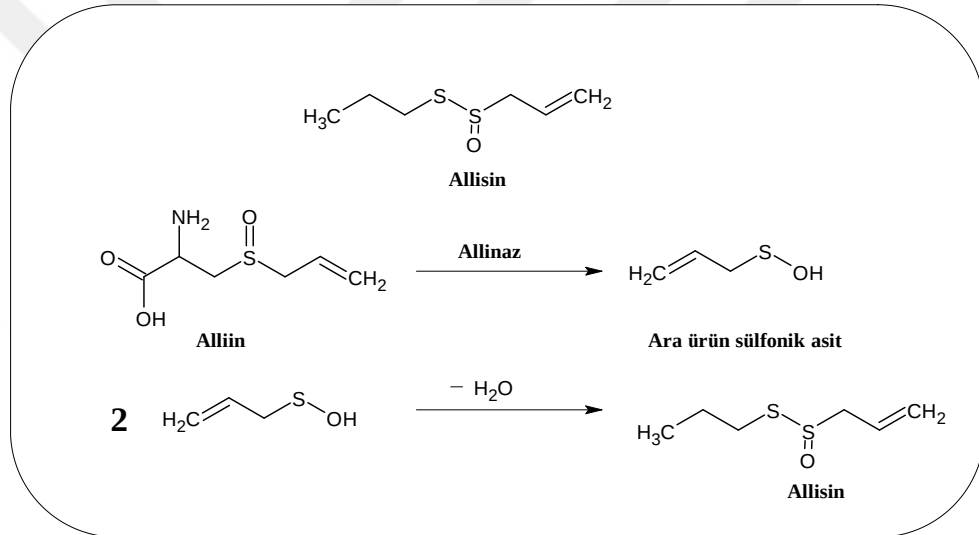
sülfidler, sarımsağı yedikten sonra karakteristik koku ve tattan sorumludur. Sarımsak yağındaki başlıca sülfidler arasında diallil sülfid (%57), allilmetil (%37) ve dimetil (%6) mono-hekzasülfidler, bazı durumlarda az miktarda allil-1-propenil ve metil-1-propenil-di, -tri ve tetrasülfidler de bulunmakatadır (Amagase, 2006).

Alkollü ve sulu sarımsak ekstraları, esas olarak γ -glutamil-S-alil-L-sisteinlerden türetilen S-alil-L-sisteinleri içerir. S-Allil-L-sistein ve trans-S-1-propenil-L-sistein, az miktarda S-metil-L-sistein ile birlikte sarımsak ekstralarında bulunur. Bu sistein türevleri renksiz kristallerdir ve kokusuzdur ve nötral veya hafif asidik koşullar altında katı halde veya sulu çözeltide stabildir. SAC oksidasyona, serbest radikallere, kansere ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlar. Ek olarak, *in vivo* hepato-koruyucu etki, insan prostat karsinoma hücrelerinde *in vitro* kanser önleyici etki ve ayrıca *in vitro* antioksidan aktivite sergileyen S-allilmerkaptol-L-sistein, yıllanmış sarımsak ekstresinde bulunan karakteristik bir bileşiktir. γ -glutamil-S-alil-L-sisteinlerden türetilen S-allilsisteinler Şekil 1.4.'te verilmiştir. (Amagase, 2006).



Şekil 1.4. γ -glutamil-S-alil-L-sisteinlerden türetilen S-allilsisteinler

Sarımsakta bulunan ve insan sağlığı açısından son derece önemli olan allisin bileşiği, sarımsak dişleri mekanik zarara uğradığında açığa çıkmaktadır. Bu bileşik, kükürtlü bir amino asit olan alliin'in allinaz enzimi ile parçalanması ile oluşmaktadır. Allisin, sarımsağa özel koku ve lezzeti veren taşıdığı kükürtlü uçucu yağdır. Allisinin varlığı keskin kokusu nedeniyle kolayca anlaşılmaktadır. Ülkemiz sarımsakları % 0,4 oranında alliin, allisin ve uçucu yağ taşımaktadır. Taze sarımsağın bir dişinde 4-5 mg allisin bulunmaktadır. Allisin'in parçalanması sıcaklıkla değişim göstermektedir. Allisin 4°C sıcaklıkta 1 yılda yarı ömrünü tüketmektedir. Allisin maksimum seviyeye, tüketiminden 30-60 dakika sonra kana karışması ile ulaşmaktadır. Allisin oluşum mekanizması Şekil 1.5.'de verilmiştir (Selen, 2014).



Şekil 1.5. Allisin oluşum mekanizması

1.1.4.3. Sarımsaktaki Fenolik Asitler

Fenolik asitler, sebzelerde, meyvelerde, tıbbi bitkilerde bulunan ve insan diyetinin bir parçası olan bitki sekonder metabolitleridir. Bitkisel besinlerdeki fenolik bileşiklerin üçte birini fenolik asitler oluşturur. Fenolik asitlerin yapısı, bir benzen halkası, bir karboksil grubu ve bir veya daha fazla hidroksi veya metoksi grubundan oluşur. Fenolik asitler iki ana gruba ayrılır. Birinci grup sinnamik asit türevleri, diğer grup ise benzoik asit türevleridir. Birkaç çalışma, sarımsaktaki kafeik asit, p-kumarik

asit, ferulik asit ve sinnamik asit gibi fenolik asitlerin içeriğinin soğandan iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Fenolik asitler insan organizmasını serbest radikallerin olumsuz etkilerine karşı koruyan önemli antioksidanlar arasındadır. Taze sarımsaktaki fenolik asit bileşenlerinin bir özeti Çizelge 1.3.'de verilmiştir (Kovarovic ve ark., 2019).

Çizelge 1.3. Taze sarımsaktaki fenolik asit bileşenleri

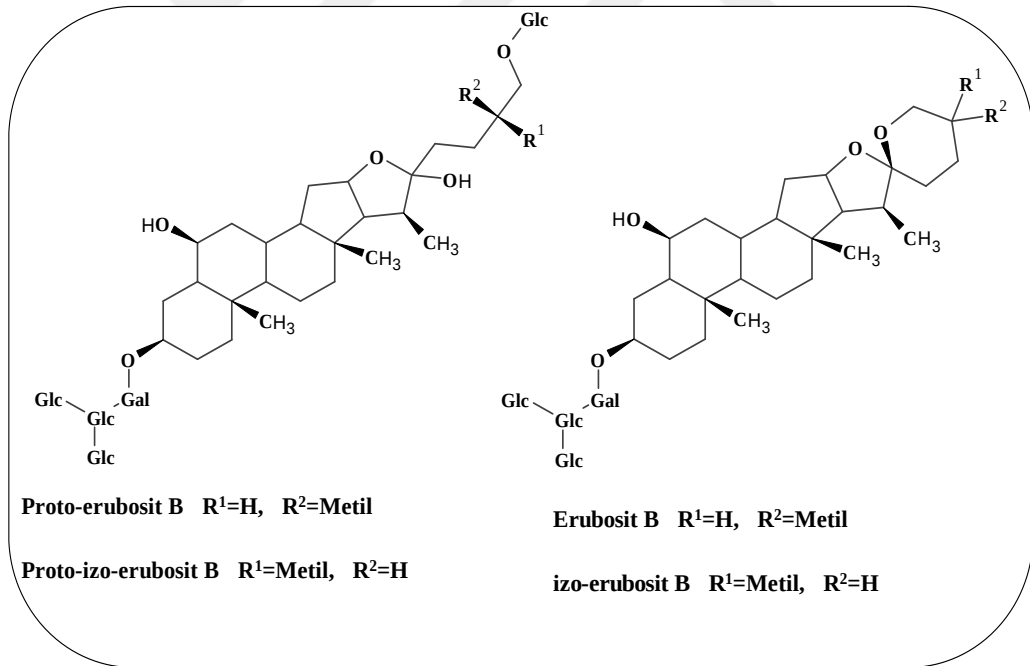
Asit Türevleri	Seçilmiş asitler	Asit Miktarı (mg/kg)
Hidroksibenzoik asit türevleri	<i>p</i> -Hidroksibenzik asit	-
	Gallik asit	2,06 ± 0,09
	Vanilik asit	-
	Klorojenik asit	-
Hidroksisinnamik asit türevleri	Kafeik asit	7,48 ± 0,23
	<i>p</i> -kumarik asit	1,25 ± 0,03
	Ferulik asit	1,57 ± 0,02
	<i>m</i> -Kumarik asit	4,84 ± 0,04
	<i>o</i> -Kumarik asit	0,66 ± 0,03
Total Hidroksibenzoik asit türevleri		2,06 ± 0,09
Total Hidroksisinnamik asit türevleri		15,80 ± 0,08
Total fenolik asitler		17,86 ± 0,07

1.1.4.4. Saponin ve Sapogeninler

Bitki saponinleri ile ilgili çalışmalar 1970'lerde başlamış olmasına rağmen, saponinlerin önemli biyolojik süreçlerde yer almaları ve birçok hastalıkta doğal ilaç olarak hareket etme yetenekleri dikkate alındığında, ancak son zamanlarda artan bir ilgi görmeye başlamıştır. Aslında birkaç makale, soğan ve sarımsaktan izole edilen saponinlerin antifungal, antitümöral, sitotoksik, kan pıhtılaştırıcı, antispazmodik ve kolesterol düşürücü etkilerini göstermiştir (Lanzotti, 2006).

Sarımsak sapogeninleri ve saponinler (proto-erubosit B, erubosit B, proto-izo-erubosit B, izo-erubosit B, sativozit B1-5, R1, R2, β -klorojenin ve diğerleri) yakın zamanda tanımlanmıştır ve bunların *in vivo* kolesterol düşürücü etkileri, ve *in vitro* antifungal, antitümör ve sitotoksik aktiviteleri doğrulanmıştır (Lanzotti, 2006).

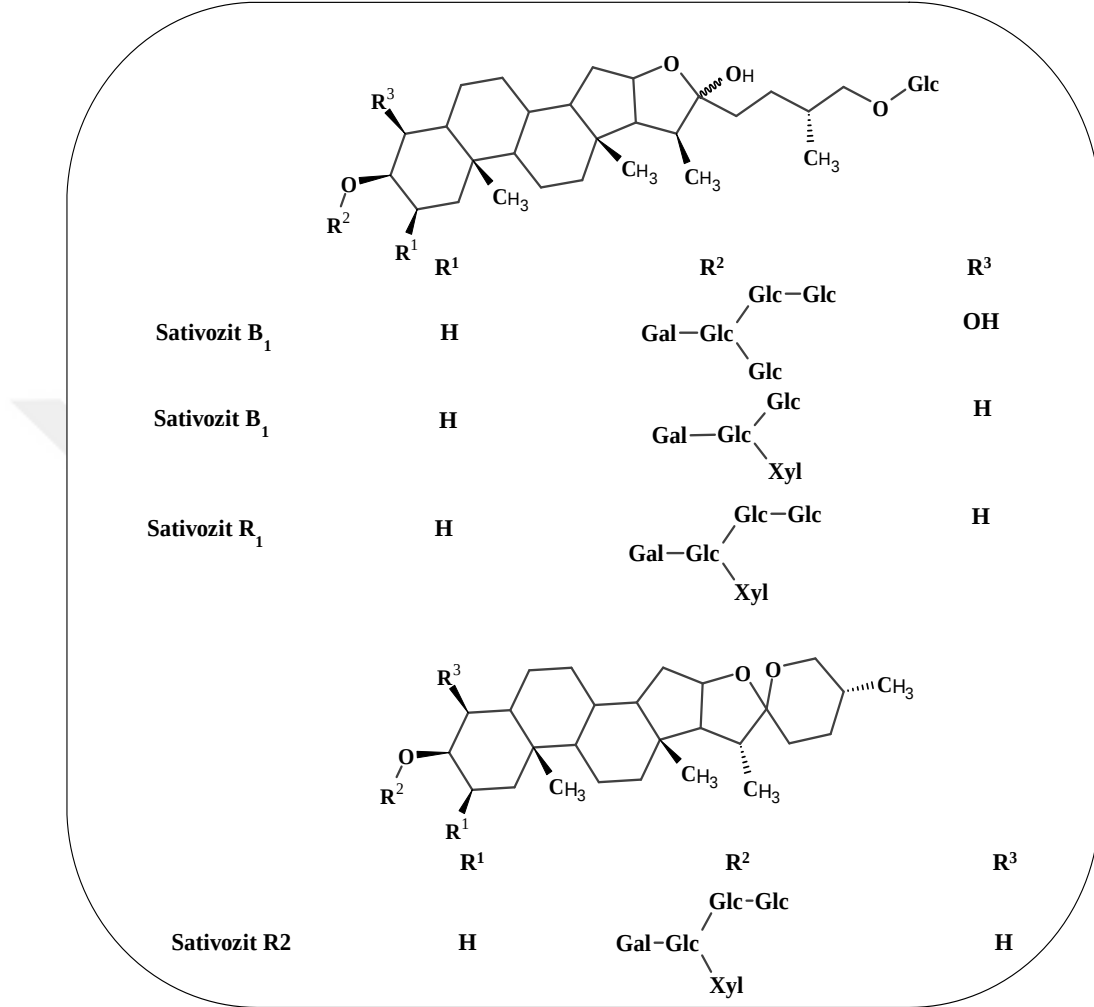
Sarımsakla ilgili olarak, proto-erubosit B, soğanlardan izole edilen ilk furostanol saponindi. Spirostanol analogu, erubosit B, furostanol türevi proto-erubosit B'nin enzimatik hidrolizi ile elde edilmiştir. Daha sonra, taze sarımsak soğanlarından, sırasıyla proto-erubosit B ve erubosit B'nin 25S epimerleri olan proto-izo-erubosit B ve izo-erubosit-B olarak adlandırılan iki yakından ilişkili saponinin izolasyonu rapor edilmiştir. Trombosit agregasyonu, kan pıhtılaşması ve fibrinoliz üzerindeki etkileri *in vitro* testlerle incelenmiştir. Bu saponinlerin yapıları Şekil 1.6.'de verilmiştir (Lanzotti, 2006).



Şekil 1.6. Sarımsak dişlerinde bulunan saponinler

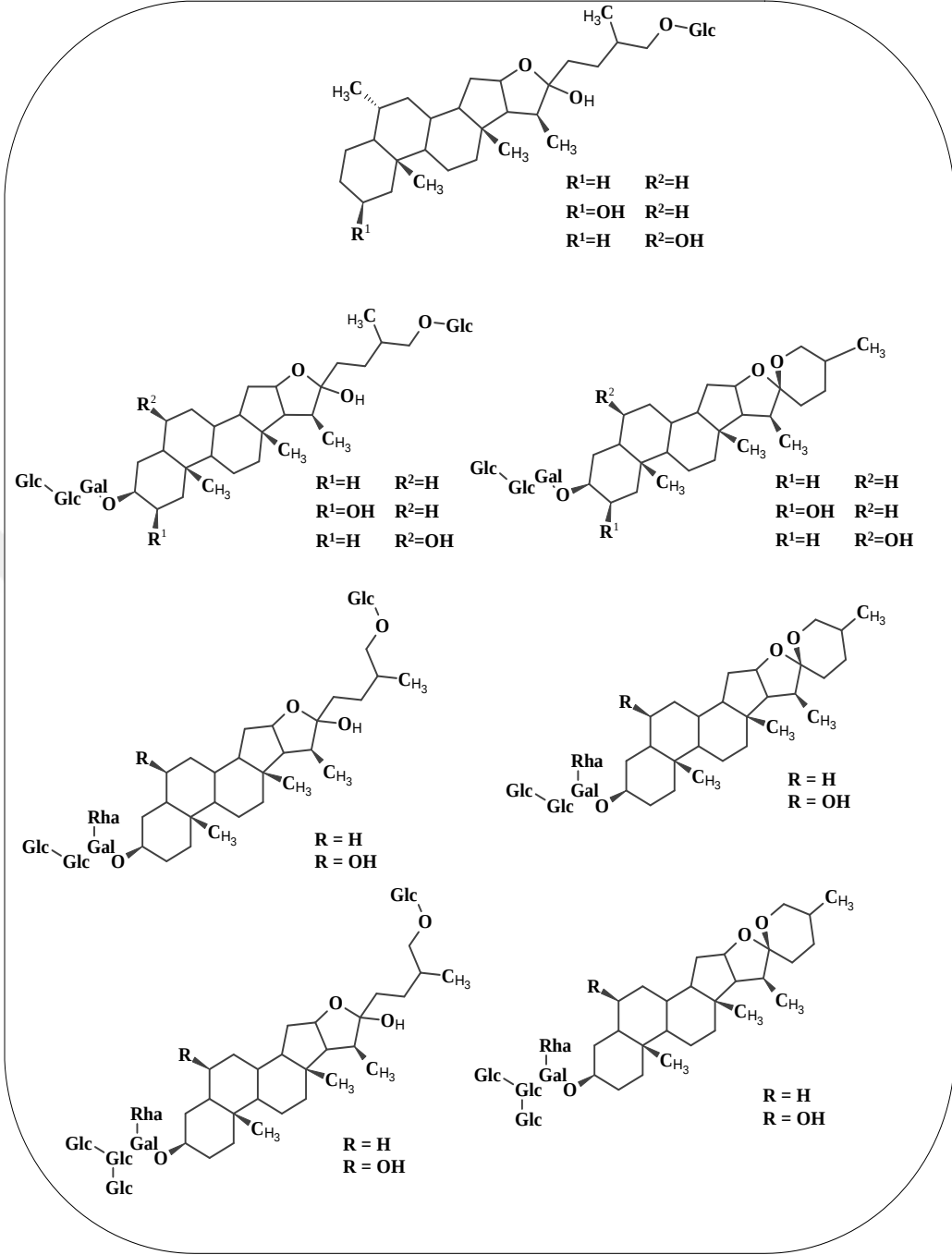
Sarımsak dişlerinde yapılan ileri çalışmalar, sativozit B1 adlı yeni bir furostanol saponin izolasyonuna ve yeni proto-desgalaktotigonin karakterizasyonuna yol açtı. Aynı makalede, sarımsak köklerinden sativozit R1 ve sativozit R2 olarak

adlandırılan iki yeni steroidal glikozitin yapısının aydınlatılması rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin yapısı Şekil 1.7.'de verilmiştir (Lanzotti, 2006).



Şekil 1.7. Sarımsak dişlerindeki ve köklerindeki saponinler

Başka bir makalede Matsuura tarafından, yıllanmış sarımsak ekstresinden bir dizi saponin tanımlanmıştır; bunlardan ikisi, yeni yapılara dayanan bir furostanol saponin ve bunun spirostanol türevidir. Bu nedenle, bu makale, bu saponin bileşiklerinin zaman içinde yüksek stabilitesini ve deney hayvanlarında bağırsak lümeninden kolesterol emilimini engelleme ve sonuç olarak plazma kolesterol konsantrasyonunu düşürme yeteneklerini göstermiştir. Yıllanmış sarımsak ekstresindeki sapogeninler ve saponinler Şekil 1.8.'de verilmiştir. (Matsuura, 2001).



Şekil 1.8. Yıllanmış sarımsak ekstresindeki sapogeninler ve saponinler

1.1.4.5. Aminoasitler

Lizin, histidin, arjinin, aspartik asit, treonin, glutamin, prolin, glisin, alanin, sistein, valin, metiyonin, izolösin, lösin, triptofan ve fenilalanin aminoasitlerini içermektedir (Shende ve Gogle, 2017).

1.1.5. Geleneksel Kullanımı

Günümüzde kekik, soğan, çörek otu, oğul otu ve ısırgan otu gibi tıbbi bitkiler geleneksel tedavi amacıyla yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bitkilerin en önemlilerinden biri de sarımsaktır. Sarımsak bu amaçla yüzyıllardan beri özellikle uzak doğu olmak üzere dünyanın her tarafında kullanılmaktadır. Sarımsağın kuşaklar arasında aktarılan bilgiler ve bilimsel olarak yapılan çalışmalar neticesinde kalp damar hastalıklarında kullanılan, kan basıncını düzenleyici, kan şekeri ve kolesterolü düşürücü, bakteriyel, viral, mantar ve paraziter enfeksiyonlara karşı etkili, immun sistemi güçlendirici, antitümöral ve antioksidan özelliği olan harika bir tıbbi bitki olduğu bildirilmektedir. Sarımsak tüm bu etkilerini içerisinde bulunan kükürt ihtiva eden bileşiklerden uçucu yağlar (allisin, alliin ve ajoen), enzimler (alinaz, peroksidaz ve mirasinaz), karbonhidratlar (sakkaroz, glikoz), mineraller (selenyum), hücreleri serbest radikallerin zararından korumaya yardımcı olan sistein, glutamin, izolösin ve metionin gibi aminoasitler, kersetin ve siyanidin gibi biyoflavonoitler, allistatin I ve allistatin II, oksidasyon ajanlarına veya serbest radikallere karşı korunmamıza yardımcı olan C, E ve A vitaminleri ile niasin, B1, B2 vitaminleri, beta karoten, bioflavonoitler gibi 200'ü aşkın kimyasal madde ile yapmaktadır (Erol ve Alpsoy, 2007).

Ülkemizde sarımsak geleneksel amaçla taze olarak lapa halinde yara üzerine yara iyi edici olarak kullanılmaktadır. Bunun için bir miktar sarımsak havanda ezilip sıkılarak elde edilen eksrenin 1 gramına 10 g su ilavesi ile yaraların, apselerin tedavisinde kullanılmaktadır (Erol ve Alpsoy, 2007).

Sarımsak halk arasında solunum yolu hastalıklarında, boğmacaya bağlı öksürükte, bronşitte kullanılmıştır. Ayrıca gastrointestinal hastalıklarda, özellikle sindirim bozukluklarında, şişkinlik ve spazmlarda kullanılmıştır. Menstrual ağrılarda, diyabet tedavisinde ve çeşitli hastalıklarda tonik olarak kullanılmıştır. Haricen ise sigillerde, nasırlarda, orta kulak iltihabında, kas ağrılarında, artrit ve siyatik ağrılarda kullanılmıştır (Gruenwald ve ark., 2004).

Sarımsak kullanımıyla ilgili en eski kayıtlar Milattan Önce 2600–2100 'lü yıllarda Sümerler tarafından yazılmıştır. Kökeni Orta Asya'dır. Hint ve Çin yazıtlarında sıkça rastlanmaktadır. Mısır piramitlerinin inşasında başlıca besin kaynağı olarak tüketilmiştir. Eski mısır firavunlarından 'Tutankamen'in mezarının içinde birçok sarımsak dişi bulunmuştur. Ayrıca Yahudiler de sarımsakla yakından ilgilenmişlerdir, kutsal kitaplarında göç zamanlarında hastalıklardan korunmak için tükettikleri sarımsaktan bahsedilmektedir. Romen doğa bilimcileri, 'Historia Naturalis' adlı kitaplarında, sarımsağın mide hastalıkları, köpek ve yılan ısırıkları, akrep sokmaları, astım, tümörler ve kasılmalarda nasıl kullanılacağını tanımlamışlardır. Afrika'da da amipli dizanteri tedavisinde kullanılmıştır. Sarımsağın antimikrobiyal özelliklerine dair ilk ipuçları Fransızlar tarafından 1721'de kanıtlanmıştır. Ortaçağda hekimler, bulaşıcı hastalıklardan korunmak için, yüzlerine taktıkları maskeyi sarımsak usaresi ile ıslatarak kullanmışlardır. Rus askerlerine İkinci Dünya Savaşı sırasında, yara enfeksiyonlarını önlemek için yaranın üzerine ezilmiş sarımsak konulmuştur (Selen, 2014).

Geleneksel doğu tıbbında sarımsak, değişik formlarda ve hemen hemen tüm enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Sarımsak suyu tifoda ve menenjitte, buharı boğmacada, sarımsak fitilleri maya enfeksiyonlarında ve sarımsak çorbası zatürrede kullanıldığı bildirilmektedir. Sarımsağın muhtemelen alisin bileşiklerinden kaynaklanan ve antibiyotiğe dirençli bazı organizmalara karşı bile etkili olan bu özelliği, standart tıbbi uygulamalarda kullanımına daha fazla yer verilmesini gerektirmektedir (Erol ve Alpsoy, 2007).

Sarımsak baharat ve aroma maddesi olarak kullanılan en yaygın sebzelerden biridir. Baharat veya çeşni olarak keskin tadı nedeniyle dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır (Mikaili ve ark., 2013).

Sarımsak hint tıbbında bronşit, kabızlık, eklem ağrısı ve ateş için kullanılmaktadır (Gruenwald ve ark., 2004).

Sarımsak, Mısır piramitlerinde ve Antik Yunan tapınaklarında bulunmuştur. Mısır, Yunanistan, Roma, Çin ve Hindistan'dan gelen eski tıbbi metinlerin her biri sarımsak için tıbbi uygulamalar öngörmüştür. Birçok kültürde sarımsak, işçilere güç sağlamak ve çalışma kapasitesini artırmak için uygulanmıştır. Saygın doktor Hipokrat, çeşitli koşullar için sarımsak reçete etmiştir. Sarımsak, belki de en eski "performans arttırıcı" ajanlardan biri olarak Yunanistan'daki Olimpiyat sporcularına verilmiştir. Birbiriyle temas etmeden gelişen kültürlerin sarımsağın etkinliği konusunda benzer sonuçlara varması ilgi çekicidir. Modern bilim, antik kültürlerin sarımsakla ilgili birçok inancını doğrulama, etki mekanizmalarını tanımlama ve sarımsağın hastalık önleme ve tedavi potansiyelini keşfetme eğilimindedir (Rivlin, 2001).

1.1.6. Farmakolojik Etki Çalışmaları

1.1.6.1. Kardiyovasküler Koruyucu Etki

Sarımsağın yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürmek suretiyle kalp hastalıklarına karşı koruma sağladığı yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda önceden oluşmuş arterosklerotik birikimlerin ve lezyonların bile düzenli sarımsak tüketimi ile geriye döndürülebileceği görülmüştür (Durak ve ark., 2002).

Son zamanlarda, kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin sayısı önemli ölçüde artmıştır. Kardiyovasküler sistemi korumak için doğal ürünlere artan bir ilgi vardır ve sarımsak en umut verici adaylardan biridir. Sarımsak tozu alımının kan basıncını, toplam kolesterolü, LDL kolesterolünü ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili diğer risk faktörlerini etkili bir şekilde azaltabileceği gösterilmiştir (Shang ve ark., 2019).

Sarımsak kalbi koruyabilir. Sarımsağın, sıçanlarda Na⁺/K⁺-ATPaz seviyelerini arttırdığı ve kardiyak hipertrofiyi ve izoproterenol tarafından indüklenen yeniden şekillenmeyi azalttığı gösterilmiştir (Khatua ve ark., 2017).

Başka bir çalışmada, sarımsak ekstresinin diyabetik sıçanlarda, manganer süperoksit dismutazı deasetilleyerek sirtuin 3-manganer süperoksit dismutaz yolunu aktive ettiğini ve böylece streptomisin aracılı kalp fonksiyonunu koruduğunu gösterilmiştir (Sultana ve ark., (2016).

Başka bir çalışmada, sarımsak ekstresi tedavisi, gentamisin kaynaklı kronik böbrek yetmezliği olan sıçanlarda kalp dokusunu iyileştirmiş, oksidatif stresi azaltmış, Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinin kontrolünü sağlamış ve Ca²⁺ seviyelerinde bir azalmaya neden olmuştur (Gomaa ve ark., 2018).

Yapılan bir çalışmada yıllanmış sarımsak ekstresinin, izoproterenolün neden olduğu kardiyotoksositeye karşı doza bağlı bir koruyucu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Atenolol ile kombine S-allil sistein, sıçanlarda izoproterenolün neden olduğu miyokardiyal disfonksiyona karşı daha etkili bulunmuştur (Avula ve ark., 2014).

Sarımsağın, antioksidan bileşiklerinden dolayı trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Yıllanmış siyah sarımsak ekstresindeki polifenoller, sıçan kalplerinde iskemi reperfüzyondan önce ve sonra koroner arterler üzerinde rahatlatıcı bir etki sağlamış ve miyokardiyal kontraktiliteyi iyileştirmiştir. Ayrıca, apolipoprotein E'si inhibe edilmiş farelerde yıllanmış sarımsak ekstresi tedavisi, C-reaktif protein (CRP) ve tromboksan B-2'nin serum seviyesini, Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve İnterlökin-1(IL-1) reseptörü ile ilişkili kinaz 4'ün protein seviyesini azaltarak ve karaciğerde adenoazin monofosfat ile aktiveleştirilen protein kinaz aktivitesini artırarak ateroskleroza önlemek için enflamatuvar yanıtı inhibe etmiştir. Ayrıca, yıllanmış sarımsak ekstresi, apolipoprotein E'si inhibe edilmiş farelerde erken bir aşamada aterosklerozun ilerlemesinde vasküler inflamasyonu ve lipid birikimini inhibe etmiştir (Shang ve ark., 2019).

Kısacası, çok sayıda çalışmada, sarımsağın koruyucu kardiyovasküler etkiler gösterdiğini ve hipertansiyon, hiperlipidemi ve kalp hastalığını hafifletebileceğini bulunmuştur. Sarımsağın etki mekanizmaları temel olarak oksidatif stresin azalması, anjiyotensin dönüştürücü enzimlerin baskılanması, lipid peroksidasyonunun azalması ve Nitrik oksit (NO) ve Hidrojen Sülfür (H₂S) üretiminin artması ile ilgili olabilir (Shang ve ark., 2019).

1.1.6.2. Antihiperlipidemik Etki

Sarımsağın gerek zararlı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) sentezini inhibe etmek, gerekse kandaki faydalı yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) miktarını artırmak suretiyle toplam kan kolesterolünü düşürdüğü tespit edilmiştir. Laboratuvar farelerinde yapılan çalışmalarda, diyetlerine sarımsak eklenen farelerin kan ve doku örneklerinin daha az lipid içerdiği, aynı zamanda karaciğerlerindeki kolesterol ve trigliseridlerin de daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Sarımsak ne kadar fazla tüketilirse kolesterol düşürme etkisinin de o kadar fazla olduğu görülmüş, dünyadaki çeşitli populasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sarımsak tüketimi ile kardiyovasküler rahatsızlıklar arasında ters orantı olduğu tespit edilmiştir (Erol ve Alpsoy, 2007).

Taze sarımsak, sarımsak suyu, yıllanmış sarımsak ekstresi veya uçucu yağın hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak kolesterol ve plazma lipidlerini düşürdüğü gözlenmiştir. İzole birincil sıçan hepatositleri ve insan HepG2 hücreleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar, suda çözünür sarımsak ekstraktlarının kolesterol biyosentezini doza bağlı bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Sıçan, tavşan, tavuk, domuz gibi çeşitli hayvan modellerinde ince doğranmış sarımsak dişlerinin sulu, etanollü, metanollü ekstraktlarının, yıllanmış sarımsak ekstraktlarının ve sabit yağın oral veya intragastrik uygulanması sonrasında antihiperkolesterolemik ve antihiperlipidemik etkiler gözlenmiştir. Sıçanlarda total plazma lipidleri ve kolesterol, diallil disülfid ve diallil trisülfid karışımının intraperitoneal enjeksiyonundan sonra düşmüştür. Sarımsağın antihiperkolesterolemik ve antihiperlipidemik aktivitesinin mekanizması, hepatik

hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazın inhibisyonunu ve plazma lipoproteinlerinin ve hücre zarlarının yeniden şekillenmesine bağlanmaktadır (WHO monografıları, 1999).

Yapılan çalışmalarda allinin etkili olmadığı, ancak allisin ve ajoenin her ikisinde (sırasıyla IC₅₀ 7 ve 9 mmol/l) HMG-CoA redüktazı *in vitro* olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. Hem allisin hem de ajoen kanda allil merkaptan'a dönüştürüldüğünden ve kolesterol biyosentezini etkilemek için asla karaciğere ulaşmadığından, bu mekanizma *in vivo* olarak uygulanamayabilir. Allisin ve ajoene ek olarak, allil merkaptan (50 mmol/l) ve dialil disülfid (5 mmol/l), palmitat kaynaklı *in vitro* kolesterol biyosentezi inhibisyonunu arttırmıştır (WHO monografıları, 1999).

Allisin'in sıçanlara 2 aylık bir süre boyunca oral yoldan verilmesi serum ve karaciğerdeki toplam lipid, fosfolipid, trigliserit ve toplam kolesterol düzeylerini düşürmüştür (Augusti ve Mathew, 1974).

Yapılan bir çalışmada düşük konsantrasyonlarda (0,5 mg/ml), sarımsak ekstresi hepatik HMG-CoA redüktaz aktivitesini inhibe etmiş, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda (0,5 mg/ml) kolesterol biyosentezinde, biyosentetik yolun sonraki aşamalarını da inhibe etmiştir (Beck ve Wagner, 1994).

Bir çalışmada, yüksek sıcaklıkta ve yüksek basınçta işlenen sarımsağın keskinliğinin giderildiği ve bu sarımsağın, yüksek kolesterolü diyetle beslenen Sprague-Dawley sıçanlarında toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve trigliserit düzeylerini etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (Sohn ve ark., 2012).

Başka bir çalışmada, erkek Sprague-Dawley sıçanları için yüksek oranda yağ içeren diyetle % 1,5 oranında siyah sarımsak ekstresi eklenmesinin sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c'nin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu azaltmasından dolayı; lipidlerin ve kolesterolün metabolizmasını önemli ölçüde

düzenlediği ve kan lipidleri, trigliserit ve kolesterolün toplam düzeylerini azalttığı bulunmuştur (Ha ve ark., 2015).

Sarımsağın kanın pıhtılaşmasını önlediği ve kan pıhtılarının parçalanma hızını arttırdığı gösterilmiştir. Sarımsak tozu ve yağının, HMGCoA redüktaz ve 14-alfa demetilazı inhibe ederek kolesterol biyosentezini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Auer ve ark., 1990).

1.1.6.3. Antihipertansif Etki

Sarımsak Çin ve Japonya’da geleneksel olarak hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda her gün sarımsak alımının hipertansiyondan muzdarip olan hastaların sistolik kan basıncında 12 ila 30 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 7 ila 20 mmHg azalma sağlayabileceği görülmüştür (Erol ve Alpsoy, 2007).

Nagae ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sarımsakta bulunan bir peptit olan gamma-glutamil-S-allil sistein’in tansiyonu yükselten bazı hormonların üretiminde rol alan bir enzimi inhibe ettiği ileri sürülmüştür (Nagae ve ark., 1994).

Sarımsağın diğer bir çarpıcı özelliği de, hipertansiyonluların olduğu kadar hipotansif kimselerin de sarımsağın tedavi edici özelliğinden faydalanabilmesi, diğer bir deyişle sarımsağın, ilaçların tersine, kan basıncını ister yüksek ister düşük olsun regüle edebilmesidir (Erol ve Aksoy, 2007).

Sarımsağın antihipertansif aktivitesi *in vivo* olarak kanıtlanmıştır. Kıyılmış sarımsak dişlerinin alkollü ve ya sulu ekstratlarının oral veya intragastrik uygulanması, köpeklerde, tavşanlarda ve sıçanlarda kan basıncını düşürmüştür. Sarımsağın düz kası doğrudan gevşeterek vasküler direnci azalttığı görülmüştür. Hem sulu sarımsak ekstresi hem de ajoen, izole damar hücrelerinde membran hiperpolarizasyonunu indüklemiştir. Potasyum kanalları sıklıkla açılarak

hiperpolarizasyona neden olmuş ve bu da kalsiyum kanallarının kapalı olması nedeniyle vazodilatasyona neden olmuştur (WHO Monografları., 1999).

Bulbus Allii Sativi, kan basıncında bir düşüşle ilişkili olan nitrik oksit üretimini artırabilir. Sarımsağın sulu veya alkollü ekstraktları veya sarımsak tozu kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda nitrik oksit sentaz aktive edilmiş ve bu sonuçlar *in vivo* çalışmalarla doğrulanmıştır (Das ve ark., 1995).

Sarımsak oksidatif stresi azaltabilir, NO ve H₂S üretimini artırabilir ve anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe ederek hipertansiyonu azaltabilir. Bir çalışma, yıllanmış sarımsak ekstresinin NO üretimini uyarabildiğini ve izole edilmiş sıçan aort halkalarında endotel bağımlı vazodilatasyona yol açabileceğini göstermiştir. Ayrıca, yıllanmış sarımsak ekstresindeki L-arjininin, Nitrik oksit sentaz aracılı NO üretiminde çok önemli olduğu bulunmuştur. Ek olarak, S-1-propilensisteinin yıllanmış sarımsak ekstresindeki anahtar antihipertansif bileşik olduğu gösterilmiştir. S-1-propilensisteinin, kontrol sıçanlarının sistolik kan basıncını etkilemeden, hipertansiyonlu sıçanlarda periferik kan dolaşımını iyileştirdiği ve sistolik kan basıncını azalttığı gösterilmiştir (Shang ve ark., 2019).

Başka bir çalışmada, fermente edilmiş sarımsak ekstresindeki nitritler, *Bacillus subtilis* tarafından *in vivo* olarak NO'e dönüştürülmüştür. Ayrıca NO, çözünür siklik guanilil siklaz (sGC)-siklik guanozin monofosfat (cGMP)-protein kinaz G (PKG) yoluyla hipertansiyonlu sıçanlarında sistolik kan basıncını düşürmüştür (Park ve ark., 2016).

Ayrıca başka bir çalışmada fermente edilmiş sarımsak ekstresi monokrotalinle indüklenmiş pulmoner hipertansiyonlu sıçanlarda vasküler endotelial hücre adezyon molekülü-1 ve matriks metalloproteinaz-9'un (MMP-9) ekspresyonunu azaltarak ve pulmoner akciğerde PKG ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ekspresyonunu artırarak pulmoner hipertansiyonu hafiflettiği gösterilmiştir (Park ve ark., 2017).

Ayrıca, sarımsak ve biyoaktif bileşiği alliin ve kaptopril kombinasyonu, sıçanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe etmede kaptoprilin aktivitesini arttırdığı bulunmuştur (Asdaq ve Inamdar, 2010).

Sarımsak tozu hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılır. Sarımsak ekstreleri, sistolik kan basıncında ve diyastolik kan basıncında önemli bir azalma sağlar ve antihipertansif olarak hareket eder. Sarımsak, vücut sıvılarından kurtulmaya yardımcı olan bir idrar söktürücü görevi görmektedir. Romatizma, gut, artrit, hidropesia, ödem durumlarında çok faydalı bir kaynak olabilir (Al-Qattan ve ark, 2006).

1.1.6.4. Sindirim Sistemini Koruyucu Etki

Sarımsağın gastrik doku hasarına karşı terapötik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bir çalışma, siyah sarımsak ekstresinin gastrointestinal peristaltizmi uyarabildiğini, gastrointestinal boşalmayı desteklediğini ve dışkılamayı kolaylaştırdığını göstermiştir. Siyah sarımsağın sulu fraksiyonu, *in vitro* olarak ince bağırsakta n-bütanol fraksiyonu ve etil asetat fraksiyonu ile karşılaştırıldığında gastrointestinal fonksiyonların iyileştirilmesi üzerinde daha iyi bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Chen ve ark., 2018).

Sarımsak ekstresi ile tedavi sıçanlarda, mide ülserlerinin uzunluğunu, toplam mide asidini, mide suyu hacmini, toplam bakteri sayısını ve histopatolojideki değişiklikleri azaltmıştır. Bu tedavi, sıçanlarda mide suyunun pH değerini de iyileştirmiştir (Ben Hadda ve ark., 2014).

Ayrıca, yıllanmış sarımsak ekstresinin oral yoldan verilmesinin, erkek sıçanlarda indometazinin neden olduğu gastrik mukozal hasarı iyileştirdiği ve midedeki toplam mikrobiyal yükü azalttığı gösterilmiştir. Yıllanmış sarımsak ekstresi, mide dokusunda oksidatif stresi azaltarak ve prostaglandin E2, glutatyon ve

NO'i yükselterek sıçanlarda indometazinin neden olduğu ülserlerin önlenmesinde etkili olmuştur (Shang ve ark., 2019).

Sarımsaktaki biyoaktif bileşikler, sindirim sisteminin korunmasında da çok önemlidir. Diallil disülfid, interferonla indüklenen protein-10, IL-6'yı ve diallil sistein, NO'i ve ayrıca interferon- γ ile uyarılan bağırsak hücrelerinde transkripsiyonun sinyal ileticileri ve aktivatörlerinin (STAT-1) ekspresyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca, DAS ve DADS, farelerde dinitrobenzensülfonik asit tarafından indüklenen koliti iyileştirmiştir (Fasolino ve ark., 2015).

Sarımsak yağının, gram (-) bir bakteri olan, gastrit, mide kanseri ve peptik ülserle neden olabilen *H. Pylori*'ye karşı etkinliği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla test edilmiştir. Kontrolsüz bir şekilde yapılan ön çalışmalarda sarımsak yağı *H.pylori*'ye karşı etkili bulunamamıştır. Sarımsağın içerisindeki diallil sülfid ve diallil disülfid *H. pylori*'ye karşı konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivite göstermiştir. 0,25 mg/ml diallil sülfid veya diallil disülfid içeren preparatlar ile başı suşlarda % 90'dan fazla *H. pylori* inhibisyonu gözlenmiştir (Gruenwald ve ark., 2004).

1.1.6.5. Antidiyabetik Etki

Sarımsağın, streptozotosinin neden olduğu tip 1 diyabetik sıçanlarda pankreas hücre hasarını, oksidatif stresi ve patolojik değişiklikleri azalttığı gösterilmiştir (Kaur ve ark., 2016).

Bulbus Allii sativi'nin hipoglisemik etkileri *in vivo* olarak kanıtlanmıştır. Sulu, etanollü, petrol eterli veya kloroformlu ekstraktlarının veya sarımsak esansiyel yağının oral yoldan verilmesi tavşan ve sıçanlarda kan glukoz seviyelerini düşürmüştür (Who monografı, 1999).

Bir çalışmada, normal ve streptozotosinle diyabetik hale getirilen farelere ağızdan (yem olarak) verilen sarımsak dişleri, polifaji ve polidipsiyi azaltmış, ancak

hiperglisemi veya hipoinsülinemi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Mathew ve Augusti, 1973).

Ayrıca sarımsak, diyabetik sıçanlarda diyabetik retinopati üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir. Yapılan bir çalışmada sarımsak ile tedavi edilen grupta retina dokusunun ağırlığı, kan şekeri ve morfolojik değişiklikler, sıçanlarda 7 haftalık çiğ sarımsak ekstresi ile mide sondası sonrasında düzelmiştir (Al-Brakati, 2016).

Ayrıca, yılanmış sarımsak ekstresinin ve streptozotosinin neden olduğu diyabetik sıçanlar üzerinde doza bağlı bir antidiyabetik etki gösterdiği bulunmuştur (Thomson ve ark., 2016).

1.1.6.6. Nöroprotektif Etki

Bir çalışma, lipopolisakkarit ile aktive olan murin BV-2 mikrogial hücrelerinde yılanmış sarımsak ekstresi ve onun karbonhidrat türevi N- α -(1-deoksi-D-fruktoz-1-il)-l-arjinin'in NO üretimini inhibe ederek ve oksidatif stres ile ilgili çoklu protein hedeflerinin ekspresyonunu düzenleyerek nöroinflamasyonu hafiflettiğini ortaya koymuştur (Zhou ve ark., 2014).

Hamilelik ve emzirme döneminde sarımsak tedavisinin, kandaki ve beyindeki kurşun konsantrasyonunu azalttığı ve sıçanlarda hipokampus gelişimi sırasında Pb'nin neden olduğu nöronların apoptozunu kısmen önlediği gösterilmiştir (Ebrahimzadeh-Bideskan ve ark., 2016).

Ayrıca, sarımsağın etanolik ekstresinin hafızayı iyileştirdiği gösterilmiştir. Diyabetik Wistar sıçanlarının hipokampusündeki Na⁺/K⁺ ATPaz, Ca²⁺ ATPaz ve glutamin sentetaz sarımsakla aktive olmuştur (Semuyaba ve ark., 2017)

Ayrıca S-asetil sisteinin, oksidatif stres, nöroinflamasyon, astrogliozis ve asetilkolinesteraz aktivitesini azaltarak sıçanlarda bilişsel bozulmayı iyileştirdiği gözlenmiştir (Zarezadeh ve ark., 2017).

Sonuç olarak, hem *in vivo* hem de *in vitro* deneyler, sarımsağın önemli nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu ve esas olarak hipokampus üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Organik kükürt bileşiklerinin nöral korumada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Shang ve ark., 2019).

1.1.6.6. Kan Sulandırıcı Etki

Sarımsağın kandaki fibrin ve plakçık oluşumunu azaltarak kalp krizi riskini önemli ölçüde düşürdüğü, hatta bu konuda aspirinden daha ileri olduğu ileri sürülmektedir. Bu pıhtılaşmayı önleyici etkide sarımsağın ihtiva ettiği bir kükürt bileşiği olan ajoen'in etkili olduğu düşünülmekte, ancak bu madde yalnızca oda sıcaklığı ve üstünde aktif olduğundan çiğ ya da kurutularak dondurulmuş sarımsakta bulunmamaktadır. Avrupalılar sarımsağı bir kan sulandırıcı olarak rutin şekilde kullanmakta, ancak hemorajik bir şikayeti olan kimselerin yüksek miktarlarda ajoen ihtiva eden ticari sarımsak ürünlerini kullanmamaları gerektiği bildirilmektedir (Erol ve Alpsoy, 2007).

Sulu sarımsak ekstrelerinin ve sarımsak yağının *in vivo* olarak plazma fibrinojen seviyesini, pıhtılaşma süresini ve fibrinolitik aktiviteyi değiştirdiği gösterilmiştir. Yapay olarak arterosklerotik hale getirilmiş hayvanlara kurutulmuş sarımsak veya sarımsak ekstreleri uygulandıktan sonra serum fibrinolitik aktivitesi artmıştır. Adenosinin aktif bileşen olduğu düşünülse de tam kanı etkilememiştir (WHO Monographs, 1999).

Yapılan bir çalışmada sarımsak ve türevi bileşiğinin (ajoen) *in vitro* ve *in vivo* trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve trombosit bağılı trombus oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (Al-Qattan ve ark., 2006).

1.1.6.7. Orak Hücreli Anemi Üzerine Etki

Orak hücreli anemi, anormal hemoglobinin neden olduğu genetik bir hastalıktır. Yoğunluğu artmış ve anormal bir zara sahip olan yoğun hücreler, kan damarlarını oluşturan nötrofiller, trombositler ve endotel hücreleri gibi kan bileşenlerine yapışma eğilimindedir (Tesfaye ve Mengesha, 2015).

Yıllanmış sarımsak ekstresinin (4,0 mg/ml), siyah çay ekstresi, yeşil çay ekstresi, piknojenol, alipoik asit, E vitamini, koenzim Q 10 ve β - karoten gibi diğer etkili besinlerle birlikte yoğun hücre oluşumunu % 50 oranında engelleyebildiği bulunmuştur (Al-Qattan ve ark., 2006).

1.1.6.8. İmmünomodülatör Etki

Sarımsak, immün sistemin etkinliğini artırdığı düşünülen kükürt ihtiva eden aminoasitler ve diğer bileşiklerce zengindir. Sarımsak ve tedavide kullanımı ile ilgili 147 çalışma sarımsağın patojenleri öldüren makrofajların etkinliğini artırarak immün sistemi güçlendirdiğini göstermiştir. Sarımsağın bu etkinliğinin en akla yakın açıklamasının toksik materyalleri vücut dışına atması şeklinde olabileceği belirtilmektedir. Sarımsağın immün sistemi yönlendirici etkisi, özellikle Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AİDS) gibi korkutucu viral hastalıklar ve et yiyen bakterilerin (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* adı verilen ve vücutta krater gibi derin yaralar oluşmasına neden olan enfeksiyon) ortaya çıkışından sonra daha da önem kazanmıştır. Zira bu tip hastalıklarla etkili bir tedavi şu an bulunmadığından enfeksiyonla savaşıma gücünü artırmak önemli olmaktadır (Erol ve Alpsoy, 2007).

Sarımsak, bağışıklık sistemi için faydalı olan birçok biyoaktif bileşik içerir. Sarımsak polisakkaritleri, immünomodülatör etkiye sahiptir ve sıçanların makrofajlarında IL-6, IL-10, TNF-a ve interferon- γ ekspresyonlarını düzenler. Siyah sarımsakla karşılaştırıldığında, taze sarımsaktaki polisakkaritler, immünomodülasyonda daha güçlü bir aktivite sergiler. Bu durumun işleme sırasında

fruktan bileşenlerinin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Li ve ark., 2017).

Bir *in vivo* çalışmada, Wistar sıçanlarına diazinon verilmesinden 30 dakika önce sarımsak yağı verilmesi, sıçanların serumlarındaki immünoglobulin konsantrasyonlarını ve T hücresi alt tipi CD4⁺ gibi çeşitli immünolojik parametreleri normalleştirmiştir (Hassouna ve ark., 2015).

Ayrıca 14 günlük tavuklarda, sarımsak polisakkaritlerinin selenyum ile modifikasyonu, bağışıklık artırıcı aktivitesini önemli ölçüde geliştirmiş ve sarımsak polisakkaritlerinin selenleşmesi, lenfosit proliferasyonunu desteklemiş , interferon- γ ve IL-2'yi arttırmıştır (Qiu ve ark., 2014).

1.1.6.9. Antibakteriyel ve Antifungal Etki

Sarımsak geniş bir antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahiptir. Uçucu yağı, sulu ve etanolü ekstreleri, *Bacillus* türleri, *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonnei*, *Erwinia carotovora*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* türleri, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* türleri, *Cryptococcus* türleri, *Rhodotorula rubra*, *Toruloposis* türleri, *Trichosporon pullulans* ve *Aspergillus niger* türlerinin *in vitro* büyümesini engellemektedir. Antimikrobiyal aktivitesi, ilacın aktif bileşenlerinden biri olan allisin ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, allisin nispeten kararsız ve oldukça reaktif bir bileşiktir. Ajoen ve dialil trisülfür de antibakteriyel ve antifungal aktivitelere sahiptir. Sarımsağın helmintlere de etkili olduğu gözlenmiştir. Allisin, aktif antihelmintik bileşen gibi görünmektedir ve diallil disülfid etkili değildir (WHO monografları, 1999).

Sarımsağın antibakteriyel ajan olarak *Helicobacter pylori*, *E.coli*, *Lactobacillus casei* gibi daha birçok gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı etkidiği ve bu etkinin içindeki allisin'den ileri geldiği bildirilmektedir. Sarımsağın antibiyotik

özellikleri bilim adamları tarafından incelenmekte ve buharı da dahil her türlü şekilde kullanımı denenmektedir. Ruslar tarafından 18.yüzyıldan itibaren boğmaca ve grip tedavisinde kullanıldığı gibi, antibiyotik özellikleri L. Pasteur tarafından bilimsel olarak ispatlanmıştır (Erol ve Alpsoy, 2007).

İçerdiği allisin ve türevleri sayesinde oldukça geniş etki spektrumuna sahiptir. Allisin sarımsağın güçlü keskin tadına ve antibiyotik etkisine katkıda bulunur. Sarımsak, hem oral hem de topikal olarak uygulandığında antibiyotik aktivitesi göstermektedir (Caporaso ve ark., 1983).

Ham sarımsak ekstresi ve bileşeni ajoenin, oda sıcaklığında hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilere karşı aktivite sergilediği gösterilmiştir (Yangha Kim ve ark., 2007).

Sarımsaktaki kükürt ihtiva eden bileşiklerin yanı sıra, içindeki kersetin ve siyanidin gibi biyoflavonoidlerin de hastalıkların ve enfeksiyonların önlenmesinde büyük değeri olduğu bulunmuştur. Sarımsaktaki allistatin I ve allistatin II gibi etkin maddelerin, *Stafilokok* ve *E. coli* bakterilerine karşı güçlü ajanlar olduğu ortaya konulmuştur. Her ne kadar, modern antibiyotiklerin bulunuşuyla sarımsak, enfeksiyon mücadelesindeki eski değerini kaybetmişse de, sarımsağın, boğaz enfeksiyonlarının tedavisinde penisilinden daha değerli olduğu bildirilmiştir (Erol ve Alpsoy, 2007).

1.1.6.10. Vajinal Enfeksiyonlara Etkisi

Sarımsak en iyi antibiyotiklerden biridir. Vajinal iritasyona, vajinite veya vajinal akıntıya neden olan enfeksiyonlardan sorumlu olabilecek mikroorganizmaların büyümesini engelleyebilen veya öldürebilen bakterisit ve fungusit özelliklere sahiptir. Bu hastalığın tedavisi için bol bol sarımsak yenmiştir. Uyuzla savaşmak için de kullanılmıştır (Ali, 1995).

Bakteriyel Vajinoz (BV), üreme çağındaki kadınlarda vajinal akıntının en yaygın nedenlerinden biridir. Sarımsak, BV için bitkisel ilaç olarak kullanılabilir. Sarımsak ekstresi, *in vitro* olarak gram pozitif ve gram negatif bakteri suşlarının büyümesini engellemiştir. BV hastaları arasında en sık şikayet akıntı olmaktadır. Her iki tedavinin de (sarımsak vajinal krem ve metronidazol vajinal jel) akıntıları azaltmada aynı etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Asadi ve ark., 2006).

Sarımsak, çoğu gıdada kullanılan çok yaygın bir baharattır, aktif bileşiklerden biri olan allisin, çeşitli antimikrobiyal özelliklere sahiptir ve idrar yolu enfeksiyonlarını (İYE) önlemek için bakterilerin büyümesini engeller. Allisin'in saf formunun, çoklu ilaca dirençli *Escherichia coli* suşları da dahil olmak üzere çok çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergilediği bulunmuştur (Chaudhary, 2018).

1.1.6.11. Antikanser Etki

İnsanlar günlük yaşamlarında çeşitli kanserojenlere maruz kalmaktadır. Bir antikanser ajan olarak kabul edilen sarımsak, immün sistemi mobilize etmeye yardımcı olduğundan, tümör oluşumunu başlatabilecek olan karsinojenler, immün sistemin kuvvetlenmesi sayesinde yok edilebilmektedir. Sarımsağın içerdiği allinaz ve diğer bileşiklerden dolayı yapılan çeşitli çalışmalarda, kanserli farelere sarımsak ekstresi enjekte edildiğinde tümör hücrelerinin çoğalmasını bloke etmiş ve doğrudan kanser hücrelerinde mutasyona yol açmıştır. Sarımsağın antikanser özelliklerinin mekanizması tam anlaşılamamış olmakla beraber, muhtemelen sindirim sistemindeki güçlü kanserojenler olarak kabul edilen nitrozaminleri bloke etme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Yapılan araştırmalar sarımsağın, göğüs, özefagus, mide, kolon ve rektum kanserlerine neden olan karsinojenlere karşı canlı dokulara koruma sağladığını açıkça ortaya koymuştur (Erol ve Alpsoy, 2007).

Kanser, dünyada birincil ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir ve çilek, turpgiller, domates ve zencefil gibi çeşitli doğal ürünlerin antikanser özelliklerine sahip olduğu kanıtlanmıştır. Son araştırmalar ayrıca sarımsak ve aktif bileşenlerinin

kolorektal, akciğer, mide ve mesane kanserleri gibi çeşitli kanserlere karşı koruma sağlayabildiğini göstermiştir (Shang ve ark., 2019).

Sarımsak ekstresi mevcut tümör promotörlerinin gelişimini önler ve sarımsakta bulunan kükürtlü bileşenler sayesinde mide, karaciğer ve diğer organlarda kanser gelişimi inhibe olmaktadır (Pendbhaje ve ark., 2011).

Allil sülfürler (kükürt bileşikler), sarımsağın karakteristik bileşenleridir. Bu bileşiklerin, deneysel çalışmalarda kanser gelişiminin hem başlatma hem de ilerletme aşamalarını inhibe ettiği bulunmuştur (Chan ve ark., 2005).

Daha fazla sarımsak tüketen kişilerde pankreas kanseri riskinin, daha az tüketenlere göre %54 daha düşük olduğu gözlenmiştir (Gonzalez ve ark., 2006).

Ek olarak, S-allilsistein dahil olmak üzere sarımsaktan üretilen bazı organosülfür bileşiklerinin, birkaç hayvanda kimyasal olarak indüklenen ve hareket eden tümörlerin büyümesini geciktirdiği bulunmuştur (Ejaz ve ark. 2003).

Bir araştırma, sarımsak ve kükürt bileşiklerinin kanserojenlerin aktivasyonunu azaltabileceğini ve böylece kanser riskini azaltabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca sarımsak pişirme ve saklama sırasında üretilen bir tür kanserojen olan nitrozaminlerin oluşumunu engelleyebilmektedir. Ayrıca sarımsaktaki allil sülfidler, nitrozamin karsinogeneğinde erken bir adım olan DNA alkilasyonunu bloke edebilmektedir (Shang ve ark., 2019).

Kanser hücreleri sonsuz çoğalma özelliğine sahiptir. Ham sarımsak ekstresinin, karaciğer (Hep G2), kolon (Caco2), prostat (PC-3) ve meme (MCF-7) kanser hücreleri dahil olmak üzere insan kanser hücre dizileri üzerinde antiproliferatif bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Shang ve ark., 2019).

Birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmada, sarımsak preparatlarının ve ilgili bileşenlerinin olası antikanser etkileri gösterilmiştir. Sarımsağın antikanser

özellikleri, sahip olduğu çok sayıdaki güçlü biyoaktif bileşikler olan allilsülfid türevlerinden kaynaklanmaktadır. Farklı sarımsak preparatlarının DNA'ya ekleme yapılması, mutasyonlar, serbest radikallerin temizlenmesi, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının yanı sıra anjiyogenez gibi karsinogenezde artan sayıda moleküler mekanizmayı modüle ettiği bildirilmiştir. Sarımsak, hücre döngüsünü G2/M fazında bloke ederek kanser hücrelerinin büyüme hızını azaltmaktadır. (Capasso, 2013).

Sarımsak ekstresinin, EJ mesane kanseri hücrelerinde mutasyona uğramış ataksi-telenjektazi ve kontrol noktasındaki kinaz 2'yi aktive ederek, ardından Cdc25C (Ser216) ve Cdc2'nin (Treonin 14/Tirozin 15) fosforilasyonunu inhibe ederek, Siklin B1 ekspresyonunu azaltarak ve p21WAF1'in ekspresyonunu artırarak G2/M-fazında hücre döngüsünü durdurduğu gözlenmiştir (Shin ve ark., 2017).

Yapılan bir çalışmada S-allil sistein'in bir analogu olan S-propargil-L-sistein (SPRC), insan pankreas duktal adenokarsinom hücrelerinin proliferasyonunu azaltmış ve G2/M-fazında hücre döngüsü durmasını sağlamıştır (Wang ve ark., 2015).

Yıllanmış sarımsak ekstresi kullanılarak kolon kanserli sıçanlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Sarımsak ekstresi 1,2-dimetilhidrazin (DMH) ile indüklenen kolon kanserli sıçanlar üzerinde antitümöral etkiler göstermiştir. Nükleer faktör kapp B (NF-κB) sinyal yolunu inaktive ederek ve Siklin B1 ve Siklin bağımlı kinaz 1'i aşağı yönde regüle ederek G2/M-fazı sırasında hücre döngüsü ilerlemesini geciktirmiştir (Jikihara ve ark., 2015).

Yıllanmış sarımsak ekstresinin ECV304 endotel hücrelerinin ve dönüştürülmüş sıçan akciğer endotel hücrelerinin hücre hareketliliğini, proliferasyonunu ve tüp oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca DATS, MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde anjiyogenezi etkili bir şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca, sarımsak ve limon sulu ekstraktlarının kombinasyonu, BALB/c farelerinde EMT6/P meme kanseri hücreleri üzerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

ekspresyonunu ve anjiyogenezi inhibe edici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Shang ve ark., 2019).

1.1.7. Klinik Çalışmalar

1.1.7.1. Kardiyovasküler koruyucu Etki

Son zamanlarda, kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin sayısı önemli ölçüde artmıştır. Kardiyovasküler sistemi korumak için doğal ürünlere artan bir ilgi vardır ve sarımsak en umut verici adaylardan biridir. Sarımsak tozu alımının kan basıncını, toplam kolesterolü, LDL kolesterolünü ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili diğer risk faktörlerini etkili bir şekilde azaltabileceği gösterilmiştir. Hindistan’da iki gruba bölünmüş 432 koroner arter hastası ile yapılan çalışmalarda, üç yıl sonra sarımsak verilmeyen grupta bulunan hastalardaki ölüm oranının, sarımsak verilenlerdekisinin yaklaşık iki katı olduğu, sarımsak verilenlerde kalp krizi geçirme oranının, tansiyon ve kandaki kolesterol seviyesinin daha düşük olduğu görülmüştür (Erol ve Alpsoy, 2007).

Koroner arter hastalığı olan, daha önce miyokard enfarktüs geçirmiş 432 hasta ile 3 yıllık bir çalışma yapılmıştır. Rastgele seçilen 222 hastaya kg başına günde 0,1 g sarımsak ekstresi verilmiş, 210 hastaya da plasebo verilmiştir. Sarımsak ekstresi verilen grupta 11 ölüm ve 15 yeniden enfarktüs, plasebo grubunda ise 20 ölüm, 22 yeniden enfarktüs gözlenmiştir (Bordia ve Joshi, 1998).

Stabil olmayan anjinası olan 34 hasta ile randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Sarımsağın intravenöz infüzyonu nitrogliserin infüzyonu ile benzer etkiler göstermiştir. Sarımsak verilen hastalarda anjina semptomları % 82 oranında iyileşmiş, sistolik ve diyastolik kan basıncı önemli ölçüde azalmıştır. Plazma endotelium seviyesi sarımsak ile tedaviyi takiben başlangıç seviyesine ve nitrogliserin tedavisine kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Sarımsağın anjina

tedavisindeki potansiyel etki mekanizmasının, endotelyum seviyesini azaltması olduğu düşünülmektedir (Li ve ark., 2000).

1.1.7.2. Antihipertansif Etki

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hiperkolesterolemi ve hafif sistolik hipertansiyonu olan 52 hasta, 6 ay boyunca günde 900 mg standardize sarımsak tozu (%1,3 alliin) ile tedavi edilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı (başlangıç değerleri; 145 ve 90 mmHg) sarımsak tozu grubunda sırasıyla %17 ve %10 azalmış, ancak plasebo grubunda değişmeden kalmıştır (De Santos ve Grünvald, 1993).

Randomize bir çalışmada, hafif hiperkolesterolemi ve hafif hipertansiyonu olan 80 hastada 600 mg/gün dozda standardize sarımsak tozu (% 1,3 alliin, % 0,6 allisin eşdeğeri) ile 1,98 mg/gün dozda sarımsak yağının etkileri karşılaştırılmıştır. 4 aylık tedavinin sonunda başlangıçta 151 ve 96 mmHg olan sistolik ve diyastolik kan basınçları sarımsak tozu grubunda sırasıyla %19 ve %17 azalmış, sarımsak yağı grubunda herhangi bir etki gözlenmemiştir. (De Santos ve Johns, 1995).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hafta boyunca 600 mg/gün dozda standardize sarımsak tozunun (%1,3 alliin) etkileri, hafif hipertansiyonu olan 47 hastada değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda başlangıçta 102 ve 101 mmHg olan diyastolik kan basınçları sırasıyla % 13 ve % 11 azalırken, plasebo grubunda 97 ve 94 mmHg olan başlangıç değerleri sırasıyla % 4 ve % 0,5 azalmıştır. Kontrol ve plasebo gruplarında 171 ve 161 mmHg olan başlangıç sistolik kan basınçları sırasıyla %12 ve % 6 azalmıştır (Auer ve ark., 1990).

Tek kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, evre 1 esansiyel hipertansiyonu olan hastalar (grup başına 30 kişi), 24 haftalık bir süre boyunca günlük 300, 600, 900, 1200 veya 1500 mg dozlarda sarımsak tabletleri, atenolol (100 mg) veya plasebo almıştır. Sarımsak, plaseboya kıyasla sistolik ve diyastolik kan basıncında doza ve süreye bağlı olarak önemli düşüşler göstermiş; aktivitesinin, 24

haftada 600 mg ve üzeri dozlarda atenolol ile benzer olduğu gözlenmiştir (Ashraf ve ark., 2013).

1.1.7.3 Antiaterosklerotik Etki

Yaş ortalaması 24 olan, sürekli artan spontan trombosit agregasyonu ve artmış iskemik atak riski olan 60 genç hasta ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Hastalara 4 hafta boyunca 800 mg/gün dozda standardize sarımsak tozu veya plasebo verilmiştir. Sarımsak tozu grubunda dolaşımdaki platelet agregasyonu % 10 azalmış, plaseboda değişmemiş, spontan trombosit agregasyonu ise % 56,3 azalmış, plasebo da değişim olmamıştır (Escop Monographs, 2003).

1.1.7.4 Antihiperlipidemik Etki

Sarımsağın total serum kolesterolü üzerindeki etkisi 9 meta-analiz çalışmasında değerlendirilmiştir. Mevcut verilerin çoğunda, sarımsağın toplam kolesterolü düşürmede plasebodan daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (Escop Monographs, 2019).

20 hiperlipidemik hastayı içeren randomize bir çalışmada (serum kolesterol > 200 mg/dl ve trigliserit düzeyleri 280 mg/dl), klofibrata kıyasla sarımsak tozunun etkileri araştırılmıştır. Her hasta 8 hafta boyunca günde 900 mg sarımsak (2,7 g taze sarımsak ve 11,7 mg alliin eşdeğer) veya 100 mg dozda klofibrat almıştır. 4 ve 8 hafta sonra, toplam kolesterol sarımsak ile sırasıyla % 9,8 ve % 17,5; klofibrat ile % 3,0 ve % 7,2 oranında düşmüştür. Trigliserit seviyeleri sarımsak ile % 34,8 ve % 43,7, klofibrat ile % 21,3 ve % 25,5 oranında azalmıştır. Sarımsak, klofibrattan önemli ölçüde daha büyük bir etki göstermiştir (Nouri ve ark., 2008).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, standardize edilmiş sarımsak tozu tabletlerinin (%1,3 alliin) etkisi hiperlipidemili 261 hastada araştırılmıştır. Başlangıçtaki kolesterol seviyesi kontrol grubunda ortalama 266

mg/dl, plaseboda 262 mg/dl olarak ölçülmüştür. Hastalar 16 hafta boyunca günde 800 mg sarımsak tozu veya plasebo almıştır. Sarımsak grubunda ortalama serum total kolesterol düzeyleri % 12 ve trigliserit değerleri % 17 oranında düşerken; her iki sonuç da plasebo tedavisine kıyasla anlamlı bulunmuştur (Mader, 1990).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hafif hiperkolesterolemisi (serum total kolesterolü: kontrol grubu 262mg/dl, plasebo 276 mg/dl) olan 42 hasta, günde 900 mg standardize sarımsak tozu (%1,3 alliin) veya plasebo ile 12 hafta tedavi edilmiştir. Total kolestrol düzeyi sarımsak tozu grubunda % 6, plasebo grubunda % 1; LDL plasebo grubunda % 3, kontrol grubunda is % 11 azalmıştır (Escop Monographs, 2019).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hafif hiperkolesterolemisi olan 46 hastaya dört tedaviden biri verilmiştir. Hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Grup I, 900 mg standardize sarımsak tozu (%1,3 alliin); grup II, 12 g balık yağı; grup III, 12 g balık yağı + 900 mg standardize sarımsak tozu; grup IV, plasebo almıştır. 3 haftalık tedaviden sonra serum total kolesterolü ve düşük yoğunluklu lipoproteindeki değişiklikler sırasıyla: grup I için % 11,5 ve % 14,2 oranında azalma; grup II için % 0 ve % 8,8 oranında artış; grup III için %12,2 ve % 9,5 oranında azalma; grup IV için total kolestrolde % 4,5 oranında artış ve LDL'de % 1 oranında azalma olmuştur. Grup I ve III'teki farklılıklar, grup II ve IV'tekilere kıyasla önemli olmuştur (Adler ve Holub, 1997).

Almanya'da standardize bir sarımsak tozu preparatının, hiperlipidemi tedavisinde kullanılan fibrat grubu bir ilaç olan bezafibrat ile etkisi karşılaştırılmıştır. 12 haftalık, çok merkezli, çift kör olarak yapılan bu çalışmaya primer hiperlipoproteinemisi olan ve kolestrol değeri 250 mg/dl'nin üzerinde olan 98 hasta katılmıştır. Hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Bir gruba standardize edilmiş 900 mg/gün sarımsak tozu tableti (% 1,3 alliin içeren), diğer gruba 600 mg/gün bezafibrat verilmiştir. Tedavi sonunda trigliserit, LDL kolestrol ve total kolestrol düzeyleri önemli derecede azalmıştır. Ayrıca HDL kolestrol önemli derecede artmıştır. Bu

değerler açısından her iki grup arasında fark bulunamamıştır (Commission E Monographs, 1998).

1.1.7.5. Antioksidan Etki

Ortalama 40 yaşlarında, 2 erkek ve 3 kadından oluşan orak hücreli anemisi olan hasta grubu ile bir çalışma yapılmıştır. Hastalara günde 5 ml yıllanmış sarımsak ekstresi verilmiştir. 4 hafta sonunda kanlarında bulunan hasarlı hemoglobin içeren ‘Heinz body’ adlı hücrelerin sayısının azaldığı gözlenmiştir. Buna göre yıllanmış sarımsak ekstresinin orak şekilli kırmızı kan hücreleri üzerine belirgin antioksidan etkisi olduğu saptanmıştır. Yıllanmış sarımsak ekstresi *t-bütanol* ile indüklenmiş oksidasyonu inhibe ederken, çiğ sarımsak oksidasyonu stimüle etmektedir. Bu yüzden yapılan çalışmalarda sadece yıllanmış sarımsak ekstresinin hastalıkları önlemede güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (Kaya, 2007).

1.1.7.6. Gastrointestinal Etki

Sarımsağın karminatif etkinliği insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Günde iki tablet (~1000 mg/gün) kurutulmuş sarımsak preparatı alan 29 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, sarımsağın epigastrik ve abdominal rahatsızlığı, şişkinliği, kolik ve mide bulantısını plaseboya kıyasla rahatlattığını gösterilmiştir. Sarımsağın mide ve bağırsakları rahatlattığı, spazmları gevşettiği, hiperperistaltizmi geciktirdiği ve gazı dağıttığı sonucuna varılmıştır (WHO Monographs, 1999).

1.1.7.7. Soğuk Algınlığına Etkisi

146 gönüllü ile 3 ay boyunca randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Bir gruba plasebo, diğer gruba günde 1 adet allisin içeren sarımsak tableti verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında sarımsak grubu % 3, plasebo grubu % 22 oranında soğuk algınlığına yakalanmıştır.

Ayrıca plasebo grubunda iyileşme süreci daha uzun sürmüş, semptomlar daha uzun süre görülmüştür. (Josling, 2001).

1.1.7.8. Antikanser Etki

1966-1999 yılları arasındaki gözlemsel epidemiyolojik çalışmaların meta-analizi yapılmış, taze veya pişirilmiş sarımsak tüketiminin kolorektal ve mide kanseri riskini azalttığı sonucuna varılmıştır. Yüksek kalitede taze veya pişirilmiş sarımsak tüketimi ile mide kanseri gelişme riski % 47, kolorektal kanser gelişme riski % 40 azalmıştır. Yüksek oranda sarımsak alan grupta haftada 9-10 diş kadar, düşük alım grubunda ise haftada 0 -1 diş kadar alım yapılmıştır. Gruplar arasında haftada 5- 6 diş sarımsak alım farkı bırakılmıştır. Mide kanseri için 4 vaka kontrol çalışmasında 2071 kişiden oluşan yüksek alım grubu ile 3193 kişiden oluşan düşük alım grubu kıyaslanmıştır. Kolorektal kanser için 6 vaka kontrol ve kohort çalışmalarında 1945 kişiden oluşan yüksek alım grubu ile 50000 kişiden oluşan düşük alım grubu ile kıyaslanmıştır. Ticari Sarımsak takviyelerinin etkisini değerlendiren epidemiyolojik araştırmalar, kansere karşı koruyucu bir etki göstermezken, taze veya pişmiş sarımsak tüketimi ile ilgili tüm araştırmaların değerlendirilmesi sonucunda, kanser riskinin yaklaşık % 46 oranında azaldığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, anti-kanserojen etki göstermek için gereken minimum sarımsak alımına ilişkin ayrıntılar sağlamamıştır. Daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Gruenwald ve ark., 2004).

1.1.8. Kullanılış ve Doz

Taze sarımsak dişleri, kurutulmuş toz, uçucu yağ, sulu ve alkollü ekstraktları, yılanmış sarımsak ekstresi (20 ay sulu alkolle (% 15-20) inkübe edilmiş ve ardından konsantre edilmiş kıyılmış sarımsak) ve kokusuz sarımsak ürünleri (allinazın pişirilerek inaktive edildiği) şeklinde kullanılmaktadır (WHO Monograph, 1999).

Su ile hazırlananlar en kararsız dozaj şeklidir. Alliin ve allisin hızla ayrışır, bu ürünler hemen kullanılmalıdır. Kurutulmuş sarımsak ürünleri, iyi kapatılmış kaplarda, ışıktan, nemden ve yüksek sıcaklıktan korunarak saklanmalıdır (WHO Monograph, 1999).

Hiperlipideminin tedavisinde, aterosklerotik (yaşa bağlı) vasküler değişikliklerin önlenmesinde, hafif hipertansiyonda diyet tedavisine yardımcı olarak kullanımı klinik verilerle desteklenmektedir (Gruenwald ve ark., 2004; WHO Monograph, 1999).

Çoğunlukla oral olarak kullanılır. Sarımsak preparatları özellikle dolaşım bozukluklarında destekleyici olarak ve ateroskleroz için koruyucu özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Hipertansiyonda, hiperkolestrolemide, hipertrigliseridemide, aterosklerotik değişikliklerde, diyabette, gastrointestinal enfeksiyonlarda (dizanteri, kolera, difteri, bağırsak parazitleri) kullanılmaktadır. Ayrıca sarımsağın karminatif etkisi de mevcuttur (Escop Monographs, 2019).

Komisyon E aterosklerozis, hipertansiyon ve yüksek kolesterol için kullanımını onaylamıştır (Gruenwald ve ark., 2004).

Solunum ve idrar yolu enfeksiyonları, saçkıran, romatizmal durumlar, hazımsızlık problemlerinde kullanımı Farmakopelere kayıtlıdır (Gruenwald ve ark., 2004).

Haricen yara iyi edici olarak, kulak enfeksiyonlarında, vajinal kandidiyazis tedavisinde kullanılmaktadır (Escop Monographs, 2019).

Dünya sağlık örgütü monograflarına göre aksi belirtilmedikçe günlük kullanım dozu şu şekildedir: Taze sarımsak 2-5 g/gün, kurutulmuş toz 0,4-1,2 g/gün, yağı 2-5 mg/gün, ekstresi 300-1000 mg/gün dozlarındadır. Diğer preparatlar 4-12 mg alliin veya yaklaşık 2-5 mg allisin'e karşılık gelmelidir. Sarımsak preparatları mide-

bağırsak rahatsızlıklarını önlemek için yemeklerle birlikte alınmalıdır (WHO Monograph, 1999)

Sulu eksresi 1:1 (g/ml) oranında hazırlanıp, 2 ml/gün dozda kullanılmalıdır. İnfüzyonu günde 2g 150 ml su içerisinde hazırlanmalıdır. Tentür 1:5 (g/ml) oranında hazırlanıp, 10 ml/gün kullanılmalıdır (Commission E Monograph, 1998).

1.1.9. Farmakokinetik Çalışmalar

Radyoaktif olarak işaretlenmiş ve oral olarak verilen ³⁵S-alliin, allisin ve vinilditinin absorpsiyonu ve atılımı sıçanlar üzerinde araştırılmış ve allinin diğer bileşenlerden daha hızlı absorbe ve elimine edildiği saptanmıştır. ³⁵S-alliin 8 mg/kg dozda verildikten 10 dakika sonra maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmıştır. Allisin 30-60 dakikada, vinilditiin 120 dakikada ulaşmıştır. Alliin genel olarak böbreklerden elimine olmaktadır (Escop Monographs, 2019).

Sıçan fare ve köpekler oral olarak S-allilsistein verilerek farmakokinetik bir çalışma yapılmıştır. S-allilsistein hızlı ve kolay şekilde absorbe olmuş, plazma başta olmak üzere böbrek ve karaciğere hızla dağılmıştır. S-allilsisteinin biyoyararlanımına bakılmış, sıçanlarda % 98,2, farelerde % 103,0, köpeklerde % 87,2 bulunmuştur. Sıçanlarda idrarla N-asetil metaboliti halinde, farelerde ise değişmeden veya N-asetil formu halinde atıldığı gözlenmiştir (Escop Monographs, 2019).

1.1.10. Toksikite Çalışmaları

Sistematik incelemeler ve yapılan meta-analizler sonucunda, sarımsak preparatlarının tüm çalışmalarda minimum yan etki ile iyi tolere edildiği ve dahil edilen çalışmaların hiçbirinde ciddi yan etki bildirilmediği sonucuna varılmıştır (Xiong ve ark., 2015).

Günde 1,2 grama kadar sarımsak tozu tüketimini içeren yayınlanmış çalışmalarda, kokusu %50'ye varan bir insidansla en yaygın yan etki olmuştur. Ancak bu etki olumsuz olarak değerlendirilmemektedir. Gastrointestinal rahatsızlık bildirilen yaygın bir yan etkidir ve nadiren alerjik reaksiyon vakaları olmuştur (Escop Monographs, 2019).

Sağlıklı gönüllülerde 2 ay boyunca günde 10 g çiğ sarımsak tüketilmesi hiçbir yan etki oluşturmamıştır (Gadkari ve Joshi, 1991)

3 aylık bir süre boyunca günlük yüksek dozda sarımsak yağı uygulaması (yaklaşık 120 mg, 60 g/gün taze sarımsağa eşdeğer) herhangi bir toksik etki veya olumsuz olaya yol açmamıştır (Escop Monographs, 2019).

1981-1998 yılları arasında yapılan 13 çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmanın yaşanan advers olayların doğası ve şiddeti açısından meta analizi yapılmıştır. En sık sarımsak kokusundan duyulan rahatsızlık rapor edilmiştir. Ardındanda gastrointestinal şikayetler gelmektedir (Stevinson ve ark., 2000).

Yüksek kolesterolü olan 53 hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada sarımsak kullanımı sonucu yaşanan advers olaylar araştırılmıştır. Şişkinlik, kabızlık gibi hafif ve sık olmayan advers etkiler gözlenmiştir. Plasebo kullananların % 11'inde, 500 mg sarımsak kullananların % 47'sinde, 1000 mg sarımsak kullananların % 24'ünde birkaç hafif yan etki gözlenmiştir (Gruenwald ve ark., 2004).

Sarımsağın haricen kullanımı ile ilişkili birkaç vakada kısmi yanık ve nekrozlar gözlenmiştir. Bu durum özellikle küçük çocuklarda sarımsağa günlerce veya saatlerce derinin teması sonucunda gözlenmiştir (Gruenwald ve ark., 2004).

Soğuk algınlığının önlenmesi ve tedavisinde oral sarımsak kullanımının etkinliğini değerlendirmek için 146 gönüllü ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü

3 aylık bir çalışma yapılmıştır. Bir hasta kaşıntılı döküntüye nedeniyle çalışmayı bırakmıştır (Josling, 2001).

Stabil olmayan anjinası olan 34 hasta ile randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Sarımsağın intravenöz infüzyonu ile nitrogliserin infüzyonunun etkisi karşılaştırılmıştır. 6 hastada enjeksiyon bölgesinde lokal iritasyon meydana gelmiştir (Li ve ark., 2000).

Taze sarımsak, yağı ve tozunun uzun süre ve yüksek dozda kullanımı karaciğer enzimlerinde (alkalen fosfotaz, alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz) artışa neden olmuştur. Uzun süre ve yüksek doz kullanımın karaciğer toksisitesine neden olabileceği sonucuna varılmıştır (Gruenwald ve ark., 2004).

Sıçanlara 1000, 3000 ve 5000 mg/kg dozlarında 14 gün süreyle sonda yoluyla uygulanan sulu ekstre ölüme neden olmamıştır. Artan karaciğer enzimleri ve bilirubin seviyeleri ve azalan üre ve kreatinin seviyeleri, kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunamamıştır. Düşük ve yüksek dozlar ise beyaz kan hücrelerinde anlamlı artış göstermiştir. Ne patoloji ne de histopatolojik analiz herhangi bir yan etki göstermemiştir (Escop Monographs., 2019).

Hamileliğin 3. trimesterindeki 100 kadını içeren 8 haftalık randomize, tek kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Kadınlar 2 gruba ayrılmıştır. 50 gönüllüye 800 mg/gün sarımsak tozu, diğer gruba plasebo verilmiştir. Çalışma sonucunda hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir. Sarımsak grubu hastalarının 8'inde ve plasebo hastalarının 2'sinde hafif bir bulantı hissi bildirilmiştir. Sarımsak grubunun %34'ü ve plasebo grubunun %4'ü tarafından “sarımsağa bağlı koku” bildirilmiştir (Escop Monographs., 2019).

1.1.11. İlaç Etkileşimleri

Çeşitli formlardaki taze sarımsak ve sarımsak ekstralarının sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerini ve P-glikoproteinlerini inhibe ettiği *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir. Sitokrom P450 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 3A7 çeşitli formlardaki sarımsak preparatları ile inhibe edilmiştir. İçerisinde yılanmış sarımsak, kokusuz sarımsak, sarımsak yağı ve dondurularak kurutulmuş sarımsağında bulunduğu 10 ticari sarımsak preparatı test edilmiştir. Sarımsak preparatlarının tümü CYP 3A4 enzimini inhibe etmiştir. Taze sarımsak CYP 2C9’u güçlü bir şekilde stimüle etmiştir(Gruenwald ve ark., 2004).

Antikoagülan ilaçlar, antitrombotik ilaçlar, trombolitik ilaçlar ile sarımsak preparatlarının etkileşimi incelenmiştir. Sarımsağın trombosit agregasyonunu engelleyici etkisi bu ilaçların etkisini arttırarak, tehlikeli kanamalara yol açabilir. Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır (Gruenwald ve ark., 2004).

Sarımsak yağının, santral etkili kas gevşetici olan klorzoksazonun üzerindeki etkisini incelemek için 12 sağlıklı gönüllüyle 4 hafta boyunca randomize, açık etiketli bir çalışma yapılmıştır. Sarımsak yağı klorzoksazonu metabolize eden sitokrom P450 2E1 enzimini indükleyerek, etkisini azaltmıştır. Bu etkiden sarımsak yağı içerisindeki hangi bileşenin sorumlu olduğu bilinmemektedir (Gurley ve ark., 2002).

Varfarin alan 2 hastada artan INR (uluslararası düzeltme oranı) değeri, ilaç veya alışkanlıklarda başka bir değişiklik olmadığı için sarımsak ürünlerine bağlanmıştır. (Escop Monographs, 2019).

10 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada gönüllülere 5-25. Günler arasında 8 g/gün sarımsak verilmiştir. 1-4., 22-25. ve 36-39. günlerde proteaz inhibitörü sakonavir uygulanmıştır. 4., 25. ve 39. günlerde kan örnekleri alınmıştır. 4. güne kıyasla 25. günde, sakonavirin eğri altında kalan alanı (AUC) %51, maksimum

konsantrasyonu (Cmaks) %54 azalmıştır. Sarımsaktan 10 günlük bir arınma döneminden sonra (39. gün), AUC ve Cmaks değerleri başlangıçtaki değerlerinin %60-70'ine geri dönmüştür (Pisticelli ve ark., 2002).

1.2. Asma

1.2.1. Genel Bilgiler

Vitis vinifera, "şarap taşıyan asma" anlamına gelir ve Vitaceae familyasına aittir. Asma, sarmal dalları ve büyük yaprakları olan çok yıllık tırmanıcı bir bitkidir. Yeşil veya kırmızı olabilen küçük, yuvarlak ve sulu meyveler üretmek üzere olgunlaşan çiçek kümeleri içerirler (Murray ve ark., 2005).

Tohumlar yenilebilir ve besleyici olmasına rağmen tohumlu ve çekirdeksiz çeşitler vardır. Üzümün suyu, posası, kabuğu ve çekirdeği çeşitli müstahzarlar için kullanılabilir (Yang ve Xiao, 2013).

Üzüm ve üzüm ürünleri günlük beslenmemizde sadece sağlıklı bir gıda olarak değil, aynı zamanda sağlık açısından çeşitli faydalı bileşenleri nedeniyle bir besin olarak teşvik edilmelidir. Bir dizi çalışma, önemli sağlık faydaları için üzüm ve üzüm ürünlerinin günlük beslenmeye bir sağlık takviyesi olarak dahil edilmesini şiddetle önermiştir. Üzüm halk tıbbında çok eski zamanlardan beri çeşitli hastalık durumlarına çare olarak kullanılıyor olsa da henüz net olarak belgelenmemiştir. Önemini kanıtlamak için kapsamlı bir çalışma yapılmalıdır. Üzümde bulunan aktif bileşenler, potansiyel farmakolojik aktiviteleri ile sonuçlanmıştır, ancak diğer olası sağlık ve toksik etkileri değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Prathiskha ve Hegde, 2022).

1.2.2. Botanik Bilgiler

1.2.2.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri

Divisio (Bölüm)	: <i>Spermatophyta (Tohumlu Bitkiler)</i>
Subdivisio (Altbölüm)	: <i>Angiospermae (Kapalı tohumlu Bitkiler)</i>
Classis (Sınıf)	: <i>Dicotyledones (İki Çenekliler)</i>
Subclassis (Altsınıf)	: <i>Dialypetalae (Ayır petalliler)</i>
Ordo (Takım)	: <i>Rhamnales</i>
Familia (Familya)	: <i>Vitaceae</i>
Genus (Cins)	: <i>Vitis L.</i>
Species (Tür)	: <i>Vitis vinifera L.</i> (Tanker ve ark., 2016).

1.2.2.2. Vitaceae Familyasının Özellikleri

Kışın yapraklarını döken nadiren herdem yeşil, sarılıcı ya da dik duran, sülüklü çalı veya ağaççıklardır. Gövdeleri dallanmamıştır. Kabukları ince şeritler halinde ayrışır. Yaprakları almalı dizilmiş, basit loblu veya bileşik, kenarları dişlidir. Kulakçıkları vardır. Yapraklarla karşılıklı bulunan sülükler basit, ikiye çatallanmış veya 4-12'ye dallanmıştır. Çiçekler küçük genellikle hermafrodit ve bileşik salkım durumundadır . Yaprakları alternan dizilişli, derin palmat loblu ve stipulalıdır. Çanak çok küçük, 4-5 parçalı, disk oluşumu belirgindir. Taç yaprak 4-5 adet, nadiren 3-7 adet, birleşik, üst kısımda birleşik veya serbesttir. Stamenler 4-5 adet ve taç yaprağı önündedir. Ovaryum üst durumlu, genellikle 2, bazen 3-6 gözlüdür. Her gözde (1-) 2 tohum bulunur. Meyve 1-4 tohumlu ve üzümşüdür. Vitaceae familyasının tropik ve subtropik bölgelerde yayılmış olan 16 cinsi ve 985 türü vardır. En önemli cinsleri *Vitis L.*, *Ampelopsis Michx.* Ve *Parthenocissus Planch.*'tır (Tanker ve ark., 2016, s:244; Tuttu, 2020).

1.2.2.3. *Vitis vinifera*'nın Botanik Özellikleri

Vitis vinifera (asma), kültürü yapılan tırmanıcı ve odunlu bir türdür. Yaprakları alternan, palmat loblu, tabanı kordat ve kaba dişlidir. Meyva bakka tipinde olup glikoz yönünden zengindir. Çiçekler hermafrodittir. Yeşil, sarı, kırmızı veya siyahımsı mor renklidir, birkaç adet tohum taşır ya da taşımaz. Alkolik fermentasyon yoluyla şarap ve benzeri alkollü içkilerin hazırlanmasında, etil alkol ve sirke elde etmede yararlanılır. Şarap, tonik, iştah açıcı ve uyarıcı etkili bir üründür. (Davis, 1967; Tanker ve ark., 2016, s:244).

Erkek bitkilerin yaprakları dişi bitkilere göre daha derin lobludur; genellikle genç sürgünlerinin alt yüzeyi hafif tüylüdür (Davis, 1967).

12-15 metre yüksekliğe ulaşabilen hızlı büyüyen bir bitkidir. Yaprak döken, 3-5 sivri loplu, yaprak kenarları kaba dikenli, kalp şeklinde ayaklı, 5-20 cm uzunluğunda ve geniş, pul pul kabuklu bitkidir. Üstleri parlak koyu yeşil, altları açık yeşildir ve normalde tüysüzdürler. Dallar asmayı desteklere bağlar. Dallar, sertleştikçe oldukça uzayabilen odunsu dallar haline gelir. Kökleri normalde 2-5 metre derinliğe kadar iner, ancak 12-15 metreye, hatta daha derine inebilir. Türler nemli ormanlık alanlarda ve dere kenarlarında bulunabilir. Çiçekleri küçüktür, çiçek salkımına toplanmıştır ve meyveleri, meyvelerine bağlı olarak çeşitli şekillerde kümeler halinde gruplandırılmış ve alt türlere bağlı olarak çeşitli şekillerde kümeler halinde gruplandırılmış meyvelerdir. Tek yapraklı kaliksin beş küçük, yaprak döken dişi vardır. Corolla, üstte ve altta birleştirilen ve sonunda tamamen düşen beş yapraktan oluşur. 5 stamen petallerin karşısındaki bezlerle iç içedir (Parihar ve ark., 2021).

Erkek ve dişi çiçekler ayrı çiçeklerde görülürler, yabani asmada ayrı bitkilerde görülürken, yetiştirilen çeşitler tek evcikli olup kendi kendine tozlaşmaya izin verir. (Parihar ve ark., 2021).

1.2.2.4. *Vitis vinifera*'nın yayılışı

Asma (*Vitis vinifera*) güney Avrupa ve Batı Asya'ya özgüdür. Bugün tonlarca üretilen, dünyanın önde gelen ticari meyvelerinden biri olan üzüm, dünyanın her yerinde ılıman bölgelerde yetiştirilmektedir. En büyük üreticiler İtalya, Fransa, İspanya, Amerika Birleşik Devletleri, Meksika ve Şili'dir. Her yıl dünya çapında üzüm üretimi ortalama 60 milyon tona ulaşmaktadır ve bunun 5,2 milyonu Amerika Birleşik Devletleri'nde yetiştirilmektedir (Davis, 1967; Ensminger ve ark., 1995 ve Nassiri-Asl ve ark., 2009)

Vitis vinifera Çin, Hindistan, İran, Mısır, Türkiye, Brezilya, Meksika, Orta ve Güney Avrupa, Anadolu, Kafkaslar, Orta Doğu, Çin, Afrika, Kuzey Akdeniz Kıyısı, Güney Afrika, Kuzey Afrika, Kaliforniya, Michigan, New Mexico, New York, Oregon, Washington Eyaleti, Britanya Kolumbiyası, Ontario, Quebec, Şili, Arjantin, Uruguay, Peru'da yetişmektedir. Almanya, Fransa, İtalya, Kanada, ABD, Yeni Zelanda'da en fazla şarap üretilmektedir. Kuru üzüm üretimi İran, Türkiye, Hindistan, ABD gibi ülkelerde popülerdir. (Parihar ve Sharma, 2021).

Türkiye'de özellikle İzmir, Manisa, Tekirdağ, Güney Anadolu ve Nevşehir civarlarında yaygın olarak kültürü yapılmaktadır (Gruenwald ve ark., 2004)

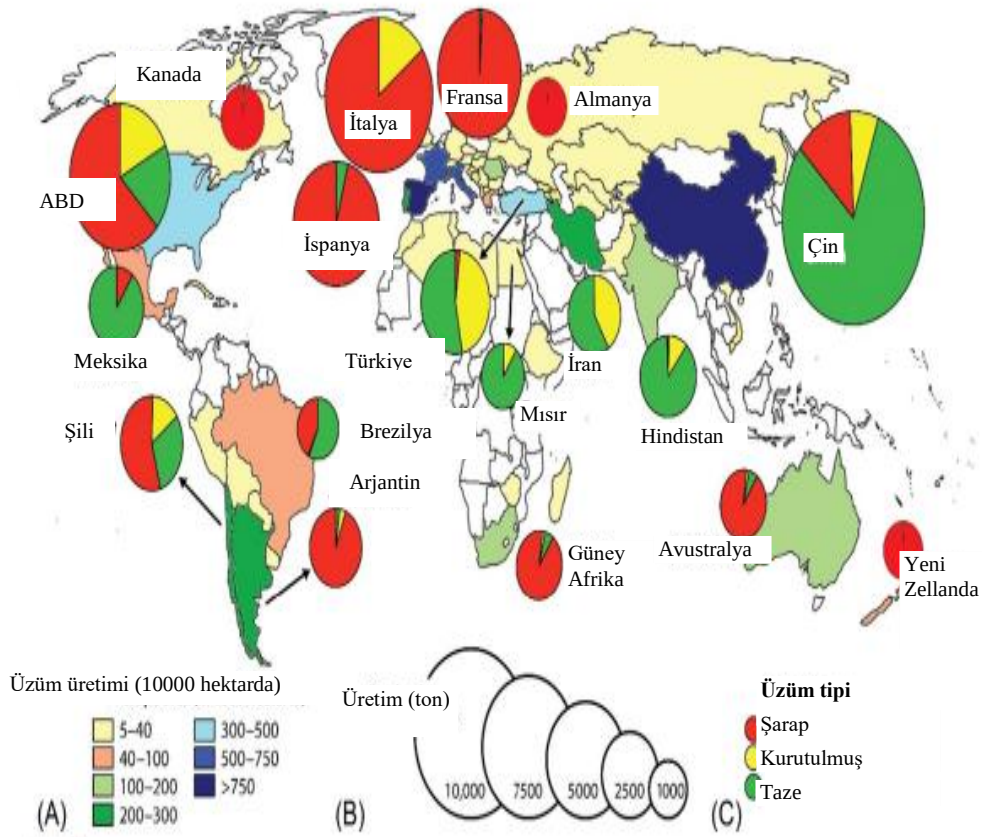
Türkiye'de üzüm üretilen şehirler Şekil 1.9.'de verilmiştir (Ertunç ve ark., 2015).



Şekil 1.9. Türkiye'de üzüm üretilen şehirler

Üzüm, tarımdaki en büyük ürünlerden biridir. Dünyada yaklaşık 10.000 üzüm çeşidi vardır. Taze üzüm yetiştirmeye odaklanan ülkeler Çin, Hindistan, İran, Mısır, Türkiye, Brezilya ve Meksika'dır. Buna karşılık, şarapların çoğu Almanya, Fransa, İtalya, Kanada, ABD ve Yeni Zelanda'da üretilmektedir. Kuru üzüm üretimi de İran, Türkiye, Hindistan ve ABD gibi birçok ülkede oldukça popülerdir. Çin, 750.000 hektarın üzerinde en geniş tarım arazisine sahiptir. Üzümün en önemli kullanımı %50-75 ile şarap üretimine ayrılmakta, bunu taze meyveler, kuru meyveler ve meyve suyu izlemektedir (Venkitasamy ve ark., 2019).

Şekil 1.10.'de A ile gösterilen kısım üzüm bağlarına ayrılan arazi alanını, B ile gösterilen kısım en verimli 18 ülkenin her birindeki üzüm üretimini, C ile gösterilen kısım en üretken 15 ülkenin her birinde üzümün şarap, kurutulmuş meyve veya taze meyve olarak kullanım oranları verilmiştir. Bu harita Dünya'daki üzüm üretimini göstermektedir (Venkitasamy ve ark., 2019).



Şekil 1.10. Dünya'da üzüm üretimi yapılan bölgeler

1.2.3. Biyoaktif Bileşenler

Bulunan önemli bileşikler fenolik bileşikler, aromatik asitler, flavonoidler, proantosiyantinler ve stilbenoidlerdir. Biyoaktif bileşiklerin yanı sıra, üzümlerde mineraller, proteinler, karbonhidratlar, C vitamini, lifler ve şeker gibi besin bileşenleri de bulunur (Arora ve ark., 2016 ve Goufo ve ark., 2020).

Bitkinin birçok kısmı fenolik bileşikleri ve aromatik asitleri içerir. Üzümlerin ana bileşenleri stilbenoidler, flavonoidler, proantosiyantinler, hidroksibenzoik asit ve hidroksisünamik asittir. Meyve polifenoller, antosiyaninler, flavonoller, stilbenler, fenolik asitler, protein, yağlar ve C vitaminleri bakımından zengindir (Arora ve ark., 2016).

Meyvede oz olarak, başlıca glukoz ve fruktoz bulunur. Ayrıca galaktoz, mannoz, arabinoz, ramnoz, ve galakturonik asitde bulunmaktadır. Beyaz ve kırmızı üzüm meyveleri üzerinde yapılan bir çalışmada, kırmızı üzüm kabuklarının ve çekirdeklerinin rezveratrol taşıdığı, beyaz üzümün ise taşımadığı saptanmıştır (Demiryürek, 2016).

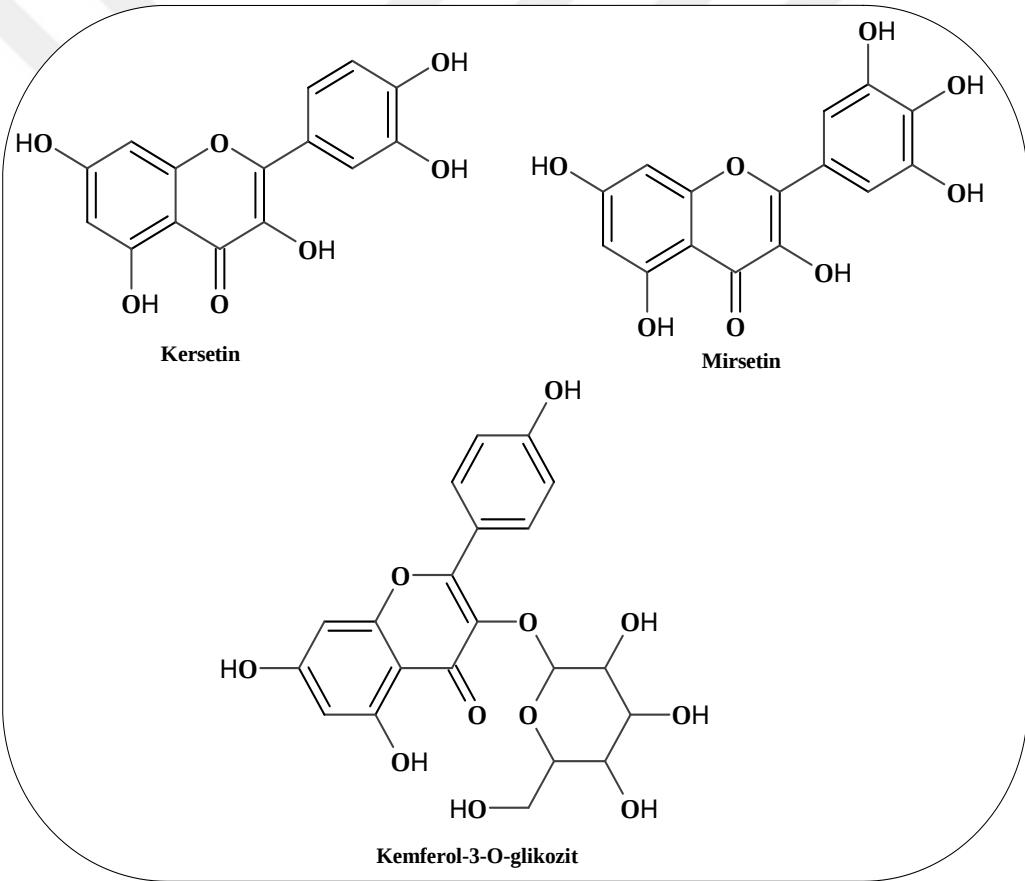
Üzüm yaprakları hidroksibenzoik asit (kinik asit, gallik asit, vanilik asit ve siringik asit), hidroksisünamik asit (kaftarik asit, kafeik asit ve fertarik asit), kumarin, dihidrokalkon, monomerik stilbenler, dimerik stilbenler, trimerik stilbenler, tetramerik stilbenler, gallokateşin, kateşinler, prosiyanidinler, prosiyanidin B1, prosiyanidin A1 ve epikateşinler dahil flavan-3-ol bileşiklerini içermektedir. Flavonol bileşikleri, kersetin, kersetin-3-O-glukozit, kemferol ve mirisetindir. Flavon (apigenin-7-O-glukozit ve luteolin-7-O-glukozit), flavanon (taksifolin, naringenin ve hesperetin), antosiyaninler ve kumarin (esculin, fraxin, aesculutin ve umbeliferone), kondanse tanen yapraklarda da bulunur (Goufo ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalarda üzüm çekirdeği ekstresinin prosiyanidin, gallik asit, epikateşin, kateşin ve kersetin içerdiği bulunmuştur. Üzüm çekirdeği kateşinler, epikateşin-3-O-gallat gibi monomerik fenolik bileşiklerce ve dimerik, trimerik,

tetramerik prosiyanidinlerce zengindir (Jayaprakasha ve ark., 2001 ve Cádiz-Gurrea ve ark., 2017).

1.2.3.1. Flavonoitler

Üzüm çekirdeği kemferol-3-O-glikozit, kersetin-3-O-glikozit, kersetin ve mirsetin içermektedir. Bu flavonoitlerin yapıları Şekil 1.9.'da verilmiştir (Gruenwald ve ark., 2004)

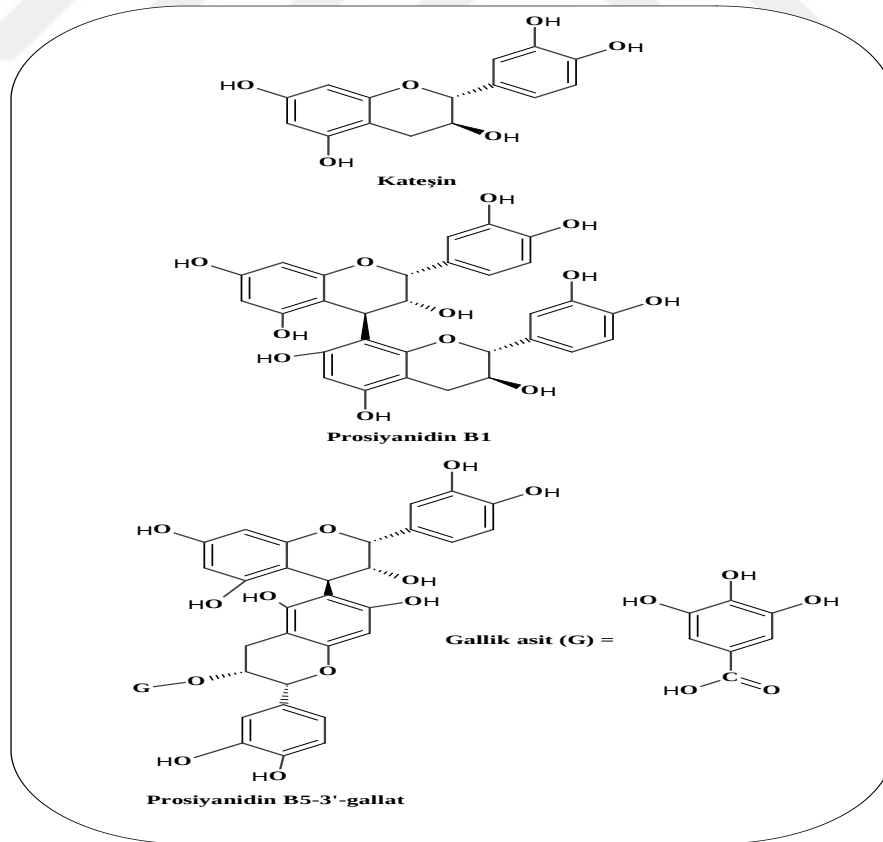


Şekil 1.11. Üzüm çekirdeğinde bulunan bazı flavonoitlerin yapıları

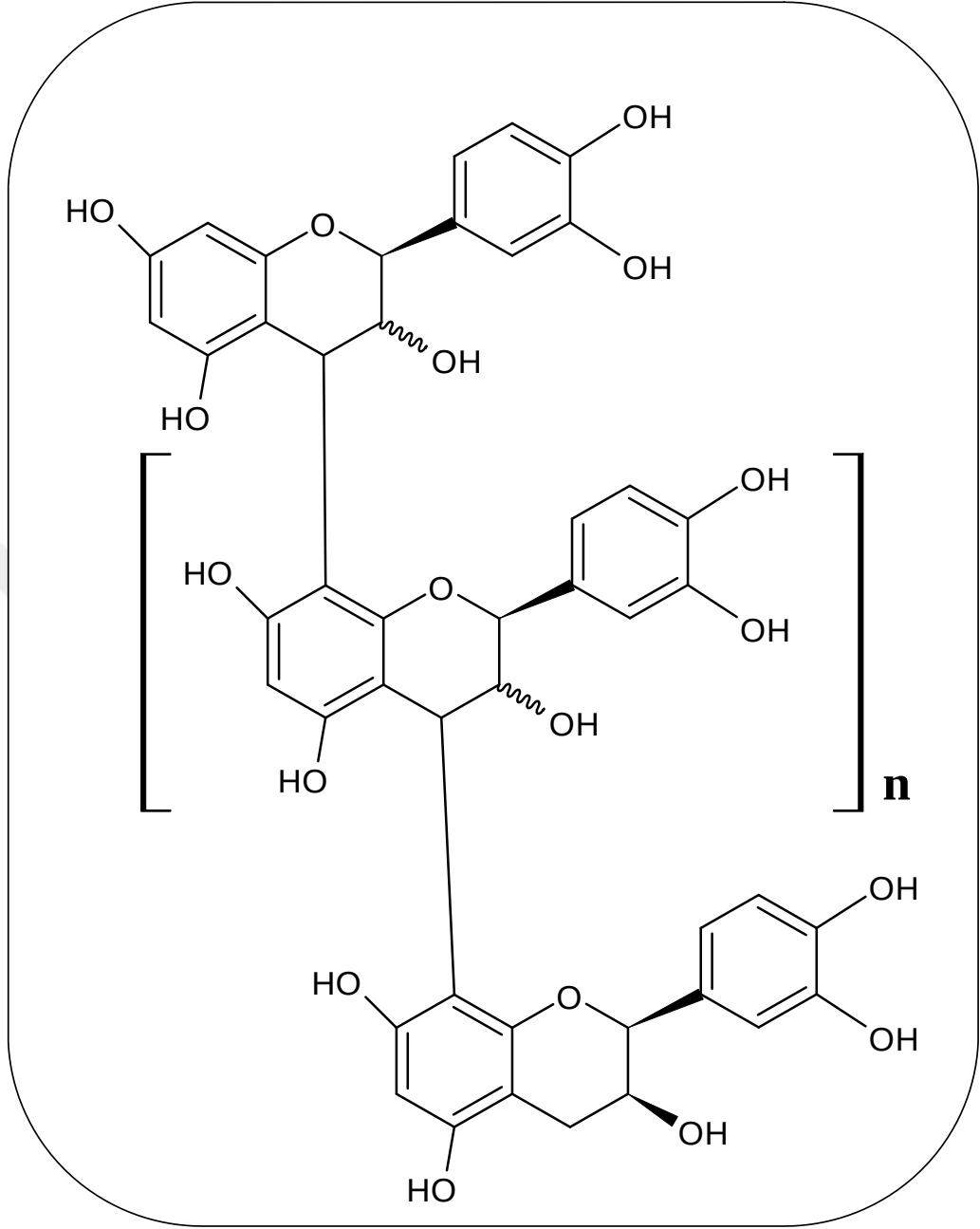
1.2.3.2. Prosiyanidinler

Üzüm polifenoller açısından zengindir ve üzüm polifenollerinin % 60-70'i üzüm çekirdeğinde bulunur. Üzüm çekirdeği polifenolleri flavan-3-ol türevleridir. Başlıca bileşikler (+)-kateşinler, (-)-epikateşin, (-)-epikateşin-3-O-gallat, prosiyanidin dimerleri (B1-B5), prosiyanidin C1 ve prosiyanidin B 5-3'-gallattır. Üzüm çekirdeğinde bulunan bazı polifenollerin yapıları Şekil 1.12.'da verilmiştir (Escribano-Baiton ve ark., 1992).

Üzüm çekirdekleri prosiyanidinler veya proantosiyandinler (çoğunlukla heksamerler) içerir. Üzüm çekirdeğinin açılmış prosiyanidinlerinin tümü gallik asit esterleridir; bununla birlikte, (+)-kateşin, (-)-epikateşin ve (-)-epikateşin-3-O-gallat monomerleri, 14 dimerik, 11 trimerik ve bir tetramerik prosiyanidin de rapor edilmiştir. Proantosiyandinlerin kimyasal yapıları Şekil 1.13.'de verilmiştir. (Escribano-Baiton ve ark., 1992; Fuleki ve ark., 1997 ve Gabetta ve ark., 2000).



Şekil 1.12. Üzüm çekirdeğinde bulunan bazı polifenollerin yapıları



Şekil 1.13. Proantosiyanidinlerin kimyasal yapıları

1.2.3.3. Antosiyaninler

V. vinifera için rapor edilen antosiyaninler arasında 3-glikozitler, 3-asetilglikozitler, 3-kumaroilglikozitler, 3-kafeoilglikozitler, 3,5-diglikozitler, 3-asetil-5-diglikozitler, 3-kumaroil-5-diglikozitler ve Siyanidin, delfinidin, peonidin,

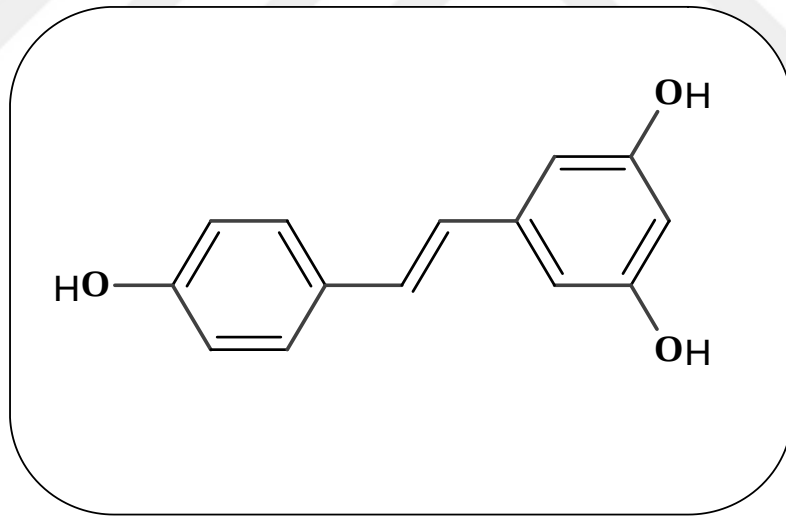
petunidin ve malvidinin 3-kafeoil-5-diglukozitleri bulunmaktadır (Wang ve ark., 2003).

1.1.3.4. Stilben Türevleri

Üzüm kökü ekstresindeki bileşenleri belirlemek için yapılan bir çalışmada içerisinde şu stilbenoit bileşikleri bulunmuştur: Resveratrol, vitisin A ve B, miyabenol C (Esatbeyoğlu ve ark., 2016).

Üzüm kökündeki diğer stilbenoid bileşikler trans-piseit, cis-piseit, vitisinol B, ampelopsin C ve E'dir (Goufo ve ark., 2020).

Üzüm de bulunan trans-resveratrolün (trans-3,5,40-trihidroksistilben) yapısı Şekil 1.14.'de verilmiştir (Iriti ve Faoro, 2006).



Şekil 1.14. Üzüm de bulunan trans-resveratrolün kimyasalyapısı

1.2.4. Geleneksel Kullanımı

Üzüm tarih öncesi çağlardan beri tüketilmektedir ve en eski kültürü yapılmış meyvelerden biridir. Eski Akdeniz kültürüne göre, “asma, tanrılara karşı savaşı

insanların kanından çıkmıştır.” Ancak arkeolojik kanıtlara göre, kültürleştirme yaklaşık 5.000 yıl önce Hazar ve Karadeniz arasında bir yerde gerçekleşmiş ve Avrupa'ya geçmeden önce güneye, günümüz Suriye, Irak, Ürdün ve Mısır'a yayılmıştır. 5. yüzyılda Roma İmparatorluğu'nun çöküşünden sonra, Hristiyanlık egemen olduğunda, şarap kilise ile ilişkilendirilmiş ve manastırlar kısa sürede şarap yapma sürecine geçmiştir (Bauman ve Green, 2015).

Yaklaşık 300 yıl önce İspanyol kaşifler üzümü şu anda Amerika Birleşik Devletleri olarak bilinen bölgeyle tanıştırmış ve Kaliforniya'nın ılıman iklimi üzüm yetiştiriciliği için ideal bir yer olduğunu kanıtlamıştır (Bauman ve Green, 2015).

Üzüm, şarap yapımında en yaygın kullanılan meyvedir. Üzümlerde doğal olarak oluşan simbiyotik bir maya yetişir, bu da onların fermente edilmesini kolaylaştırır ve şarap yapım sürecine çok uygundur. *V. vinifera*'nın popüler şarap çeşitleri arasında Cabernet Sauvignon, Merlot, Chardonnay, Sauvignon Blanc, Vermentino ve Viognier bulunmaktadır (Burin ve ark., 2014).

Şarap, alkolün çözücü doğası nedeniyle genellikle bitkisel ilaçlar için bir ortam olarak kullanılmıştır. Hem Çin hem de Batı tıbbında kullanılmıştır. Pek çok aperatif ve likör, başlangıçta şarapla yapılan ve sonrasında pelinotu (*Artemisia absinthium*, Asteraceae) ve anason tohumu (*Pimpinella anisum*, Apiaceae) gibi bitkiler ile takviye edilmiş sindirim yardımcıları olmuştur. İlaçlı şaraplar daha az etkilidir ve genellikle tentürlerden daha yüksek doz gerektirirler (Bauman ve Green, 2015).

Pakistan, İtalya ve Türkiye'de üzüm, laksatif, gaz giderici, soğuk algınlığı ve gripte, anemide, yara bakımında, alerjide, bronşitte geleneksel olarak kullanılmaktadır (Tetik ve ark., 2013).

Birçok araştırmacı, üzümde bulunan biyoaktif bileşiklerin antioksidan, antidiyabetik, antikanser, antibakteriyel, antifungal, antienflamatuvar, antihipertansif, antitrombotik, antikolinerjik, antiviral aktiviteleri olduğunu kanıtlamıştır. Ayrıca

akneye, yaşlanmaya, astıma, katarakta, obeziteye, güneş yanığına, hiperpigmentasyona karşı etkileri olduğu kanıtlamıştır. Yara iyileştirici etkisi de mevcuttur (İnsanu ve ark., 2021).

Malatya, Elazığ ve Manisa gibi Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde üzüm etnomedikal bitki olarak kullanılmaktadır. Malatya yöresinde üzüm kan yapıcı Elazığ yöresinde ise kansızlığa karşı kullanılmıştır (Tetik ve ark., 2013).

Manisalılar tohum, dal, meyve, yaprak ve lateks gibi bitki parçalarını alerji, yara bakımı, kansızlık, soğuk algnlığı ve grip, gaz ve bronşit tedavisinde kullanmaktadır (Sargın ve ark., 2015).

Pakistan'da zm (*V. vinifera* L.) geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Pakistan'ın kuzeybatı bölgesinde üzümler gaz giderici olarak tüketilmektedir. Sudhanoti ilçesinde (Pakistan), yaprakları ve meyveleri kan temizleyici, balgam söktürücü ve susuzluğu giderici olarak kullanılmaktadır (Ishtiaq ve ark., 2015).

İtalya'daki Toskana ve Bolognada, sindirim sistemi ile ilgili hastalıkları tedavi etmek için *V. vinifera* L.'den hazırlanan şarap ve alkollü içecekler kullanılmaktadır (Egea ve ark., 2015).

V. vinifera L.'den elde edilen şarap, sirke ve ispirto, Kıbrıs Cumhuriyeti'nde merhem, lapa ve gargara olarak kullanılmaktadır (Lardos ve Heinrich, 2013).

V. vinifera L. yaygın olarak diyare, varis, kanama, antiseptik,antienflamatuvar, sakinleştirici, idrar söktürücü, mide ağrılarında ve konstipasyonda kullanılmaktadır (Urbi ve ark., 2014).

Taze zm meyvelerinin sıkılması ile elde edilen usareler yoğunlaştırılarak kuvvet verici ve gıda olarak kullanılmaktadır. Kuru zm idrar arttırıcı, laksatif ve kuvvet verici olarak dekoksasyon halinde kullanılmaktadır. Siyah zm yaprağı

dahilen infüzyon halinde kabızlıkta ve kanamayı durdurucu olarak, taze yapraklar haricen yara iyi edici olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Yapraklar halk arasında diyabette kan şekerini düşürmek için ve sarılıkta tonik olarak da kullanılmaktadır (Orhan ve ark., 2007).

Vitis vinifera'nın meyveleri, besinsel faydaları için ve gıda olarak eski çağlardan beri kullanılmaktadır. Olgun meyveleri geleneksel olarak laksatif, pürgatif, idrar söktürücü, iştah açıcı, afrodizyak olarak kullanılmıştır. Ayrıca astım, sarılık, idrar yolu hastalığı ve bazı kan hastalıklarında kullanılmıştır. Sapları yakılarak elde edilen küller eklem ağrılarında, testis şişmelerinde ve hemoroidde kullanılmıştır. Üzüm çiçekleri balgam söktürücü, yapıcı olarak ve bronşit için de faydalıdır. İran'da *Vitis vinifera*'nın yaprakları geleneksel yemeklerde, ayrıca ishal ve kanama tedavisinde kullanılmaktadır. Üzümlerin genç dallarının usareleri cilt hastalıklarına çare olarak kullanılmaktadır. Çeşitli yöntemlerle hazırlanan üzüm suyu, geleneksel olarak çeşitli tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır. (Kanagarlave ark., 2013).

Üzümlerin tıbbi ve besin değeri binlerce yıldır bilinmektedir. Mısırlıların en az 6000 yıl önce üzüm tükettiği belirlenmiş ve birkaç antik Yunan filozofu üzümün iyileştirici gücünden bahsetmiştir. Avrupa halkı, cilt ve göz hastalıklarını iyileştirmek için asma özünden bir merhem kullanmıştır. Üzüm yaprakları kanamayı, iltihabı ve ağrıyı durdurmak için kullanılmıştır. Olgunlaşmamış üzümler boğaz ağrılarını tedavi etmek için, kuru üzümler ise kabızlık ve susuzluk için kullanılmıştır. Yuvarlak, olgun, tatlı üzümler kanser, kolera, çiçek hastalığı, mide bulantısı, göz enfeksiyonları ve cilt, böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi bir dizi sağlık sorununu tedavi etmek için kullanılmıştır (Badet, 2011).

Çin tıbbi literatürlerine göre üzüm, böbrekleri ve karaciğeri destekler, kan oluşumunu teşvik eder, vücut sıvılarını oluşturur, kasları, sinirleri ve kemikleri güçlendirir. Üzümlerin kronik akciğer fonksiyon bozukluğu, tekrarlayan bronşit/kronik bronşit, tekrarlayan sinüzit, kronik astım, yaşlılardaki kabızlık, akut/kronik gastrit, ülserde etkili olduğuna inanılmıştır. Üzüm ve baldan yapılan

şurup kansızlık, ajitasyon, baş dönmesi, unutkanlık, gece terlemeleri ve kalp çarpıntısı için reçete edilmiştir (Kastner, 2004).

Eski Çinli doktorlar tarafından, şarabın sağlığa faydalı etkileri kaydedilmiştir. Shi Jing kitabında doktorlar tarafından, makul miktarda şarap içmenin uzun ömür için iyi olduğunu tavsiye edilmiştir. Üzümler, Shen Nong Ben Cao Jing'in, kitabında tanımlanmıştır. Tatlı üzümlerin insanların güçlenmesine yardımcı olduğunu ve orta miktarda üzüm şarabı tüketiminin uzun ömür için yardımcı olduğu vurgulanmıştır. (Rao ve Al-Weshahy, 2010).

Ayurveda tıbbında anemi, hemorajik hastalıklar, sarılık, hazımsızlık, kabızlık, nefes darlığı, öksürük, gut ve alkolizm tedavisi için kurutulmuş, olgun üzümler önerilmektedir (Khare, 2008).

Geleneksel İran tıbbında üzüm, kan temizleyici olarak kullanılmış ve kan üretimi için en iyi meyvelerden biri olarak kabul edilmiştir. Üzüm kabuğu olmadan üzüm suyu yemek, akciğerler ve böbrekler için faydalı kabul edilmektedir. Üzümlerin laksatif ve sedatif bileşenlere sahip olduğu belirtilmiştir. Kuru üzümün ayrıca mide, karaciğer, akciğerler ve böbreklerle ilgili rahatsızlıklar için de faydalı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bağırsak ülserleri ve bazı öksürük türleri için de etkili oldukları düşünülmüştür. Kalp güçlendirici ve afrodisyak olarak reçete edilmiştir (Aghili, 2009).

Avrupa'da geleneksel tıp literatüründe üzüm yapraklarının hemostatik ve astrenjan özellikleri belirtilmiştir. Bu özelliklerden dolayı diyarede, kanamalarda, hemaroidde, variste ve diğer dolaşım bozukluğu hastalıklarında kullanılmıştır (EMA, 2017).

1.2.5. Farmakolojik Etki Çalışmaları

1.2.5.1. Antienflamatuvar Etki

Yapılan çalışmalar, üzüm polifenollerinin, enflamatuvar yolları değiştirerek veya reaktif oksijen türevlerinin seviyelerini düşürerek kronik enflamasyonu azalttığını göstermiştir. Üzümde bulunan flavonoidler ve proantosiyanidinler, kronik enflamasyonun üstesinden gelmek için birden fazla yolu hedef alır, böylece sentetik tek hedefli antienflamatuvar ilaçlardan daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (Georgiev ve ark., 2014 ve Sung ve ark., 2012).

Üzüm çekirdeklerinden ekstre edilen proantosiyanidinlerin, nitrik oksit ve prostaglandin E2'nin aşırı üretiminin neden olduğu enflamasyon durumunda immünmodülatör rolü olduğu bulunmuştur (Li ve ark., 2001).

1.2.5.2. Antioksidan Etki

Yapılan *in vivo* çalışmalarda üzüm ekstresi ve üzüm çekirdeği tozu şeklinde üzümünden ekstre edilen diyet flavonoidlerinin tüketiminin oksidatif stresi baskılamada ve oksidatif hasarı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Üzümün bu aktiviteleri, içeisindeki flavonoidlerin serbest radikal süpürücü ve metal şelatlayıcı işlevleriyle ilişkilendirilmektedir (Georgiev ve ark., 2014).

Bir çalışmada, çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonu, düşük konsantrasyonlarda üzüm çekirdeği proantosiyanidinleri (2 mg/L) tarafından engellenmiştir (Bouhamidi ve ark., 1998).

Diğer çalışmalar, üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresinin (GSPE) (50 mg/L) *in vitro* serbest radikal temizleme testinde serbest radikallere karşı koruma sağladığını ve bu etkinin vitamin C ve E'den daha iyi olduğunu doğrulamıştır.

Ayrıca, GSPE (100 mg/kg), diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında, 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) kaynaklı oksidatif hasara karşı önemli koruma sağladı (Bagchi ve ark., 1998 ve Bagchi ve ark., 2000).

1.2.5.3. Antimikrobiyal Etki

Bitki polifenollerinin, antimikrobiyal, antifungal ve antiviral aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. *Vitis vinifera*'nın fenolik bileşikler içeren farklı kısımları, farklı antimikrobiyal özellikler göstermektedir. Yapılan araştırmalar üzüm çekirdeği ekstralarının, üzümün diğer kısımlarına göre daha antimikrobiyal olduğunu göstermiştir. Bitki kısımlarının artan antimikrobiyal aktivitesi sırayla şu şekildedir; etli kısım, fermente edilmiş posa, kabuk, yaprak, çekirdek. Üzümdeki bir fenolik bileşik olan resveratrolün insan patojenik mantarı *Candida albicans*'a karşı antifungal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Polifenoller, kimyasal ilaçların, insan eritrositlerinde yaptığı hemolitik aktiviteye neden olmamıştır. Bu nedenle, üzümlerin antifungal aktivitesi, ticari uygulamalarına atfedilmiş ve cilt bakım kozmetiklerine dahil edilmiştir (Georgiev ve ark., 2014 ve Xia ve ark., 2010).

1.2.5.4. Karaciğer Koruyucu Etki

Üzümde bulunan polifenoller, antienflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı hepatoprotektif aktiviteye sahiptir. Polifenol bakımından zengin üzüm kabuğu ekstrelerinin karaciğer yağlanmasını iyileştirdiği ve diyetle bağlı karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Etki karaciğer ve yağ dokularındaki lipojenik enzimlerin baskılanmasından ve lipogenez ve yağ asitlerinin oksidasyonunun düzenlenmesinde yer alan enzimlerin mRNA ekspresyonunun düzenlenmesiyle lipid metabolizmasının modülasyonundan kaynaklanmaktadır (Park ve ark., 2013).

1.2.5.5.Kardiyovasküler Koruyucu Etki

Çok sayıda araştırma, günlük olarak üzüm veya üzüm ürünlerinin alımının kardiyovasküler sağlığı koruyabileceğini öne sürmüştür. Bu koruyucu aktivite, gelişmiş vasküler ve endotelial fonksiyon, düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunun azalması, kan lipid konsantrasyonlarında pozitif değişiklik ve enflamatuvar sürecin modülasyonundan kaynaklanmaktadır (Vislocky ve Fernandez, 2013).

Üzüm çekirdeği ekstresinin kardiyovasküler koruyucu etkilerine yönelik bazı çalışmalar Çizelge 1.4.'te verilmiştir (Sochorova ve ark., 2020).

Çizelge 1.4. Üzüm çekirdeği ekstresinin kardiyovasküler koruyucu etkilerine yönelik bazı çalışmalar

Çalışılan Ekstre/Bileşen	Dokuya/Organizmaya Etkileri	Sağlığa Etkileri	Çalışma Modeli
Üzüm çekirdeği ekstresi /proantisiyani din	Ateroskleroz gelişiminde azalma	LDL kolesterol ve Malondialdehit (MDA) seviyesinde azalmama/ aterosklerozda önemli derecede azalma	Tavşanlar
Üzüm çekirdeği ekstresi	Lipoprotein peroksidasyonunda azalma	Ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi	<i>İn vitro</i>

1.2.5.6. Antikanser Etki

Bazı çalışmalar, üzüm bileşenlerinin tüketiminin kolon kanseri, meme kanseri gibi belirli kanserlerin riskinin azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Üzüm antioksidanları, antioksidan, antienflamatuvar ve antiproliferatif özelliklerinden dolayı antikanser aktivitelerinde önemli bir rol oynamaktadır. Üzümde bulunan antioksidanların, kanser hücrelerinde hücre döngüsü durmasını ve apoptozu indüklediği ve ayrıca çalışma modellerinde karsinogenezi ve kanserin ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Antikanser etki mekanizması, tümör başlaması, gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili çoklu hücresele olaylar üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır (Sun ve ark., 2012).

Kaur ve arkadaşları tarafından üzüm çekirdeği ekstresinin kolorektal kanser hücrelerinde apoptozu indüklemeye yeteneğini araştırılmıştır. Kolorektal kanseri önleyici etkilerinden biri, diyet besinlerinin veya gıda takviyelerinin alınmasıdır. Bu ürünlerin çoğu hastalar tarafından genellikle tamamlayıcı veya alternatif tıp olarak algılandığından, etkinliklerinin doğrulanması, etki mekanizmasının açıklığa kavuşturulması ve ürünün standardize edilmesi gerekmektedir. Üzüm çekirdeği ekstresi, birçok sağlık yararı nedeniyle insanların sıklıkla tükettiği bir takviyedir. Yakın zamanda üzüm çekirdeği ekstresinin farelerde kolon kanseri hücrelerinde hücrelerinde HT29 hücrelerinin büyümesini engellediği doğrulanmıştır. Üzüm çekirdeği ekstresi, çeşitli tedarikçiler aracılığıyla ticari olarak temin edildiğinden, iki farklı üreticiden alınan Üzüm çekirdeği ekstresi, insan kolorektal hücre dizilerinde karşılaştırılabilir biyolojik etkiler üretip üretmediğini değerlendirmek için bir deney yapılmıştır. Sonuçlara göre, kaynaktan bağımsız olarak, üzüm çekirdeği ekstresi, LoVo ve HT29 hücrelerinde bölünmeyi G1 fazında durdurmaktadır ve LoVo, HT29 ve SW480 hücrelerinde büyümeyi güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Üzüm çekirdeği ekstresi, ayrıca her üç hücre hattında da Cip/p21 (siklin bağımlı kinaz inhibitörü/kinaz inhibitörü protein) seviyelerini indüklemiştir. Bulgular, Üzüm çekirdeği ekstresinin güçlü inhibitör etkileri nedeniyle etkili bir antikolorektal ajanı olabileceğini düşündürmektedir (Xia ve ark., 2010).

Bir çalışmada, üzüm çekirdeğinden elde edilen proantosiyanidinlerin, fosfoinozitol 3-kinaz/protein kinaz B yolunu inaktive ettiği ve bir kolon kanseri hücre hattında apoptozu indüklediğini bulunmuştur. Bu çalışmanın amaçları, üzüm çekirdeği prosiyanidin ekstresinin kolon kanseri hücrelerine (CaCo2 hücreleri) karşı kemopreventif/antiproliferatif potansiyelini değerlendirmek ve etki mekanizmasını araştırmaktır. Üzüm çekirdeği prosiyanidin ekstresi (10–100 g/mL), hücre canlılığını önemli ölçüde inhibe etmiş ve CaCo2 hücre apoptozunu arttırmış, ancak normal hücre hattında (NCM460) canlılığı değiştirmemiştir.. Ekstre ile muamele edilmiş CaCo2 hücrelerinde gözlenen artmış apoptoz, Fosfoinozitol 3-kinaz zayıflaması (p110 ve p85 alt birimleri) ve azalmış Protein kinaz B Ser473 fosforilasyonu ile bağlantılıdır. Ekstrenin görünüşte olumlu etkileri vardır, apoptozu arttırmış ve Fosfoinozitol 3-kinazın hayatta kalmasıyla ilişkili önemli yolları baskılamıştır (Engelbrecht ve ark., 2007).

Bir çalışmada, kolorektal kanser hücrelerinde beyaz ve kırmızı üzüm posalarının ve çekirdeklerinin ham ekstrelerinin olası sitotoksik ve antiproliferatif etkileri Alamar mavisi testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu deneyler sonucunda, Caco-2 hücreleri üzerinde antiproliferatif bir etki sırası beyaz üzüm posası > kırmızı üzüm posası > üzüm çekirdeği şeklinde bulunmuştur. Bununla birlikte, çekirdek ekstresi en güçlü ekstre olarak görüldüğünden, optik mikroskopi ile değerlendirildiğinde bu etkiler sitotoksikite ile korelasyon göstermemiştir. Bu butarsızlıklardan dolayı, optik gözlemlere çok daha iyi uyan laktat dehidrogenaz (LDH) testi ile çalışmalar genişletilmiştir. Böylece, çekirdek ekstresi en yüksek LDH salınımını üretmiş, ardından diğerleri gelmiştir. Sonuç olarak yapılan çalışmalar kontrol hücre hattındaki ham ekstrelerin sitotoksitesinin benzer olduğunu, çekirdek ekstresinin Caco-2 hücreleri üzerindeki özgülüğünün diğerlerinden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, antosiyanin içermeyen fenolik fraksiyonun sitotoksik aktivitesinin, fibroblastlar üzerinde zayıf bir etki ile kolorektal kanser hücreleri üzerinde belirgin bir spesifikliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Bu veriler, fenolik bileşiklerin ve flavan-3-ollerin, her ikisinin de *in vitro* olarak, genel üzüm çekirdeği ekstresinin antikanser etkisine katılmasına aracılık ettiğini göstermektedir. Bu durum diğer çalışmalarda elde edilen sonuçları desteklemektedir (Pérez-Ortiz ve ark., 2019).

Son yıllarda metalik nanopartiküller antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser etkinlikleri ile nanotıp alanında oldukça dikkat çekmektedir. Özellikle, kanser tedavisinde farmakolojik etkinliği bilinen tıbbi bitkilerden yeşil sentez metodu ile üretilen metal nanopartiküller araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Altın nanopartiküller; kendilerine özgü kimyasal, fiziksel ve nontoksik özellikleri ile ön plana çıkan metal nanopartiküllerden biri olmuştur. Yapılan çalışmada, üzüm çekirdeği sulu ekstresi kullanılarak biyosentezi gerçekleştirilen altın nanopartiküllerin tek başına ve Gemsitabin ile kombine kullanımının insan kolon kanseri hücre hattı HT-29 üzerindeki sitotoksik, anti-proliferatif ve apoptotik etkileri ilk kez değerlendirilmiştir. Üzüm çekirdeğinin, antioksidatif, anti-enflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri ile geniş farmakolojik ve terapötik etkilere sahip olduğu bilindiği için altın nanopartiküllerin biyosentezinde tercih edilmiştir. Elde edilen sonuçlar her iki grupta da hücre canlılığının yaklaşık % 80 civarında azaldığını göstermiştir. Ancak hücre canlılığındaki bu azalma kombine etkiden ziyade Gemsitabinin etkisini ön plana çıkarmaktadır. Apoptozisin göstergelerinden biri olan Kaspaz-3 aktivasyonunu belirlemek üzere yapılan western-blot analizlerinde ise artan altın nanopartiküllerin dozlarına bağlı olarak kaspaz-3 aktivasyonunun arttığı, Gemsitabin ile kombine kullanımın apoptotik etkinliği güçlendirdiği gözlenmiştir. Sonuç olarak, altın nanopartiküller bu çalışmada üzüm çekirdeği ekstresi kullanılarak başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Biyosentezlenen altın nanopartiküllerin HT-29 kolon kanseri hücrelerine karşı Gemsitabin ile birlikte kullanılmasının sitotoksik ve apoptotik etkiler sergilediği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak yeşil sentez altın nanopartiküllerin kolorektal kanser tedavisi için umut vaat edici yeni bir terapötik ajan olduğu söylenebilir. Ancak bu çalışmanın *in vitro* bir çalışma olması nedeniyle bulguları desteklemek için *in vivo* kolon kanseri modellerinde denenmesi ve etki mekanizmasının moleküler düzeyde açıklanabilmesi için daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Selim ve ark., 2021).

1.2.5.7. Antidiyabetik Etki

Diyabet, genetik yatkınlık ve bazı çevresel faktörlerin varlığına bağlı olarak gelişen kronik bir hastalıktır. Mutlak veya göreceli insülin sekresyonu eksikliği ve değişen derecelerde insülin direncinin neden olduğu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki değişikliklerle karakterizedir. Aşırı beta hücre apoptozu hastalıkla ilişkilidir (Sochorova ve ark., 2020).

Üzüm çekirdeği ekstresi, güçlü antioksidan aktivite gösteren oligomerik proantosiyanidinler içerir. Proantosiyanidinler indüklenmiş diabetes mellituslu farelerde yüksek malondialdehit ve karboksimetillizin seviyelerini kontrol etmiş, süperoksit dismutaz ve glutatyon (GSH) aktivitesini azaltmıştır (Al-Malki ve ark., 2013).

Mansouri ve arkadaşları tarafından yürütülen bir deneyin sonuçları üzüm çekirdeği ekstresinin diyabetik nefropatide albüminüri ve renal sklerozu hafifletebileceğini göstermiştir. Üzüm çekirdeği ekstresi ile beslenme, antioksidan özelliklerinden dolayı sıçanlarda diyabetik nefropatinin ilerlemesini engellemiştir (Mansouri ve ark., 2012).

Bilim adamları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada, *Rattus norvegicus*'ta streptozotosin kaynaklı diyabette üzüm çekirdeği ekstresinin oksidatif stres üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Üzüm çekirdeği ekstresi, indüklenmiş diabetes mellituslu sıçanlarda malondialdehit seviyelerini arttırmış ve plazma süperoksit dismutaz aktivitesini azaltmıştır (Pourghassem-Gargari ve ark., 2011).

Üzüm çekirdeği ekstresinin, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif stres hafifletme yeteneğine sahip olduğu ve endotel fonksiyonunu geri getirebildiği, böylece diabetes mellituslu hastalarda vasküler hastalık riskini azalttığı kanıtlanmıştır (Okudan ve ark., 2011).

Profesör Rashid'in araştırma ekibi tarafından yürütülen ilginç bir çalışma, üzüm çekirdeklerinden izole edilen monomerik ve oligomerik flavanollerin, mikroalbuminürlü hastaların durumunu iyileştirebildiğini ve diyabetli hastalarda böbrek endotel fonksiyonu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Rashid ve ark., 2018).

Diabetes mellitusta ciddi ikincil komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopatidir. Diabetes mellituslu hastalarda sıklıkla, son dönemde böbrek hastalığının önemli bir nedeni haline gelen ciddi bir komplikasyon olan nefropati gelişmektedir. Hastalığın son aşamasında böbrek hasarını önlemek için etkili bir tedavi stratejisi aranmaktadır. Zhang ve arkadaşları tarafından indüklenmiş diyabetli farelerde üzüm çekirdeğinin, diyabetik nefropatideki koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre, üzüm çekirdeğinin oral yoldan verilmesinin diyabetik farelerde böbrek fonksiyon bozukluğunu ve patolojik değişiklikleri önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Bu bulgu diyabetik nefropatinin patogenezinin yeni bir bakış açısı sağlamıştır. (Zhang ve ark., 2013).

Oksidatif stres ve buna bağlı hiperlipidemi ve hiperglisemi, diyabetik nefropati gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bilim adamları Al-Malki ve arkadaşları farelerde proantosiyanidinlerin diyabetik nefropati gelişimi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bir grup fareye "yüksek yağlı" bir diyet, diğer gruba yüksek yağlı diyet ek olarak proantosiyanidin verilmiştir. Diyetle proantosiyanidinlerin eklendiği fare grubunda yüksek kan kolesterol düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, böbrek fonksiyonu onarılmış ve bu durum, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında albuminüride bir azalmaya yol açmıştır. proantosiyanidinlerin uygulanması, diyabetik farelerde malondialdehit ve diskarboksimetillizin seviyelerini arttırmış, süperoksit dismutazı ve GSH aktivitesini azaltmıştır (Al-Malki ve ark., 2013).

Üzüm çekirdeği ekstresinin antidiyabetik etkilerine yönelik bazı çalışmalar Çizelge 1.5.'te verilmiştir (Sochorova ve ark., 2020).

Çizelge 1.5. Üzüm çekirdeği ekstresinin antidiyabetik etkilerine yönelik bazı çalışmalar

Çalışılan Ekstre/Bileşen	Dokuya/Organizmaya Etkileri	Sağlığa Etkileri	Çalışma Modeli
Üzüm çekirdeği ekstresi	Serum amilaz seviyesi üzerine etki/antiapoptotik etki	Pankreas üzerine pozitif etki	Sıçan
Üzüm çekirdeği ekstresi	Antioksidan özellikler	Diyabetik nöropati gelişimini önleme	Sıçan
Üzüm çekirdeği ekstresi	Oksidatif stresi azaltma	Diyabetik nöropatiyi önleme	Sıçan
Üzüm çekirdeği ekstresi	Antioksidan aktivite	Diyabetik nefropatideki albüminüri ve renal skleroziste azalma	Sıçan
Üzüm çekirdeği ekstresi/proantisiy anidin	Oksidatif streste azalma	Kan kolesterol seviyesinde ve albüminüride azalma, renal fonksiyonların onarılması	Fare
Üzüm çekirdeği ekstresi	Nöroprotektif etki	Diyabetik periferel nöropati tedavisi	Fare
Üzüm çekirdeği ekstresi	Diyabetik nefropatiyi önleyici etki	Renal fonksiyon bozukluğu ve parolojik değişikliklerde azalma	Fare
Üzüm çekirdeği yağı	Antiapoptotik aktivite	Pankreatik beta hücrelerinin apoptozunda azalma	<i>İn vitro</i>

1.2.6. Klinik Çalışmalar

1.2.6.1. Antienflamatuvar Etki

Radyoterapinin en önemli komplikasyonlarından biri mukozittir. Üzüm çekirdeği ekstresinin radyasyona bağlı mukozit üzerindeki etkisini değerlendirmek

için çift kör, randomize bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu araştırma, Tebriz İmam Rıza hastanesinin onkoloji ve radyoterapi servisinde baş ve boyun radyoterapisi alan 78 hasta üzerinde uygulanmıştır. Hastalar müdahale ve kontrol grubu olmak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Her grupta 39 hasta bulunmaktadır. Müdahale grubu % 2 oranında üzüm çekirdeği ekstresi içeren gargara ve kontrol grubu plasebo gargara kullanmıştır. Gargaralar 2 hafta boyunca günde 3 kez kullanılmış ve toplanan verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır. Friedman testine göre sonuçlar 10. ve 14. günlerde mukozit derecesi ve insidansında müdahale ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. Çalışma bulguları, radyasyona bağlı mukozitin önlenmesinde üzüm çekirdeği ekstresi içeren gargaranın plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bu ajan oral mukozit semptomlarını ortadan kaldırmak için uygun bir ilaç olarak önerilebilir (Eslami ve ark., 2022)

1.2.6.2. Antioksidan Aktivite

Koroner Arter Hastalığı (KAH), Batıda mortalite ve morbiditenin ana nedeni olmaya devam etmektedir. Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin serbest radikaller tarafından oksidasyonu, aterosklerozun başlaması ve dolayısıyla KAH gelişimi ile ilişkilidir. LDL'ler antioksidanlar tarafından oksidasyondan korunur ve antioksidan eksikliği olduğunda oksitlenme olasılığı daha yüksektir. Hiperkolesterolemik hastalar daha yüksek kardiyovasküler risk altındadır ve bu nedenle daha fazla antioksidan korumaya ihtiyaç duyabilirler. Antioksidan içeren kırmızı şarabın artan tüketiminin, Akdeniz ülkelerinde KAH insidansının daha düşük olmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kırmızı şarap, antioksidanlar açısından zengin olmasına rağmen, KAH'nın önlenmesi için rutin tedavi olarak uygun değildir. Üzüm içerisindeki antioksidan polifenolik ekstrenin kapsül formülasyonunun serumdaki toplam antioksidan aktivite, C ve E vitamini seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tek kör, randomize, plasebo kontrollü çapraz bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 20 genç gönüllü katılmıştır. Katılımcılara 5 gün boyunca günde 300 mg üzüm prosiyanidin ekstresi içeren kapsül veya plasebo içeren kapsül verilmiştir. Çalışmanın başında ve sonunda kan örnekleri alınarak, antioksidan aktivite ile C ve E vitamini seviyeleri test edilmiştir. En az 2 haftalık bir arınma döneminden sonra,

çalışma ikinci tedavi ile tekrarlanmıştır. Ekstrenin serum vitamin C ve E seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi bulunamamıştır. Fakat serumdaki toplam antioksidan aktiviteyi arttırmıştır. 5. Günde, dozdan 1 saat sonra antioksidan aktivite, 408.1 ± 22.9 'dan 453.3 ± 453.3 $\mu\text{mol/l}$ değerine yükselmiştir. Kapsüller, serum antioksidan aktivitesini artırmıştır, ancak daha uzun klinik etkilerin daha ileri randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir (Nuttall ve ark., 1998).

1.2.6.3. Antihiperlipidemik Etki

Hiperkolestrolemili hastalar üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. 8 hafta süren bu çalışma Georgetown Üniversitesi Tıp Merkezi'nde 40 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba 100 mg üzüm çekirdeği prosiyanidin ekstresi, ikinci gruba plasebo, üçüncü gruba 200 μg krom (niasin bağlı) ve aynı dozda üzüm çekirdeği prosiyanidin ekstresi, dördüncü gruba krom (niasin bağlı) günde 2 kere olmak üzere verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, HDL ve trigliserit seviyelerinde herhangi bir değişme olmazken, üzüm çekirdeği proantosiyonidin ekstresi verilen hastalarda okside LDL seviyelerinde belirgin bir azalma olmuştur. Üzüm çekirdeği proantosiyonidin ekstresi ve krom kombine olarak verildiğinde, tek başına verildiğinden daha az etkili olmuştur (Bagchi ve ark., 2003).

1.2.6.4. Pankreas İltihabına Etkisi

Kronik pankreatiti olan 3 hasta ile bir çalışma yapılmıştır. 2 hastanın pankreatit aşırı alkol kullanımına bağlıyken, diğerinin sebebi bilinmemektedir. Hastalar üzüm çekirdeği proantosiyonidin ekstresi aldıklarında karın ağrısı ve kusmanın hemyoğunluğu hem de sıklığı azalmıştır. Bu ekstrenin güçlü bir antioksidan olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda ilaç tedavisi etkili olamamış, cerrahi girişimler de ya etkili olmamış ya da hasta tarafından reddedilmiştir. Ekstre 200 mg/gün dozda kullanıldığında semptomlarda rahatlama olurken, 300 mg/gün dozda kullanıldığında semptomlarda kötüleşme olmuştur. Ekstre hastalar tarafından iyi

tolere edilmiş, kronik ve tekrarlayan pankreatitin kontrol altına alınmasında faydalı olmuştur (Gruenwald ve ark., 2004).

1.2.6.5. Periferik Venöz Yetmezliğe Etkisi

Üzüm çekirdeği ekstresinin periferik venöz yetmezlikteki etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 4729 hasta katılmış, açık bir çalışma yapılmıştır. Hastalar günde 2 x 150 mg/gün dozda üzüm çekirdeği ekstresi almıştır. Hastalardaki periferik venözyetmezlik 45 ve 90 gün sonra değerlendirilmiştir. Etkinlik skoru, gece krampları, pareteziler, sıcaklık hissi, siyanoz ve ödem semptomlarına göre değerlendirilmiştir. Bacaklarda ağırlık hissi 45 gün sonra vakaların % 57'sinde, 90 gün sonra ise % 89,4'ünde azalmıştır. Ek olarak 45 gün sonra vakaların % 66'sında, 90 gün sonra da % 79-83'ünde semptomlarda iyileşme olmuştur (Gruenwald ve ark., 2004).

1.2.6.6. Antiödem Etki

Üzüm çekirdeği ekstresinin premenstrual sendromdan dolayı oluşan ödemden muzdarip 165 kadın hasta üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya katılan kadınlar 18-50 yaş aralığında bulunmaktadır. Çok merkezli, açık bir çalışma yapılmıştır. Her kadın menstrual döngüsünün 14. gününden 28. gününe kadar günde 4 tablet üzüm çekirdeği ekstresi almıştır. Toplamda 4 siklus boyunca kullanılmıştır. Meme semptomları, karında şişkinlik, pelvik ağrılar, ağırlık değişimleri ve bacaklardaki venöz problemler 2 menstrual siklusa kullanıldıktan sonra hastaların % 60,8'inde, 4 menstrual siklusa kullanıldıktan sonra hastaların % 78,8'inde ortadan kalkmış veya iyileşmiştir (Amsellem, 1987).

Üzüm çekirdeği proantosyanidin ekstresinin cerrahi operasyon sonrasındaki ödeme etkisini incelemek için çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Yüz gerdirme operasyonu geriren 32 kadın hastaya operasyondan önce 5 gün ve operasyondan sonra 2-6 gün olmak üzere 300 mg/gün dozda ekstre veya plasebo

verilmiştir. Sonuçlar değerlendirilirken cerrahi sonrası yüz ödemindeki azalma ana kriter olarak alınmıştır. Sonuçlara bakıldığında ekstre plasebodan önemli derecede daha iyi etki göstermiştir (Gruenwald ve ark., 2004).

1.2.6.7. Metabolik Sendrom Üzerine etki

Üzüm çekirdek ekstresinin metabolik sendromu bulunan hastalarda günlük 150 ya da 300 mg dozda kullanımı plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Her iki dozda da sistolik ve diyastolik kan basıncı yaklaşık % 10 düşmüş, okside LDL konsantrasyonu ise 300 mg/gün dozda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır. (Aslan Erdem, 2011).

1.2.6.8. Kronik Periodontitise Etkisi

Kronik periodontitis tedavisi için periodontal ceplere üzüm çekirdeği ekstresi jeli uygulanarak bir çalışma yapılmıştır. Sistemik olarak sağlıklı, bir hafta önce diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi yapılmış ve sözlü talimat verilen beş hastadan cep derinliği >4 mm olan 86 bölge seçilmiştir. Cep derinliği, dişeti indeksi, plak indeksi ve inceleme sırasındaki kanama ölçülmüş ve bölgelerden 38'i kontrol grubu, 48'i ekstre grubu olarak ayrılmıştır. Başlangıçta ve başlangıçtan 3, 6 ve 9 gün sonra ekstre grubu bölgelerine dört doz formüle edilmiş % 2'lik üzüm çekirdeği ekstresi jeli uygulanmıştır. Benzer şekilde, kontrol bölgelerine de bir plasebo jeli uygulanmıştır. İlk jel uygulamasından 4 hafta ve 6 ay sonra cep derinliği, dişeti indeksi, plak indeksi ve inceleme sırasındaki kanama yeniden değerlendirilmiştir. Hem kontrol hem de GSE grupları için eşleştirilmiş t testi, 6 aylık jel uygulamasından sonra tüm değişkenler için önemli bir azalma göstermiştir. Bağımsız t testi, diş eti indeksinde kontrol için 0.85 ± 0.77 ve ekstre için 1.3 ± 0.8 ; plak indeksinde kontrol için 0.75 ± 0.71 ve ekstre için 1.12 ± 0.7 azalmada anlamlı bir fark göstermiştir. Formüle edilmiş %2'lik jelin subgingival uygulaması, yalnızca diş etki ve plak indeksinde önemli oranda iyileşme sağlamıştır (Rayyan ve ark., 2018).

1.2.6.9. Antihipertansif Etki

Prehipertansiyonlu, orta yaşlı Japon erişkinlerinde üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresinin kan basıncı ve vasküler endotelyal fonksiyon üzerindeki etkilerini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. 40-64 yaş arası 6 erkek ve 24 kadın üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Katılımcılar, 12 hafta boyunca düşük doz (200 mg/gün) veya yüksek doz (400 mg/gün) üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi veya plasebo içeren tabletler alacak şekilde randomize edilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçları, brakial akış aracılı dilatasyon ve diğer kardiyovasküler parametreler tedaviden önce ve 4, 8 ve 12 hafta sonra ölçülmüştür. Yüksek doz grubundaki ortalama kan basıncı 12 hafta sonra önemli ölçüde azalmıştır. Sigara içmeyen katılımcıların (21kişi) özel bir analizinde, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, önemli ölçüde azalmıştır. Bu hastalarda sertlik parametresi β , gerilebilirlik, artımlı elastik modül ve nabız dalga hızı da yüksek dozda önemli ölçüde iyileşmiştir. üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi tüketiminin, bu popülasyonda vasküler esnekliğin ve normal kan basıncının korunmasına yardımcı olacağı sonucuna varılmıştır (Odai ve ark., 2019).

1.2.7. Kullanılış ve Doz

Halk tıbbında üzüm preparatları venöz bozukluklar ve kan dolaşım bozukluklarında kullanılmaktadır. Hint tıbbında ise baş ağrısı, dizüri, uyuz, deri hastalıkları, gonore, hemaroid, kusmalarda kullanılmaktadır (Gruenwald, 2004).

25, 30, 50, 60, 500 mg kapsülleri ve 50 mg tableti mevcuttur. Üzüm çekirdeği ekstresi koruyucu tedavide 50 mg/gün dozda kullanılmaktadır. Tedavi dozu ise 150-600 mg/gün doz arasında değişmektedir. Dozlar bölünerek alınmalıdır (Gruenwald, 2004).

Standardizasyonu genellikle içerdiği fenolik bileşikler üzerinden yapılmaktadır. Örneğin; 100 mg üzüm çekirdeği ekstresinde % 95 fenolik bileşikler

olacak şekilde yapıldığı gibi, 100 mg gallik asit eşdeğeri fenolik bileşik olarak da yapılmaktadır (Aslan Erdem, 2011).

1.2.8. Farmakokinetik Çalışmalar

Üzüm çekirdeği polifenollerinin metabolizması sıçanlar üzerinde araştırılmıştır. Çalışma, üzüm çekirdeği polifenollerinin metabolitleri olan (+)-kateşin (CT), (-)-epikateşin (EC), 3'-O-metil-(+)-kateşin ve 3'-O-metil-(-)-epikateşin serum ve üre konsantrasyonları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Oral uygulamadan 3 saat sonra serum konsantrasyonları maksimum seviyeye ulaşmıştır. Atılımları üriner yolla ve oral uygulamadan sonra 25 saat içerisinde gerçekleşmiştir. Üzüm çekirdeği polifenollerinin 43 monomerleri (Gallik asit, CT ve EC), normal üzüm çekirdeği polifenollerini olmak üzere üç farklı kategoride değerlendirilme yapılmış; yüksek molekül ağırlığına sahip üzüm çekirdeği polifenollerinin oral uygulamasından sonra herhangi bir metabolite rastlanmamıştır. Bu sonuçların ışığında üzüm çekirdeği polifenollerinin sadece monomer olanların absorbe ve metabolize edildiği anlaşılmıştır. Üzüm çekirdeği ekstresinin metabolizmasının araştırıldığı başka bir çalışmada sıçanlarda (+)-kateşin, (-)-epikateşin ve dimer, trimer ve tetramerleri ile polimerleri oral olarak uygulandıktan sonra karaciğer, gastro intestinal yolla, plazma, üre ve feçes flavan-3-ol içerikleri bakımından incelenmiştir. Oral uygulamadan sonra, yukarıda belirtilen bileşiklerin midede yaklaşık olarak 6 saat tutulduğu, 12 saat içinde azaldığı ve 24 saat içinde kaybolduğu saptanmıştır. Duodenum/ jejunumda da üzüm çekirdeği polifenollerine az miktarda; ileumda ise oral uygulamadan 1 saat sonra yüksek oranda rastlanmıştır ve her iki organda da 12 saat sonra görülmemiştir. Gastrointestinal yolla bileşikler majör olarak üzüm çekirdeği ekstresi flavan-3-ollerini olarak görülmüştür. Atılımın çoğunlukla üriner yolla olduğu saptanmıştır; feçeste eser miktarda prosiyanidine rastlandığı belirtilmiştir (Aslan Erdem S, 2011).

1.2.9. Toksisite Çalışmaları

Üzüm çekirdeği proantosiyanidinlerinin geniş farmakolojik, tıbbi ve terapötik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan önceki çalışmalar, yeni bir üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresinin çeşitli patolojik durumlara karşı çeşitli koruyucu yeteneklerini göstermiştir. Ancak bugüne kadar üzüm çekirdeği proantosiyanidinleri üzerinde kapsamlı bir güvenlik çalışması yapılmamıştır. Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresinin akut ve kronik olarak güvenliğini göstermek için bir çalışma yapılmıştır. Akut oral toksisite, deri toksisitesi, deri ve göz iritasyonu çalışmaları yapılmıştır. Ekstrenin LD₅₀'sinin (yarı letal doz), aç bırakılmış erkek ve dişi albino sıçanlara gastrik intübasyon yoluyla bir kez oral olarak uygulandığında 5000 mg/kg'dan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ekstrenin LD₅₀'sinin, erkek ve dişi albino sıçanların kırılmış, bozulmamış derisine 24 saat boyunca bir kez uygulandığında 2000 mg/kg'dan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, çalışma koşulları altında sistemik toksisite için 2000 mg/kg'ın gözlemlenmeyen etki düzeyi (NOEL) olduğu bulunmuştur. Bir deri iritasyonu çalışmasında ekstre, orta derecede tahriş edici olarak tanımlayıcı bir derecelendirme sınıflandırması almıştır. Kapsamlı kronik çalışmalar da yapılmıştır. On iki ay süreyle ekstrenin erkek B6C3F1 fareleri üzerinde 100 mg/kg/gün dozda kronik uygulamasının beyin, kalp, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer ve dalak olmak üzere yedi hayati hedef organ üzerinde ve kandaki serum kimyası değişiklikleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca dişi B6C3F1 farelerde ekstrenin doza bağlı kronik etkileri değerlendirilmiştir. Fareler altı ay boyunca 0, 100, 250 veya 500 mg/kg/gün dozda ekstre ile beslenmiş ve bu maruziyetin beyin, duodenum, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas ve dalak üzerindeki etkileri ve farelerde serum kimyası değişiklikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu akut çalışmalar, ekstrenin güvenli olduğunu ve bu çalışmada incelenen koşullar altında *in vivo* olarak herhangi bir zararlı etkiye neden olmadığını göstermiştir (Ray ve ark., 2001).

%5,5'ten az kateşin monomerleri içeren üzüm çekirdeği ekstresinin güvenliğini değerlendirmek için 4 grup erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanına % 0 (kontrol), 0,5, 1 veya 2 oranında ekstre içeren diyet 90 gün boyunca verilmiştir. Tüm hayvanlar

çalışma süresince hayatta kalmış ve klinik belirtilerde, hematolojik parametrelerde, organ ağırlıklarında, oftalmolojik değerlendirmelerde veya histopatolojik bulgulara önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Üzüm çekirdeği ekstresi verilen erkek ve dişi sıçanlarda, özellikle % 2'lik üzüm çekirdeği ekstresi tüketen erkek sıçanlarda, kontrol sıçanlarıninkine kıyasla gıda tüketiminde önemli bir artış gözlenmiştir. Bu etkiye vücut ağırlığı artışları eşlik etmemiştir. Üzüm çekirdeği ekstresinin diyetin çözünmeyen fraksiyonunu arttırdığı görülmüştür. Yüksek doz grubundaki erkek sıçanlar, kontrollere kıyasla düşük serum demir seviyeleri ve azalmış serum demir/toplam demir bağlama kapasitesi oranı sergilemiş, ancak tüm değerler Sprague-Dawley sıçanları için referans aralıklar içinde bulunmuştur. Sonuç olarak, üzüm çekirdeği ekstresi IH636'nın erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlarına yemde 90 gün boyunca %0.5, 1.0 veya %2.0 seviyelerinde uygulanması herhangi bir önemli toksikolojik etkiye neden olmamıştır (Wren ve ark., 2002).

Belirlenen terapötik dozlarda, düzenli bir şekilde kullanıldığında herhangi bir yan etki oluşturmamıştır (Gruenwald, 2004).

1.2.10. İlaç Etkileşimleri

Üzüm çekirdeğinden elde edilen proantosiyandinler *in vitro* bir çalışmada 12,5 ve 25 mg/L dozda, *in vivo* bir çalışmada 10 mg/kg dozda kullanılarak yapılan çalışmalarda ekstrenin doksorubisinin antitümoral aktivitesini ve Ca^{+2} , Mg^{+2} ve doksorubisinin hücreler arası konsantrasyonunu arttırdığı, pH ve mitokondriyal membran potansiyelini azalttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada farelerde deneysel transplantasyonla Sarcoma 180 ve Hepatoma 22 yapılmıştır (Nassiri-Asl ve ark., 2009)

Ayrıca üzüm suyunun CYP2C9 aktivitesini inhibe ettiği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Üzüm çekirdeği ekstresinin farelerde mantar enfeksiyonuna karşı amfoterisin B ile sinerjik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2009).

Üzüm çekirdeği ekstraktının sitokrom P450 2D6 izoenzimini *in vitro* inhibe ettiği gösterilmiştir. Ekstrelib CYP2D6 üzerindeki klinik etkisini belirlemek için sağlıklı yetişkin gönüllülerde CYP2D6 ile metabolize olan dekstrometorfan arasındaki farmakokinetik etkileşim incelenmiştir. Bu açık etiketli, randomize, çapraz çalışmada, 30 kişi 2 gruba ayrılmıştır. Her iki grup da 1. gün ve 10. günde 30 mg dekstrometorfan almıştır. Bir grup 8, 9 ve 10. günlerde günde üç kez 100 mg ekstre kapsülü alırken, diğer grup ilk günden 1 gün önce ekstre almıştır. 1. ve 10. günlerde idrar toplanmasından ilacın metabolizması belirlendi. Değerlendirilebilir 28 gönüllüden 16'sında (%57) idrar metabolit oranında artış gözlenmiştir. Ekstre takviyesinden önce ve sonra ortalama metabolit oranı sırasıyla 0.41 ($\pm$ 0.56) ve 0.48 ($\pm$ 0.59) olarak ölçülmüştür. Ayrıca, dahil edilen gönüllülerin çoğunluğu (%73) dekstrometorfan veya ekstre alımından sonra herhangi bir yan etki yaşamamıştır. Üzüm çekirdeği ekstresi takviyesi, sağlıklı gönüllülerde üriner dekstrometorfanın dekstrorfana metabolik oranını önemli ölçüde etkilemedi. Bu klinik çalışmanın sonuçları, ekstrelin dekstrometorfan ve tamoksifen gibi CYP2D6 tarafından geniş ölçüde metabolize edilen ilaçlarla kombine edilmesinin güvenli görüldüğünü göstermektedir (Goey ve ark., 2013).

1.3. Zerdeçal

1.3.1. Genel Bilgiler

Zerdeçal altın baharat veya Hint safranı olarak da bilinmektedir. Boya maddesi olarak ve lezzeti için kullanılmaktadır. Mercimek ve et yemeklerinde, Güneydoğu Asya yemeklerinde kullanılmaktadır. Sarı rengi, rizomlarında bulunan sarı pigmentlerden gelmektedir. Doğal bir gıda boyası olarak popülerdir Zerdeçal, milattan önce 600'den beri boyama, tıbbi amaçlar ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Ukon, Curcuma, Jiang Huang, Temu Kuning, Rame, Renet, Temu Kunit, Tius gibi farklı kültürlerde birçok farklı isme sahiptir. (Alhumaidi., 2012).

Baharat, koruyucu, renklendirici madde olarak kullanılan zerdeçal, çok çeşitli tıbbi ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Rizomları hasat edilir, yıkanır ve yumuşatmak için hafif alkali suda kaynatılır ve güneşte veya elektrikli kurutucularda kurutulur. Literatür taraması, zerdeçalın toz, ekstre veya izole bileşikleri halinde minimum yan etki ile geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesine sahip olduğunu göstermektedir(Niranjan ve Prakash, 2008).

Zerdeçal, Hint ayurveda tıbbında ve Unani geleneksel tıbbında en az 2500 yıldır sindirim bozuklukları, karaciğer hastalıkları, deri enfeksiyonları ve artrit tedavisinde kullanılmaktadır. İlk kez 1815'te Vogel ve Pelletier tarafından zerdeçaldan izole edilmiş olan kurkuminin 1870'de saf ve kristal formu, 1910'da ise diferuloilmetan yapısı bulunmuştur. Kurkuminin izolasyonundan bir yüzyıl sonra, 1913 yılında Lampe tarafından sentezi bildirilmiştir. Biyolojik özelliklerine ilişkin erken bir çalışma, 1937'de Lancet dergisinde yayınlanmış, 1949'da Nature dergisinde kurkumin'in antibakteriyel etkisinin olduğu rapor edilmiştir. Zerdeçalın 100 gramında; 390 kcal, toplam 10 g yağ, 3 g doymuş yağ, 0,2 g kalsiyum, 0,26 g fosfor, 10 mg sodyum, 2500 mg potasyum, 47,5 mg demir, 0,9 mg tiamin, 0,19 mg riboflavin, 4,8 mg niasin, 50 mg askorbik asit, toplam 69,9 g karbonhidrat, 21 g diyet lifi, 3 g şeker ve 8 g protein bulunmaktadır. Zerdeçaldaki ana biyoaktif bileşen olan kurkumin, antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antiaterosklerotik özelliklere sahiptir. Bu özellikleri zerdeçalı, Alzheimer, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve depresyon gibi pek çok hastalığın tedavisinde ilgi çekici kılmıştır (Erkul ve ark., 2021).

1.3.2. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar

Zerdeçalın kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar Çizelge 1.6.'de verilmiştir (Kaya, 2007).

Çizelge 1.6. Zerdeçalın kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar

Alman Farmakopesi
Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi
Japon Bitkisel İlaç Farmakopesi
Hindistan Ayurvedik Farmakopesi
ESKOP Monografları
EMA Monografları
PDR Bitki Monografları
WHO Monografları

1.3.3. Botanik Bilgiler

1.3.3.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri

Alem	: <i>Plantae</i>
Alt alem	: <i>Tracheobionta</i>
Üst bölüm	: <i>Spermatophyta</i>
Bölüm	: <i>Magnoliophyta</i>
Sınıf	: <i>Monocotyledonae</i>
Altsınıf	: <i>Zingiberidae</i>
Takım	: <i>Zingiberales</i>
Familya	: <i>Zingiberaceae</i>
Cins	: <i>Curcuma L.</i>
Tür	: <i>Curcuma longa L.</i> (Chanda ve ark., 2019; Soylu, 2019).

1.3.2.2.Zingiberaceae Familyasının Özellikleri

Zingiberales'in en büyük familyasıdır. Özellikle Güneydoğu Asya'da bulunurlar (Alhumaidi., 2012).

Tropiklerde yetişen, etli ve sürünücü rizomlu ya da yumrulu, çok yıllık bitkilerdir. Gövde kısa, çoğunlukla yapraksızdır, yaprak varsa saplı, eliptik veya linear ve vaginalıdır. Bu familya bitkilerinden ilaç, baharat, süs olarak ve parfümeri ve boya sanayiinde yararlanılır (Tanker ve ark., 2016, s:144).

Zingiberaceae familyasında yaklaşık 56 cins ve yaklaşık 1.300 tür içerir. Bu aromatik bitkiler, mevsimsel olarak kuru olan bazı bölgeler de dahil olmak üzere tropiklerin nemli bölgelerinde yetişir. Ailenin üyeleri, sıklıkla ortak (çatallı) etli rizomlara (yeraltı gövdesi) sahip olan çok yıllık bitkilerdir. Boyları 6 metreye kadar büyüyebilirler (Britannica, 2020)

1.3.2.3. *Curcuma longa*'nın Botanik Özellikleri

Curcuma longa, Asya ülkelerinde yetişen kültürü yapılan 1 m'ye kadar boylanabilen çok yıllık otsu bir bitkidir. Bu bitki yapraklıdır, sapı küçüktür. Basit yapraklardan oluşmaktadır. Çiçekler dikdörtgen kümeler halinde doğar ve üç veya beş çiçek brakteol ile çevrilidir. Yaprakları lanseolat, 50x7-25 cm, yaprak sapı ve kını ince tüylü; çiçekler 5 cm boyunda ve soluk sarı renklidir. *Curcuma Longa* yaprakları yaklaşık 0,3 m uzunluğunda, mızrak şeklinde, uzun, ve saplıdır. Tatlandırıcı olarak kullanılır (Alhumaidi, 2012 ve Gupta ve ark., 2013).

Zerdeçal, büyük dikdörtgen yapraklı, oval, piriform veya dikdörtgen rizomları olan, genellikle dallı ve kahverengimsi sarı renkli çok yıllık bir bitkidir (Rathaur ve ark., 2012).

Rhizoma *Curcumae longae*, sarı renkli rizomlarıdır. % 2.7 uçucu yağ ve % 5 civarında sarı renkli kurkuminoitler taşır. Kurkuminoitler arasında en çok bilineni

kurkumindir. Çok ekşi bir baharat olup tek başına kullanıldığı gibi çeşitli baharat karışımlarının bileşimine girer. Günümüzde değişik nedenlere bağlı hazımsızlıklarda kullanılır. Safta söktürücü ve antienflamatuvar etkisi de vardır. Sarı renkli olan rizomlar yün boyamada kullanılır. (Tanker ve ark., 2016, s:145).

Curcuma longa otsu bir bitkidir, yani büyüme mevsiminin sonunda yapraklar ve saplar ölür. Tek yıllık, iki yıllık ve çok yıllık olmak üzere üç çeşit otsu bitki vardır. *Curcuma longa* uzun ömürlüdür, yani bitkinin iki yıldan fazla yaşadığı anlamına gelir. İlkbahar ve yaz boyunca büyür ve her kış ve sonbaharda ölür (Alhumaidi, 2012).

Curcuma longa nesil değişimine uğrar. 2N sporofit ile nesil değişimine sahiptir ve sporofit mayoz bölünmeye uğrar. Çok hücreli diploid evredeki yaşam döngüsünü çok hücreli haploid evre takip eder. *Curcuma longa*, çiçekli bitkilerin ortak adı olan Anthephyta (anthe=çiçek, fito=bitki) olarak adlandırılan angiospermdir (Alhumaidi, 2012).

Curcuma longa, tohumunda bir besin maddesi deposu olan monokotiledon bitkidir. Çiçek, angiospermdeki üreme yapısındadır. Tam veya eksik çiçeğe sahiptir. Angiosperm, sperm çekirdekleri dişi gametofitine ulaştığında çift döllenme olarak adlandırılır. Bir sperm çekirdeği ve yumurta hücresi, yeni bir 2n zigot oluşturmak için bir birim oluşturur. Besinlerini endospermilerinde saklama eğilimindedir. Gerektiğinde kotiledon'a besin aktarımı vardır (Alhumaidi, 2012).

Curcuma longa rizomları sayesinde çevreye uyum sağlar. Rizomlar yeraltında yatay bir şekilde büyür. Her bir rizom parçası yeni bir bitki verme yeteneğine sahiptir. Bu süreç vejetatif üreme olarak bilinir ve bazı bitkilerin yayılması için kullanılır. Zerdeçal olumsuz koşullar nedeniyle ölürse, yeraltı gövdesi hayatta kalacaktır. (Alhumaidi, 2012).

1.3.2.4. *Curcuma longa*'nın Yayılışı

Hindistan, Pakistan, Bangladeş, Sri Lanka Güney Afrika ve Çin gibi sıcak, nemli iklim bölgelerinde yetişmektedir. *Curcuma longa*'nın kökeni, Hindistan'dan gelen Güney Asya'dır (Niranjan ve ve Prakash, 2008 ve Alhumaidi, 2012)

Yetiştirildiği bölgenin coğrafi koşulları ve toprağının özellikleri bitkinin büyümesini, besin bileşimini ve kalitesini etkileyebilir. Zerdeçal tropikal bir bitkidir ve bol yağışlı nemli sıcak havalarda yetişir. Zerdeçal için uygun sıcaklık 20 °C ile 30 °C arasındadır. Büyümek için ışığa ihtiyacı var, o zaman bu bitki için açık alanlar en iyisidir.(Alhumaidi, 2012; Kocaadam ve Şanlıher, 2017).

Zerdeçal ve *Curcuma* cinsinin diğer bazı türleri, Hindistan, Endonezya, Kamboçya, Laos, Malezya, Myanmar, Singapur, Tayland, Vietnam, Asya ülkeleri ve Hawaii Adaları dahil olmak üzere Güney Asya ormanlarında yabani olarak yetişmektedir. Aslında Hindistan bu bitkinin üretim merkezidir. Nizamabad, Asya'da *Curcuma longa* üretimi için en büyük merkez olan Hindistan'daki şehirdir. Dünya zerdeçal üretiminin yaklaşık % 78'ini üretmektedir. Tamil Nadu, Zerdeçal üretiminde ikinci büyük şehirdir. Sangil, Zerdeçal ticareti için önemli bir merkezdir. Ayrıca Pakistan'da, *Curcuma longa* ticareti yaygındır. Ayrıca Çin, Jamaika, Endonezya ve Malezya'da da yetiştirilmektedir. Zerdeçal büyük ölçekte yetiştirilir, ancak ticaret için üretimi sadece Hindistan ve Güneydoğu Asya'dadır. Zerdeçalın Dünyada yetiştirildiği ülkeler Şekil 1.15.'de verilmiştir .(Deepa, 2007; Alhumaidi, 2012; (Rathaur ve ark., 2012).



Şekil 1.15. Dünya’da zerdeçalın yetiştirildiği ülkeler

Güneydoğu Asya'nın yerlisi olan zerdeçal, Çin, Bangladeş ve Güneydoğu Asya dahil Asya ülkelerinde gıda katkı maddesi (baharat), koruyucu ve renklendirici olarak kullanılmaktadır (Rathaur ve ark., 2012).

1.3.3.Biyoaktif Bileşenler

Zerdeçal, kurkuminoidler olarak bilinen ve kurkumin, demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin karışımı olan, % 3-6 oranında bulunan, polifenolik bileşikler içerir. Kurkuminoidler, çeşitli biyolojik etkilerden sorumlu ana bileşenlerdir. Saf kurkumin, demetoksikurkumin veya bisdemetoksikurkuminden daha güçlü süperoksit anyon temizleme aktivitesine sahiptir. Kurkumin, geçiş metal iyonlarının (Cu ve Fe) mevcudiyetinde bir prooksidan görevi görür ve potansiyel olarak geniş bir terapötik uygulama yelpazesine sahip güçlü bir biyolojik koruyucudur (Ravindranath ve Satyanarayana, 1980).

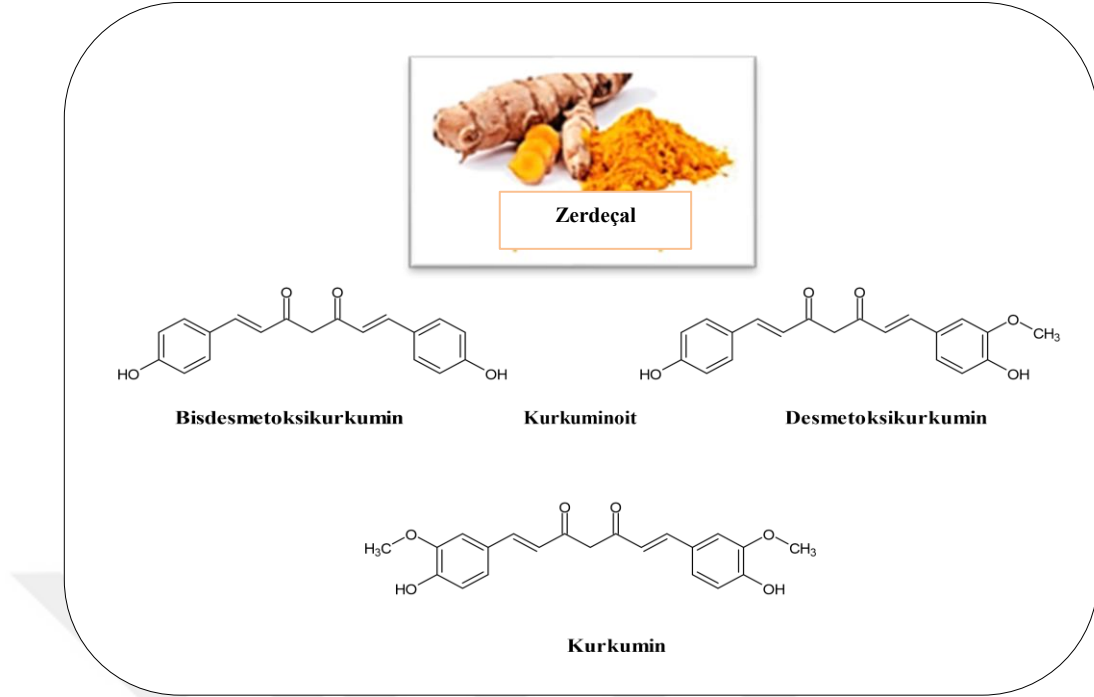
1.3.3.1. Polifenolik Bileşikler

Toplu olarak kurkuminoidler olarak bilinen kurkumin, demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin (%3-6) zerdeçal rizomlarındaki başlıca polifenolik bileşiklerdir. Zerdeçal rizomundaki ana renklendirici madde 19. yüzyılda izole edilmiş ve “kurkumin” olarak adlandırılmıştır. Kurkumin ilk olarak 1815'te zerdeçaldan izole edilmiş ve yapı 1910'da diferuloilmetan olarak tanımlanmıştır. Kimyasal yapısı Roughley ve Whiting (1973) tarafından belirlenmiştir. Zerdeçal rizomunda bulunan diğer fenolik bileşikler, 1-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(6E)-6-hepten-3,5-dion; 1-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(1E,6E)-1,6-heptadien-3,4-dion; 1,5-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-penta-(1E,4E)-1,4-dien-3-on; 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)-penta-(1E,4E)-1,4-dien-3-on; 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(3,4-dihidroksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion ve 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4, 6 -heptatrien-3-on'dur (Mohammad ve ark., 2005 ve Ravindranath ve Satyanarayana 1980).

Kurkumin, zerdeçalın başlıca kurkuminoididir. Diğer ikisi desmetoksikurkumin ve bisdesmetoksikurkumin'dir. Kurkumin, zerdeçalın sarı rengini verir ve terapötik etkilerin çoğundan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Zerdeçalın % 2-5'inin kurkumin olduğu tahmin edilmektedir (Tohda ve ark., 2006).

Şu anda mevcut olan çoğu kurkumin preparatı yaklaşık % 77 diferuloilmetan, %18 desmetoksikurkumin ve %5 bis-desmetoksi kurkumin içerir. Kurkumin doğada hidrofobiktir ve sıklıkla dimetilsülfoksit, aseton, etanol ve yağlarda çözünür. 425 nm civarında maksimum absorpsiyon seviyesine ulaşır (Dechatowongse, 1976).

Zerdeçalda bulunan başlıca kurkuminoidlerin yapıları Şekil 1.16.'de verilmiştir (Xu ve ark., 2018)



Şekil 1.16. Zerdeçalda bulunan başlıca kurkuminoitler

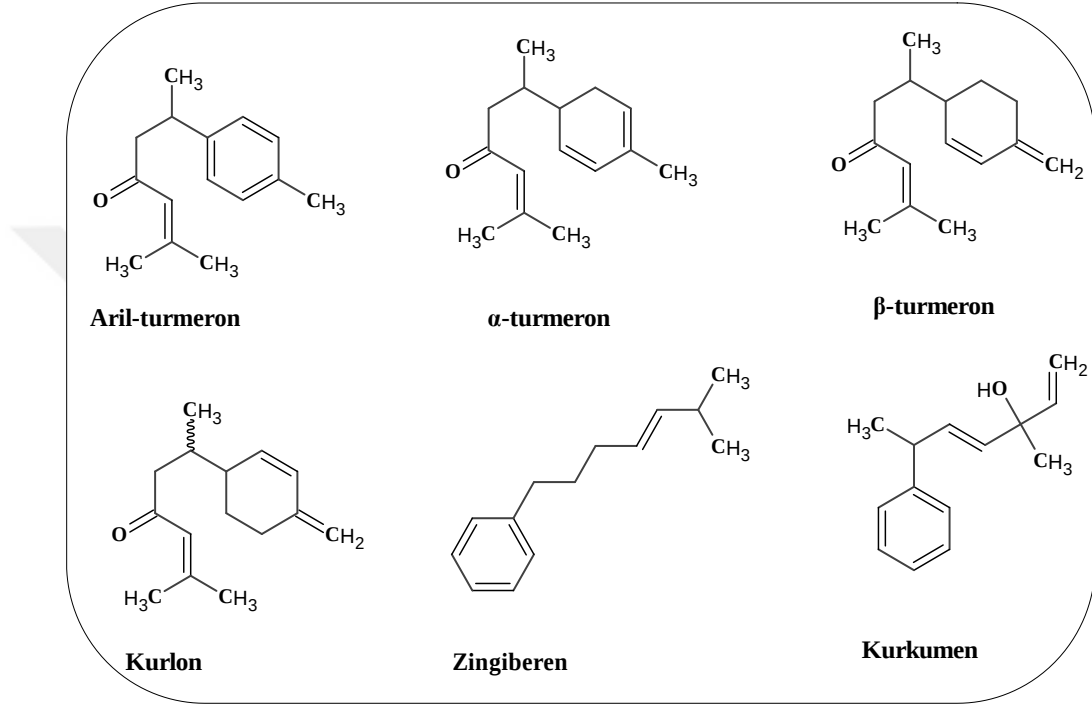
1.3.3.2. Seskiterpenler

Zerdeçalda elde edilen açık sarı ila turuncu-sarı uçucu yağ % 4-6 oranında bulunur. Bir dizi monoterpen ve seskiterpenden oluşur. Seskiterpenler kurkumenon; dehidrokurdion; (4S,5S)-germakron-4,5-epoksit; bisabola-3,10-dien-2-on; arturmeron; bisakumol; bisakuron; kurkumenol; izoprokurkumenol; zedoaronediol; prokurkumenol; epiprokurkumenol; germakron-13-al; 4-hidroksibisabola-2, 10-dien-9-on; 4, 5-dihidrobisabol-2, 10-dien; 4-metoksi5-hidroksibisabola-2, 10-dien-9-on; 2, 5-dihidroksibisabola-3, 10-dien ve prokurkumadiol'dur (Ohshiro ve ark., 1990 ve Roth ve ark., 1998).

Kurlon olarak adlandırılan diğer bazı bileşikler α -turmeron; β -turmeron; terpinolen; α -fellandren; kurkumadiol; DEAE Sephadex A25 kolonu üzerinde izole edilen labda-8 (17)-diene-15, 16-dial ve üç asidik polisakkarit Ukon A, B ve C olarak adlandırılmıştır. Ukon A 12:4:12:1:4:10, Ukon B 12:4:12:1:2:4, Ukon C 8:3:614:2:3 molar oranında L-arabinoz, D-ksiloz, D-galaktoz, D-glukoz, L-ramnoz, D-galaktruronik asit karışımından oluşmaktadır. Ukon D olarak adlandırılan

polisakkarit, 1:1:12:2 mol oranında L-arabinoz, D-galaktoz, D-glukoz ve D-mannozdan oluşur (Kiso ve ark., 1983).

Zerdeçalda bulunan majör seskiterpenlerin yapıları Şekil 1.17.'te verilmiştir (Dohare ve ark. 2008).



Şekil 1.17. Zerdeçalda bulunan majör seskiterpenlerin yapıları

1.3.3.3. Peptitler

Suda çözünür peptit, 1:2:3:8:1:1:1:3:2:6:3:4:5:3 oranında aspartik asit/asparjin, glutamik asit/glutamin, serin, glisin, argenin, prolin, alanin, tirozin, valin, metionin, lösin, izölösün ve fenilalaninden oluşan bir amino asit bileşimine sahiptir (Rastogi ve Mehrotra, 1993).

1.3.3.4. Uçucu Yağ

Rizomlardan buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ, α -fellandren monoterpen (%1), sabien (%0,6), sineol (%1), borneol (%0,5), zingiberen (%25) ve seskiterpenler (% 53) içerir (Tohda ve ark., 2006).

1.3.4. Yapı-Etki İlişkileri

Kurkumin, kurkuminoidler sınıfına aittir ve diarilheptanoidlere çok benzer. Kurkumin ve türevlerinin antienflamatuar aktivitesi, molekülde prostaglandinler ve lökotrienlerin inhibisyonu için gerekli olan hidroksil ve fenol gruplarının varlığından kaynaklanmaktadır (Araujo ve Leon, 2001).

Öte yandan, bazı araştırmacılar, konjuge çift bağlara (dienler) sahip β -dikarbonilik sistemin varlığından dolayı antienflamatuar aktiviteye sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Dien ve keto sisteminin varlığı, bileşiklere lipofiliklik kazandırır ve bu nedenle daha iyi deri penetrasyonu sağlanmaktadır (Barclay ve ark., 2000).

Kurkumin molekülündeki diketon parçasının mevcudiyeti, inhibitör aktivite için gerekli görülmektedir. Birçok araştırma grubu, kurkumini ilaç keşfinin başlangıç maddesi olarak almıştır (Kiuchi ve ark., 1993).

Yaygın olarak kullanılan bir yapısal modifikasyon, kurkumin içindeki merkezi konjuge beta-diketonunun, kanserle ilgili hücre hatlarına karşı kullanılan monokarbonil dienona çevrilmesidir. Araştırmacılar, dienon ilaçların, bir tümörü doğrudan apoptoz yoluyla yok etme potansiyeline sahip çift yönlü bir saldırıya izin verdiğini bildirmiştir (Mosley ve ark., 2007).

Bir çalışmada kurkuminin demetoksi türevlerinin (demetoksikurkumin ve bisdemetoksi kurkumin) daha düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum kurkuminin orto-metoksifenolik gruplarının antioksidan

aktivitelerde yer aldığını düşündürmektedir. Araştırmacılar, merkezi yedi karbon zincirinin konjuge çift bağlarındaki hidrojenasyonun ve kurkuminin β -diketonunun tetrahidro kurkumin, heksahidrokurkumin ve oktahidrokurkumin ile antioksidan aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığını gözlemlemiştir (Somporn ve ark., 2007).

Kurkuminde bulunan fenil halkası, fenolik ve 1,3-diketon sistemlerindeki metoksi grubu, çeşitli farmakolojik aktiviteler için önemli rol oynamaktadır (Niranjan ve Prakash, 2008).

1.3.5. Geleneksel Kullanımı

Eczacılıkta, şekerleme endüstrisinde, gıda endüstrisinde, yün, ipek, pamuğun boyanmasında ve diğer doğal boyalarla kombinasyon halinde farklı tonlar elde etmek için renklendirici ajan olarak kullanılır. Rizomlar kozmetikte, kolerada, frengide cüzzam, dalak rahatsızlıklarında, romatizmada, bronşitte, öksürükte ve soğuk algınlığında kullanılır. Böcek ilacı, balgam söktürücü, antiseptik, antelmintik, kan temizleyici, spazmolitik, hipotansif olarak kullanılır. Zerdeçal geleneksel olarak hazımsızlıkta, metabolizmanın normal hale getirilmesinde, protein sindirimini kolaylaştırmakta, midenin asitlere karşı dayanıklılığını arttırmakta kullanılmaktadır. Zerdeçal, sisteamin kaynaklı duodenum ülserlerinin yoğunluğunu azaltıp, mide duvarı mukusunu artırır ve ayrıca mide sularını normalleştirmektedir (Pulla ve Lokesh, 1994; Yu ve ark., 2002).

Zerdeçal Türkiye’de yetişmediğinden Anadolu halk tıbbında kullanımına dair bir kayıt bulunmamaktadır (WHO Monographs, 1999).

Altın bir baharat olan zerdeçal, yüzyıllar boyunca Hint halkı tarafından bilinen hiçbir yan etkisi olmaksızın, yalnızca bir gıda bileşeni olarak değil, aynı zamanda çok çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için de kullanılmıştır. Belgelenmiş kanıtlara göre, Hindistan’da en az 6000 yıldır ilaç, kozmetik, yemek baharatı, boya ve çok daha fazlası olarak günlük yaşamda kullanılmaktadır. Hindistan’da geleneksel

kullanımları şu şekildedir: sindirimi iyileştirmek, bağırsak florasını iyileştirmek, parazitleri ortadan kaldırmak, gazı gidermek, karaciğeri ve safra kesesini temizlemek ve güçlendirmek, menstrüasyonu normalleştirmek, artrit ve şişliği gidermek, kan temizleyici, uyarıcı, hem fazlalıkları hem de eksiklikleri düzelterek uygun metabolizmayı sağlayıcı, burkulmalarda, yanıklarda, kesiklerde, morluklarda, böcek ısırıklarında ve kaşıntılarda lokal uygulama için, öksürük ve astımda yatıştırıcı etki için, antibakteriyel ve mantar önleyici olarak ve herhangi bir zayıflık veya güçsüzlük durumunda kullanılmıştır. Eski Hint tıbbında, yaralanmanın neden olduğu burkulma ve şişme tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır (Debjit ve ark., 2009; Deepa, 2007; Rathaur ve ark., 2012 ve Syu ve ark., 1998).

Zerdeçalın, Marco Polo'nun Çin ve Hindistan'a yaptığı 1280 yılındaki yolculuğuna ilişkin yazılarında bahsedilmiş ve Avrupa'ya ilk kez 13. yüzyılda Arap tüccarlar tarafından tanıtılmıştır. 15. yüzyılda Portekizli bir denizci olan Vasco de Gama, Hindistan'a yaptığı ziyaretten sonra, Batı'ya baharatları gerçekten tanıtmıştır. Çin Tıbbı en az 1000 yıldır Zerdeçalı özellikle dalak, mide ve karaciğer hastalıkları için kullanmıştır (Akram ve ark., 2010).

Zerdeçal, yiyecekleri tatlandırmanın yanı sıra, “Mutfak Kraliçesi” olarak adlandırılır, geleneksel tıpta safra hastalıkları, iştahsızlık, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer rahatsızlıkları, romatizma ve sinüzit gibi çeşitli hastalıklar için evde kullanılmıştır. Zerdeçalın geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlar, antienflamatuar, antioksidan, antikanserojenik, antimutajenik, antikoagülan, antifertilite, antidiyabetik, antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antiviral, antifibrotik, antivenin, antiülser, hipotansif ve hipokolesteremik aktivitelerini içerir (Araujo ve Leon, 2001; Gujral ve ark., 1953; Kalkan, 2018 ve Kapoor, 1990).

Zerdeçal, eski çağlardan beri Ayurveda, Unani ve Siddha ilaç sistemlerinde kullanılmıştır. Zerdeçal, bitkilerin tıbbi özelliklerini yiyeceklerle bütünleştiren Ayurveda tıbbında yüzyıllardır kullanılmaktadır. Bu olağanüstü bitki, çok çeşitli tıbbi faydaları nedeniyle batıda ve dünyanın geri kalanında ilgi odağı haline geldi.

Zerdeçal kullanımı, Hindistan'daki Vedik kültürüne yaklaşık 4000 yıl öncesine dayanmaktadır. Ayurveda, Unani ve Siddha tıbbında çeşitli hastalıklar için evde yaygın olarak kullanılmaktadır (Chattopadhyay ve ark., 2004; Abas ve ark., 2005; Niranjana ve Prakash, 2008).

Çin'de geleneksel tıp uygulayıcıları karın ağrısı, sarılık ve menstural sorunlar için zerdeçalı kullanmışlardır. Batı bitkisel tıbbında ise zerdeçala olan ilgi Alman bilim insanlarının bitkinin tedavi edici özelliklerini araştırılmasıyla 20. yüzyılın ortasında başlamıştır (Johnson ve ark., 2016).

Zerdeçal, ilk kez bir boya olarak kullanıldığı Hindistan'da 2500 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Uzun zamandır antienflamatuvar özellikleri bilinen zerdeçal üzerine yapılan araştırmalar bir doğa harikası olduğunu ortaya çıkarmış ve kanserden Alzheimer hastalığına kadar birçok farklı hastalığın tedavisinde faydalı olduğunu kanıtlamıştır. Zerdeçal suyu, Asya'da cilde parıltı vermek için kozmetik olarak kullanılmıştır. Curcumin'in *Staphylococcus aureus*'a (irin üreten enfeksiyonlar) karşı aktif olduğu gösterilmiştir. Unani tıbbında zerdeçal, karaciğer tıkanıklığı ve sarılık gibi durumlar için kullanılmış, ülserler ve iltihaplanma için harici olarak uygulanmıştır. Kavrulmuş zerdeçal, dizanteri için kullanılan bir müstahzarın bileşeni olarak kullanılmıştır. Zerdeçal ayrıca diş tozu veya macununda kullanılmıştır. Zerdeçal, Hindistan, Pakistan ve Bangladeş'te geleneksel tıpta birçok hastalık için kullanılmıştır. En yaygın kullanılan kısmı rizomlarıdır. Çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Astım ve öksürükleri hafiflettiği bilinmektedir. Kurutulmuş rizomdan sıcak suda hazırlanan ekstreleri, enflamasyonu azaltmak için Ayurveda tıbbında oral yolla kullanılmıştır. Zerdeçal, Ayurvedik tıbbın bir dalı olan 'rasayana' bitkisi olarak da kabul edilmektedir. Burada zerdeçal, yaşlanma süreçlerine karşı koymak için kullanılmıştır (Debjit ve ark., 2009).

Özellikle Bengal, Çin, Tayvan, Sri Lanka, Peru, Avustralya ve Batı Hint Adaları'nda yetiştirilmektedir. Doğal, sentezlenmemiş ve ucuz olduğu için Hindu dininin ritüellerinde ve kutsal elbiseler için bir boya olarak hala kullanılmaktadır. Adı, mineral bir pigmente benzeyen öğütülmüş zerdeçalın rengine atıfta bulunan

Latince terra merita “değerli toprak” kelimesinden türemiştir. Zerdeçal, çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için 4.000 yıldır kullanılmaktadır. Zerdeçal, hem Ayurvedik hem de Çin tıbbında, sindirim ve karaciğer problemlerini, cilt hastalıklarını ve yaraları tedavi etmek için bir antienflamatuvar olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Zerdeçaldaki kurkuminin safra kesesi tarafından safra üretimini uyardığı gösterilmiştir. Kurkumin ayrıca güçlü bir antioksidandır; antioksidanlar vücuttaki serbest radikaller olarak bilinen, hücre zarlarına ve DNA’ya zarar veren ve hatta hücre ölümüne neden olan zararlı parçacıkları temizler. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize edebilir ve neden oldukları hasarın bir kısmını azaltabilir veya hatta önlemeye yardımcı olabilir. Ek olarak, kurkumin vücuttaki iki inflamatuvar enzimin (Siklooksijenaz-2 ve lipooksijenaz) seviyelerini düşürerek iltihabı azaltır ve antitrombotik etki gösterir. Bronşiyal astım için değerli bir ev ilacıdır. Günde iki veya üç kez bir bardak süt ile bir çay kaşığı zerdeçal tozu çok etkilidir. Aç karnına alındığında en etkilidir. Zerdeçal, değerli bir bağırsak antiseptiğidir. Ayran veya su ile karıştırılan rizom suyu veya kuru tozu, özellikle kronik ishal olmak üzere bağırsak problemlerinde oldukça faydalıdır. Zerdeçal, demir açısından zengin olması kansızlığa faydalıdır. Bu durumun tedavisinde her gün bir çay kaşığı çiğ zerdeçal suyu balla karıştırılarak alınır. Bu durumun tedavisinde her gün bir çay kaşığı çiğ zerdeçal suyu balla karıştırılarak alınır. Hint Ayurveda bitkisel ilaç sisteminde zerdeçal, vücudu güçlendirici ve uyarıcı olarak bilinmektedir. (Debjit ve ark., 2009).

Asidik koşullara maruz kaldığında zerdeçal/kurkuminin rengi sarıdan koyu kırmızıya döner ve çeşitli dini seremonilerde kullanılır (Dechatowongse, 1976).

Geleneksel tıpta safra rahatsızlıkları, iştahsızlık, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer rahatsızlıkları, romatizma ve sinüzit gibi çeşitli hastalıklar için ev ilacı olarak kullanılmıştır. Baharat ve boya maddesi olarak kullanımının yanı sıra, zerdeçal ve bileşenleri başta kurkumin ve uçucu yağlar olmak üzere geniş bir biyolojik etki spektrumu gösterir. Bunlar, antienflamatuvar, antioksidan, antikanserojen, antimutajenik, antikoagülan, antifertilite, antidiyabetik, antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antiviral, antifibrotik, antizehir, antiülser, hipotansif ve hipokolesteremik aktivitelere sahiptir. Zerdeçal üzerine modern ilgi,

araştırmacıların bitkinin antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olabileceğini keşfetmesiyle 1970'lerde başladı. Güvenlik değerlendirme çalışmaları, hem zerdeçal hem de kurkuminin herhangi bir toksik etki olmaksızın çok yüksek bir dozda iyi tolere edildiğini göstermektedir. Böylece zerdeçal ve bileşenleri, çeşitli hastalıkların tedavisi için modern tıbbın gelişmesi için potansiyele sahiptir.

1.3.6. Farmakolojik Etki Çalışmaları

1.3.6.1. Antienflamatuvar Etki

Kronik inflamasyon, normal doku hasarının tahrip olmasına yol açar. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi birkaç indüklenebilir enzimin artışı yoluyla enflamasyon mediyatörlerinin üretimi, enflamasyon cevabına ve doku hasarına neden olur (Rastogi ve Mehrotra, 1993).

Mukhopadhyay ve arkadaşları, kurkumin, diasetil kurkumin, trietil kurkumin, tetrahidrokurkumin ve fenilbutazon'un antienflamatuvar aktivitesini, karragenin kaynaklı ödemli sıçanları kullanarak incelemiştir. Kurkumin analogları, karrageninin neden olduğu ödemi azaltmıştır (Mukhopadhyay ve ark.1982)

Yamamoto ve arkadaşları tarafından, kurkuminin antienflamatuvar etkisinin kısmen G protein aracılı fosfolipaz D (PLD) enziminin inhibisyonundan kaynaklandığını düşünülmüştür. Araştırmacılar tarafından kurkuminin hücresiz bir sistemde bir dizi fosfolipaz üzerindeki etkilerini incelenmiş ve doza bağlı bir şekilde 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetatı inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, PLD inhibisyonunun, kurkuminin kemopreventif etkisinin mekanizmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Yamamoto ve ark., 1997).

Xu ve arkadaşları tarafından, kurkuminin kemik iliği hücrelerinde kemotaktik sitokinler veya kemokin ekspresyonu üzerindeki etkileri değerlendirildi. Interlökin-1

(IL-1) tarafından kemokin ekspresyonu üzerindeki düzenleyici etkiler, kemokin genlerinin transkripsiyonunun inhibisyonu yoluyla mRNA seviyelerini düşürerek immünomodülasyonu etkilemiştir (Xu ve ark., 1997).

Woo ve arkadaşları tarafından, kurkuminin, adipoz dokuda makrofaj birikimini veya aktivasyonunu baskılayarak ve adipositlerden monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salınımını inhibe ederek obezite kaynaklı enflamatuvar yanıtları baskıladığını bildirmiştir. Obezitede kronik enflamatuvar durumları iyileştirme potansiyeline sahiptir (Woo ve ark., 2007).

Zerdeçal, mükemmel bir antienflamatuvar bitkidir; bursit, artrit, sırt ağrısı vb. rahatsızlıkları hafifletir. Zerdeçal antienflamatuvar aktivitesini, histamin seviyelerini düşürerek ve adrenal bezler tarafından doğal kortizon üretimini artırarak göstermektedir. Proenflamatuvar sitokin TNF- α 'nın ve inflamatuvar COX-2 enzimlerini yapan genin salınımını engeller. (Surh ve ark., 2001).

Zerdeçalın en önemli antienflamatuvar mekanizması, vücut tarafından üretilen prostaglandinler (PG'ler) üzerindeki etkileridir. PG-1 ve PG-3 vücudu rahatlatırken PG-2 enflamasyonu şiddetlendirir. Zerdeçal, siklooksijenaz ve 5-lipoksijenazın güçlü bir inhibitörüdür. Bu enzimleri azaltılırsa, araşidonik asit metabolizmasını azaltır. Bu durum daha az PG-2 anlamına gelir, bu da daha az ağrı ve enflamasyon anlamına gelmektedir (Chainani-Wu, 2003).

1.3.6.2. Antioksidan Etki

Kurkumin, lipid peroksidasyonunun engellenmesi için önemli olan süperoksit anyonları ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerini temizleme yeteneğine sahiptir. Fenolik ve metoksi grupları orto pozisyonunda olduğunda kurkuminin antioksidan aktivitesi artar (Niranjan ve Prakash, 2008)

Bir çalışmada fosfomolibden ve linoleik asit peroksidasyon yöntemlerinde bireysel kurkuminoidlerin *in vitro* antioksidan aktivitesini bildirilmiştir. Askorbik asite eşdeğer olarak aktivitelerine bakıldığında kapasitesi kurkumin>demetoksi-kurkumin>bisdemetoksikurkumin olarak bulunmuştur (Jayaprakasha ve ark., 2006)

Commandeur ve Vermeulen isimli araştırmacılar tarafından 1996 yılında, kurkuminoidlerin çift yönlü bir antioksidan etki mekanizmasına sahip olduğunun kanıtlandığı, yani serbest radikallerin oluşumunun yanı sıra yayılmasının da engellendiği bildirilmiştir (Commandeur ve Vermeulen, 1996).

Bir çalışmada kurkuminin antioksidan etkisiyle ilişkili olarak domuz koroner arterleri üzerindeki rahatlatıcı etkisi olduğu, süperoksit anoin üretimini bloke ederek ve nitrik oksit salınımını teşvik ederek oksidatif stresten koruduğu bildirilmiştir (Xu ve ark., 2007).

Zerdeçalın suda ve yağda çözünen ekstreleri ve ana aktif bileşeni olan kurkumin; C, E vitaminleri ve β -karoten ile karşılaştırılabilir güçlü antioksidan aktivite sergilemektedir. Serbest radikallerin oksidasyonu, yaşlanmanın hızlanması, ateroskleroz, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, katarakt ve romatoid artrit dahil hemen hemen her önemli kronik hastalık ile bağlantılıdır (Mahakunakorn ve ark., 2003).

Kurkuminin, indüklenebilir bir stres proteini olan endotelial hem oksijenaz-1 üzerindeki etkisini ölçen bir *in vitro* çalışmada, sığır aort endotelial hücreleri kullanılmıştır. Kurkumin ile 18 saat inkübasyon, oksidatif hasara karşı artan hücresel dirençle sonuçlanmıştır (Lim ve ark., 2001).

Reaktif oksijen türleri (ROS), bağışıklık sisteminin hücre aracılı sitotoksitesinde de önemli bir rol oynar. Zerdeçalın prooksidan ve antioksidan özelliklerini gösteren sayısız rapor bulunmaktadır. Zerdeçal genç görünmek, genç hissetmek için insanlar tarafından tercih edilmektedir. Erken yaşlanmayı önlemek, kanser ve tümörü önlemek, karaciğerin korunması, oksitlenmiş oksijen kaynaklı kalp

krizlerinin önlenmesi, ağrıyı azaltmak için kullanılmaktadır (Ammon ve Wahl, 1991).

1.3.6.3. Antitümoral ve Antikanser Aktivite

Bir çalışmada zerdeçalın, fare derisinde tümör oluşumunda rol oynayan epidermal ornitin dekarboksilaz (ODC) ve epidermal DNA sentezini inhibe ettiğini bildirilmiştir (Huang ve ark., 1991).

Yapılan bir çalışmada kurkumin, prostat kanseri hücrelerinde kemoterapötik ajanların sitotoksitesini arttırmış ve kolon tümörü başlangıcını bloke etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Kurkumin standart kemoterapötik ajanlarla birleştirildiğinde sinerjistik etkiler gözlenmiştir. Ultraviyole radyasyonunun neden olduğu hücresel hasarı etkili bir şekilde inhibe etmiş ve böylece serbest radikal oluşumunu önlemesi sayesinde cilt kanseri insidansını azaltmıştır (Johnson ve ark., 2007).

Kurkuminin *in vitro* çalışma modellerinde insan meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını engellediği bulunmuştur (Azuine ve Bhide, 1994).

Kurkuminle tedavi edilen hayvanların bağırsak dokuları incelendiğinde kurkuminin tümör önleyici etkisi; enterosit apoptozunda ve proliferasyonda meydana gelen artış ile ilişkilendirilmiştir. Diyetle farelere 15 hafta boyunca % 0,2 ve % 0,5 kurkumin verildiğinde adenomda sırayla % 39 ve % 40 azalma meydana gelmiştir. Bir çalışmada da fare bağırsaklarında kurkuminle tedaviden sonra COX-2 proteininin ifadesi aşamasında adenomun büyümesinde yavaşlama bulunmuştur (Tunstall ve ark., 2006).

Sıçanlarda saf kurkumin maruziyeti ile midedeki bezlerde kanserli ve kanser öncesi lezyonların gelişimi azalmış ve kemopreventif etkiler gözlenmiştir (Lal ve ark., 2000).

Bir çalışmada kurkuminin transkripsiyonel faktörleri aktive eden protein 1 ve nükleer faktör kappa B'nin güçlü bir inhibitörü olduğu bildirilmiştir. Bu faktörlerin osteoklastın hayatta kalmasında önemli fonksiyonel roller oynadığı bilinmektedir. Kurkuminin, osteoklast apoptozunu doza bağlı ve zamana bağlı bir şekilde uyardığı gösterilmiştir. Osteoklastların apoptozunu uyardığı sonucunu destekleyen osteoklastik kemik rezorpsiyonu aktivitesi sergilemiştir (Ozaki ve ark., 2000),

Kurkumin, güçlü bir antikanserojen bileşiktir ve yakın zamanda Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından çalışma için aday gösterilmiştir. Apoptozu indüklenmesi, antikanserojen özelliklerinde önemli bir rol oynamaktadır. Kurkumin apoptozu indükler, hücre döngüsü ilerlemesini engeller ve sonunda kanserli hücre büyümesini önler. Apoptozdan (programlanmış hücre ölümü) sorumlu mekanizma, Protein kinaz B, NF- κ B, Aktivatör protein-1(AP-1) ve DNA hasarı gibi hücre sinyal yollarındaki genlerin inhibisyonunu içerir. Zerdeçal, kanser ve parazit hücrelerinin replikasyonu için gerekli olan Topoizomeraaz enzimini inhibe eder. DNA ve RNA sentezini güçlü bir şekilde inhibe eder ve mitokondriyal membran geçirgenliğini artırır; bu durum çoğalan hücrelerin apoptozunda çok önemli bir özelliktir. Ayrıca çeşitli kötü huylu (malign) tümörlerde G2/M fazında hücre döngüsünü durdurarak çoğalmayı önleyebilmektedir (Rathaur ve ark., 2012).

G2/M fazının durdurulması, hücreleri radyasyonun sitotoksik etkilerine daha duyarlı hale getirir, bu da kurkuminin bir radyasyona duyarlılaştırıcı olarak önemli olabileceğini düşündürmektedir (Bush ve ark., 2001).

Birçok farklı tümörün karsinogenezinde rol oynayan COX-2 enziminin aşırı ekspresyonunu inhibe etme yeteneği, çocukları lösemiye karşı korumak için kurkuminin makul bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kurkuminin lösemi, lenfoma hücreleri arasında apoptozu indüklediği ve laboratuvar çalışmalarında lösemi hücrelerinin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir (Cheng ve ark., 2001).

Texas Üniversitesi, M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde yürütülen daha önceki araştırmalar, zerdeçalın aktif bir bileşiği olan kurkuminin, karsinogenez oluşumunda heterosiklik aminler gibi toksik kimyasalların DNA'ya (Deoksiribo Nükleik Asit) eklenmesini sağlayan FAZ-I metabolize edici enzim Sitokrom P 450'yi inhibe edebileceğini göstermiştir. Diğer taraftan genellikle uygun detoksifiye ediciler olarak kabul edilen faz II metabolize edici enzimleri aktive ederek kolon, cilt, mide, karaciğer, akciğer, duodenum, meme kanserlerinde güvenli ve toksik olmayan bir kemoterapi sağlayabilir (Hour ve ark., 2002 ve Kuttan ve ark., 1985).

Bir çalışma, kurkuminin hayvanları ölümcül gama radyasyonunun tümör üreten etkilerinden koruyabildiğini ve cilt kanseri gelişiminde rol oynadığı bilinen zararlı ultraviyole ışığına karşı koruduğunu bildirmiştir. Ayurveda tıbbında özellikle meme ve rahim kanseri için zerdeçal önerilmektedir. Zerdeçalın hücre canlılığını azaltma, hücre döngüsünü durdurma ve apoptozu indükleme yeteneği, bilinen nükleer faktör kappa B aktivitesine sahip doğal bir ilacın geliştirilmesini teşvik etmektedir (Aggarwal ve ark., 2003).

1.3.6.4. Antiinfertil Etkisi

Zerdeçal rizomlarının petrol eterli ve sulu ekstraktları, oral yolla alındığında sıçanlarda %100 antifertil özellik göstermiştir. İmplantasyon bu ekstraktlar tarafından tamamen engellenmiştir. Kurkuminin, farede testosteronu 5 α -dihidrotestosterona dönüştüren 5 α -redüktazı inhibe ettiği gösterilmiştir (Garg, 1974; Rithaporn ve ark. 2003).

1.3.6.5. Anti-HIV(İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) Etkisi

Yapılan bir çalışmada zerdeçalın HIV'in replikasyon döngüsünde virüs hücresi füzyon aşamasını inhibe ettiği bildirilmiştir (Vlietick ve ark., 1998).

Başka bir çalışmada kurkumin HIV-1 integraz inhibitörü ($IC_{50}=40\mu M$) olarak antiviral aktivite göstermiş ve dikaffeoilmetan ve rosmarinik asit gibi analoglarının anti-HIV ilaçları olarak geliştirilebileceği öne sürülmüştür (De Clereq, 2000 ve Mazumber ve ark., 1995)

Başka bir çalışmada kurkumin ve karboksilik grup fonksiyonlu 3,4,5 trihidroksifenil grubu içeren bileşiklerin, HIV replikasyonuna karşı aktif olan güçlü integraz (IN) inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Santo ve ark., 2005).

Kurkumin viral replikasyon için gerekli olan HIV-1 integrazı inhibe ederek anti-HIV aktivitesi gösterir. Ayrıca UV ışığına bağlı HIV gen ekspresyonunu da engeller. Bu nedenle kurkumin ve analogları, HIV'e karşı yeni ilaç geliştirme potansiyeline sahip olabilir (Hergenahm ve ark., 2002 ve Mazumdar ve ark., 1995).

1.3.6.6. Antibakteriyel, Antifungal ve Antiprotozoal Etki

Yapılan bir çalışmada zerdeçalın etanollü ekstresinin iyi bir antifungal, antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Zerdeçal ekstresi tedavisi ile bağırsak *Lactobacillus*'ların büyümesi inhibe olmuştur (Khattaka ve ark., 2005)

Zerdeçalın, *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. Parapsilosis*, dermatofitlere, maya ve patojenik küflere antifungal etkileri rapor edilmiştir (Apisariyakul ve ark., 1995 ve Bhavani ve Murthy, 1979).

Zerdeçal yağı ayrıca *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *Fusarium moniliforme*'ye karşı da etkili bulunmuştur. Zerdeçalın etanollü ekstresi, *Entamoeba histolytica*'ya karşı da etkili bulunmuştur. *Plasmodium falciparum* ve *L. Major*'e karşı antiprotozoal aktiviteleri rapor edilmiştir. Bu parazitlerin *in vitro* büyümesini engellemiştir (Koide ve ark., 2002 ve Rasmussen ve ark., 2000).

Bir çalışmada zerdeçalın asetonlu ekstresinin, minimum 6,7 mg/ml inhibitör değeri ile *Phyllosticta caricae*'yi etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2007).

Zerdeçal ekstresi ve uçucu yağı, çeşitli bakteri, parazit ve patojenik mantarların büyümesini engellemektedir. Zerdeçal rizomlarının sulu ekstresi antibakteriyel etkilere sahiptir. Hem kurkumin hem de yağ fraksiyonu, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* vb. çeşitli bakterilerin büyümesini baskılamaktadır. Zerdeçalın etanollü, eterli ve kloroformlu ekstreleri ve uçucu yağı antifungal etkilere sahiptir (Banerjee ve Nigam, 1978; Jayaprakasha ve ark., 2001 ve Kumar ve ark., 2001).

1.3.6.6. Antidiyabetik Etki

Diyabetik sıçanlara zerdeçal veya kurkumin veya tetrahidrokurkumin verilmesi kan şekerini ve glikozile hemoglobin seviyesini önemli ölçüde azaltmıştır. Oksidatif stres, standart TBARS testi ile belirlendiği üzere zerdeçal ve kurkumin tarafından azaltılmıştır. Araştırmacılar bu durumu, NADPH/NADP oranının artmasına ve antioksidan enzim glutatyon peroksidazın yüksek aktivitesine yol açan poliol yolundaki glikozun azalmasına bağlamaktadır (Arun ve Nalini, 2002; Hussain, 2002 ve Murugan ve Pari, 2007).

1.3.6.7. Yara İyileştirici Etki

Doku onarımı ve yara iyileşmesi, dokunun enflamasyonunu, granülasyonunu ve yeniden şekillenmesini içeren karmaşık bir süreçtir (Niranjan ve Prakash, 2008).

Bir çalışmada yara iyileşmesinde önemli bir kriter olan dönüştürücü büyüme faktörü beta ve fibronektinin lokalizasyonunun kurkumin uygulanan yaralarda tedavi edilmeyen yaralara göre artış gösterdiği gözlemlenmiştir (Sidhu ve ark., 1998).

Kurkuminin yara iyileştirici etkisinin mekanizmasını aydınlatmak amacıyla yapılan bir çalışmada, kurkuminin hidrojen peroksit ve hipoksantin-ksantin oksidazın kültürlenmiş insan keratinositleri ve fibroblastları üzerinde neden olduğu hasarın etkileri araştırılmıştır. İnsan keratinositlerine kurkumin (10 µg/ml) maruziyetinin hidrojen peroksit'e karşı önemli koruma sağladığı gözlemlenmiştir. Ancak hipoksantin-ksantin oksidaz hasarına karşı koruyucu etki gözlenmemiştir. Araştırmacılar, kurkuminin insan keratinositlerine ve fibroblastlarına verilen güçlü bir hasar inhibitörü olduğu sonucuna varmışlardır (Phan ve ark., 2001).

Proanjyogenik ajan olarak bilinen kurkuminin, hem anjiyogenezi hem de hücre dışı matriks birikimini indüklediği ve yara onarımının yeniden şekillenme aşaması boyunca dönüştürücü büyüme faktörü beta'yı indükleyerek yara iyileşmesinde yararlı etkileri olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Thangapazham ve ark., 2007)

Yapılan araştırmalar, zerdeçalın hemostatik olarak, yaralanmalara bağlı kanamaları durdurabildiğini, hem antienflamatuar hem de antimikrobiyal olması nedeniyle yaraları büyük oranda iyileştirdiğini göstermiştir (Gujral ve ark., 1953; Gopinath ve ark., 2004).

Zerdeçal tozu, sıçanlarda ve tavşanlarda hem aseptik hem de septik yaralar üzerinde iyileştirici etki göstermiştir (Sidhu ve ark., 1999).

1.3.6.8. Antihiperlipidemik Etki

Bir çalışmada kurkuminin, ilaçlarının metabolik aktivasyonu ve lipid peroksidasyonu ile oluşan elektrofilik reaktif ara ürünleri temizleme kabiliyeti bildirilmiştir (Sreejayan ve Rao, 1996).

Başka bir çalışmada kurkuminin akut miyokard toksisitesine karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. Doksorubisin tedavisinden 7 gün önce ve 2 gün sonra 200 mg/kg

vücut ağırlığı düzeyinde kurkumin tedavisi lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde engellemiş ve endojen antioksidanların düzeylerini artırmıştır (Venkatesan, 1998).

1.3.6.9. Radyoprotektif Etki

Kurkumin, radyasyona bağlı olarak aktive olan protein kinaz C (PKC) aktivitesini inhibe etmekte etkili bulunmuş ve potansiyel olarak radyoprotektif bir ajan olarak faydalı bulunmuştur. PKC aktivasyonu radyoaktif maddelere karşı direnci arttırmaktadır. Bu nedenle, PKC'nin kurkumin tarafından baskılanması, radyoterapiyi takiben direnç gelişimini önlemenin bir yolu olabilir. Kurkuminin radyoterapiyi takiben direnç gelişimini önlemede potansiyel olarak faydalı olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Kansere yakalanma riskini azaltmada faydalıdır; ayrıca radyasyon kaynaklı toksisite üzerinde ve organoklorlu pestisitlerin zararlı etkilerine karşı koruyucu etkisi vardır (Cheng ve ark., 2001; Thresiamma, 1996 ve Varadkar ve ark., 2001).

Bir çalışmada kurkuminin (3.75 µg) skuamöz hücreli karsinom (SCC) hücreleri üzerinde radyasyona karşı duyarlılaştırıcı etkiler gösterdiği gözlenmiştir (Khafif ve ark., 2005).

Başka bir çalışmada kurkumin ve mononükleer bakır kompleksinin, hücreleri radyasyon kaynaklı glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinin baskılanmasına karşı korumada çok etkili olduğu bildirilmiştir (Kunwar ve ark., 2007).

1.3.6.9. İmmünomodülatör Etki

Kurkuminin sıçanlarda 3 ana tipte bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkisi, antikor (Ig G) üretimi, gecikmiş tip aşırı duyarlılık ve doğal öldürücü hücre aktivitesi, 1 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg kurkumine 5 haftalık diyet

maruziyetinden sonra değerlendirilmiştir. En yüksek kurkumin dozu, Ig G seviyelerini önemli ölçüde arttırmıştır. Ne gecikmiş tip aşırı duyarlılık ne de doğal öldürücü hücre aktivitesi, herhangi bir diyet kurkumin konsantrasyonunda kontrol değerlerinden farklı bulunmamıştır (South ve ark., 1997).

Bir çalışmada kurkuminin kanseri önleyerek bağışıklık cevabını etkili bir şekilde hedeflediği bildirilmiştir (Ferguson ve Philpott, 2007).

Başka bir çalışmaya göre kurkumin, immün sistemde IL-1, IL-6, IL-12, Tümör nekroz faktörü –alfa (TNF- α) ve interferon gama gibi sitokinleri ve ilişkili aktivatör protein-1 (AP-1) ve NF- κ B sinyal yollarını düzenleyerek otoimmün hastalıkları inhibe etmektedir (Bright, 2007).

1.3.6.10. Sindirim Sistemini Koruyucu Etki

Zerdeçalın içerisindeki bazı bileşenler gastrointestinal (GİS) sistem üzerinde çeşitli koruyucu etkiler göstermektedir. Sodyum kurkumat bağırsak spazmlarını inhibe etmektedir. Zerdeçalın içerisinde bulunan polimetilkarbinol gastrin, sekretin, bikarbonat ve pankreatik enzimlerin salgılanmasını arttırmaktadır. Kurkumin ayrıca bağırsaktan salgılanan lipaz, sukraz ve maltaz aktivitesini de artırır. Zerdeçalın stres, alkol, indometazin, rezerpin kaynaklı ülser oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, mide duvarındaki mukusu önemli oranda arttırdığı gözlenmiştir (Bhavani ve Murthy, 1979 ve Cream ve ark., 1974)

Zerdeçal bir kolagog görevi görür, safra üretimini uyarır, böylece vücudun yağları sindirme yeteneğini artırır, sindirimi iyileştirir ve karaciğerdeki toksinleri ortadan kaldırır. Zerdeçal tozu mide üzerinde faydalı bir etkiye sahiptir. Tavşanlarda müsin salgısını artırarak, iritasyona neden olan maddelere karşı midayı koruduğu bildirilmiştir. İzole domuz ileumunda sodyum kurkumatın antispazmodik aktivitesi gözlenmiştir (Platel ve ark., 1996).

1.3.7. Klinik Çalışmalar

1.3.7.1. Antienflamatuvar Etki

Gözde enflamasyonu ve bakteriyel konjonktiviti olan yirmi beş vakanın kullanıldığı bir çalışmada yapılmıştır. Zerdeçalın gözde lokal uygulamada etkinliği incelenmiştir. Tedavinin üçüncü gününden itibaren göz kızarıklığı veya yanma hissi gibi klinik semptomlar azalmaya başlamıştır. Araştırmacı, altı günlük tedavi sonrasında 25 hastanın 23'ünün durumdan tamamen kurtulduğunu bildirmiştir (Awasthi, 1996).

Klinik olarak zerdeçal, ameliyat sonrası iltihabı azaltmak için bir dönem kullanılmıştır. Ameliyat geçiren hastalarda, zerdeçalın ağızdan uygulanması ameliyat sonrası iltihabı azaltır (Brouet ve Ohshima, 1995 ve Rathaur ve ark., 2012).

Romatoid artritli 18 hasta ile randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. İki hafta süren bu çalışmada hastalara 1200 mg/gün dozda kurkumin veya 300 mg/gün dozda fenilbütazon verilmiştir. Sabah katılığı, yürüme süresi, eklem şişliği gibi semptomlar, başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düzelmeler kaydedilmiştir (Deodhar ve ark., 1980).

Diğer bir plasebo kontrollü, randomize çalışma kasık fıtığı ameliyatlı veya hidrosel teşhisli 45 hasta ile yapılmıştır. Operasyondan sonraki gün başlamak üzere, hastalara 5 gün boyunca 1,2 g/gün dozda kurkumin veya 0,3 g/gün fenilbütazon veya plasebo verilmiştir. Tipik cerrahi sonrası semptomlarda (sperm kanalı ödemi, hassasiyet, ağrı) kurkumin grubunda % 84, fenilbütazon grubunda % 86, plasebo grubunda % 62 iyileşme gözlenmiştir (Escop Monographs, 2003).

1.3.7.2. Gastrointestinal etkiler

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada abdominal ağrı, gastrik şikayetler, gaz gibi sindirim sorunları olan 106 hasta 7 gün süreyle tedavi edilmiştir. Hastalar rastgele 3 gruba ayrılmıştır. 38 hastaya 2g/gün dozda *Curcuma longa*, 30 hastaya *Zingiber officinalis*, *Cascara sagrada*, *Nux vomica* ve 38 kalan 38 hastaya plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonunda *Curcuma longa* grubundaki 27 hastada, bitkisel karışım grubundaki 17 hastada ve plasebo grubundaki 16 hastada önemli derecede iyileşme görülmüştür (Thamlikitkul ve ark., 1989).

Gastrik ülseri olan 50 hasta ile 12 haftalık randomize bir çalışma yapılmıştır. 27 hastaya 750 mg *Curcuma longa*, 23 hastaya da aynı dozda alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit içeren antiasit preparatı verilmiştir. Uygulamadan 6 hafta sonra, *Curcuma longa* grubundan 9 hasta ve antiasit grubundan 15 hasta tamamen iyileşmiştir. *Curcuma longa* grubundan 14, antiasit grubundan 8 hastada iyileşme gözlenmiştir. Geriye kalan 6 haftalık kullanımdan sonra, *Curcuma longa* grubundaki hastaların % 70,6'i, antiasit grubundaki hastaların % 94,1'i tamamen iyileşmiştir. Bu durum endoskopi ile doğrulanmıştır (Escop Monographs, 2003).

Dispeptik yakınmaları olan 440 hasta ile açık bir çalışma yapılmıştır. Hastalara 4 hafta boyunca günde 2 x 81 mg zerdeçal ekstresi verilmiştir. Başlangıç değerlerine kıyasla yakınmalar azalmıştır. Kusmada % 34, bulantıda % 71, üst ve alt abdominal ağrılarda % 66, şişkinlik hissinde % 61, kabızlıkta % 58 ve genel sindirim şikayetlerinde % 66 azalma olmuştur. Doktorlar tarafından yapılan değerlendirmede hastaların % 27'sinde mükemmel, % 60'ında iyi olarak değerlendirilmiştir (Escop Monographs, 2003).

Ülseratif kolit hastalarıyla randomize, çift kör, plasebo kontrollü 6 aylık bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada mesalazin ve sülfasalazine ek olarak kurkuminin etkisi değerlendirilmiştir. 6 ay boyunca hastalar kahvaltı ve akşam yemeği sonrası 1'er g kurkumin ya da plasebo almışlardır. 82 bireyle tamamlanan bu çalışmada

hastalar 6 ay boyunca izlenmişlerdir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, ülseratif kolit relaps oranı plasebo grubunda, kurkumin alan gruba göre belirgin detecede yüksek bulunmuştur. Kurkumin aynı zamanda hastalıkla ilişkili klinik etki indeksinde ve endoskopik indeks skorlarında anlamlı oranda gelişme sağlamıştır (Hanai ve ark., 2006).

1.3.7.3. Antidiyabetik Etki

Diabetes mellitus, bir kişinin yüksek kan şekeri konsantrasyonlarına sahip olduğu kronik bir metabolik hastalıktır. Yüksek kan şekeri sırayla poliüri, polidipsi ve polifaji semptomlarına neden olmaktadır. Üç ana diyabet tipi Tip 1, Tip 2 ve gebelik diyabetidir. Tip 1, vücudun insülin üretememesinden kaynaklanırken, Tip 2 diyabette vücut insülini uygun şekilde kullanamamaktadır. Son birkaç yılda yapılan kapsamlı araştırmalar, proenflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stresin Tip 2 diyabetin patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (Sathyapalan ve Atkin, 2011).

Antienflamatuvar özelliğinden dolayı kurkumin, Tip 2 diyabet için umut verici olabilir. Kurkuminin insanlar üzerinde kan şekerini düşürme yeteneği ilk olarak 1972'de bildirilmiştir. 16 yıldır şeker hastası olan erkek hasta, bir dönem 5 g zerdeçal tozu almış, sonrasında açlık kan şekeri 140'tan 70 mg/dl'ye düşmüştür. İnsülin ile birlikte zerdeçal veya kurkumin alımı sinerjistik olarak kan şekeri seviyesini düşürmüştür. Ayrıca insülin dozu minimuma indirildiğinde zerdeçalın antidiyabetik etkisi kalıcı olmuştur. İlginç bir şekilde, kurkumin ve zerdeçal alımı bir hafta süreyle kesildiğinde, rastgele kan şekeri seviyeleri 140 mg/dl'ye yükselmiştir. Bu nedenle, günlük 5 gr zerdeçal alımına devam edilmiş ve bu da açlık kan şekerini hemen 110 mg/dl'ye düşürmüştür. Zerdeçal tedavisi, herhangi bir yan etkiye neden olmamış, bunun yerine iyi bir iştah açıcı ve etkili bir laksatif olarak zerdeçalın faydalı etkileri gözlenmiştir (Srinivasan, 1972).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 12 hafta boyunca Tip 2 diyabetli hastalara 100 mg/gün dozda kurkumin ve 10 mg/gün dozda piperin verilmiştir. Çalışma sonunda bu hastalarda hiperlipidemi önemli

oranda azalmıştır. Kurkumin ve piperin uygulaması serum trigliserit, kolesterol ve lipoprotein(a) düzeylerini düşürmüş ve HDL düzeylerini artırmıştır. 500 mg/gün kurkumin ve 5 mg/gün piperin uygulaması, serum glukoz, insülin, kreatinin, C-peptit ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeylerinde önemli ölçüde ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, kurkumin ve piperin uygulamasıyla serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeylerinin düşmesi hepatik hasarın azaldığını düşündürmüştür (Panahi ve ark., 2018).

Diyabetik nefropatili 40 hastanın yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, nefropati ile ilişkili parametrelere kurkuminin etkisi değerlendirilmiştir. 3 ay boyunca yürütülen çalışmada 20 kişiden oluşan müdahale grubuna öğünlerle birlikte 3x500 mg/gün zerdeçal (22,1 mg kurkumin içeren) alırken, kontrol grubu ise plasebo almıştır. Çalışma sonunda zerdeçal alan grupta dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), interlökin-8, ve idrar protein alımında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Çalışma boyunca zerdeçal tüketimine bağlı advers etki gözlenmemiştir (Öztürk ve Bellikci Koyu, 2017).

Prediyabetik bir popülasyonda 240 kişinin katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü 9 ay süren bir çalışmada kurkuminin önleyici etkisi araştırılmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak, diabetes mellitus için sıklıkla reçete edilen diğer ilaçların etkileşiminden kaçınılmıştır. İlginç bir şekilde, kurkuminle tedavi edilen gruptaki katılımcıların hiçbirinde (1500 mg/gün kurkuminoit) 9 aylık tedaviden sonra diabetes mellitus gelişmezken, plasebo grubundaki kişilerin % 16,4'ü diyabet hastası olmuştur. Ağırlık ve bel çevresi gibi birçok parametrede faydalı etkiler gözlenmiş; ayrıca glukoz, insülin ve C-peptit konsantrasyonlarını azaltmış; adiponektin seviyelerini arttırmış; ve insülin direncini düşürmüştür (Chuengsamarn ve ark., 2012).

1.3.7.4. Alzheimer Hastalığına Etkisi

Alzheimer hastalığı, genellikle 65 yaşından büyük insanları etkileyen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığının patogenezi Amiloid β (özellikle $A\beta_{1-42}$) proteinlerinin fibrillerde toplanmasını, amiloid plakların oluşumunu ve bu plakların beyinde birikmesini içermektedir. Bu plakların, Alzheimer hastalığı olan hastalarda bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların kaybına neden olduğuna inanılmaktadır. Bu hastalık için şu anda mevcut olan tedavilerin çok sayıda olumsuz etkisi vardır, bu nedenle alternatif yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde faz II, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, hafif ila orta şiddette Alzheimer hastalığı olan hastalarda kurkuminin güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Çalışmaya alınan toplam 33 hasta plasebo grubuna, düşük doz kurkumin grubuna (2 g/gün) veya yüksek doz kurkumin grubuna (4 g/gün) rastgele ayrılmıştır. 24 hafta sonra, kurkumin alan hastalar tedaviye kendilerine verilen dozda devam ederken, plasebo alanlara iki doz kurkumin verilmiştir. Çalışma, Alzheimer hastalığı olan hastalarda kurkuminin güvenliğini, tolere edilebilirliğini, farmakokinetiğini ve etkinliğini ve ayrıca kurkuminin bu hastalığın patolojisiyle ilişkili biyobelirteçler üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışma tamamlanmış olmasına rağmen, gözlemler henüz yayınlanmamıştır (Gupta ve ark., 2013).

Alzheimer hastalığı olan 34 hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma katılımcıları, iki farklı dozda (1 veya 4 g) veya plaseboda (4 g) kurkumin almak üzere rastgele atanmıştır. Mental durumu değerlendiren Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skoru, kurkumin tedavisinden sonra düzelmemiştir. Benzer şekilde, serum $A\beta_{40}$ seviyesi kurkumin tedavisinden etkilenmemiştir. Bununla birlikte, kurkumin uygulaması E vitamini seviyesinde bir artış ile ilişkilendirilmiş ve kurkumin herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır. Bu yazarlar, kurkuminoidlerin antioksidan aktivitesinin, antioksidan E vitamini ihtiyacını azaltabileceği sonucuna varmışlardır. Bu gözlemler, çok sayıda hasta kullanılarak Alzheimer hastalığına karşı bir kurkumin klinik denemesinin açılmasını desteklemektedir (Baum ve ark., 2008).

1.3.7.5. Antikanser Etkisi

Kanser, dünyada ikinci önde gelen ölüm nedeni ve en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Kanser tedavisindeki büyük ilerlemelere rağmen, kanserin insidans ve ölüm oranları hala yüksektir. Bu nedenle, daha verimli ve daha az toksik kanser tedavi stratejileri arayışı, mevcut araştırmaların ön saflarında yer almaktadır. Zerdeçal bitkisinin aktif maddesi olan kurkumin, antioksidan, antienflamatuvar ve antikanser ajan olarak son yirmi yılda büyük ilgi görmüştür (Tomeh ve ark., 2019).

Kurkuminin kolorektal kanserde antikanser aktivitesinin mekanizması bir dizi araştırmacı tarafından araştırılmıştır. 2001 yılında ilerlemiş kolorektal kanserli 15 hastada kurkumin ve desmetoksikurkumin içeren zerdeçal ekstresinin doza bağlı olarak (COX-2) enzimini inhibisyonu ve buna bağlı olarak Prostaglandin E2 (PGE2) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hastalar, minimum 29 gün boyunca oral yoldan günde bir kez 40 ila 200 mg arasında değişen dozlarda kurkuminoid alan beş gruba ayrılmıştır. Hastalardan alınan kan numunelerindeki PGE2 seviyelerinin karşılaştırılması, farklı gruplardaki hastalar arasında anlamlı bir fark göstermiştir ve artan kurkumin dozu ile PGE2 seviyelerinde düşüş olmuştur; bu, COX-2'nin kurkumin tarafından doza bağımlı inhibisyonunu açıkça göstermektedir (Plummer ve ark., 2001).

İngiltere'de 5'i kadın, 7'si erkek, yaşları 47-72 arasında olan 12 hasta ile bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, her hasta günde 450- 1800 mg kurkumin almıştır. Standardize kapsül formunda kurkumin ekstresi kullanılmıştır. Zerdeçal kapsül içeriği, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile doğrulanmıştır. Her kapsülün 450 mg kurkumin, 30 mg desmetoksikurkumin ve 20 mg bisdesmetoksikurkumin içerdiği saptanmıştır. Bu hastalara kurkumin verilirken aynı zamanda radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştır. Doz seviyeleri, ameliyattan 7 gün önce günde 450, 1800 veya 3600 mg kurkumin anlamına gelen günde 1, 4 veya 8 kapsül olarak belirlenmiştir. Sonuçlar kurkumin ile tedavi edilen hastalarda kolorektal kanser için tedavi planının etkinliğini arttırdığını ortaya koymuştur (Garcea ve ark., 2005).

2010 yılında dosetaksel ile kemoterapi gören ileri meme kanserli 14 hasta ile aynı anda her tedavi döngüsünde 7 gün boyunca günde maksimum 8 g'a kadar farklı dozlarda kurkumin verilerek bir çalışma yürütülmüştür. Son olarak, bu çalışmaya katılan 10 hasta bu tedavi planını tamamlamayı başarmıştır. 8 gün sonra dosetaksel uygulamasının neden olduğu en önemli toksisitelerin nötropeni ve lökopeni olduğu saptanmıştır. İki hasta 16 kapsül kurkumin aldığı için tedaviye devam etmeyi reddetmiş, ancak kurkumin tedavisine devam edilerek doz günde maksimum 6 g'a düşürülmüştür. Dokuz hasta tümör yanıtı açısından taranmıştır. Tedavi sürecini tamamladıktan altı hafta sonra, 5 hasta kısmen iyi yanıt verirken, üç hastada belirgin bir iyileşme gözlenmemiştir. Bu çalışmada CA 15-3 tümör belirteci azalmamış, ancak tedavi öncesi başlangıç değerine göre karsinoembriyonik antijen azalmıştır. 8 hastada, tümör büyümesini, metastazı ve maligniteyi gösteren bir tomur belirteci olarak VEGF, tedaviden önceki taban çizgisine kıyasla %30 oranında azalmıştır (Bayet-Robert ve ark., 2010).

2014 yılında bir çalışmada kurkuminin yumurtalık, akciğer, kolon, karaciğer, böbrek ve mide kanserli hastalarda radyoterapi ve kemoterapi yan etkilerini azaltmadaki etkisi araştırılmıştır. Seksen hasta, 60 gün boyunca, radyoterapi ile eş zamanlı olarak 500 mg kurkumin almıştır. Hem radyoterapi hem de kurkumin ile tedavi edilen hastalarda bulantı, ishal, kabızlık ve kilo kaybı gibi yan etkilerin görülme sıklığı azalmıştır. Aynı anda radyoterapi ve kurkumin alan hastalarda cilt lezyonları, ağız ve boğaz ülserleri, yutma problemleri, bulantı, kusma, yorgunluk, halsizlik gibi yan etkilerin prevalansı ve yan etkileri tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan ilaçlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az kullanılmıştır (Belcaro ve ark., 2014).

Kolorektal kanseri bulunan 126 hasta ile yapılan bir çalışmada, 10-30 gün boyunca hastalara 1,08 g/gün dozda kurkumin verilmiştir. Bu hastalarda kurkuminin, tümör hücrelerinde P53 moleküllerinin ekspresyonunu artırarak kolorektal kanserli hastaların genel sağlığını iyileştirdiği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, günde 1,44 g kurkumin dozunun, önemli bir toksisite olmaksızın poliplerin sayısını ve boyutunu azaltacağı belirtilmiştir (Mansouri ve ark., 2020).

1.3.7.6. Romatolojik Hastalıklar Üzerine Etki

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ), COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek, prostaglandin sentezini engelleyen, analjezik ve antienflamatuvar etkiye sahip olan, diz osteoartritinin tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir. NSAİİ'lerin uzun süre kullanılması böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistem üzerinde yan etkilere neden olabilmektedir. Zerdeçal ekstresi NF- κ B'nin aktivasyonunu, Tümör Nekrotik Faktör- α , İnterlökin-1, İnterlökin-8 ve Nitrik Oksit Sentaz gibi proenflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu enhibe ederek antienflamatuvar etki göstermektedir. Bu çalışma, primer diz osteoartritinde diklofenakın bir adjuvan tedavisi olarak kurkuminin etkinliğini değerlendirmek için yapılan çift kör prospektif randomize kontrollü bir çalışmadır. Birçok araştırma, özellikle ilaçların farklı etki mekanizmasına sahip olduğu durumlarda, monoterapi rejimine kıyasla daha az yan etki ile güvenliği ve etkinliği artırabilen kombinasyon tedavisini savunmuştur. 88 diz osteoartriti olan hastanın katıldığı, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada diklofenakla kurkumin beraber kullanımı ile oluşan etki gözlenmiştir. 3 ay boyunca 44 hastaya 75 mg /gün plasebo, diğer 44 hastaya 75 mg/gün diklofenak + 1 g kurkumin verilmiştir. Araştırmacılar tarafından, 3 ay boyunca her ay ağrı için Görsel Analog Skala, Diz Yaralanması ve Osteoartrit Sonuç Skoru'nu değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda birinci grup için 36 hasta ile, çalışma grubu için 37 hasta ile tamamlanmıştır. Diklofenaklı kurkumin grubu günlük yaşamda ağrı ve fonksiyonda daha iyi olma eğiliminde bulunmuş, ancak istatistiksel olarak tüm gruplarda farklı bulunmamıştır (Pinsornsak ve Niempoog, 2012).

1.3.7.7. Kronik Anterior Üveite Etki

Kronik anterior üveiti olan 32 hastayla yapılan bir çalışmada hastalar 18 ve 14 kişilik 2 gruba ayrılmıştır. 12 hafta boyunca 375 mg/gün dozda kurkumin alan hastalarda belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. 18 kişilik gruba topikal olarak midriyatik ilaçlar, lokal sıcak kompres ve kurkumin verilmiştir. Diğer gruba tüberküloz ilaçları (rifampisin 10 mg/kg, izoniazit 5 mg/kg, pirazinamit 30 mg/kg),

lokal midriyatik ilaçlar, sıcak kompres ve kurkumin verilmiştir. 14 kişiden oluşan gruba 3 ay kurkumin verilmiz fakat antitüberküloz ilaçlarla 1 yıl tedaviye devam edilmiştir. 18 kişilik grupta görmede artış, ağrıda hafifleme, kızarıklık ve akıntıda azalma, sirküler tıkanıklık, keratik çökelti, sulu parlama ve camsı bulanıklıkta gerileme gözlenmiştir. 14 kişilik gruptaki hastaların 12'sinde 12 hafta içerisinde tam remisyona sağlanmıştır (Gruenwald ve ark., 2004).

1.3.8. Kullanış ve Doz

Yetişkin ve yaşlılarda ortalama günlük doz 1,5-3 g farmasötik forma dönüştürülmüş ilaç veya buna tekabül eden ekstredir. Oral olarak kullanılmaktadır (Escop Monographs, 2003).

Toz trog günde 2 veya 3 kez öğünlerden sonra alınmalıdır. Çay 2 veya 3 bardak olacak şekilde öğünler arasında alınmalıdır. Tentür dozu ise 10-15 damla olacak şekilde günde 2 veya 3 kez alınmalıdır (Gruenwald ve ark., 2004).

Bütün, kesilmiş ve toz drogdan hazırlanan kapsüller, çözeltiler, kaplı tabletler mevcuttur. 0,5-1 g drog su ile kaynatılıp süzülerek çayı hazırlanır. Tentürler 1:10 oranında hazırlanır (Gruenwald ve ark., 2004).

Şiddetli olmayan hazımsızlık problemlerinde, hafif derecede safra fonksiyon bozukluklarında kullanılmaktadır. (Escop Monographs, 2003).

Komisyon E tarafından dispeptik şikayetlerde ve iştah kaybında kullanış onaylanmıştır. Zerdeçal hazımsızlık rahatsızlıklarında, özellikle yemeklerden sonra oluşan doluluk hissinde ve gaza bağlı karın şişkinliğinde kullanılmaktadır. Halk arasında diyare, sıtma, ödem, bronşit, soğuk algınlığı, böbrek enflamasyonu, sistit ve cüzzamda kullanılmaktadır. Ayrıca baş ağrısı, şişkinlik, karın ağrısı, göğüs enfeksiyonu, kolik ve amenorede kullanılmaktadır. Haricen morarmalarda, iltihaplı

göz enfeksiyonlarında, eğız içi enfeksiyonlarında, enflamatuvar deri enfeksiyonlarında, enfekte yaralarda kullanılmaktadır (Gruenwald ve ark., 2004).

Çin tıbbında göğüs, karın, karaciğer ve mide ağrılarında, bulantılarda, burun kanamalarında, sıcak çarpmasında kullanılmaktadır. Hint tıbbında ise enflamasyon, yaralar, deri ülserleri, mide ağrıları, şişkinlik, konjunktivit, kabızlık ve koliklerde kullanılmaktadır (Gruenwald ve ark., 2004).

1.3.9. Farmakokinetik çalışmalar

Standardize kapsül formunda bir zerdeçal ekstresi ile doz arttırılarak yapılan pilot çalışmada, 36-180 mg kurkumin içeren kapsüller, 40 ila 2200 mg/gün arasındaki dozlarda verilmiştir. Standart kemoterapilere dirençli ileri kolorektal kanserli on beş hasta, 4 aya kadar her gün zerdeçal ekstresi almıştır. Glutasyon S-transferaz seviyeleri, lipid peroksidasyonu son ürünleri tarafından oluşturulan bir DNA eklentisinin seviyeleri ve hastaların kan hücrelerinde prostaglandin biyosentezi dahil olmak üzere hasar indeksleri ölçülmüştür. Hastaların kanında veya idrarında kurkumin saptanmamıştır. 29 gün boyunca 440 mg zerdeçal ekstresinin yutulması, lenfositik glutasyon S-transferaz aktivitesinde %59'luk bir azalmaya neden olmuş ve etki, daha yüksek doz seviyelerinde gözlenmemiştir. Lökosit M ve G seviyeleri değişmemiş ve 5 hastada 2-4 aylık tedavi süresince radyolojik olarak hastalık stabilize olmuştur (Sharma ve ark., 2001).

Yapılan bir çalışmada zerdeçal ekstresinin hastalara günde 2,2 grama kadar (yaklaşık 180 mg kurkumine eşdeğer dozlarda) güvenle uygulanabileceği sonucuna varılmıştır. Kurkuminin insanlarda oral biyoyararlanımı düşüktür ve bağırsakta metabolize olabilmektedir (Sharma ve ark., 2001)

8 gönüllü insana tek doz, oral, 2 g kurkumin verilmesinin, saptanamaz veya çok düşük serum konsantrasyonuna (C_{max} 0,006 $\pm$ 0,005 μ g/ml, T_{max} 1 saat, AUC_{0-t_n} 0,0004 μ g/saat/ml) neden olduğu bildirilmiştir. Tek doz, 20 mg piperin ilave

edildiğinde serum konsantrasyonunda 0,25, 0,5 ve 0,75 saat sonunda anlamlı yükselme ($C_{\max}$ $0,18 \pm 0,03 \mu\text{g/ml}$, AUC_{0-t} $0,08 \mu\text{g/saat/ml}$), $T_{\max}$ 0,69 saat değerinde ise azalma gözlenmiştir (Escop Monographs, 2003).

Kurkumin izole hepatositlere eklendiğinde hızla metabolize olur ve başlıca safra metabolitleri tetrahidrokurkumin ve heksahidrokurkumin glukuronidlerine dönüşür. Karaciğerdeki metabolizmadan sonra esas olarak safra yoluyla atılır. Güvenlik değerlendirme çalışmaları, hem zerdeçal hem de kurkuminin herhangi bir toksik etki olmaksızın çok yüksek bir dozda iyi tolere edildiğini göstermektedir (Rathaur ve ark., 2012).

Kurkumin insanlara oral yoldan verildiğinde kurkumin glukuronit ve kurkumin sülfonata metabolize olmaktadır. Sistemik veya intraperitoneal yolla verildiğinde tetrahidrokurkumin, heksahidrokurkumin ve heksahidrokurkuminole metabolize olmaktadır (Aggarwal ve ark., 2007).

1.3.10. Toksisite Çalışmaları

Yüksek dozlarda zerdeçal tozu, ekstreleri veya kurkumin uygulamasında önemli bir toksisite bildirilmemiştir. Asyalılar tarafından ortalama 0,5 ila 1,5 g/gün/kişi zerdeçal tüketimi hiçbir toksik semptom göstermemiştir (Eigner ve Scholtz, 1999).

Erkek ve dişi farelere, maymunlara ve Wistar sıçanlarına daha yüksek dozlarda (2,5 g/kg vücut ağırlığı) zerdeçal uygulanması böbrek, karaciğer ve kalbin görünümünde ve ağırlığında hiçbir değişiklikğe sebep olmamıştır (Chattopadhyay ve ark., 2004).

Bir çalışmada 3 ay boyunca günde 8000 mg'a kadar kurkumin kullanan 25 gönüllü ile yapılan faz 1 insan deneyinde toksisite oluşmadığı bildirilmiştir (Wu, 2003).

Sadece bir vakada topikal yolla kurkumin uygulanmasını takiben lokal alerjik reaksiyon gözlemlendiği bildirilmiştir. 600 kişi ile yapılan kontrollü ve açık bir çalışmada, birkaç hafta boyunca 6 g/gün dozda zerdeçal ve 1,5 g/gün dozda kurkumin uygulanmasının ciddi bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Sadece birkaç vakada gastrointestinal sıkıntılar gözlemlenmiştir (Escop Monographs, 2003).

Kurkuminin günde 10 g'a kadar uygulandığı insan klinik deneylerinde doz sınırlayıcı toksisite olmadığı bildirilmiştir (Aggarwal ve ark., 2003)

Oral kullanımı takiben nadiren bağırsaklarda hareket artışı ve midede hoşnutsuzluk gözlemlendiği bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonların ender olduğu ve birkaç vakada kontakt dermatit gözlemlendiği bildirilmiştir (WHO Monographs, 1999).

Sonuç olarak bitki üzerinde kapsamlı çalışmalar rapor edilmiştir, ancak yine de ilaç geliştirme için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Kurkuminin diğer fitoantioksidanlara kıyasla güvenli, toksik olmayan ve güçlü bir doğal antioksidandır. (WHO Monographs, 1999).

1.3.11. İlaç Etkileşimleri

Kurkumin teorik olarak antikoagülan ilaçların, antiplatelet ilaçların, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin, trombolitik ajanların etkisini arttırarak kanama riskini arttırabilir. Kurkuminin *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda platelet agregasyonunun inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durumda kanama zamanını uzatan ilaçlarla eş zamanlı alınırsa kanamalara neden olabileceği düşünülmelidir (Gruenwald ve ark., 2004).

Sitokrom P450, ksenobiyotiklerin insan vücudunda metabolize edildiği ana enzim sınıflarından biridir. Zerdeçal, Caco-2 hücreleri ve HepG-2 hücreleri dahil olmak üzere çeşitli karaciğer ve bağırsak hücre dizilerinde gösterildiği gibi farklı CYP450 ezoenzimlerini inhibe etmektedir. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda zerdeçal çeşitli dozlarda kullanıldığında CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4

enzimlerini inhibe etmiştir. Kurkuminin inhibitör aktivitesi, 50 µm'den yüksek konsantrasyonlarda daha belirgindir. Daha düşük konsantrasyonlara sahip bazı çalışmalarda, değerlendirilen enzimler üzerinde önemli inhibitör aktivite gözlenmemiştir. Ayrıca, farklı CYP izoenzimlerinin inhibitörü olarak, demetoksikurkuminin, kurkuminden 2-3 kat daha düşük IC₅₀ değerine sahip olduğu gözlenmiş ve bu durum demetoksikurkuminin kurkuminden daha yüksek bir inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Kurkuminin diğer ilaçların farmakokinetiğini etkileyebildiği başka bir mekanizma, P-glikoproteinler (P-gp) üzerinden olmuştur. Pekçok ilaç P-gp'ler ile taşınmaktadır. *In vitro* çalışmalar, kurkuminin P-gp üzerindeki inhibitör etkisini göstermiştir. Kurkumin ve geleneksel ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimlerden P-gp inhibisyonunun sorumlu olduğu bazı *in vivo* deneyler de bulunmaktadır. Bu metabolik değişiklikler, tek bir kurkumin dozu ile bile gözlemlenebilirdi. Dar terapötik indekse sahip birçok ilaç P-gp için substrat olduğundan, P-gp inhibisyonu bu ajanların daha yüksek plazma seviyelerine neden olarak yan etkilerin veya toksisitelerin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, olası etkileşim riskini azaltmak için kurkuminin, özellikle daha yüksek dozlarda, P-gp substratı olan ilaçlarla birlikte uygulandığında yakından izlenmelidir (Bahramsoltani ve ark., 2017).

Ayrıca, kurkuminin antidepresanlar, antibiyotikler, analjezikler, antihistaminikler, kardiyovasküler ilaçlar, antikoagülanlar ve kemoterapötik ajanlar dahil olmak üzere farklı sınıflardaki geleneksel ilaçlarla etkileşimi hakkında birkaç *in vivo* çalışma mevcuttur. CYP450 izoenzimlerinin ve P-gp'nin inhibisyonu, deneysel çalışmalarda bu farmakokinetik değişikliklere atfedilen ana mekanizmalardır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen üç çalışma dışında, kurkumin varlığında ilaçların farmakokinetik değişikliklerini değerlendiren diğer raporlar hayvan modellerinde yapılmıştır. Bu klinik çalışmalardan ikisi, kurkuminin eş zamanlı olarak kullanılan parasetamol, midazolam, flurbiprofen ve nifedipin üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve herhangi bir farmakokinetik değişiklik tespit edilememiştir. Zerdeçalın talinolol ile birlikte uygulandığı başka bir çapraz çalışma, plazma düzeylerinin düştüğünü ve talinolol klirensinin arttığını bildirilmiştir. Ancak

insanlarda metabolize edici enzimlerin diğ er hayvanlara göre temel farklılıkları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Bahramsoltani ve ark., 2017).

Öte yandan, kurkuminin neden olduğu farmakokinetik değişiklikler, konvansiyonel ilaçların daha iyi etkili olmasına neden olabilir. CYP'lerin veya P-gp'nin substratları olan ilaçlar, bu moleküllerin kurkumin tarafından inhibisyonu nedeniyle daha yüksek plazma seviyelerine sahip olacaktır; bu nedenle, uygun plazma konsantrasyonlarını elde etmek için bu ilaçların daha düşük dozlarına ihtiyaç duyulacaktır. Bu ilaçların toplam uygulanan dozundaki azalma, daha az yan etkiye neden olabilir. Bu şekilde kurkumin, hastalığı iyileştirmek için sadece kendi terapötik potansiyeli ile değil, aynı zamanda klasik olarak kullanılan ilaçların yan etkilerini de azaltarak sinerjistik bir etki yaratabilir. Bu, onkoloji alanında ve mide bulantısı, kusma, ishal, fototoksisite ve sa  dökülmesi gibi dayanılmaz yan etkilere neden olabilen kemoterapötik ajanların uygulanmasında büyük önem taşıyabilmektedir. Zerdeçal, NF- B gibi hücre içi yollarla etkileşim yoluyla çeşitli kanser türlerinde antikanser etkiye sahiptir. Bu, hem farmakokinetik özelliklerini değiştirerek hem de antikanser özelliklerini değiştirerek kemoterapötik ajanların toplam uygulanan dozunu azaltarak kanserli hücrelere karşı mücadelede ikili bir etkiye sahip olabileceği anlamına gelir. Bununla birlikte, bu tür ilaç kombinasyonlarının klinik uygulamalarını doğrulamadan çok fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Bahramsoltani ve ark., 2017).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Bitkisel Materyal

Çalışmada kullanılan zerdeçal rizomu, sarımsak tozu ve üzüm çekirdeği numuneleri Ankara’da bulunan bir aktardan temin edilmiştir. Türk Farmakopesi 2017’de yer alan “*Curcuma longae rhizoma*” monografi referans alınarak zerdeçal rizomlarının, “*Allii sativi bulbi pulvis*” monografi referans alınarak sarımsak tozunun farmakope standartlarını karşılayıp karşılamadığı araştırılmıştır. Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografi olmadığı için, farmakopedeki “Bitkisel Drog Özütleri” monografına göre analiz edilmiştir.

Tez çalışması kapsamında kullanılan sarımsak tozu, zerdeçal rizomu, üzüm çekirdeği numunelerinin başlangıçtaki ve toz edildikten sonraki görünüşleri Şeki 2.1-2.4.’te yer aldığı gibidir.



Şekil.2.1. Sarımsak tozu numunesi



Şekil 2.2. Zerdeçal rizomu numunesi



Şekil 2.3. Toz haline getirilmiş zerdeçal rizomları numunesi



Şekil 2.4. Toz haline getirilmiş üzüm çekirdeği numunesi

2.1.2. Üzüm Çekirdeği Ekstrelerinin Hazırlanışı

Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografi olmadığı için, farmakopedeki “Bitkisel Drog Özütleri” monografına göre analiz edilmiştir. Bu analiz için kuru, sıvı ve yumuşak ekstreler hazırlanmıştır. Kuru ekstrenin hazırlanışı Bölüm 2.2.2.1.’de anlatılmıştır.

Sıvı ekstreler genellikle 1 kısım ağırlığında kuru bitki droğu için 1 kısım ağırlık veya hacime eşdeğer olan sıvı preparatlardır. Sıvı ekstre hazırlamak için 100 g toz haldeki üzüm çekirdeği droğu tartılarak bir erlene alınmıştır. Üzerine yaklaşık 150 ml etanol ilave edilip karıştırılmıştır. 30 dakika bekletildikten sonra pileli süzgeç kağıdından süzülerek sıvı ekstre elde edilmiştir.

Yumuşak ekstreler üretimde kullanılan çözücünün kısmen veya tamamen uçurulması ile elde edilen yarı-katı preparatlardır. Yumuşak ekstre hazırlamak için 50 g toz haldeki üzüm çekirdeği droğu tartılarak bir erlene alınmıştır. Üzerine yaklaşık 60 ml etanol ilave edilip karıştırılmıştır. 30 dakika bekletildikten sonra pileli süzgeç kağıdından süzölmüştür. Elde edilen yoğun kıvamlı sıvı ekstrenin çeker ocak altında çözücüsü büyük oranda uçurularak yumuşak ekstre elde edilmiştir.

2.2. Yöntem

2.2.1. Farmakope Analizi

Zerdeçal rizomu numunesi üzerinde “Curcumae longae rhizoma” monografında tanıma başlığı altında yer alan makroskobik analiz, mikroskobik analiz, ince tabaka kromatografisi (İTK) uygulaması; testler başlığı altında yer alan su ve toplam kül analizleri; tayin başlığı altında yer alan uçucu yağ miktar tayini ve disinnamoil metan türevlerinin yüzde miktarını belirleme analizleri yapılmıştır.

Sarımsak numunesi üzerinde “*Allii sativi bulbi pulvis*” monografında tanıma başlığı altında yer alan makroskobik analiz, mikroskobik analiz, İTK uygulaması; testler başlığı altında yer alan nişasta, kurutmada kayıp ve toplam kül analizleri yapılmıştır.

Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografı olmadığı için “Bitkisel Drog Özütleri” bölümündeki testler yapılmıştır. Buna göre sıvı (akışkan) özütler başlığı altında yer alan bağıl yoğunluk, etanol, kuru artık analizleri; yumuşak özütler başlığı altında yer alan kuru artık ve çözücü analizleri; kuru özütler başlığı altında yer alan kurutmada kayıp, su ve çözücü analizleri yapılmıştır.

2.2.1.1. Makroskobik Analiz

“*Curcuma longae rhizoma*” monografında zerdeçal rizomları *Curcuma longa* L. (sinonimi *Curcuma domestica*) bitkisinin kökleri ve dış yüzeyi ayrılmış, bütün, sağaltılmış (kaynatarak ve buharlama ile), kurutulmuş rizomu olarak tanımlanmıştır. İçerik olarak susuz drog en az 25 mL/kg uçucu yağ, kurkumin ($C_{21}H_{20}O_6$) olarak ifade edilen disinnamoil metan türevleri en az % 2 olmalıdır. Baharatsı kokuludur. Rizom ovat, dikdörtgenimsi-yumurtamsı, armut şeklinde veya silindirik, çoğunlukla kısaca dallanmış, 6 cm’ye kadar uzunlukta ve 15 mm kalınlıktadır. Birincil rizomda yanallardan izler görülür. Yüzey hafifçe tozlu, noktalı ve kahverengimsi-sarı, sarı veya kahverengimsi-gri, ince şeritlidir. Kırılma yüzeyi taneli, pürüzsüz ve lifsiz, hafif parlak homojen bir biçimde turuncu-sarı; dış tarafta daha koyu dar kabuk görülür.

“*Allii sativi bulbi pulvis*” monografında sarımsak tozunun *Allium sativum* L. soğanlarının kesilip, dondurularak veya 65 °C’i aşmayan sıcaklıkta kurutularak toz edilmesiyle elde edildiği belirtilmiştir. İçerik olarak kuru drog en az % 0.45 allisin ($C_6H_{10}OS_2$; bMA 162.3) içermelidir. Açık sarımsı renkli toz droğdur.

Üzüm çekirdeği için katı, sıvı ve yumuşak ekstre hazırlanıp gereken analizler yapılmıştır. Farmakopede yer alan tanıma göre “sıvı (akışkan) özütler” genellikle 1

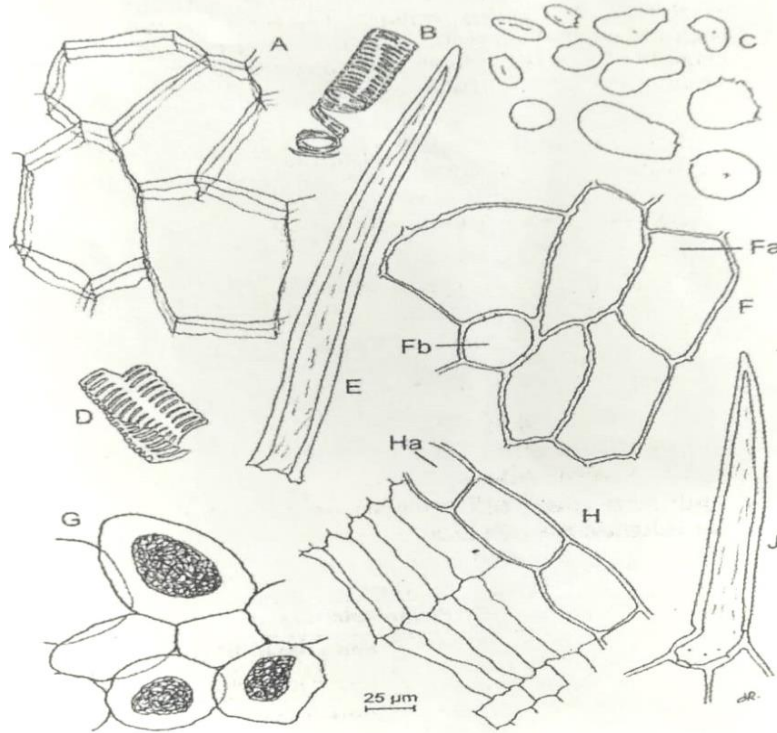
kısım ağırlığında kuru bitki droğu için 1 kısım ağırlık veya hacime eşdeğer olan sıvı ekstraksiyon preparatlarıdır. Sıvı özütler, bitkisel drog özütüne uygun konsantrasyonda etanol ve /veya su ile birlikte etanol, gerektiğinde (örneğin gliserol ya da amonyak çözeltisi gibi) diğer maddeler kullanılarak; ya da (doğrudan ekstraksiyonla sıvı özüt hazırlamada kullanılan, aynı ekstraksiyon çözücüsü kullanarak üretilmiş olan) bitkisel droğun yumuşak veya kuru özütünün gerekli konsantrasyonunun etanolde ya da suda çözülmesi ile hazırlanır. Farmakope’de yer alan tanıma göre “yumuşak özütler” üretimde kullanılan çözücünün kısmen veya tamamen uçurulmasıyla elde edilen yarı-katı preparatlardır. Farmakopede yer alan tanıma göre “kuru özütler” üretimde kullanılan çözücünün uçurulması ile elde edilen katı preparatlardır.

2.2.1.2. Mikroskopik İnceleme

Monografta toz edilmiş zerdeçal rizomları turuncu-sarıdır. Mikroskop altında kloral hidrat çözeltisi R kullanılarak incelenir. Toz Çizelge 2.1.’deki karakteristik elementleri içermektedir. Bu karakteristik elementlerin görüntüleri Şekil 2.5.’da verilmiştir.

Çizelge 2.1. Zerdeçal rizomunun mikroskopik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementler

Mantar parçaları (yüzeysel görünüm [A], yandan görünüm [H], bazen epidermis ile kaplı [Ha])
Ağsı ve çukurcuklu odun borusu [B, D]
Serbest veya parenkimatik hücrelerin içerisinde, genellikle nişastamsı macun içerisinde jelatinize ve toplanmış nişasta taneleri; nadiren yumurtamsı nişasta granülleri, genellikle sağaltma ile deforma olmuş [C]
Nadiren uzun ve eğrilmiş, kalın cidarlı, tek hücreli örtü tüyleri, parçalanmış veya serbest [E] veya epidermis hücresine bağlanmış [J]
Nadir epidermis parçaları (Yüzeysel görünüm [F], cidarları hafifçe ve düzensiz kalınlaşmış hücreli [Fa] kaplayan örtü tüyleri [Fb])
Kahverengi-sarı yağ kütleleri içeren bir miktar salgı hücreleri bulunan parenkima parçaları [G]



Şekil 2.5. Zerdeçal rizomunun mikroskopik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementlerin görüntüleri

Monografa göre sarımsak tozu açık sarımsı tozdur. Mikroskop altında kloral hidrat çözeltisi *R* kullanılarak incelenir. Toz çizelge 2.2.'deki karakteristik elementleri içermektedir.

Çizelge 2.2. Sarımsak tozunun mikroskopik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementler

Çok sayıda parenkima parçası
İnce çeperli parankimanın eşlik ettiği spiral ya da halka şeklinde odun boruları kümesi

Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografi olmadığı için hem kloral hidrat hem de sartur reaktifi ile mikroskopta incelenmiştir.

Zerdeçal rizomları ve üzüm çekirdeği numuneleri öğütücü yardımıyla toz haline getirilmiştir. Zerdeçal rizomlarından oluşan numunenin sarı-turuncu, üzüm çekirdeğinden oluşan numune mor renli, sarımsak tozu da açık sarımsı renkli olduğu gözlenmiştir. Zerdeçal rizomlarından oluşan numune, sarımsak tozu numunesi, üzüm çekirdeği numunesi *distile su R*, *iyot R*, *kloralhidrat R* ve *sartur R* kullanılarak lam ve lamel yardımı ile preparat hazırlanmıştır. Mikroskop altında ilk olarak 10x'luk objektif yardımı ile hazırlanan preparatın hangi karakteristik elementlere sahip olduğu tespit edilmiş ve 40x'luk objektife geçilerek inceleme yapılmış ve bu büyütmede fotoğraflanmıştır. Fotoğraf çekiminde Leica mikroskop kamerası (Leica DFC-280) kullanılmıştır.

2.2.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi

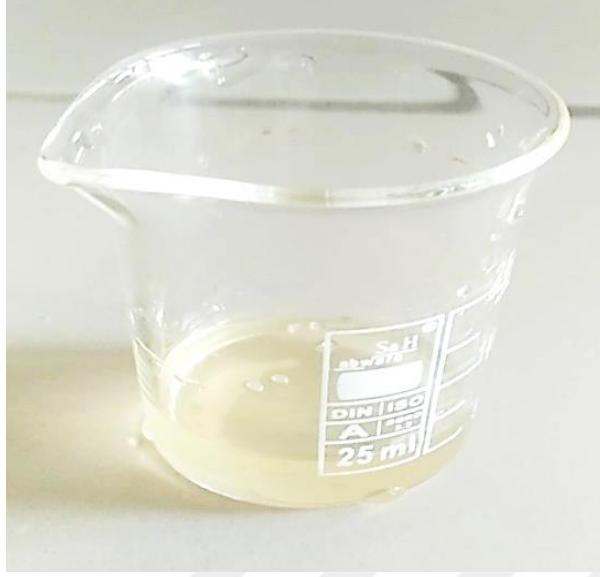
2.2.1.3.1. Test Çözeltilerinin Hazırlanışı

Taze toz edilmiş 1.0254 g tam tartım zerdeçal rizomu numunesi alınarak üzerine 10 mL etanol (% 96) R ilave edilip, 30 dakika ara sıra çalkalanarak bekletilmiş ve süzölmüştür. Süzöntü kullanılmıştır. Bu süzöntünün görüntüsü Şekil 2.6.'de verilmiştir.



Şekil 2.6. Zerdeçal rizomları *etanol R* test çözeltisi

Taze toz edilmiş 1.0045 g tam tartım sarımsak tozu numunesi üzerine 5 mL metanol *R* eklenmiştir. Daha sonra 60 saniye çalkalanıp, süzölmüştür. Süzöntü kullanılmıştır. Bu süzöntünün görüntüsü Şekil 2.7.'de verilmiştir.



Şekil 2.7. Sarımsak tozunun metanol *R* test çözeltisi

Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografı olmadığı için yayınlanan bir makaleden faydalanarak hazırlanmıştır. 1.0036 g üzüm çekirdeği tozu tartılmış, üzerine 10 mL metanol ilave edildikten sonra süzölmüştür. Süzöntü kullanılmıştır. Bu süzöntünün görüntüsü Şekil 2.8.’de verilmiştir.



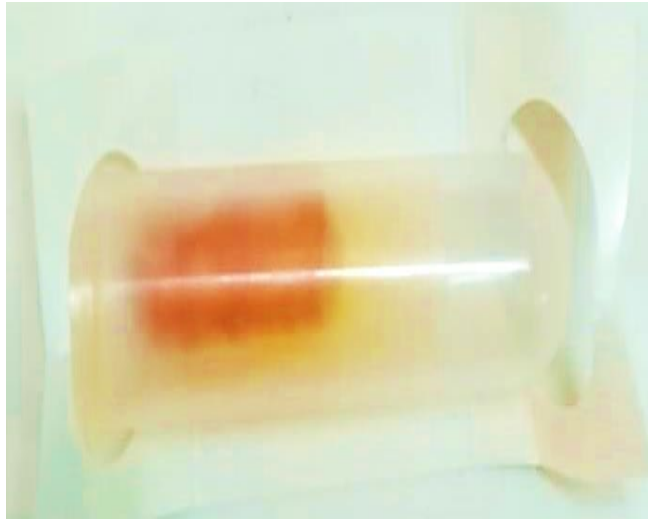
Şekil 2.8. Üzüm çekirdeğinin metanol *R* çözeltisi

2.2.1.3.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanışı

Zerdeçal rizomlarından oluşan numune için 2 kurkumin standartı kullanılmıştır. Bu kurkuminlerden biri kapsül içerisinde bulunan sıvı kurkumindir. Diğer ise kapsül içerisinde toz halde bulunan kurkumin metanol *R* içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Kurkumin standartlarının görüntüleri Şekil 2.9.-2.10.'da verilmiştir.



Şekil 2.9. Kapsül içerisinde toz halde bulunan kurkumin standartı



Şekil 2.10. Kapsül içerisinde sıvı halde bulunan kurkumin standartı

Üzüm çekirdeğinden oluşan numune için kateşin, epikateşin standartları kullanılmıştır. Epikateşin ve kateşin *metanol R* içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Epikateşin ve kateşin standartlarının görüntüleri Şekil 2.11.'de verilmiştir.



Şekil 2.11. Epikateşin ve kateşin standartları

Sarımsak tozu numunesi için gerekli standartlar bulunmadığından dolayı standart olmadan İTK analizi yapılmıştır.

2.2.1.3.3. Hareketli Faz Sisteminin Hazırlanışı

Zerdeçal rizomlarından oluşan numune için *glasiyel asetik asit R: toluen R* (20:80 ml) sistemi kullanılmıştır. Kromatografi tankı içerisine *glasiyel asetik asit R*, *toluen R* sırasıyla 20:80 ml ilave edilerek, ortamın çözücü buharlarıyla doygunluğa ulaşması için bir süre bekletilmiştir.

Sarımsak tozu numunesi için *glasiyel asetik asit R: propanol R: su: susuz etanol R* (20:20:20:40 ml) sistemi kullanılmıştır. Kromatografi tankı içerisine *glasiyel asetik asit R*, *propanol R*, *su R*, *susuz etanol R* sırasıyla 20:20:20:40 ml ilave edilerek, ortamın çözücü buharlarıyla doygunluğa ulaşması için bir süre bekletilmiştir.

Üzüm çekirdeği numunesinin farmakopede monografi olmadığı için referans alınan makaledeki hareketli faz sistemi kullanılmıştır. *Aseton R: asetik asit R: toluen R* (9:3:9 ml) sistemi kullanılmıştır. Kromatografi tankı içerisine sırasıyla *aseton R: asetik asit R: toluen R* 9:3:9 ml ilave edilerek, ortamın çözücü buharlarıyla doygunluğa ulaşması için bir süre bekletilmiştir.

2.2.1.3.4. Test Çözeltisi ve Standart Çözeltilerin Plak Üzerine Uygulanması

Silika jel R plak üzerinde üst ve yan kısımlarından 1 cm'lik uzunlukların kesiştiği nokta işaretlenerek start noktası belirlenmiştir. 3 numune olduğu için 2 farklı plak kullanılmıştır. Zerdeçal numunesi için start noktası üzerinde 1 cm aralık bırakarak *kurkumin R* standart çözeltileri ve test çözeltisi, üzüm çekirdeği numunesi için *epikateşin R, kateşin R* ve test çözeltisi, sarımsak tozu için de standart olmadığı için 2 farklı noktaya test çözeltisi kılcal yardımı ile plak üzerine tatbik edilmiştir. Plak üzerinde 15 cm'nin üzerinde uzunlukta front noktası işaretlenmiştir. Her bir plak kendi çözücü sisteminin olduğu tankın içerisine yerleştirilerek standart çözeltiler ve test çözeltilerine ait lekeler belirlenen front noktasına ulaşana kadar developman işlemi gerçekleştirilmiştir.

Lekelerin tespiti için zerdeçal rizomlarından oluşan numunenin tatbik edildiği plak için *anisaldehit R* çözeltisi hazırlanmıştır. 5,1 ml *anisaldehit*; 2,1 ml *asetik asit R*, 6,9 ml derişik *sülfirik asit R* ve 186 ml *etanol R* karışımında çözülerek hazırlanmıştır. Developman işlemi tamamlandıktan plak 105 °C'lik etüvde kurutulmuştur. Plak önce reaktif püskürtülmeden ultraviole lamba ile 254 ve 366 nm dalga boyunda incelenmiştir. Daha sonra *anisaldehit R* püskürtüldükten sonra 105 °C'lik etüvde kurutulmuştur. UV lamba ile 254 ve 366 nm dalga boyunda incelenmiştir. Standart çözeltiler ve test çözeltisine ait lekelerin R_f değerleri hesaplanmıştır.

Sarımsak tozu numunesinin tatbik edildiği plaktaki lekeleri gözlemlemek için *ninhidrin R* hazırlanmıştır. *Ninhidrin R* 0,2 g tartılmıştır. Üzerine 5 ml glasiyel asetik

asetik asit R ve 95 ml butanol R karışımı ilave edilmiştir. Böylece bütanol R ve glasiyel asetik asit R karışımında 2 g/L ninhidrin çözeltisi elde edilmiştir. Developman işlemi tamamlandıktan plak 105 °C'lik etüvde kurutulmuştur. Daha sonra plak üzerine *ninhidrin* çözeltisi püskürtülüp 105 °C'lik etüvde 5-10 dakika kurutulmuştur; gün ışığında incelenmiştir. Ayrıca plak UV lamba ile 254 ve 366 nm dalga boyunda da incelenmiştir.

Üzüm çekirdeği numunesinin tatbik edildiği plaktaki lekeleri gözlemlemek için *vanilin/ sülfirik asit R* hazırlanmıştır. Bir erlende 0,5 g vanilin tartılıp, üzerine 50 ml *etanol R* eklenmiştir. Başka bir erlende de 5 ml derişik *sülfirik asit R* üzerine 50 ml etanol eklenmiştir. Developman işlemi tamamlandıktan plak 105 °C'lik etüvde kurutulmuştur. Plagın üzerine önce hazırlanan vanilin çözeltisi, hemen ardından da sülfirik asit çözeltisi püskürtülmüştür. Plak 105 °C'lik etüvde 5-10 dakika kurutulmuştur; gün ışığında incelenmiştir. Standart çözeltiler ve test çözeltisine ait lekelerin R_f değerleri hesaplanmıştır.

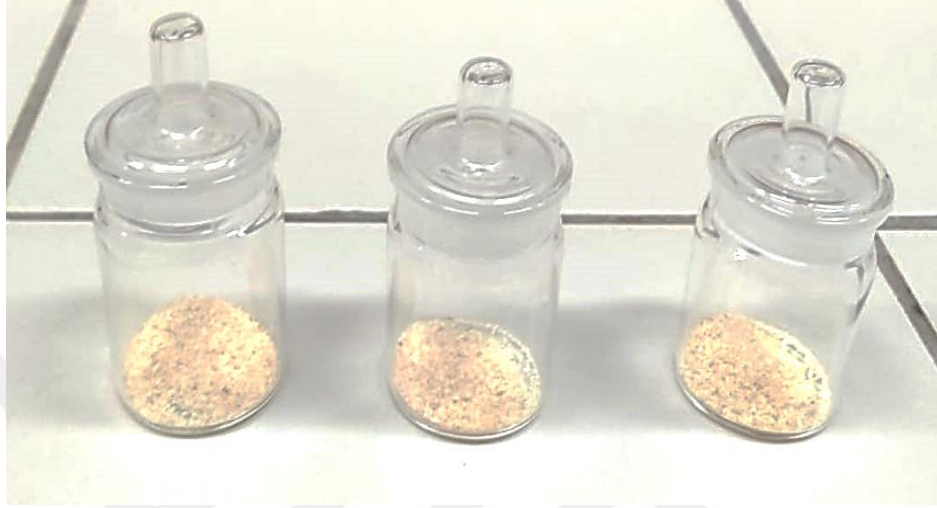
2.2.1.4. Kurutmada Kayıp

Kurutmada kayıp analizi sarımsak tozu ve üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstre için yapılmıştır.

1,000 g sarımsak tozu darası alınmış bir tartım kabında 105 °C'lik etüvde 3 saat kurutulduğunda kayıp en fazla % 7 olmalıdır. Kurutmada kayıp deneyi 3 paralel yapılarak ortalaması alınmıştır. Tartım kabına alınan sarımsak tozu numunelerinin görüntüsü Şekil 2.12.'de verilmiştir.

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstrede kurutmada kayıp analizi yapılmıştır. Kuru ekstreler, üretimlerinde kullanılan çözücünün uçurulması ile elde edilen katı preparatlardır. Kuru ekstrelerin kurutmada kaybı genellikle en fazla % 5 a/a'tır. Bu deneyde kullanılan kuru ekstrenin hazırlanışı bitkisel materyal kısmında detaylı olarak verilmiştir. 50 mm çapında ve 30 mm yüksekliğindeki porselen kapsülde incelenecek ekstreten 0,5 gram tartılıp, 105 °C'lik etüvde 3 saat

kurutulmuştur. Bir desikatörde *difosforpentoksit R* üzerinde soğutulup, tartılmıştır. Sonuç ağırlık yüzdesi olarak verilmiştir. Kurutmada kayıp deneyi 3 paralel yapılarak ortalaması alınmıştır. Kapsül içerisine alınan üzüm çekirdeği kuru ekstrelerinin görüntüsü Şekil 2.13.'de verilmiştir.



Şekil 2.12. Tartım kabına alınan sarımsak tozu numuneleri



Şekil 2.13. Kapsül içerisine alınan üzüm çekirdeği kuru ekstreleri



Şekil 2.14. Etüv



Şekil 2.15. Desikatör

2.2.1.5. Kül Miktar Tayini

Zerdeçal rizomları ve sarımsak tozu numuneleri için kül miktar tayini deneyi yapılmıştır.

Numunelerin içerisine alınacağı krezeler 600 °C'lik kül fırınında 30 dakika kor hale gelinceye kadar kızdırılmıştır. Daha sonra krezeler desikatörde soğutulup, tartılarak daraları alınmıştır. 1.000 g toz edilmiş zerdeçal rizomları ve sarımsak tozu

tartılarak darası alınmış krozeler içerisine alınmıştır. 105 °C'lik etüvde 1 saat kurutulduktan sonra 600 °C'lik kül fırınında sabit tartıma ulaşana kadar yakılmıştır. Sabit tartıma ulaşan krozeler kül fırınından çıkarıldıktan sonra desikatörde soğutularak son ağırlıkları belirlenmiştir. Sarımsak tozu için toplam kül en fazla % 5,0 zerdeçal rizomları için ise en fazla % 8,0 olmalıdır. Kül miktar tayini deneyi her numune için 3 paralel yapılarak ortalamaları alınmıştır. Kül fırınının görüntüsü Şekil 2.16.'da, kül fırınında kül hanile getirilen zerdeçal rizomu numunelerinin görünüşü Şekil 2.17.'de verilmiştir.



Şekil 2.16. Kül fırını



Şekil 2.17. Kül fırınında kül hanile getirilen zerdeçal rizomu numuneleri

2.2.1.6. Su Miktar Tayini

Zerdeçal rizomlarından oluşan numune için su miktar tayini deneyi yapılmıştır. 20,0 g toz bitkisel drogda tespit edildiğinde en fazla 120 ml/kg olmalıdır.

Su miktar tayini deneyi için dereceli toplayıcı tüp, soğutucu tüp ve 250 ml'lik balondan oluşan bir cihaz kullanılmıştır. Öncelikle aletin toplayıcı tüpü ve soğutucusu su ile tamamen yıkanıp temizlenmiş ve krutulmuştur. 200 ml *toluen R* ve yaklaşık 2 ml *su R* kuru balon içerisine konulmuştur. 2 saat distillendikten sonra yaklaşık 30 dakika soğumaya bırakılmış ve su hacmi okunmuştur. Daha sonra toz haldeki zerdeçal rizomlarından oluşan numuneden 20.0 g tam tartım alınarak balonun içerisine konulmuş ve birkaç parça kaynama taşı ilave edilmiştir. Balon 15 dakika hafifçe ısıtılmıştır. Bütün su distillendikten sonra, soğutucu tüpün içi *toluen R* ile yıkanmış ve distilasyona 5 dakika daha devam edilmiştir. Daha sonra ısıtıcı kapatılıp, toplayıcı tüp oda sıcaklığında soğumaya bırakılmış ve toplayıcı tüpün çeperlerine yapışmış su damlaları da alınmıştır. Su ve toluen tabakaları tamamen ayrıldığında suyun hacmi okunmuş ve drogdaki yüzdesi kg'da ml olarak hesaplanmıştır. Su miktar tayini deneyi 3 paralel yapıp ortalaması alınmıştır. Su miktar tayini cihazına ait görüntü Şekil 2.18.'de verilmiştir.

Su miktar tayini aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$1000(n_2-n_1)/m$$

m = incelenecek bileşiğin gram olarak kütlesi

n₁ = birinci distilasyonda elde edilen suyun milimetre olarak miktarı

n₂ = ikinci distilasyonda elde edilen suyun milimetre olarak miktarı



Şekil 2.18. Su miktar tayini cihazı

2.2.1.7. Uçucu Yağ Miktar Tayini

Uçucu yağ miktar tayini deneyi zerdeçal rizomlarından oluşan numune için yapılmıştır.

Farmakopeye göre susuz drogda uçucu yağ miktarı en az 25 ml/kg olmalıdır. Bitkisel droglardan uçucu yağ tayininde buhar distilasyonu yöntemi kullanılmaktadır. Uçucu yağ miktar tayini deneyinde Clevenger düzeneği kullanılmıştır. Bu düzenek 2 L'lik yuvarlak dipli şilifli bir balon ve balona tam uyan, farklı kısımları tek bir parça halinde birleşmiş bir soğutucu sisteminden oluşmaktadır. Öncelikle tüm cam malzemeler yıkanarak temizlenmiş ve kurutulmuştur. 2 L'lik balona 2,5 g toz edilmiş zerdeçal rizomlarından oluşan drog, distilasyon sıvısı olarak 400 ml su ve birkaç tane kaynama taşı konulmuştur. Balon soğutucuya başlanmıştır. Dereceli kısmın olduğu

tarafından bir huni yardımıyla kesişim noktasına kadar su doldurulmuştur. Dereceli kısma 0,5 ml ksilen konulmuştur. Daha sonra ısıtma işlemin başlanmış, 3 saat boyunca distilasyona devam edilmiştir. 3 saat sonra ısıtıcı kapatılmış ve 10 dakika beklendikten sonra uçucu yağ miktarı ml cinsinden ölçülmüştür. Uçucu yağ miktar tayini deneyi 3 paralel yapıp ortalaması alınmıştır. Uçucu yağ miktar tayini cihazına ait görüntü Şekil 2.19.'da verilmiştir.



Şekil 2.19. Uçucu yağ miktar tayini cihazı ve elde edilen uçucu yağ (Clevenger düzeneği)

2.2.1.8. Disinamoil Metan Türevlerinin Yüzde Miktarının Belirlenmesi

Disinamoil metan türevlerinin yüzde miktarının belirlenmesi deneyi zerdeçal rizomlarından oluşan numune için yapılmıştır. Drogda kurkumin olarak ifade edilen disinamoil metan türevleri en az % 2,0 olmalıdır.

Bu deneyde miktar tayini spektrofotometrik yöntem kullanılarak yapılmıştır. 0,5 g toz edilmiş zerdeçal rizomlarından oluşan drog tartılıp, 100 ml'lik yuvarlak dipli balona alınmıştır. Üzerine 30 ml etanol R (% 96) ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 2,5 saat ısıtılmıştır. Soğutulduktan sonra 100 ml'lik balon jojeye süzölmüştür. Yuvarlak dipli balon *etanol R* (% 96) ile çalkalanarak, aynı çözücü ile balon jojede 100 ml'ye tamamlanmıştır. Bu çözeltilerden 1 ml alınarak *etanol R* ile 50 ml'ye seyreltilmiştir. Bu çözeltilerin absorbansı spektrofotometrede 425 nm'de dengeleme çözeltileri olarak etanol (% 96) kullanılarak ölçölmüştür. Disinamoil metan türevlerinin yüzde miktarının belirlenmesi deneyi 3 paralel yapılmıştır. Ultraviyole (UV) spektrofotometresinin görüntüsü Şekil 2.20., geri çeviren soğutucunun görüntüsü Şekil 2.21.'de verilmiştir.

Disinamoil metan türevlerinin yüzde miktarı kurkumin üzerinden aşağıdaki formöle göre hesaplanmıştır:

$$(A \times 5000) / (1607 \times m)$$

A = 425 nm'deki absorbans

m = incelenecek maddenin gram olarak kütle



Şekil 2.20. UV Spektrofotometre cihazı (UV-160A)



Şekil 2.21. Üzerine etanol eklenerek geri çeviren soğutucuya bağlanmış toz drog

2.2.1.9. Bağıl Yoğunluk Testi

Bağıl yoğunluk testi üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstre için yapılmıştır.

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstrenin yoğunluğunu ölçmek için piknometre kullanılmıştır. Öncelikle piknometre yıkanmış ve kurutulmuştur. Sonrasında piknometrenin darası alınmıştır. Piknometrenin darası alındıktan sonra su ile doldurulup, tartılmıştır. Son olarak da piknometre hazırlanan sıvı ekstre ile doldurulup, tartılmıştır. Bağıl yoğunluk testi 3 paralel yapılmış ve sonuçların ortalaması alınmıştır. İçerisine üzüm çekirdeği ekstresi doldurulmuş piknometrenin görüntüsü Şekil 2.22.'de verilmiştir.

Bağıl yoğunluk aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanmıştır:

$$(m_2 - m_1) / (m_3 - m_1)$$

m_1 = Boş piknometrenin ağırlığı

m_2 = Ekstre ile dolu piknometrenin ağırlığı

m_3 = Su ile dolu piknometrenin ağırlığı



Şekil 2.22. Üzüm çekirdeği ekstresi ile dolu piknometre

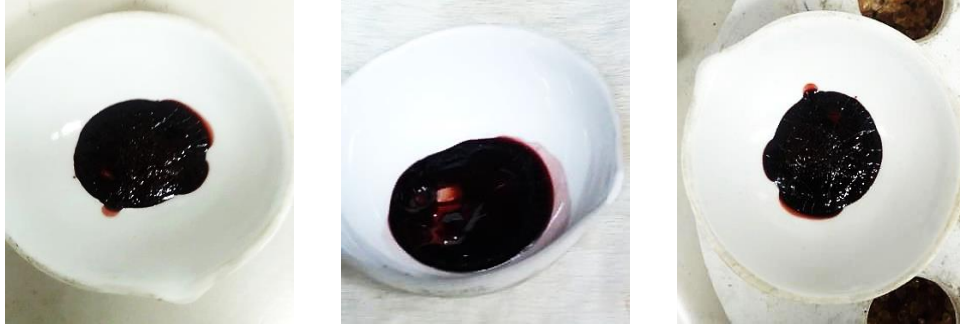
2.2.1.10. Kuru Kalıntı Testi

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ve yumuşak ekstre için kuru kalıntı testi yapılmıştır. Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografi olmadığı için herhangi bir sınır değeri verilmemiştir.

50 mm çapında ve 30 mm yüksekliğinde porselen kapsüller yıkanmış ve kurutulmuştur. Daha sonra porselen kapsüle 2,0 gram konulmuştur. Su banyosunda kuruluğa kadar uçurulmuştur ve 100-105 °C'lik etüvde 3 saat kurutulmuştur. Daha sonra desikatörde *difosforpentoksit R* üzerinde soğutulmuş ve tartılmıştır. Sonuç ağırlık yüzdesi olarak verilmiştir. Kuru kalıntı deneyi 3 paralel yapılmış ve sonuçların ortalaması alınmıştır. Su banyosu üzerinde kuruluğa kadar uçurulan üzüm çekirdeği sıvı ekstraktlarının görüntüsü Şekil 2.23., üzüm çekirdeği yumuşak ekstraktlarının etüvde 3 saat bekletildikten sonraki görüntüsü Şekil 2.24.'te verilmiştir.



Şekil 2.23. Su banyosu üzerinde kuruluğa kadar uçurulan üzüm çekirdeği sıvı ekstraktları



Şekil 2.24. Üzüm çekirdeği yumuşak ekstralarının etüvde 3 saat bekletildikten sonraki görüntüsü

2.2.1.11. Etanol Miktar Tayini

Etanol miktar tayini üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstre için yapılmıştır.

Etanol miktar tayininde piknometre yöntemi kullanılmıştır. Hazırlanan üzüm çekirdeği sıvı ekstresinden 25 ml ölçülerek 250 ml'lik bir balona alınmıştır. Üzerine 150 ml *distile su R* ilave edilmiş ve birkaç parça kaynama taşı atılmıştır. Daha sonra distilasyon başlığı ve soğutucu takılmıştır. 100 ml'lik balon jojeye 90 ml'den az olmayacak şekilde artırılmış sıvı distillenerek toplanmıştır. *Distile su R* ile 100 ml'ye seyreltilmiştir. Darası alınan piknometreye önce su konulup tartılmıştır. Daha sonra balon jodede seyreltilen distile etanol konularak tartılmıştır. Bağıl yoğunluk hesaplanmıştır. Farmakopede yer alan yoğunluk, bağıl yoğunluk ve etanol içeriği arasındaki ilişki tablosundan yararlanarak % h/h cinsinden etanol içeriği hesaplanmıştır. Etanol miktar tayini deneyi 3 paralel yapılarak ortalaması alınmıştır. Yoğunluk, bağıl yoğunluk ve etanol içeriği arasındaki ilişki Çizelge 2.3.'de verilmiştir. Distilasyon cihazına bağlı üzüm çekirdeği sıvı ekstralarının görüntüsü Şekil 2.25'te verilmiştir.

Çizelge 2.3. Yoğunluk, bağıl yoğunluk ve etanol içeriği arasındaki ilişki

$P_{20} \text{ (kg x m}^{-3}\text{)}$	Distilatın havada ölçülen bağıl yoğunluğu d_{20}	20 °C’de % h/h cinsinden etanol içeriği
990,0	0,9918	5,79
990,5	0,9923	5,42
991,0	0,9928	5,04
991,5	0,9933	4,67
992,0	0,9938	4,30
992,5	0,9943	3,94
993,0	0,9948	3,58
993,5	0,9953	3,22
994,0	0,9958	2,86
994,5	0,9963	2,51
995,0	0,9968	2,16
995,5	0,9973	1,82

3. sütunda verilen değerler 4 ile çarpılarak ekstrede bulunan etanol yüzdesi hacim (h/h) cinsinden bulunmuştur. Tablo yardımıyla etanol içeriği bulunduğundan sonra sonuçlar virgülden sonra bir basamağa yuvarlanmıştır.



Şekil 2.25. Distilasyon cihazına bağlı üzüm çekirdeği sıvı ekstraktları

2.2.1.12. Nişasta Tespiti

Bu analiz sarımsak tozu için yapılmıştır. Temiz bir lam ve lamel ile *distile su R* kullanılarak preparat hazırlanmıştır. Mikroskop altında incelenmiştir. Daha sonra *iyot R* eklenerek incelenmiştir. Mavi renk oluşmaması beklenmektedir. Sonuçlar fotoğraflanarak analiz edilmiştir.

2.2.1.13. Çözücü Artığı Düzeyini Belirleme

Bu analiz üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstre için yapılmıştır. Ekstreği hazırlarken etanol kullanılmıştır. Etanol Sınıf 3 çözücü grubuna girmektedir. Sınıf 3 çözücülerin üretim aşamalarında kullanıldığı durumlarda, kurutmada kayıp testi uygulanabilir ve test ayrı monografta belirtilir. Eğer sınıf 3 çözücü yüzde 0,5'den daha fazla sınırdaysa ve bu onaylanmışsa, bu çözücü için spesifik tayin gereklidir. Sadece sınıf 3 çözücü bulunması muhtemelse kurutmada kayıp % 0,5'den azdır.

Sınıf 3 çözücüler insan sağlığı için az toksik ve düşük riskli kabul edilirler. Normal olarak kabul edilen seviyede insan sağlığına zararlı olarak bilinen hiçbir çözücüyü içermez. Çoğu sınıf 3 çözücülerin uzun dönem toksisite veya karsinogenisite çalışmaları sonucu elde edilen veriler düşük toksisiteye sahip olduklarını ve genotoksisite çalışmalarında negatif olduklarını göstermektedir. Bu çözücü artıklarının günde 50 mg veya daha az (5000 ppm veya yüzde 0,5'e karşılık gelir) miktarları kabul görmektedir. Daha yüksek miktarlar ise iyi imalat uygulamasına uygunsa kullanılabilir.

2.2.2. Antiproliferatif aktivitenin değerlendirilmesi

2.2.2.1. Ekstrelerin Hazırlanması

“Zerdeçal, Sarımsak ve Üzüm Çekirdeği Ekstrelerinin ve Bu Ekstrelerden Elde Edilen Karışımın Antiproliferatif Etkinliğinin Değerlendirilmesi” çalışması için aktardan alınan bitkisel materyallerden ekstre hazırlanmıştır. Bunun için öncelikle üzüm çekirdekleri ve zerdeçal rizomları öğütücüde toz haline getirilmiştir. Her bir drogdan 200 g tartılıp 1 L’lik erlenlere konulmuştur. Her birinin üzerine 750 ml *etanol R* (% 96 h/h) ilave edilip, karıştırılmıştır. Ağız kısımlarına parafilm kapatılarak yaklaşık 10 gün maserasyona bırakılmıştır. Etanol ile 10 gün maserasyona bırakılan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği numunelerinin görüntüleri Şekil 2.26.’da verilmiştir. 10 gün sonra 1 L’lik erlenlerde bulunan droglar ikişer adet 500 ml’lik erlenlere alınmıştır. Daha sonra 8 saat hareketli maserasyona bırakılmıştır. 8 saat sonra pileli süzgeç kağıdından süzülerek, süzüntü alınmıştır. Her birinin üzerine yaklaşık 300 ml *etanol R* eklenerek tekrar 8 saat hareketli maserasyona bırakılmıştır. 8 saatin sonunda tekrar pileli süzgeç kağıdından süzölmüştür. Her bir çökelek üzerine yaklaşık 250 ml *etanol R* ilave edilerek tekrar 8 saat hareketli maserasyona bırakılmıştır. 8 saatin sonunda pileli süzgeç kağıdından süzölerek her bir droğun süzüntüleri birleştirilmiştir. Etanol ile hareketli maserasyona bırakılan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği numunelerinin görüntüleri Şekil 2.27.’de verilmiştir. Daha sonra her drog için ayrı ayrı olacak şekilde süzüntüler bir balona alınıp döner buharlaştırıcıda çözücünün uzaklaştırılması sağlanmıştır. Tüm çözücü uzaklaşana kadar buharlaştırma işlemine devam edilmiştir. Bu işlemlerin sonucunda ekstreler elde edilmiştir. Her numunenin döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılırken ve uzaklaştırıldıktan sonraki görüntüleri Şekil 2.26-2.33.’de verilmiştir.



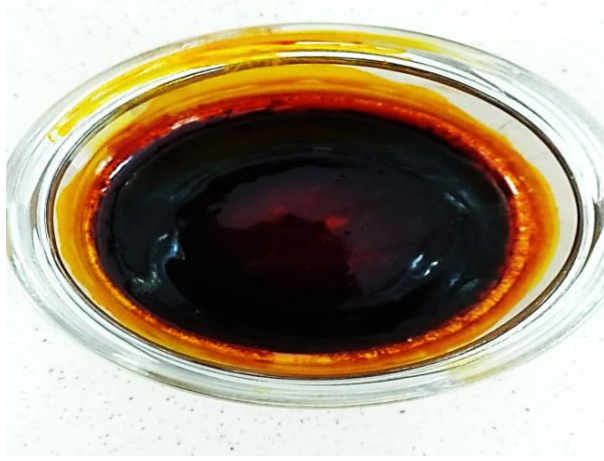
Şekil 2.26. Etanol ile 10 gün maserasyona bırakılan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği numuneleri



Şekil 2.27. Etanol ile hareketli maserasyona bırakılan sarımsak, zerdeçal ve üzüm çekirdeği numuneleri



Şekil 2.28. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılan zerdeçal numunesi



Şekil 2.29. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen zerdeçal ekstresi



Şekil 2.30. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılan üzüm çekirdeği numunesi



Şekil 2.31. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen üzüm çekirdeği ekstresi



Şekil 2.32. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılan sarımsak tozu numunesi



Şekil 2.33. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen sarımsak tozu ekstresi

2.2.2.2. Hücre Kültürü İdamesi ve Hücre Proliferasyonu Tayini

Kolon kanseri hücreleri (CaCO-2); %10 Fetal Sığır Serum (FBS), %1 penisilin / streptomisin içeren DMEM yüksek glukoz besiyerinde (Gibco) kültür edilecektir. Hücre hatları 37°C'de % 5 CO₂'li ve % 95 nem içeren ortama sahip inkübatörde inkübe edilecektir.

Çalışma kapsamında elde edilen sarımsak tozu, üzüm çekirdeği, zerdeçal rizomu ekstraktları ve bu ekstraktlardan eşit oranda alınarak hazırlanan karışımın değerlendirilmesi planlanmaktadır. Ekstrelerin CaCO-2 kanser hücresi üzerindeki anti-proliferatif etkisi MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum-

bromür) yöntemi ile belirlenecektir. CaCO-2 kanser hücresi ve normal hücre 96 kuyucuklu plaklara kuyu başına 1×10^4 hücre olacak şekilde ekilecektir. 24 saat sonra hücrelerin plağa yerleşmesi sonrasında farklı polaritelerdeki ekstreler ve hücrelerin üzerine eklenecektir. Farklı polaritelerdeki ekstrelerin anti-proliferatif ve sitotoksik etki profilini belirlemek için 24 ve 48 saat süre ile hücreler ile muamele edilecektir. Her bir zaman uygulaması sonrasında hücre üzerinde yer alan besiyeri atılacak ve her kuyudaki hücrelerin üzerine 5 mg/ml MTT boyasından 20 μ l eklenecektir. Yaklaşık 4 saat boyunca 37 °C'de, % 5 CO₂ (karbondioksit) içeren inkübatöre aktarılacaktır. MTT çözeltisi 4 saat sonra atılacak ve çözünmeyen formazan kristalini çözmek için 100 μ L dimetil sülfoksit (DMSO) eklenecektir. Plaklar daha sonra tam çözünme için oda sıcaklığında 15 dakika boyunca çalkalanacaktır. Renklenmiş formazan türevinin seviyesi 590 nm'de mikropilaka okuyucu ile ölçülecektir. Hücre canlılığının yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplanacaktır (Moongkarndi ve ark., 2004). Deneyler 4 tekrarlı yapılacak ve sonuçlar GraphPad Prism 9.0 programında değerlendirilip görselleştirilecektir.

$$\% \text{ Hücre canlılığı} = x \cdot 100$$

Yukarıda anlatılan yöntemde değerlendirilen ekstreler ve etken maddeler arasından en aktif görülenler üzerinde x CELLigence (Real-Time Cell Analyzer) cihazı kullanılarak gerçek zamanlı online izleme ile konsantrasyon ve zamana karşı etkinlik belirlenecektir.

3. BULGULAR

3.1. Farmakope Analizi Bulguları

3.1.1. Makroskobik İnceleme Bulguları

Zerdeçal rizomları paketinden boşaltılıp incelenmiştir. Rizomların açık sarı olduğu görülmüştür. Rizomlar ovat, dikdörtgenimsi-yumurtamsı, armut şeklinde, veya silindirik, çoğunlukla kısaca dallanmıştır. Boy ve enlerini belirlemek için 10 g tartılmış, rizomların boy ve enleri cetvelle ölçülmüştür. Rizomların boy ortalaması 5,9 cm, en ortalaması da 1,6 cm'dir. Baharatsı bir kokuya sahiptir. Yüzeyinin hafifçe tozlu, noktalı, ince şeritli olduğu gözlenmiştir. Kırılma yüzeyinin taneli, pürüzsüz, lifsiz, hafif parlak homojen bir biçimde turuncu-sarı renkli olduğu gözlemlenmiştir.

Sarımsak tozu paketinden boşaltılıp incelenmiştir. Numunenin açık sarımsı, homojen toz halinde olduğu görülmüştür. Toz halde olduğundan diğer makroskobik özellikler belirlenememiştir.

Üzüm çekirdeği paketinden boşaltılıp incelenmiştir. Tohum numuneleri ilk olarak çıplak gözle incelenmiş olup, tüm numuneler mor ya da pembe renkli, uç tarafı sivri, üç ya da dört yüzü bulunan prizmatik bir yapıya sahip olup birbirine benzemektedir. Orta kısımlarında ince bir şerit olduğu görülmüştür. Boy ve enlerini belirlemek için 10 g tartılmış, tohumların boy ve enleri cetvelle ölçülmüştür. Tohumların boy ortalaması 0,4 cm, en ortalaması da 0,25 cm olarak ölçülmüştür.



Şekil 3.1. Üzüm çekirdeklerinin makroskobik incelemesi

3.1.2. Mikroskobik inceleme Bulguları

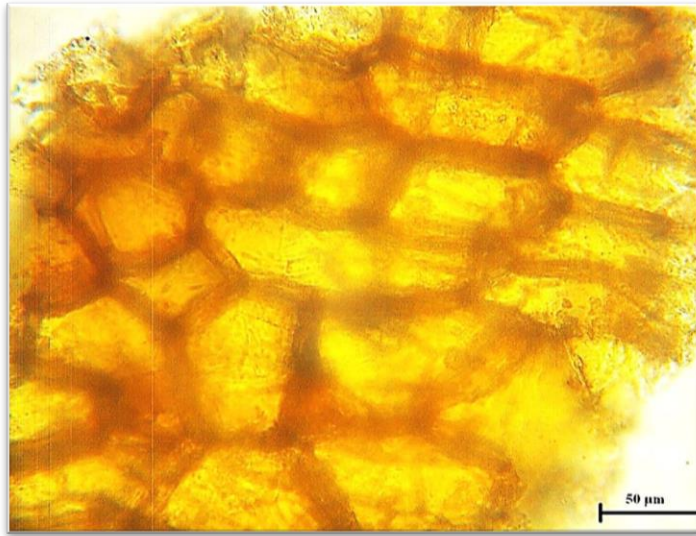
Zerdeçal rizomları, üzüm çekirdeği ve sarımsak tozundan oluşan numunelerin mikroskobik incelemesi yapılmıştır. Zerdeçal rizomlarının mikroskobik incelemesinde tespit edilen karakteristik elementler Çizelge 3.1.'de, sarımsak tozunun mikroskobik incelemesi sonucu tespit edilen karakteristik elementler çizelge 3.2.'de, üzüm çekirdeğinin mikroskobik incelemesi sonucu tespit edilen karakteristik elementler çizelge 3.3.'de verilmiştir.

3.1.2.1. Zerdeçal Rizomu Numunesine Ait Mikroskopik İnceleme Bulguları

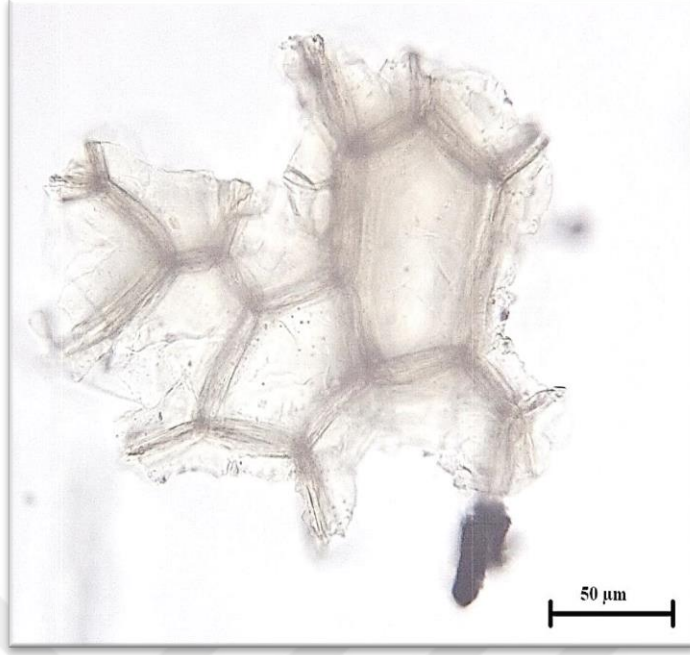
Çizelge 3.1. Zerdeçal rizomu numunesine ait karakteristik elementler

Karakteristik Elementler	Zerdeçal Rizomlarından Oluşan Numune
Mantar parçaları	+
Odun Boruları	+
Nişasta Taneleri	+
Örtü Tüyları	+
Epidermis parçaları	+
Kahverengi-sarı yağ kütleleri içeren bir miktar salgı hücreleri bulunan parenkima parçaları	+
Kalsiyum oksalat kristalleri	+

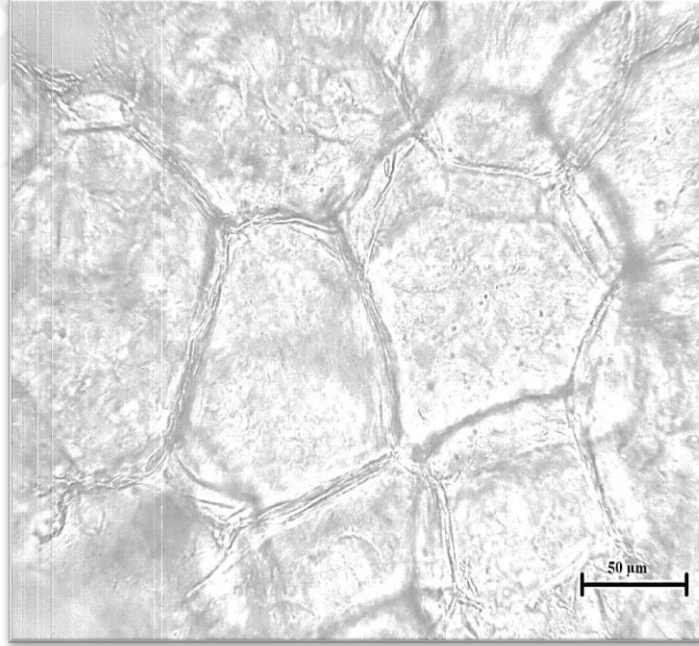
Zerdeçal rizomu numunesinin mikroskopta incelenmesi sonucu elde edilen görüntüler Şekil 3.2- 3.9.'da verilmiştir.



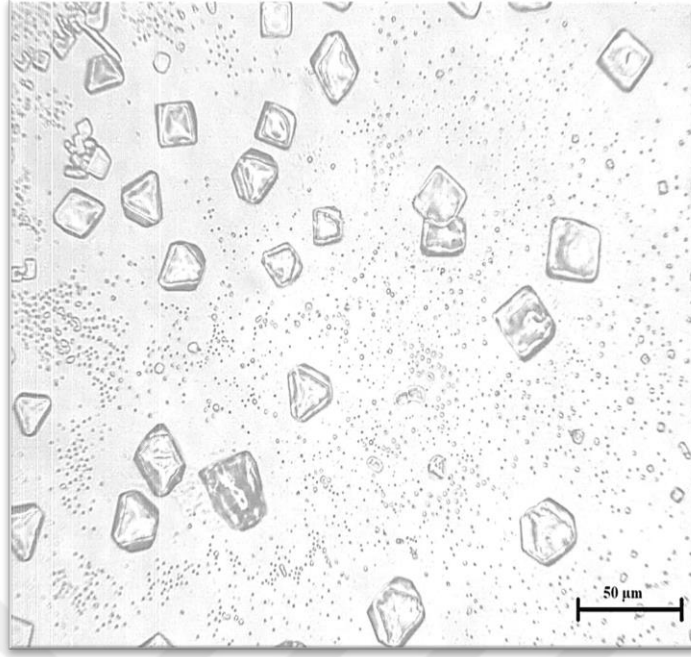
Şekil 3.2.Mantar parçaları (İO: Sartur, MB:10x40)



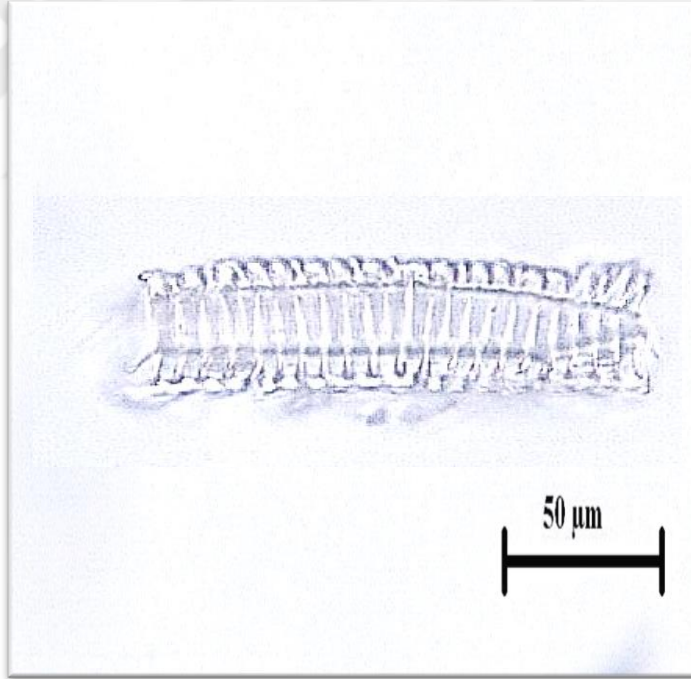
Şekil 3.3.Mantar parçaları (İO: Kloralhidrat, MB:10x40)



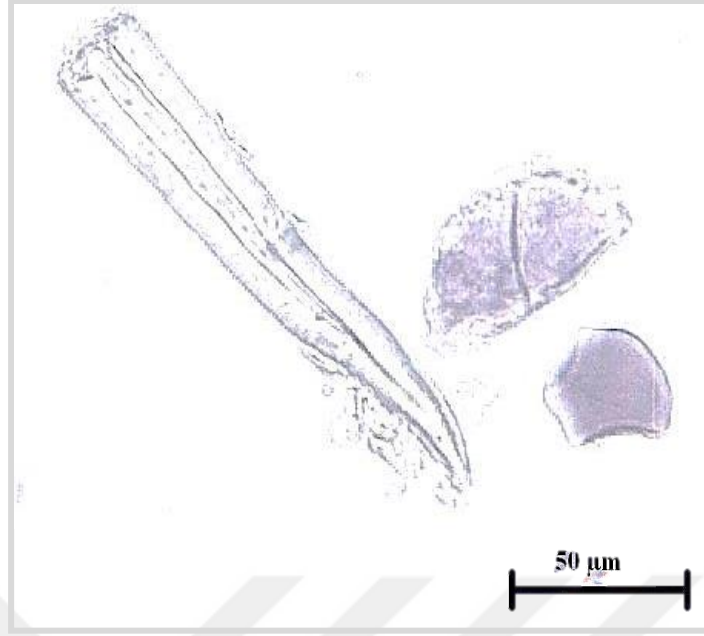
Şekil 3.4. Epidermis parçaları (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



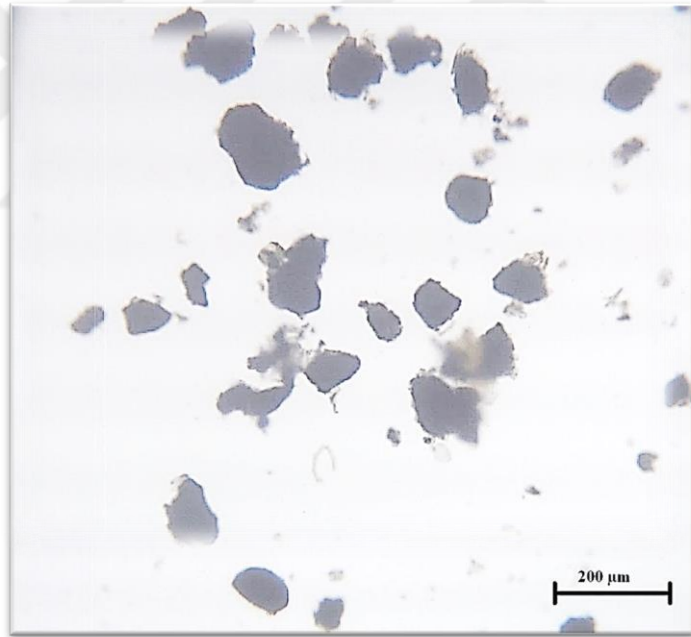
Şekil 3.5. Kalsiyum oksalat kristalleri (İO: Su, MB:10x40)



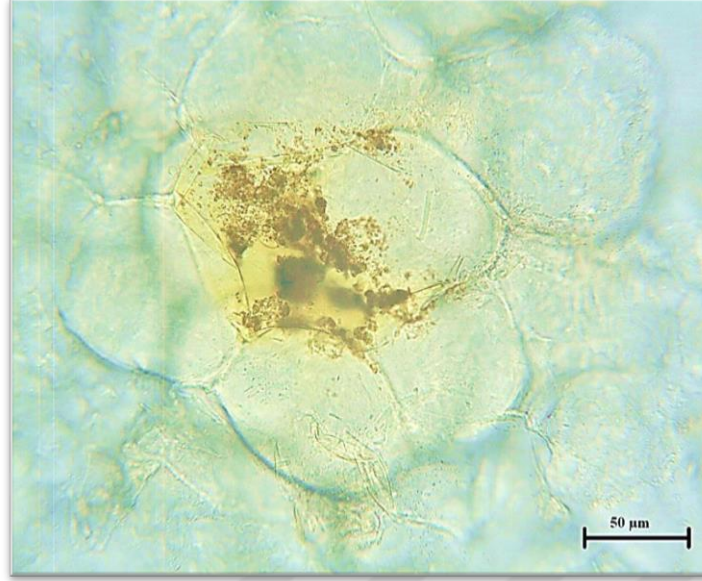
Şekil 3.6. Odun borusu (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



Şekil 3.7. Örtü tüyü (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



Şekil 3.8. Nişasta Taneleri (İO: İyot, MB:10x10)



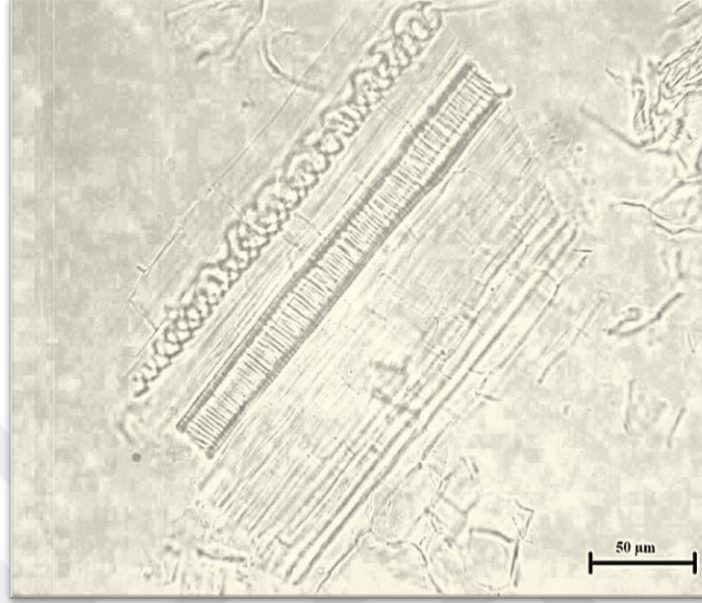
Şekil 3.9. Kahverengi-sarı yağ kütleleri içeren bir miktar salgı hücreleri bulunan parenkima parçaları (İO: sartur, MB:10x40)

3.1.2.2. Sarımsak Tozu Numunesine Ait Mikroskopik İnceleme Bulguları

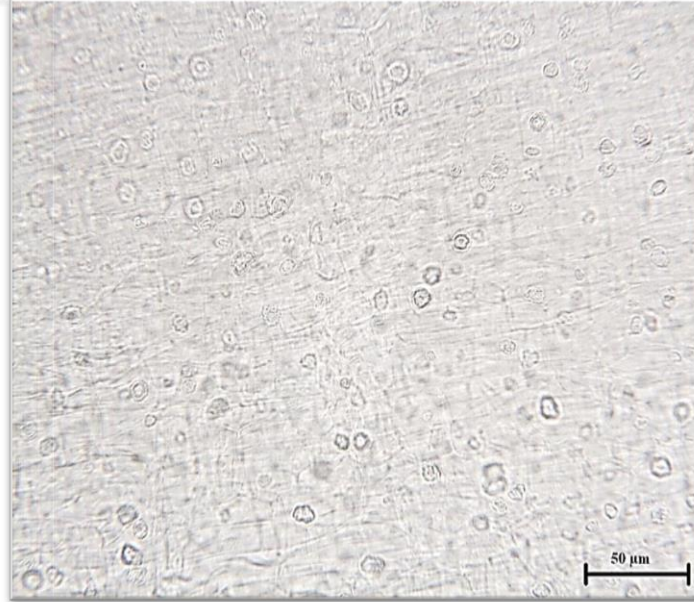
Çizelge 3.2. Sarımsak tozu numunesine ait karakteristik elementler

Karakteristik Elementler	Sarımsak Tozu Numunesi
Parenkima parçaları	+
İnce çeperli parankimanın eşlik ettiği spiral ve halka şeklinde odun boruları kümesi	+
Kalsiyum oksalat kristalleri	+
Druz	+

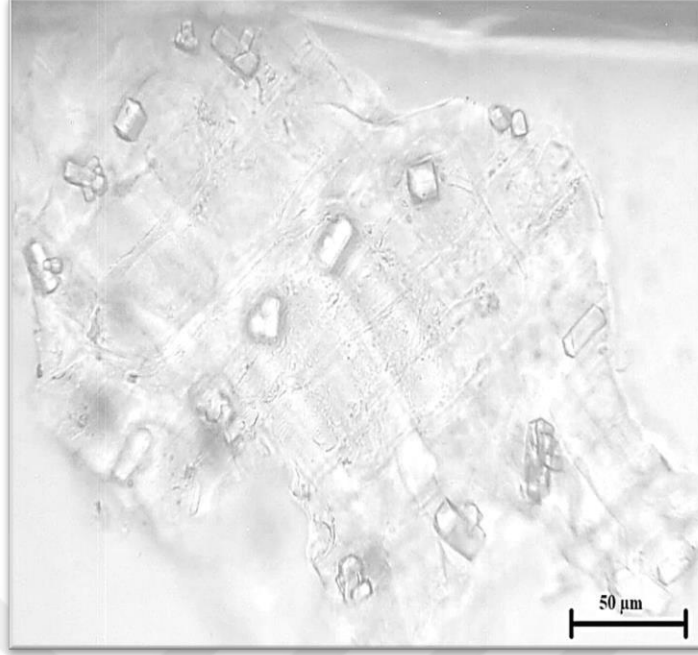
Sarımsak tozu numunesinin mikroskopta incelenmesi sonucu elde edilen görüntüler Şekil 3.10- 3.13.'de verilmiştir.



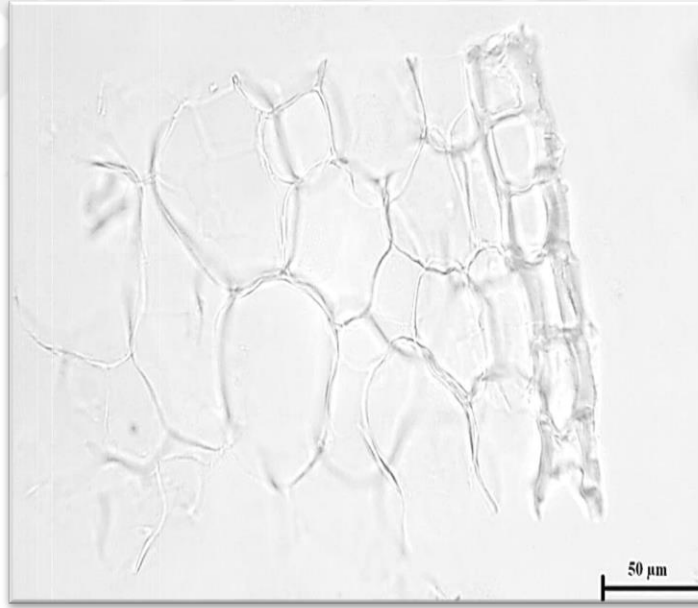
Şekil 3.10. İnce çeperli parankimanın eşlik ettiği spiral ve halka şeklinde odun boruları kümesi (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



Şekil 3.11. Druzs (İO: Su, MB:10x40)



Şekil 3.12. Kalsiyum oksalat kristalleri (İkiz ve basit billurlar) (İÖ: Su, MB:10x40)



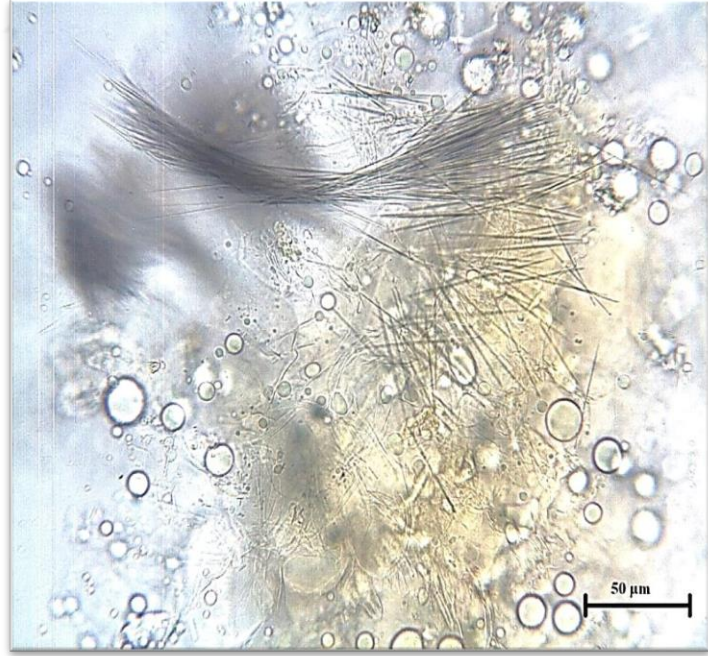
Şekil 3.13. Parenkima (İÖ: kloralhidrat, MB:10x40)

3.1.2.3. Üzüm Çekirdeği Numunesine Ait Mikroskopik İnceleme Bulguları

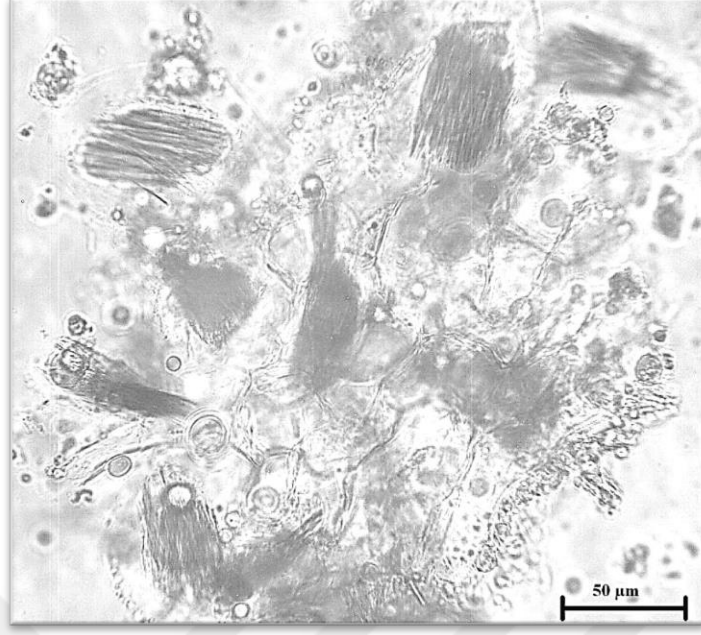
Çizelge 3.3. Üzüm çekirdeği numunesine ait karakteristik elementler

Karakteristik Elementler	Üzüm Çekirdeği Numunesi
Rafit	+
Druzar	+
Yağ Damlaları	+
Parenkima	+

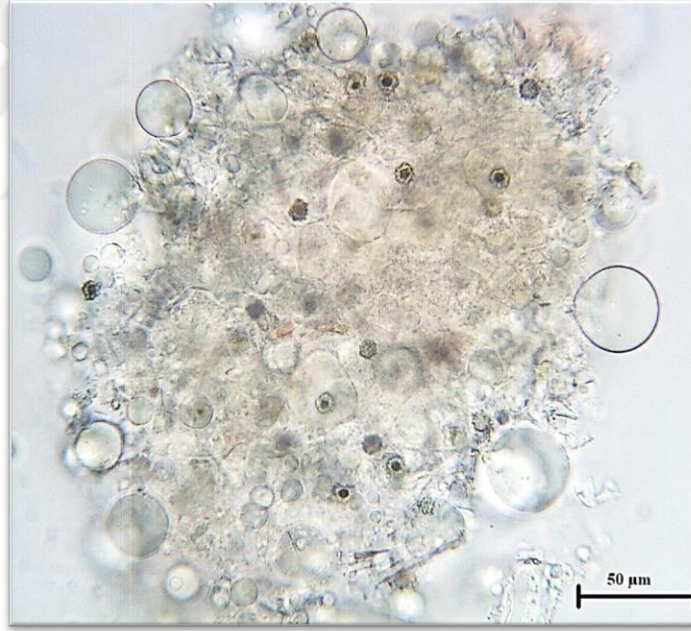
Üzüm çekirdeği numunesinin mikroskopta incelenmesi sonucu elde edilen görüntüler Şekil 3.14- 3.20.'de verilmiştir.



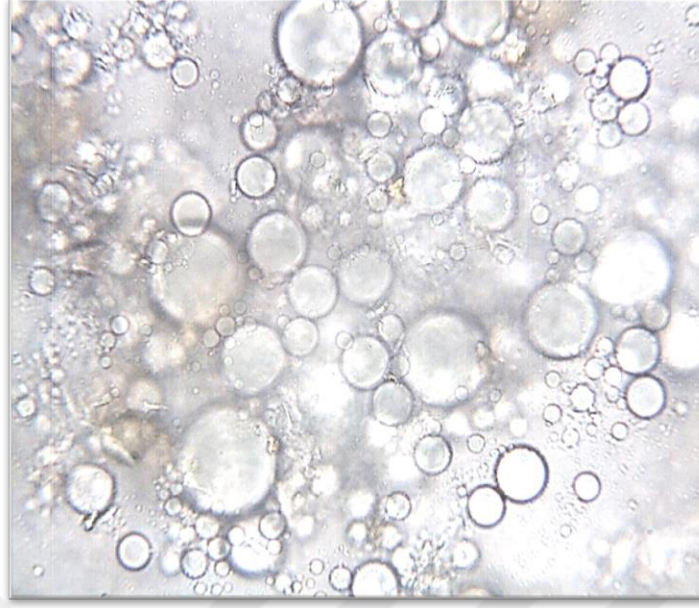
Şekil 3.14. Uzun ve İnce Rafit Demeti (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



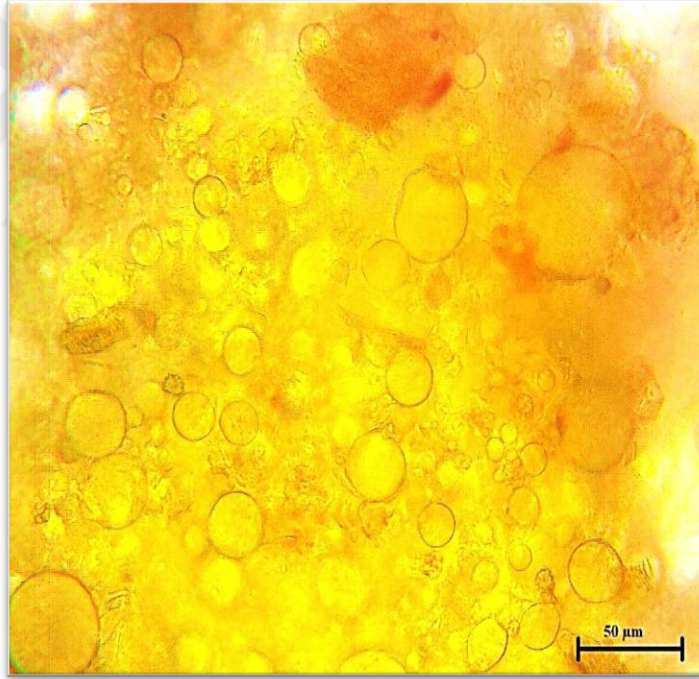
Şekil 3.15. Rafit Demetleri (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



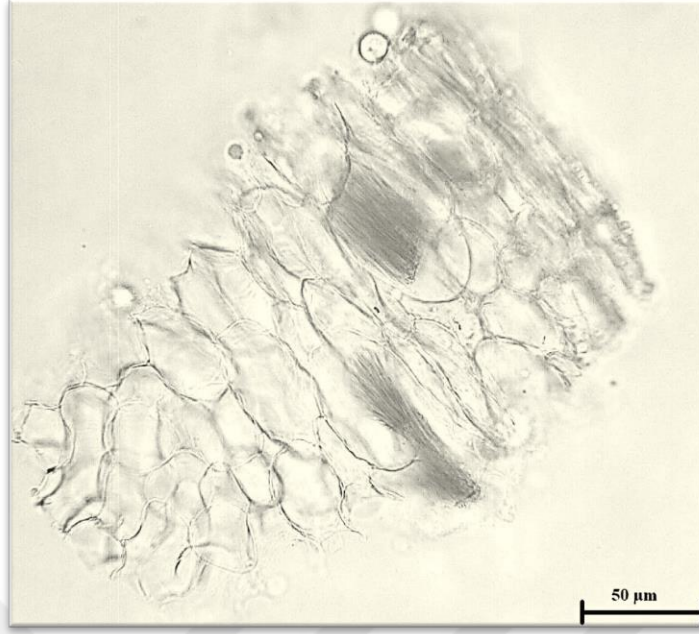
Şekil 3.16. Druzs (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



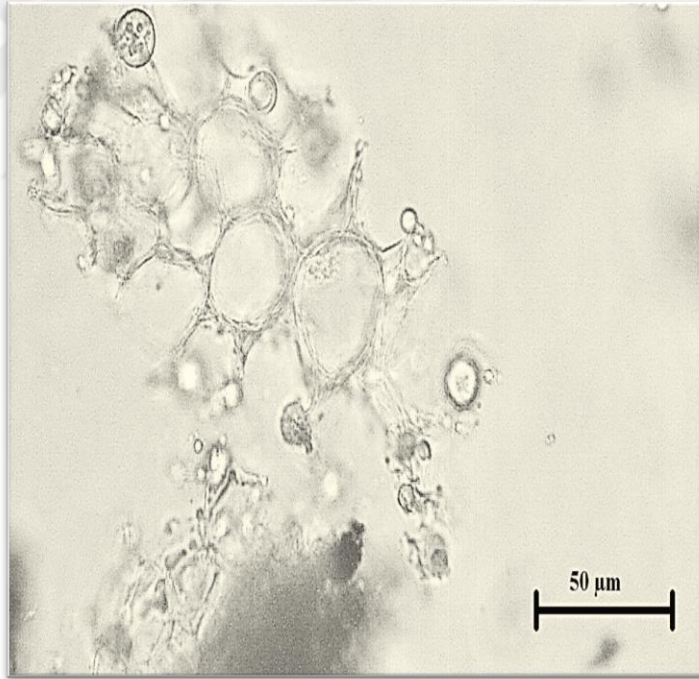
Şekil 3.17. Yağ damlaları (İO: kloralhidrat, MB:10x40)



Şekil 3.18. Yağ Damlaları (İO: Sartur, MB:10x40)



Şekil 3.19. Parenkima ve rafit demetleri (İO: kloralhidrat, MB:10x40)

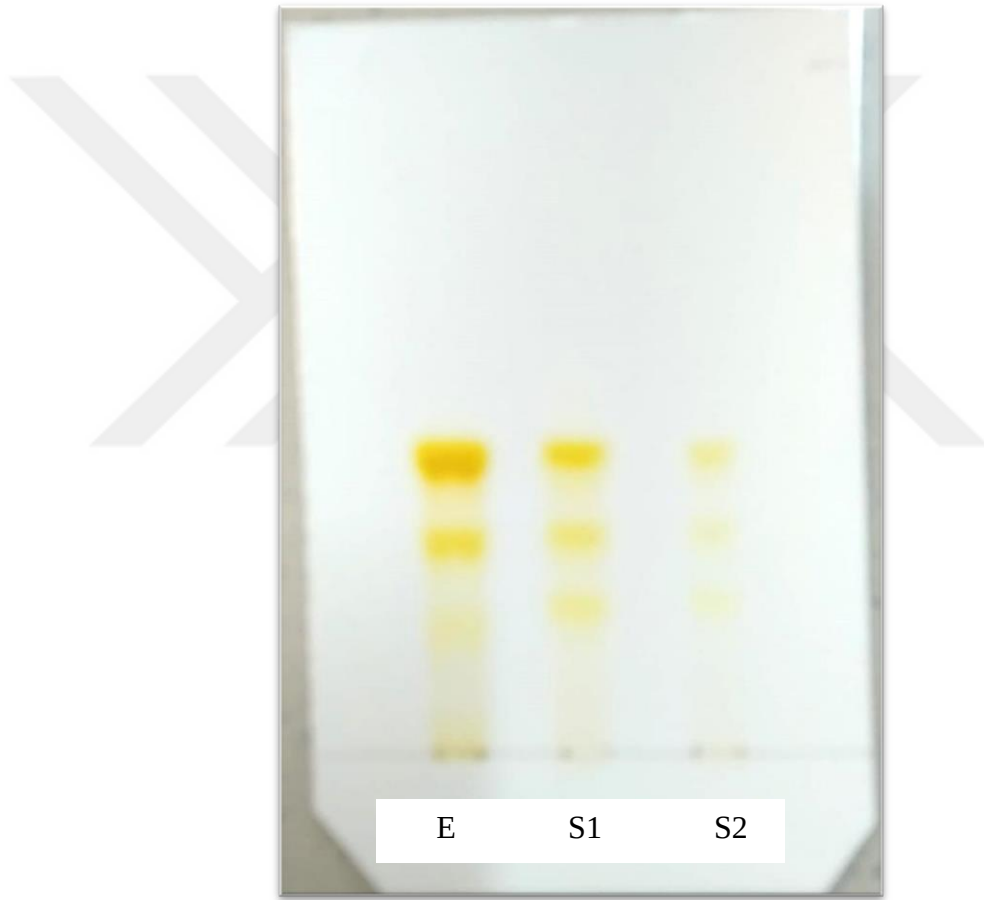


3.20. Parenkima (İO: Sartur, MB:10x40)

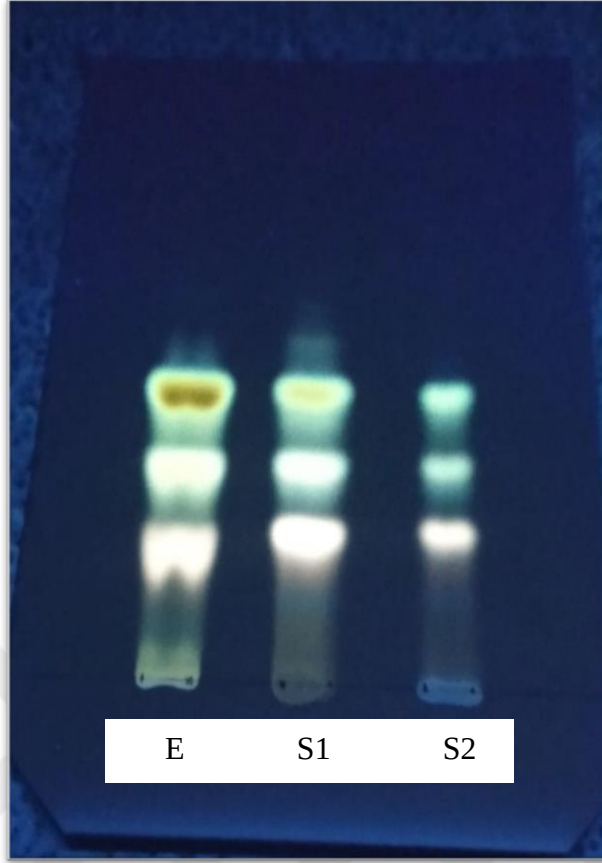
3.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Bulguları

Zerdeçal rizomları, sarımsak tozu ve üzüm çekirdeği numunelerinden hazırlanan ekstrelere ait İTK sonuçları Şekil 3.21.-2.27.'de verilmiştir. Standart maddelere ve ekstrelere ait lekelerin Rf değerleri hesaplanarak; ekstrelerin hangi standart maddeleri içerdiği yorumlanmıştır.

3.1.3.1. Zerdeçal Rizomlarından Oluşan Numuneye Ait İTK Sonuçları

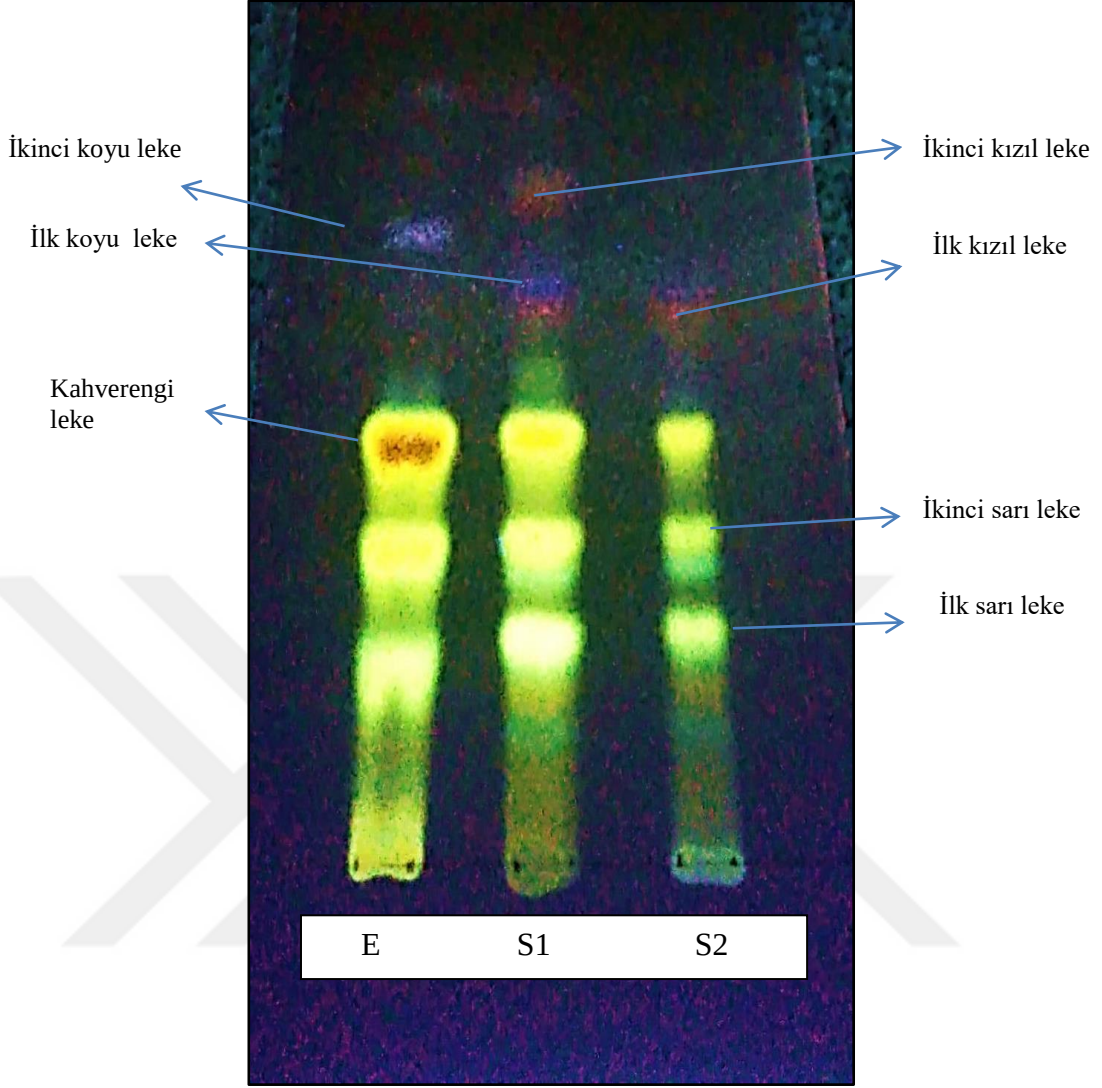


Şekil 3.21. Zerdeçal rizomu numunesi ve standartların görünür ışıktaki İTK sonuçları (*glasiyel asetik asit R: toluen R (20:80 ml) sistemi*) (plak üzerinde soldan sağa E: zerdeçal ekstresi, S1:sıvı kurkumin standartı, S2:katı kurkumin standartı)



Şekil 3.22. Zerdeçal rizomu numunesi ve standartların 254 ve 366 nm dalga boyunda reaktif püskürtülmeden önceki İTK sonuçları (*glasiyel asetik asit R: toluen R* (20:80 ml) sistemi) (plak üzerinde soldan sağa E: zerdeçal ekstresi, S1:sıvı kurkumin standartı, S2:katı kurkumin standartı)

Plak *anisaldehit R* çözeltisi püskürtülmeden önce gün ışığında incelendiğinde standartlar ve ekstreye ait aynı noktalarda yeşilimsi floresan lekeler tespit edilmiştir. UV lamba altında 366 nm dalga boyunda ekstreye ait bir hahverengi, iki yeşilimsi floresan leke, standartlara ait üç yeşilimsi floresan leke aynı noktalarda görülmüştür.



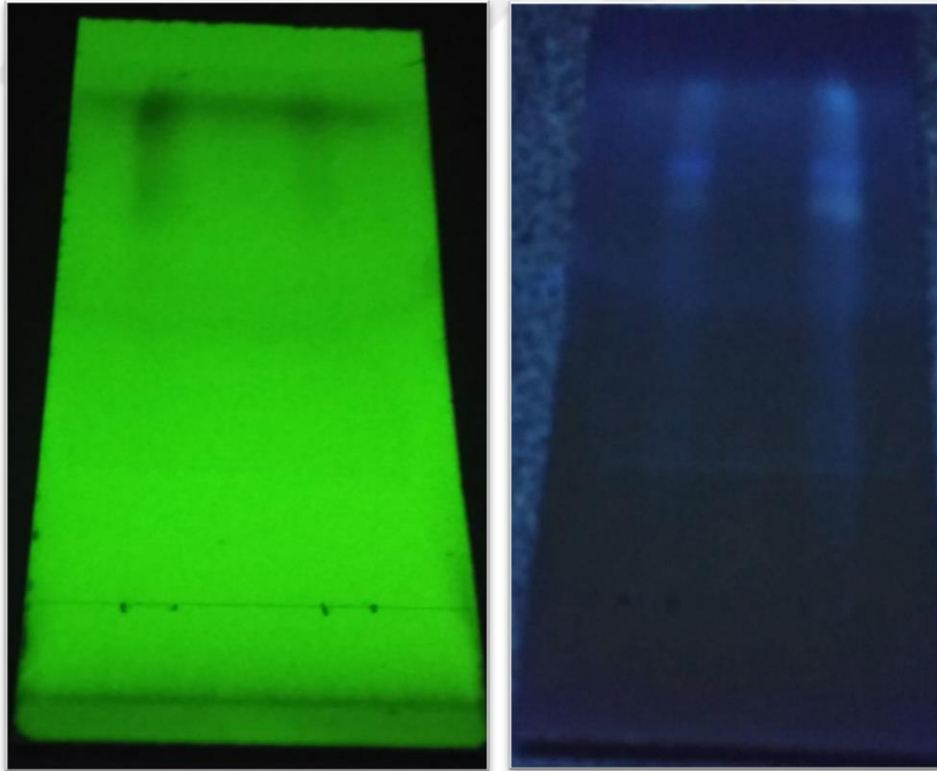
Şekil 3.23. Zerdeçal rizomu numunesi ve standartların 366 nm dalga boyunda reaktif püskürtüldükten sonraki İTK sonuçları (*glasiyel asetik asit R: toluen R (20:80 ml) sistemi*) (plak üzerinde soldan sağa E: zerdeçal ekstresi, S1:sıvı kurkumin standardı, S2:katı kurkumin standardı)

Plağa *anisaldehyt R* çözeltisi püskürtüldükten sonra UV lamba altında 366 nm dalga boyunda incelenmiştir. Eksreye ait iki sarı, bir kahverengi, bir koyu leke görülmüştür. Ekstredeki iki sarı lekeye karşılık standartlarda aynı yerde iki sarı leke vermiştir. Her iki standart da aynı noktalarda üç sarı leke bir kırmızı leke, bir koyu leke vermiştir. Sıvı kurkumin standardı buna ek olarak bir nokta da daha kırmızı leke vermiştir. Zerdeçal rizomu ekstresi test çözeltisinin Rf değerleri Çizelge 3.4.'de verilmiştir.

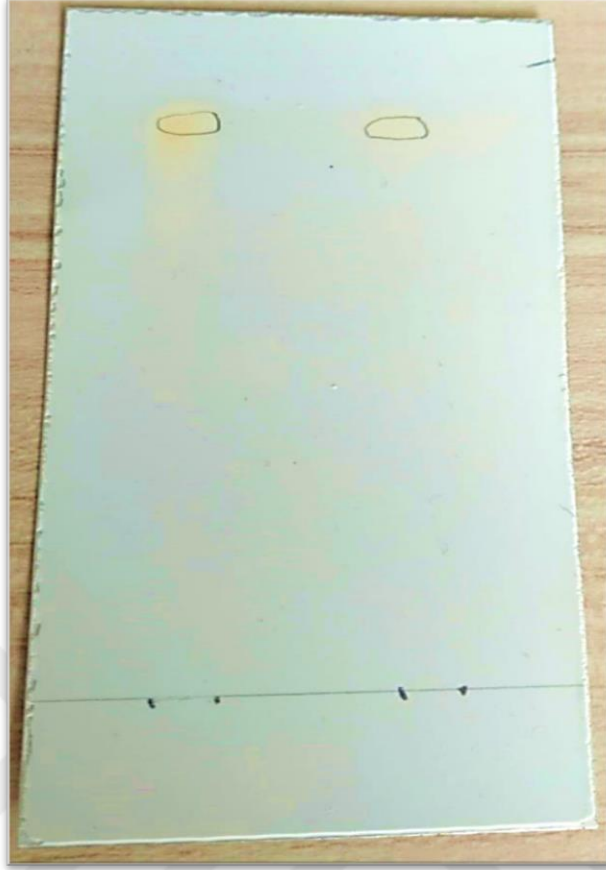
Çizelge 3.4. Zerdeçal rizomu ekstresi test çözeltisinin Rf değerleri

Rf = Leke merkezinin starta olan uzaklığı / Developman Mesafesi			
Lekeler	Sıvı kurkumin standartı	Katı kurkumin standartı	Ekstre
İlk sarı leke	1,6/7,5	1,6/7,5	1,5/7,5
İkinci sarı leke	2,3/7,5	2,3/7,5	2,3/7,5
Kahverengi leke	-	-	3,3/7,5
İlk koyu leke	4,4/7,5	4,5/7,5	-
İkinci koyu leke	5,1/7,5	-	-
İlk kıvıllı leke	4,2/7,5	4,3/7,5	-
İkinci kıvıllı leke	-	5,4/7,5	-

3.1.3.2. Sarımsak Tozu Numunesine Ait İTK Sonuçları



Şekil 3.24. Sarımsak tozu numunesinden hazırlanan ekstrenin 254 ve 366 nm dalga boyunda reaktif püskürtüldükten sonraki İTK sonuçları (*glasiyel asetik asit R: propanol R: su: susuz etanol R* (20:20:20:40 ml) sistemi) (plak üzerinde aynı ekstre 2 noktaya tatbik edilmiştir)



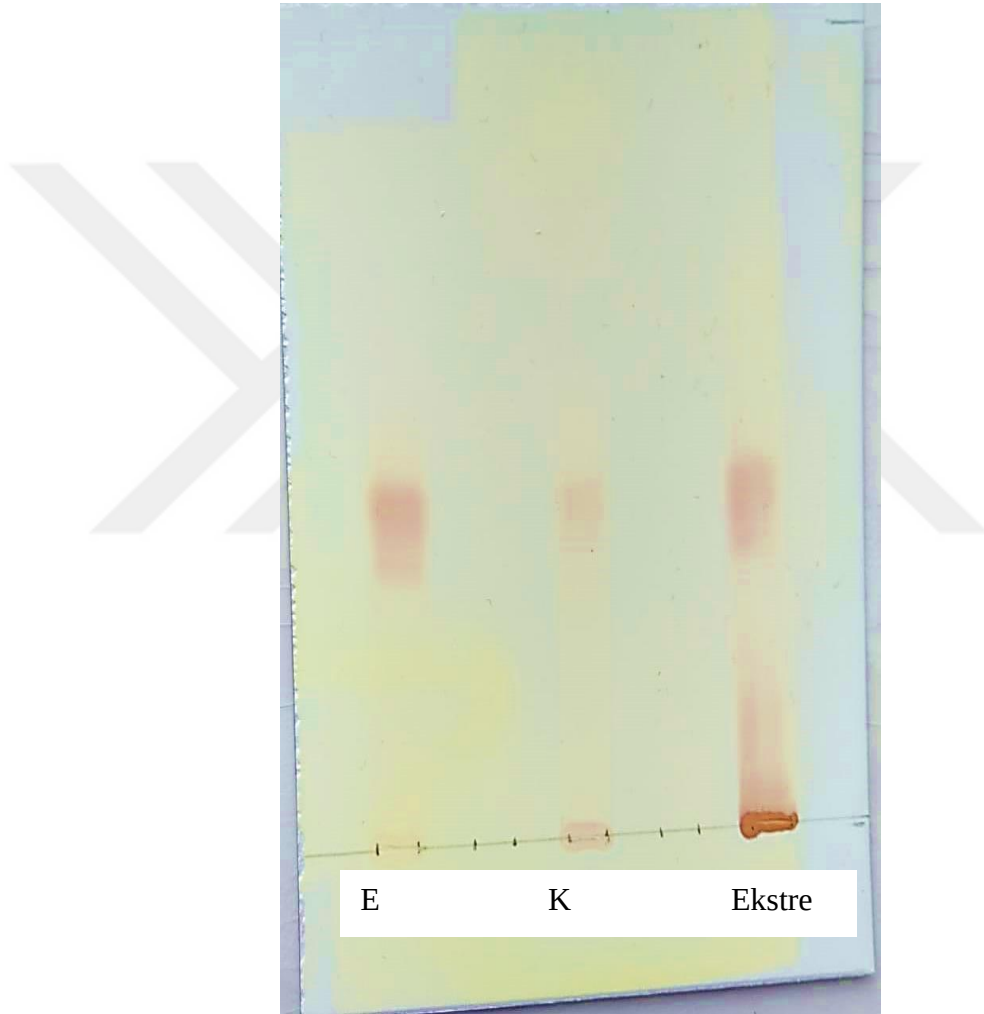
Şekil 3.25. Sarımsak tozu numunesinden hazırlanan ekstrenin reaktif püskürtüldükten sonra gün ışığındaki İTK sonuçları (*glasiyel asetik asit R: propanol R: su: susuz etanol R* (20:20:20:40 ml) sistemi) (plak üzerinde aynı ekstre 2 noktaya tatbik edilmiştir)

Sarımsak tozu numunesi için standart bulunmadığından dolayı hazırlanan ekstre plak üzerinde 2 farklı noktaya tatbik edilmiştir. Plaga *ninhidrin R* çözeltisi püskürtülmeden önce plak üzerinde hiçbir leke gözlenmemiştir. Plaga *ninhidrin R* çözeltisi püskürtüldükten sonra gün ışığında incelenmiştir. Ekstreya ait bir sarı leke gözlenmiştir. Daha sonra UV lamba altında 254 ve 366 nm dalga boyunda incelenmiştir. Her iki dalga boyunda da ekstreya ait koyu lekeler gözlenmiştir. Farmakopeye göre gün ışığında bakılması gerektiğinden sadece gün ışığında gözlenen lekenin R_f değeri hesaplanmıştır. Sarımsak tozu sıvı ekstresi test çözeltisinin R_f değerleri Çizelge 3.5.'da verilmiştir.

Çizelge 3.5. Sarımsak tozu sıvı ekstresi test çözeltisinin Rf değerleri

$R_f = \text{Leke merkezinin starta olan uzaklığı} / \text{Developman Mesafesi}$	
Ekstreya ait sarı leke	6,8/7,7 =

3.1.3.3. Üzüm Çekirdeği Numunesine Ait İTK Sonuçları



Şekil 3.26. Üzüm çekirdeği ekstresi ve standartlarının *vanilin/ sülfirik asit R* püskürtüldükten sonra gün ışığındaki İTK sonuçları (*Aseton R: asetik asit R: toluen R* (9:3:9 ml) sistemi) (Soldan sağa sırasıyla E:epikateşin, K: kateşin ve ekstre tatbik edilmiştir).

Plağa *vanilin/ sülfirik asit R* püskürtülmeden önce plak üzerinde hiçbir leke gözlenmemiştir. Plağa *vanilin/ sülfirik asit R* çözeltisi püskürtüldükten sonra gün ışığında incelenmiştir. Epikateşin, kateşin ve ekstre plak üzerinde aynı noktada pembe leke vermiştir. Bu lekelerin Rf değerleri hesaplanmış ve Çizelge 3.6.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresi test çözeltisinin Rf değerleri

Rf = Leke merkezinin starta olan uzaklığı / Developman Mesafesi			
Epikateşin		Kateşin	
Standart	3,3/7,8=	Standart	3,3/7,8=
Ekstre	3,4/7,8=	Ekstre	3,4/7,8=

3.1.4. Kurutmada Kayıp Bulguları

Kurutmada kayıp analizi sarımsak tozu ve üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstre için yapılmıştır.

3.1.4.1. Sarımsak Tozu Numunesine Ait Kurutmada Kayıp Bulguları

1,000 g sarımsak tozu darası alınmış bir tartım kabında 105 °C'lik etüvde 3 saat kurutulduğunda kayıp en fazla % 7,0 olmalıdır. Kurutmada kayıp deneyi 3 paralel yapılarak ortalaması alınmıştır. Sarımsak tozu numunesine ait kurutmada kayıp sonuçları Çizelge 3.7.'de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Sarımsak tozu numunesine ait kurutmada kayıp sonuçları

Numune Kodu	Drog	Tartım Kabı Dara	Kurutma Sonrası Tartım	Kurutmada Kayıp
Numune-1	1,0877	36,8837	37,8994	6,6195
Numune-2	1,0713	28,1727	29,1760	6,3474
Numune-3	1,0532	29,9289	30,9131	6,5515
Ortalama kurutmada kayıp (%) = 6,5061				

Sarımsak tozu numunesine ait kurutmada kayıp sonuçları % 7,0 limitinin altında bulunmuştur.

3.1.4.2. Üzüm Çekirdeği Kuru Ekstresine Ait Kurutmada Kayıp Sonuçları

50 mm çapında ve 30 mm yüksekliğindeki porselen kapsülde incelenecek ekstreten 0,5 gram tartılıp, 105 °C'lik etüvde 3 saat kurutulduğunda kurutmada kayıp genellikle en fazla % 5,0 olmalıdır. Kurutmada kayıp deneyi 3 paralel yapılarak ortalaması alınmıştır. Üzüm çekirdeği kuru ekstresine ait kurutmada kayıp sonuçları Çizelge 3.8.'da verilmiştir.

Çizelge 3.8. Üzüm çekirdeği kuru ekstresine ait kurutmada kayıp sonuçları

Numune Kodu	Drog	Tartım Kabı Dara	Kurutma Sonrası Tartım	Kurutmada Kayıp
Numune-1	0,5262	20,6960	21,1862	6,8415
Numune-2	0,5196	21,0548	21,5386	6,8899
Numune-3	0,5148	31,5974	32,0757	7,0901
Ortalama kurutmada kayıp (%) = 6,9405				

Üzüm çekirdeği kuru ekstresine ait kurutmada kayıp sonuçları % 5,0 limitinin üstünde bulunmuştur.

3.1.5. Toplam Kül Miktarı Bulguları

Zerdeçal rizomları ve sarımsak tozu numuneleri için kül miktar tayini deneyi yapılmıştır.

3.1.5.1. Zerdeçal Rizomu Numunesine Ait Toplam Kül Miktarı Sonuçları

Zerdeçal rizomları için toplam kül değeri en fazla % 8,0 olmalıdır. Kül miktar tayini deneyi her numune için 3 paralel yapılarak ortalamaları alınmıştır. Zerdeçal rizomu numunesine ait toplam kül miktarı sonuçları Çizelge 3.9.'da verilmiştir.

Çizelge 3.9. Zerdeçal rizomu numunesine ait toplam kül miktarı sonuçları

Numune Kodu	Drog	Kroze Dara	Drog +Kroze	Küllendirme Sonrası Tartım	Toplam Kül (%)
Numune-1	1,0217	25,0682	26,0899	25,1402	7,0470
Numune-2	1,0073	27,1773	28,1846	27,2464	6,8599
Numune-3	1.0122	28,1885	29,2007	28,2585	6,9156
Ortalama toplam kül (%) = 6,9408					

Zerdeçal rizomu numunesine ait kurutmada kayıp sonuçları % 8,0 limitinin altında bulunmuştur.

3.1.5.2. Sarımsak Tozu Numunesine Ait Toplam Kül Miktarı Sonuçları

Sarımsak tozu için toplam kül değeri en fazla % 5,0 olmalıdır. Kül miktar tayini deneyi her numune için 3 paralel yapılarak ortalamaları alınmıştır. Sarımsak tozu numunesine ait toplam kül miktarı sonuçları Çizelge 3.10.'de verilmiştir.

Çizelge 3.10. Sarımsak tozu numunesine ait toplam kül miktarı sonuçları

Numune Kodu	Drog	Kroze Dara	Drog + Kroze	Küllendirme Sonrası Tartım	Toplam Kül (%)
Numune-1	1,0203	25,0695	26,0898	25,1200	4,9495
Numune-2	1,0532	27,1782	28,2314	27,2306	4,9753
Numune-3	1.0351	28,1875	29,2226	28,2389	4,9657
Ortalama toplam kül (%) = 4,9635					

Sarımsak tozu numunesine ait kurutmada kayıp sonuçları % 5,0 limitinin altında bulunmuştur.

3.1.6. Su Miktar Tayini Bulguları

Su miktar tayini deneyi zerdeçal rizomu numunesi için yapılmıştır. 20,0 g toz bitkisel drogda tespit edildiğinde en fazla 120 ml/kg olmalıdır. Su miktar tayini deneyi 3 paralel yapıp ortalaması alınmıştır. Zerdeçal rizomu numunesine ait su miktarı sonuçları Çizelge 3.11.'de verilmiştir.

Çizelge 3.11. Zerdeçal rizomu numunesine ait su miktarı sonuçları

Numune Kodu	Drog	İlk Ölçüm (ml)	Son Ölçüm (ml)	Su Miktarı (ml/kg)
Numune-1	20,4175	3	4,6	78,3641
Numune-2	20,0140	2,5	4,0	74,9475
Numune-3	20,2560	2,8	4,35	76,5205
Ortalama Su Miktarı (ml/kg) = 76,6107				

Zerdeçal rizomu numunesine ait su miktarı sonuçları 120 ml/kg limitinin altında bulunmuştur.

3.1.7. Uçucu Yağ Miktar Tayini Bulguları

Uçucu yağ miktar tayini deneyi zerdeçal rizomlarından oluşan numune için yapılmıştır. Farmakopeye göre susuz drogda uçucu yağ miktarı en az 25 ml/kg olmalıdır. Uçucu yağ miktar tayini deneyi 3 paralel yapıp ortalaması alınmıştır. Zerdeçal rizomu numunesine ait uçucu yağ miktar tayini sonuçları Çizelge 3.12.'de verilmiştir.

Çizelge 3.12. Zerdeçal rizomu numunesine ait uçucu yağ miktarı sonuçları

Numune Kodu	Drog (g)	Ölçülen yağ miktarı (ml)	Uçucu yağ miktarı (ml/kg)
Numune-1	2,5927	0,1	38,5698
Numune-2	2,5139	0,09	35,8009
Numune-3	2,5468	0,09	35,3384
Ortalama Uçucu Yağ Miktarı (ml/kg) = 36,5697			

Zerdeçal rizomu numunesine ait uçucu yağ miktarı sonuçları 25 ml/kg limitinin üzerinde bulunmuştur.

3.1.8. Disinamoil Metan Türevlerinin Yüzde Miktarına Ait Bulgular

Disinamoil metan türevlerinin yüzde miktarının belirlenmesi deneyi zerdeçal rizomlarından oluşan numune için yapılmıştır. Drogda kurkumin olarak ifade edilen disinamoil metan türevleri en az % 2,0 olmalıdır. Disinamoil metan türevlerinin yüzde miktarının belirlenmesi deneyi 3 paralel yapılmıştır. Zerdeçal rizomu numunesine ait disinamoil metan türevleri sonuçları Çizelge 3.13.'de verilmiştir.

Çizelge 3.13. Zerdeçal rizomu numunesine ait disinnamoil metan türevleri sonuçları

Numune Kodu	Drog (g)	Ölçülen Absorbans (A) Değeri (425 nm’de)	Disinnamoil metan türevleri miktarı (%)
Numune-1	0,5123	0,175	1,0628
Numune-2	0,5187	0,209	1,2537
Numune-3	0,5191	0,225	1,3486
Ortalama disinnamoil metan türevleri miktarı (%) = 1,2217			

Zerdeçal rizomu numunesine ait disinnamoil metan türevleri miktarı % 2,0 limitinin altında bulunmuştur.

3.1.9. Bağlı Yoğunluk Testi Bulguları

Bağlı yoğunluk testi üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstre için yapılmıştır. Farmakopede bununla ilgili herhangi bir sınır değer verilmemiştir. Bağlı yoğunluk testi 3 paralel yapılmış ve sonuçların ortalaması alınmıştır. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait bağlı yoğunluk testi sonuçları Çizelge 3.14.’te verilmiştir.

Çizelge 3.14. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait bağlı yoğunluk testi sonuçları

Numune Kodu	Piknometre dara (g)	Piknometre + su ağırlığı (g)	Piknometre + ekstre ağırlığı (g)	Bağlı yoğunluk
Numune-1	16,3812	43,4134	42,4208	0,9633
Numune-2	16,0701	43,0101	41,9592	0,9610
Numune-3	17,4232	43,0967	42,1113	0,9617
Ortalama bağlı yoğunluk = 0,9620				

3.1.10. Kuru Kalıntı Testi Bulguları

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ve yumuşak ekstre için kuru kalıntı testi yapılmıştır.

3.1.10.1. Sıvı Ekstre Ait Kuru Kalıntı Bulguları

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstre için 3 paralel kuru kalıntı testi yapıp ortalamaları alınmıştır. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait kuru kalıntı testi sonuçları Çizelge 3.15.'da verilmiştir.

Çizelge 3.15. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait kuru kalıntı testi sonuçları

Numune Kodu	Ekstre ağırlığı (g)	Kapsül Dara (g)	Kapsül + Ekstre ağırlığı (g)	Kapsül + Kalıntı ağırlığı	Kuru kalıntı (%)
Numune-1	2,0575	32,2492	34,3067	32,3880	6,7461
Numune-2	2,4623	35,0027	37,4650	35,1690	6,7538
Numune-3	2,0187	31,5975	33,6162	31,7320	6,6627
Ortalama kuru kalıntı (%) = 6,7209					

3.1.10.2. Yumuşak Ekstre Ait Kuru Kalıntı Bulguları

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan yumuşak ekstre için 3 paralel kurutmada kayıp testi yapıp ortalamaları alınmıştır. Üzüm çekirdeği yumuşak ekstresine ait kuru kalıntı testi sonuçları Çizelge 3.16.'da verilmiştir.

Çizelge 3.16. Üzüm çekirdeği yumuşak ekstresine ait kuru kalıntı testi sonuçları

Numune Kodu	Ekstre ağırlığı (g)	Kapsül Dara (g)	Kapsül + Ekstre ağırlığı (g)	Kapsül + Kalıntı ağırlığı	Kuru kalıntı (%)
Numune-1	2,0075	35,6555	37,6630	36,6679	50,4309
Numune-2	2,0052	35,0027	37,0079	36,0012	49,7955
Numune-3	2,0001	31,5975	33,5976	32,5531	47,7776
Ortalama kuru kalıntı (%) = 49,3346					

3.1.11. Etanol Miktar Tayini Bulguları

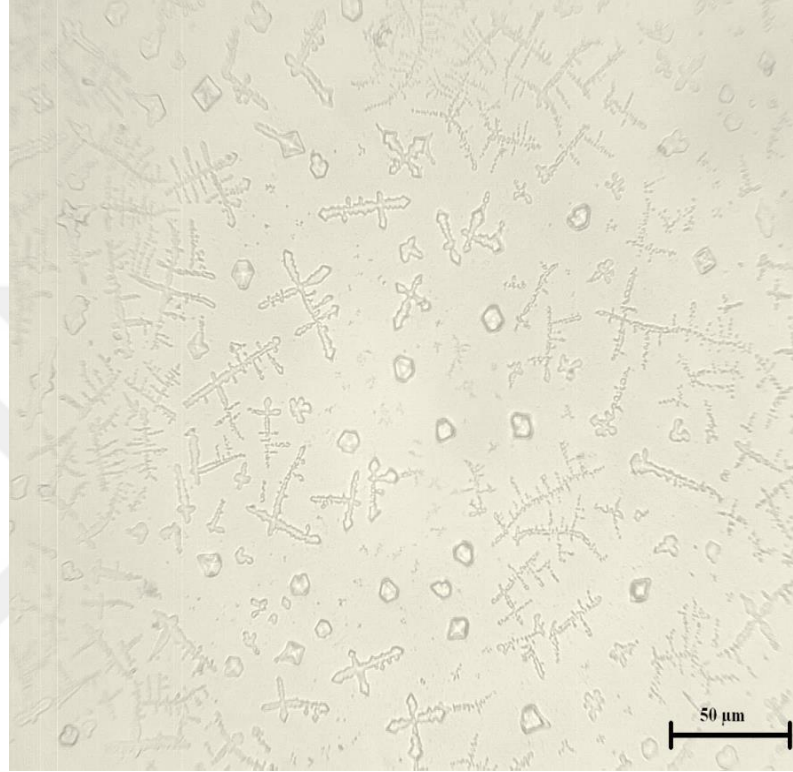
Etanol miktar tayini üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstre için yapılmıştır. Farmakopede yer alan yoğunluk, bağıl yoğunluk ve etanol içeriği arasındaki ilişki tablosundan yararlanarak % h/h cinsinden etanol içeriği hesaplanmıştır. Etanol miktar tayini deneyi 3 paralel yapılarak ortalaması alınmıştır. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait etanol miktarı sonuçları Çizelge 3.17.'de verilmiştir.

Çizelge 3.17. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait etanol miktarı sonuçları

Numune Kodu	Piknometre dara (g)	Piknometre + su ağırlığı (g)	Piknometre + distilat ağırlığı (g)	Bağıl Yoğunluk	20 °C'de % h/h cinsinden etanol içeriği	Etanol yüzdesi (h/h)
Numune -1	17,5361	43,0978	42,9010	0,9923	5,42	21,7
Numune -2	16,5274	43,4112	43,2041	0,9923	5,42	21,7
Numune -3	16,2822	43,0082	42,7890	0,9918	5,79	23,1
Ortalama Etanol Miktarı (%) = 22,1667						

3.1.12. Nişasta Tespiti Bulguları

Bu analiz sarımsak tozu için yapılmıştır. İyot ilave edildiğinde mavi renk oluşmaması beklenmektedir. Sonuçlara ait görüntü Şekil 3.27.'de verilmiştir.



Şekil 3.27. Sarımsak tozu numunesinin iyot ile mikroskopta incelenmesine ait görüntü (İO: İyot, MB:10x40)

Sarımsak tozu mikroskopta önce su ile ardından iyot ilave edilerek incelenmiş, herhangi bir yerinde mavi renk gözlenmemiştir.

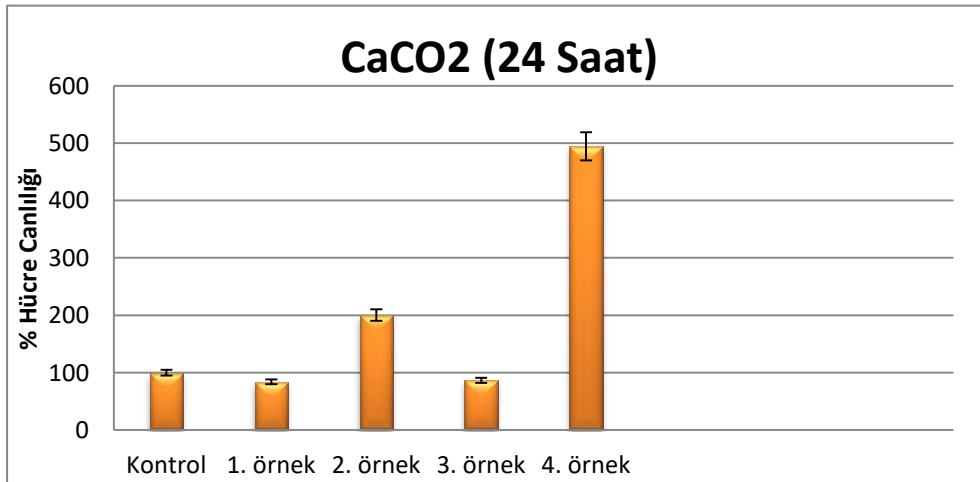
3.1.13. Çözücü Artığı Düzeyini Belirleme Bulguları

Bu analiz üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstre için yapılmıştır. Sınıf 3 çözücülerin üretim aşamalarında kullanıldığı durumlarda, kurutmada kayıp testi uygulanabilir ve test ayrı monografda belirtilir. Kuru ekstre için kurutmada kayıp testi yapılmıştır. Kurutmada kayıp için yapılan deneylerin ortalaması % 6,9405 bulunmuştur.

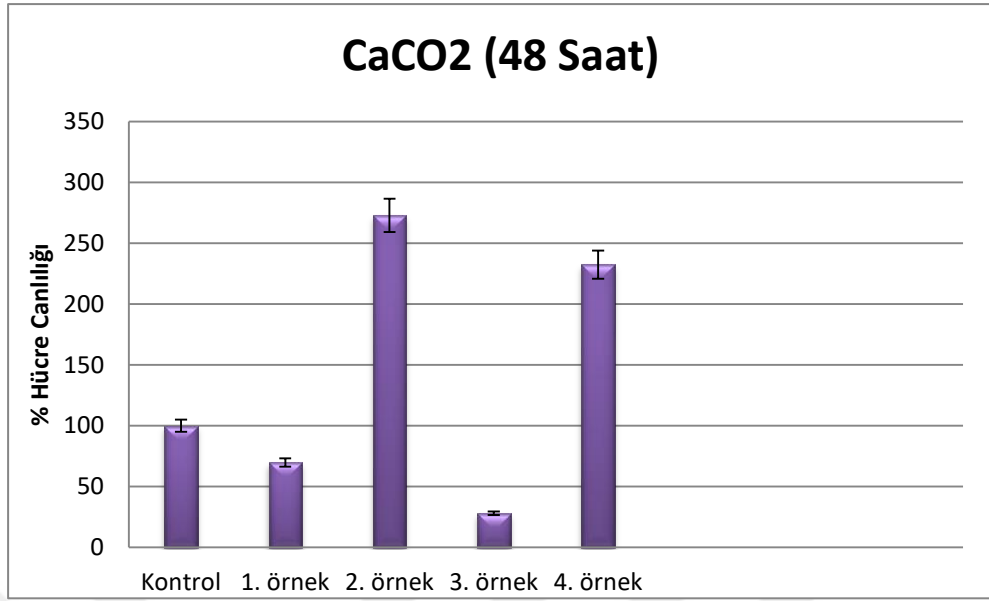
3.2. Antiproliferatif aktivite Bulguları

Üzüm çekirdeği, zerdeçal, sarımsak ekstrelerinin ve bu ekstrelerden oluşan karışımın CaCO-2 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi ve hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak %1 penisilin/streptomisin kullanılmıştır. Ekstreler eşit konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Her ekstreten 1 g kullanılmıştır. Karışım numunesi de her ekstreten eşit oranda alınarak toplamda 1 g kullanılmıştır. 24 saat ve 48 saat sonraki hücre canlılığı ölçülmüştür ve sonuçlar Şekil 3.29. ve 3.30.'da verilmiştir. 24 saat sonraki ölçümlere bakıldığında üzüm çekirdeği ve sarımsak ekstresi kontrol grubuna göre hücre canlılığını azaltırken, zerdeçal ekstresinin hücre canlılığını arttırdığı görülmüştür. Üç ekstreten oluşan karışım ise hücre canlılığını büyük oranda arttırmıştır. 48 saat sonraki sonuçlara bakıldığında sarımsak ekstresi hücre canlılığını büyük oranda azaltmıştır. Üzüm çekirdeği kontrol grubuna göre hücre canlılığını azaltırken, zerdeçal ekstresi büyük oranda arttırmıştır. Üç ekstreten oluşan karışım ise 48 saat sonra da hücre canlılığını büyük oranda arttırmıştır.

1. Örnek	Üzüm Çekirdeği
2. Örnek	Zerdeçal
3. Örnek	Sarımsak
4. Örnek	Numune Karışımı



Şekil 3.28. Örneklerin 24 saat için hücre canlılığı üzerindeki etkisi



Şekil 3.29. Örneklerin 48 saat için hücre canlılığı üzerindeki etkisi

4. TARTIŞMA

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Tıp alanında önemli teknolojik gelişmeler olmasına rağmen insanlar ara sıra şifayı doğada aramış ve yüzyıllardır edindikleri deneyimler neticesinde tıbbi bitkilerin kullanımına hiç ara vermemişlerdir. Bitkilerle tedavi ile ilgili ilk yazılı belge olan Ninova tabletleri (M.Ö.3000), Mezopotamya uygarlıkları olan Sümer, Asur, Akat, medeniyetlerinde bitkisel ilaçlarla tedavilerin mevcut olduğunu göstermektedir. Günümüz tıbbında da bitkisel ilaçlarla tedaviye ilgi ve bitkisel ilaçların kullanımı giderek artmaktadır (Onbaşılı ve ark., 2019).

Tıbbi bitkilerin etkinliklerini, kalite kriterlerini, güvenilirliğini kayda alan kaynaklar arasında ulusal ve uluslararası farmakope, kodeks ve benzeri standartları içeren monograflar vardır. Bu kaynaklar ilaç etken ve yardımcı maddeleri ve bitkisel drogları içermektedir. Bu kaynaklara örnek olarak Avrupa Farmakopesi, İngiliz Bitkisel Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, Japon Farmakopesi, Çin Farmakopesi, Hint Ayurvedik Farmakopesi, Komisyon E monografları ve ESCOP monografları verilebilir (Onbaşılı ve Dal, 2020)

Farmakope, ilaç olarak kullanımı olan sentetik ve doğal ürün veya etken maddelerin canlılar üzerindeki teşhis, tedavi ve koruma maksatlı kullanılabilimleri için gerekli ve geçerli özellikleri bulunduran, ilgili ülkelerin resmi kaynak ve kanun niteliğini taşıyan, belirli dönemlerde güncellenmek zorunda olan spesifik kurallar kitabıdır. Tarih içerisinde gelişmelere bağlı olarak, tıpta kullanılan majistral ilaçların ve ofisinal preparatların sayısı arttıkça, bu ilaçların her yerde benzer ve aynı standartta hazırlanma zorunluluğu kendini göstermeye başlamış ve bu konuda resmi ve yasal nitelikleri olan yazılı bir kaynağın gerekliliği, Farmakopelerin oluşmasını sağlamıştır (Onbaşılı ve Dal, 2020)

Bu tez çalışmasında Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu olan 2017 Türk Farmakopesi kullanılmıştır. 2017 Türk Farmakopesi 6 ciltten oluşmaktadır. Birinci ve ikinci ciltlerde “Genel Monograflar” kısmı bulunmaktadır. Üçüncü, dördüncü ve beşinci ciltlerde ise “Özel Monograflar” kısmı bulunmaktadır. 240 majistral formülün de bulunduğu “Majistral Ürünler” kısmına son cilt olan altıncı ciltte yer ayrılmıştır. Türk Farmakopesi; tıbbi bitkiler ve droglarla ilgili Latince bitki adı, drog adı, tanım, özellikler, tanıma testleri (ince tabaka kromatografisi, kül tayini vb.) gibi bilgileri içerir. Türk farmakopesinde bu tıbbi bitkilerin tamamı taranarak 209 tıbbi bitkiye ait 296 drog olduğu saptanmıştır (Onbaşı ve Dal, 2020)

Zerdeçal ve sarımsak numuneleri Farmakopeye yer alan monograflarına göre analiz edilmiştir. Fakat üzüm çekirdeğinin Farmakopeye monografi bulunmadığı için ‘Genel Ekstre Monografi’na göre analiz edilmiştir. Tıbbi bitki ve drogların Farmakope standartlarını taşıması oldukça önemlidir. Bir bitki veya drogdan amaçlanan etkinin elde edilebilmesi için kesinlikle Farmakope standartlarına uyması gerekmektedir. Bu yüzden çalışmada kullanılan bitkilerin Farmakope analizi yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan her üç drog için de literatür verileri tarandığında çok sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Her üç bitkide geçmişten günümüze kadar uzun bir geleneksel kullanıma sahiptir. Bu bitkilerin farmakolojik etkileri yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ayrıca bu bitkiler üzerine klinik çalışmalarda mevcuttur. ESCOP, Komisyon E, Dünya Sağlık Örgütü ve daha pek çok monografda bu bitkilerin geçmişteki kullanımlar, dozları, yapılan çalışmalarla ilgili detaylı bilgiler yer almaktadır.

Çalışmada kullanılan sarımsak tozu, üzüm çekirdeği ve zerdeçal rizomu numuneleri Ankara’da bulunan bir aktardan temin edilmiştir. Türk Farmakopesi 2017’de yer alan “Curcuma longae rhizoma” monografi referans alınarak zerdeçal rizomu numunesi, “Allii sativi bulbi pulvis” monografi referans alınarak sarımsak tozu numunesinin farmakope standartlarını karşılayıp karşılamadığı araştırılmıştır.

Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografi olmadığı için, farmakopedeki “Bitkisel Drog Özütleri” monografına göre analiz edilmiştir.

Makroskobik inceleme sonuçlarına göre zerdeçal rizomları baharatsı kokuludur. Ovat, dikdörtgenimsi-yumurtamsı, armut şeklinde veya silindirik, çoğunlukla kısaca dallanmış şekillerde rizomlar görülmüştür. Rizomların boy ortalaması 5,9 cm, en ortalaması da 1,6 cm olarak saptanmıştır. Yüzeyinin hafifçe tozlu, noktalı, ince şeritli olduğu gözlenmiştir. Kırılma yüzeyinin taneli, pürüzsüz, lifsiz, hafif parlak homojen bir biçimde turuncu-sarı renkli olduğu gözlemlenmiştir. Bu özellikler farmakopedeki “*Curcuma longae rhizoma*” monografındaki makroskobik özellikler ile örtüşmektedir.

Makroskobik inceleme sonuçlarına göre sarımsak tozu baharatsı kokuludur. Numunenin açık sarımsı, homojen olduğu gözlenmiştir. Toz halde olduğundan diğer makroskobik özellikler belirlenememiştir. Bu özellikler farmakopedeki “*Allii sativi bulbi pulvis*” monografındaki makroskobik özellikler ile örtüşmektedir. Sarımsak tozu numunesi makroskobik açıdan farmakopeye uygun bulunmuştur.

Makroskobik inceleme sonuçlarına göre üzüm çekirdekleri çıplak gözle incelenmiş olup, tüm numunelerin mor ya da pembe renkli, uç tarafının sivri, üç ya da dört yüzü bulunan prizmatik bir yapıya sahip olup birbirine benzediği görülmüştür. Orta kısımlarında ince bir şerit olduğu görülmüştür. Boy ve enlerini belirlemek için 10 g tartılmış, tohumların boy ve enleri cetvelle ölçülmüştür. Tohumların boy ortalaması 0,4 cm, en ortalaması da 0,25 cm olduğu saptanmıştır. Üzüm çekirdeğinin farmakope de monografi olmadığı için herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Sadece makroskobik özellikleri tanımlanmıştır.

Zerdeçal rizomlarından oluşan numunenin mikroskobik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementler Çizelge 2.1’de gösterilmiştir. Yapılan mikroskopi incelemesi sonucunda tespit edilen karakteristik elementler Çizelge 3.1.’de verilmiştir. Numunede tespit edilen karakteristik elementler Leica mikroskop kamerası ile fotoğraflanmıştır ve her bir karakteristik elemente ait fotoğraflar Şekil

3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9’da verilmiştir. Mikroskobik incelemeler sonucunda görülen mikroskobik elementler farmakopedeki “Curcuma longa rhizoma” monografındaki mikroskobik elementlerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Zerdeçal rizomu numunesi mikroskobik açıdan farmakopeye uygun bulunmuştur.

Sarımsak tozu numunesinin mikroskobik inceleme ile göstermesi gereken karakteristik elementler çizelge 2.2’de gösterilmiştir. Yapılan mikroskopi incelemesi sonucunda tespit edilen karakteristik elementler Çizelge 3.2.’de verilmiştir. Numunede tespit edilen karakteristik elementler Leica mikroskop kamerası ile fotoğraflanmıştır ve her bir karakteristik elemente ait fotoğraflar Şekil 3.10, 3.11, 3.12, 3.13’de verilmiştir. Mikroskobik incelemeler sonucunda görülen mikroskobik elementler farmakopedeki “Allii sativi bulbi pulvis” monografındaki mikroskobik elementlerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Fakat farklı olarak kalsiyum oksalat kristalleri de gözlenmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada *Allum sativum*’un benzer şekilde kalsiyum oksalat kristalleri taşıdığı tespit edilmiştir (Khorasani ve ark., 2018). Sarımsak tozu numunesi mikroskobik açıdan farmakopeye uygun bulunmuştur.

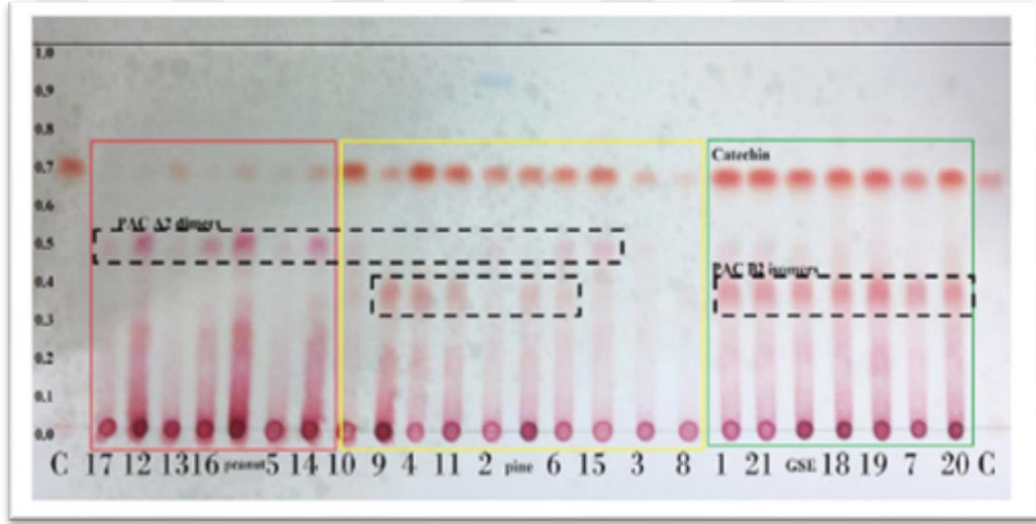
Üzüm çekirdeği numunesinde yapılan mikroskopi incelemesi sonucunda tespit edilen karakteristik elementler Çizelge 3.3.’de verilmiştir. Numunede tespit edilen karakteristik elementler Leica mikroskop kamerası ile fotoğraflanmıştır ve her bir karakteristik elemente ait fotoğraflar Şekil 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20’de verilmiştir. Mikroskobik incelemeler sonucunda droğun bol miktarda yağ damlası ve rafit içerdiği gözlenmiştir. Üzüm çekirdeğinin farmakope de monografi olmadığı için herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Sadece mikroskobik özellikleri tanımlanmıştır.

Zerdeçal rizomlarından oluşan numunenin İTK analizi sonucunda plak önce reaktif püskürtülmeden gün ışığında incelenmiş ve plağa ait fotoğraf Şekil 3.21’de verilmiştir. Plaka bakıldığında numune ve standartların aynı noktalarda üçer tane sarı leke verdiği gözlenmiştir. Daha sonra plak reaktif püskürtülmeden UV lamba altında 366 nm dalga boyunda incelenmiş ve plağa ait fotoğraf Şekil 3.22’de verilmiştir.

Farmakopeye göre kurkuminoit varlığında yeşilimsi floseran lekeler görülmektedir. Plağa bakıldığında ekstreye ait bir hahverengi, iki yeşilimsi floresan leke, standartlara ait üç yeşilimsi floresan leke aynı noktalarda görülmüştür. Beklenildiği gibi numunede kurkuminoitler bulunmaktadır. Daha sonra plağa *anisaldehit R* çözeltisi püskürtülüp UV lamba altında 366 nm dalga boyunda incelenmiştir. Eksreye ait iki sarı, bir kahverengi, bir koyu leke görülmüştür. Ekstredeki iki sarı lekeye karşılık standartlarda aynı yerde iki sarı leke vermiştir. Her iki standart da aynı noktalarda üç sarı leke bir kırmızı leke, bir koyu leke vermiştir. Sıvı kurkumin standardı buna ek olarak bir nokta da daha kırmızı leke vermiştir. Numune ve standartlara ait lekelerin Rf değerleri hesaplanmış ve Çizelge 3.4 'de verilmiştir. Farmakopedeki "Curcuma longae rhizoma" monografında kurkuminoitlerin 2 sarı ve 1 kahverengi leke verdiği belirtilmiştir. Bu lekelerin Rf değerleri ve renkleri yakın olduğu için numunede kurkuminoit olduğu söylenebilir. Hem numune hem de standartlar plak üzerinde koyu lekeler bırakmıştır. Farmakopeye bakıldığında bu koyu lekelerin timol olduğu söylenebilir. Farmakopede test çözeltisinde görülen kırmızı lekeler, standart çözeltide gözlenmiştir. Bu durum standart maddelerin yeterli saflıkta olmadığını göstermektedir. İTK sonuçları farmakopedeki "Curcuma longae rhizoma" monografındaki özellikler ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Zerdeçal rizomu numunesi İTK analizi farmakopeye uygun bulunmuştur.

Sarımsak tozu numunesi için yapılan İTK analizi sonucunda plak *ninhidrin R* çözeltisi püskürtüldükten sonra UV lamba altında 254 ve 366 nm dalga boyunda incelenmiş ve plağa ait fotoğraf Şekil 3.24'de verilmiştir. Her iki dalga boyunda da ekstreye ait koyu lekeler gözlenmiştir. Plak daha sonra gün ışığında incelenmiştir. Ekstreya ait sarı leke gözlenmiş ve plağa ait fotoğraf Şekil 3.25'de verilmiştir. Farmakopeye göre gün ışığında bakılması gerektiğinden sadece gün ışığında gözlenen lekenin Rf değeri hesaplanmış ve Çizelge 3.6.'da verilmiştir. Sarımsak tozu numunesi içerisinde alliline karşılık gelen menekşe veya kahverengimsi-kırmızı leke gözlenmemiştir. Lekenin altında veya üstünde menekşe lekeler gözlenmemiştir. Sadece sarı leke gözlenmiştir. Sarımsak tozu numunesi İTK analizi açısından farmakopeye uygun bulunmamıştır.

Sarımsak tozu numunesi için yapılan İTK analizi sonucunda plak *vanilin/sülfirik asit R* püskürtüldükten sonra gün ışığında incelenmiş ve plağa ait fotoğraf Şekil 3.27’de verilmiştir. Epikateşin, kateşin standartları ve ekstre plak üzerinde aynı noktada pembe leke vermiştir. Bu lekelerin Rf değerleri hesaplanmış ve Çizelge 3.7.’de verilmiştir. Hem leke rengi hem de Rf değerleri dikkate alınarak numunede hem kateşin hem de epikateşin olduğu söylenebilir. Üzüm çekirdeği numunesinden hazırlanan ekstrenin İTK analizinde kullanılan ekstrenin hazırlanışında, hareketli faz sisteminde, püskürtülen reaktif de daha önce yapılan bir çalışma dikkate alınmıştır. Bu çalışma sonucu elde edilen plağın görüntüsü Şekil 4.1’de verilmiştir (Villani ve ark., 2015). Kullanılan hareketli faza ve püskürtülen reaktife daha önce yapılan bir çalışmaya göre karar verilmiştir. Plak görüntülerinin benzer olduğu görülmüştür.



Şekil 4.1. Villani ve arkadaşlarının üzüm çekirdeği ekstreleriyle yaptığı İTK analizi sonucu elde edilen plak

Farmakopedeki “*Allii sativi bulbi pulvis*” monografında sarımsak tozu için kurutmada kaybın en fazla % 7,0 olması gerektiği belirtilmiştir. Yapılan kurutmada kayıp deneyi sonuçları Çizelge 3.8’de verilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Yapılan 3 deneyin sonucu da belirtilen sınır değerin altında bulunmuştur.

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstreye kurutmada kayıp deneyi uygulanmıştır. Farmakopedeki genel ekstre monografına göre kurutmada kayıp için tanımlanan farklı bir sınır yoksa, kuru ekstrelerin kurutma kaybı genellikle en fazla

% 5,0 olmalıdır. Yapılan kurutmada kayıp deneyi sonuçları Çizelge 3.9'de verilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Yapılan 3 deneyin sonucu da % 5,0'in üzerinde bulunmuştur.

Farmakopede toplam kül miktarının; zerdeçal rizomları için % 8,0'in altında olması gerektiği bildirilmiştir. Zerdeçal rizomu numunesine ait deney sonuçları Çizelge 3.10'da verilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Yapılan 3 deney deneyin sonucu da monografta belirtilen sınırın altında bulunmuştur.

Farmakopede toplam kül miktarının; sarımsak tozu için % 5,0'in altında olması gerektiği bildirilmiştir. Sarımsak tozu numunesine ait deney sonuçları Çizelge 3.11'de verilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Yapılan 3 deney deneyin sonucu da monografta belirtilen sınırın altında bulunmuştur.

Farmakopede toz bitkisel drogda su miktarının; zerdeçal rizomu numunesi için 20,0 g toz bitkisel drogda 120 ml/kg'ın altında olması gerektiği bildirilmiştir. Zerdeçal rizomu numunesine ait deney sonuçları Çizelge 3.12'de verilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Yapılan 3 deney deneyin sonucu da monografta belirtilen sınırın altında bulunmuştur.

Farmakopede uçucu yağ miktarının zerdeçal rizomu numunesi için susuz drogda en az 25 ml/kg olması gerektiği bildirilmiştir. Zerdeçal rizomu numunesine ait deney sonuçları Çizelge 3.13'de verilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Yapılan 3 deney deneyin sonucu da monografta belirtilen sınırın üzerinde bulunmuştur.

Disinnamoil metan türevlerinin yüzde miktarının belirlenmesi deneyi zerdeçal rizomlarından oluşan numune için yapılmıştır. Bu deneyde disinnamoil metan türevlerinin miktar tayini spektrofotometrik yöntem kullanılarak yapılmıştır. Farmakopeye göre drogda kurkumin olarak ifade edilen disinnamoil metan türevlerinin en az % 2,0 olması gerektiği bildirilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Zerdeçal rizomu numunesine ait deney sonuçları Çizelge 3.14'de verilmiştir. Yapılan 3 deney deneyin sonucu da monografta belirtilen sınırın altında bulunmuştur.

Bağıl yoğunluk testi üzüm çekirdeği sıvı ekstresi için yapılmıştır. Farmakopede genel ekstre monografında herhangi bir sınır değeri verilmemiştir. Literatür taraması yapıldığında bu konuda bir çalışma bulunmamıştır. Deney 3 paralel yapılmıştır. Deney sonuçları Çizelge 3.15'te verilmiştir. Sonuçlar birbirine oldukça yakın bulunmuştur.

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ve yumuşak ekstre için kuru kalıntı testi yapılmıştır. Her iki ekstre için de kuru kalıntı deneyi 3 paralel yapılmıştır. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait deney sonuçları Çizelge 3.15'de verilmiştir. Üzüm çekirdeği yumuşak ekstresine ait deney sonuçları Çizelge 3.16'da verilmiştir. Türk Farmakopesi 2017'de sıvı ve yumuşak ekstrelerde kuru kalıntı miktarı ile ilgili bir referans değeri verilmemiştir. Yumuşak ekstre için kuru kalıntı miktarı sıvı ekstreden daha fazla bulunmuştur.

Etanol miktar tayini üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstre için yapılmıştır. Farmakopede yer alan yoğunluk, bağıl yoğunluk ve etanol içeriği arasındaki ilişki tablosundan yararlanarak % h/h cinsinden etanol içeriği hesaplanmıştır. Üzüm çekirdeği sıvı ekstresine ait deney sonuçları Çizelge 3.18'de verilmiştir. Deney 3 paralel yapılmıştır. Etanol miktarları birbirine oldukça yakın bulunmuştur.

Sarımsak tozu numunesi için nişasta tespiti yapılmıştır. Farmakopeye göre sarımsak tozu nişasta içermemelidir. İyot reaktifi ile mikroskopta inceleme yapılmıştır. Nişasta taneleri iyot ile mavi renge boyanmaktadır. Yapılan deney sonucunda herhangi bir boyanma tespit edilmemiştir. Deneye ait fotoğraf Şekil 3.28'de verilmiştir.

Çözücü artığı düzeyini belirleme analizi üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstre için yapılmıştır. Ekstre hazırlarken etanol kullanılmıştır. Etanol Sınıf 3 çözücü grubuna girmektedir. Farmakopeye göre sadece sınıf 3 çözücü bulunması muhtemelse kurutmada kayıp % 0,5'den az olmalıdır. Üzüm çekirdeği kuru ekstresi için kurutmada kayıp testi yapılmıştır. Bu deney 3 paralel yapılmış ve sonuçlar Çizelge 3.9'da verilmiştir. Her 3 deneyin sonucunda % 0,5'den büyük bulunmuştur.

Kanser, anormal bölünme ve çoğalma ile karakterize olan, hücrelerin vücut boyunca yayılarak organ ve dokulara zarar verdiği bir hastalık tablosudur. Genellikle tek bir hastalık olarak düşünülen kanser, aslında 100'den fazla farklı türden oluşmaktadır. Kanser, yaşamı en çok tehdit eden ikinci hastalık ve dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Sadece ABD'de 2018 yılında yaklaşık 1.73 milyon yeni kanser vakası ve 609.000'den fazla ölüm olduğu bildirilmiştir. Kanser tedavisindeki somut gelişmelere rağmen, son 30 yılda hastalık ve ölüm oranlarında belirgin bir azalma olmamıştır. Kanser ana nedenlerinden biri hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki denge kaybıdır. Hücreler apoptotik sinyallerin yokluğu nedeniyle apoptozu gerçekleştiremezse, kontrolsüz hücre çoğalması meydana gelir ve bu da farklı kanser türlerine yol açar. Apoptotik sinyaller iki ana yoldan üretilir; iç yol ve dış yol. İç yol, antiapoptotik proteinlerin (bcl-x1 ve bcl-x2) ekspresyonunu inhibe etmek için mitokondri zarını stimüle ederek çalışır. Kurkumin, mitokondriyal membran potansiyelindeki dengeyi bozar, bu da bcl-x1 proteininin baskılanmasına yol açar. Dış apoptotik yol, hücrelerdeki ölüm reseptörlerinin arttırılması ve tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptozun tetiklenmesi yoluyla çalışır. *In vitro* çalışmalar, hücre içi transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek ya da azaltarak farklı hücre çizgilerinde apoptozu indüklemek için kürkümün ve türevlerinin olağanüstü bir yeteneğini göstermiştir. Bu faktörler arasında NF-κB, aktivatör protein 1 (AP-1), COX2, nitrikoksit sentaz, MMP-9 ve STAT3 bulunmaktadır. Zerdeçalın antikanser özellikleri üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda zerdeçalın antikanser özelliği desteklendiği için bu çalışmada zerdeçal bitkisine de yer verilmiştir (Erkul ve ark., 2021).

Sarımsak, uzun yıllardır mutfakta kullanılan ve iyi bilinen bir bitkidir. Lezzet özelliklerinin yanı sıra, sarımsağın biyolojik işlevleri geniş çapta araştırılmıştır ve күкүрт içeren bileşiklerin sağlık üzerine etkileri gösterilmiştir. Bunlar sırasıyla anti-enflamatuar, antidiyabetik, antionkojenik, antimikrobiyal, antioksidan, kardiyoprotektif, immünomodülatör ve hepatoprotektif olarak belirtilmiştir. Sarımsağın içeriğindeki organosülfür bileşiklerin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve karaciğer hastalıklarının gelişimine karşı koruduğu görülmüştür. Sarımsağın kalp sağlığı üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda;

Akdeniz diyetinde sıkça kullanılan sarımsağın bu diyetle beslenen insanların kardiyovasküler hastalıklardan korunduğu ve bu hastalıklardan ölüm risklerinin de daha az olduğu görülmüştür. Sarımsağın antikanser özellikleri üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda sarımsağın antikanser özelliği desteklendiği için bu çalışmada sarımsak bitkisine de yer verilmiştir (Kızılaslan ve Tokatlı, 2021).

Üzüm, üzüm bileşenleri ve kanser üzerine yapılan araştırmalar kolon kanseri, meme kanseri ve prostat kanseri olmak üzere üç kanser türüne odaklanmıştır. Kolorektal kanser için kemoterapi tedavisi sıklıkla mide bulantısı, kilo kaybı gibi önemli gastrointestinal toksisitelere neden olmaktadır. Bu kanser türünde kemoterapi sırasında üzüm çekirdeği ekstresi alan farelerde klinik göstergeleri iyileştirdiği ve kolonik tümörleri azalttığı görülmüştür. Başka bir çalışmada üzüm çekirdeği ekstresinin kolon kanseri hücre hatlarında antikanser etkiler gösterdiği ve apoptozu baskıladığı görülmüştür. Bu çalışmada üzüm çekirdeği ekstrelerinin neden olduğu büyüme inhibisyonunun, daha önce epigallokateşin ve prosiyanidinler ile kaydedilenden önemli ölçüde daha yüksek olması dikkat çekmiştir. Bunun üzümün yüksek miktardaki lif ve polifenol içeriğinden kaynaklandığını bildirilmiştir. Yapılan benzer araştırmalarda üzüm çekirdeği ekstresinin meme kanseri hücreleri MCF-7'nin proliferasyonunu inhibe ederek gen ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Üzüm çekirdeğinin antikanser özellikleri üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda antikanser özelliği desteklendiği için bu çalışmada üzüm çekirdeğine de yer verilmiştir (Aras Aşçı Ö, 2020).

Üzüm çekirdeği, zerdeçal, sarımsak ekstrelerinin ve bu ekstrelerden oluşan karışımın CaCO-2 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi ve hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirilmiştir. Bu ekstrelerin tek başına ve karışım halinde hücre canlılığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Ölçümle 24 ve 48 saat sonra yapılmış, sonuçlar Şekil 3.29.-3.30.'da verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde 24 saat sonunda hücre canlılığını en fazla sarımsak ekstresinin azattığı gözlenmiştir. Zerdeçalın çok fazla etkili olmadığı, üzüm çekirdeğinin zerdeçala göre daha fazla etkili olduğu gözlenmiştir. Ekstreler karışım halinde verildiğinde ise birbirlerinin etkisini

antagonize etmiştir. Ekstreler karışım halinde verildiğinde hücre canlılığı beş kat artmıştır. 48 saat sonraki sonuçlara bakıldığında sarımsağın hücre canlılığını azaltmada son derece etkili olduğu gözlenmiştir. Zerdeçal ekstresi etkisiz bulunmuş, hücre canlılığı hızla artmıştır. Üzüm çekirdeği zerdeçala göre daha iyi etki göstermiştir. Ekstreler karışım halinde verildiğinde 48 saat sonunda da hücre canlılığı hızla artmıştır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızda kullanılan sarımsak tozu, üzüm çekirdeği ve zerdeçal rizomu numuneleri Ankara’da piyasada satış yapan bir aktardan temin edilmiştir. Zerdeçal rizomu ve üzüm çekirdeği numuneleri toz haline getirildikten sonra kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan zerdeçal drogu üzerinde Türk Farmakopesi 2017’ye göre makroskobik ve mikroskobik inceleme, İTK, kül miktar tayini, su miktar tayini, uçucu yağ miktar tayini, disinnamoil metan türevlerinin yüzde miktarının belirlenmesi deneyleri yapılmış, sonuçlar kaydedilmiştir.

Çalışmada kullanılan sarımsak tozu numunesi üzerinde Türk Farmakopesi 2017’ye göre makroskobik ve mikroskobik inceleme, İTK, kül miktar tayini, kurutmada kayıp, nişasta tespiti deneyleri yapılmış, sonuçlar kaydedilmiştir.

Çalışmada kullanılan üzüm çekirdeği drogu üzerinde Türk Farmakopesi 2017’de monografi olmadığı için farmakopedeki “Bitkisel Drog Özütları” monografına göre analiz edilmiştir. Öncelikle drog üzerinde makroskobik ve mikroskobik inceleme, İTK analizleri yapılmıştır. Daha sonra katı ekstre üzerinde kurutmada kayıp, çözücü artığı düzeyini belirleme; sıvı ekstre için bağıl yoğunluk, kuru kalıntı, etanol miktar tayini; kuru kalıntı testi yapılmıştır.

Makroskobik inceleme sonuçlarına göre zerdeçal rizomu numunesi farmakopedeki “Curcuma longae rhizoma” monografındaki makroskobik özellikleri taşımaktadır. Sarımsak tozu numunesi özellikler farmakopedeki “Allii sativi bulbi pulvis” monografındaki makroskobik özellikleri taşımaktadır. Üzüm çekirdeğinin farmakope de monografi olmadığı için herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Sadece makroskobik özellikleri tanımlanmıştır. Bu sonuçlara bakılarak zerdeçal ve sarımsak tozu numuneleri makroskobik özellikler açısından farmakopeye uygun bulunmuştur.

Mikroskobik incelemelerin sonuçlarına göre zerdeçal rizomu numunesinde görülen mikroskobik elementler farmakopedeki “*Curcuma longa* rhizoma” monografındaki mikroskobik elementlerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Sarımsak tozu numunesinde mikroskobik incelemeler sonucunda görülen mikroskobik elementler farmakopedeki “*Allii sativi bulbi pulvis*” monografındaki mikroskobik elementlerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Fakat farklı olarak kalsiyum oksalat kristalleri de gözlenmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada *Allum sativum*’un benzer şekilde kalsiyum oksalat kristalleri taşıdığı tespit edilmiştir (Khorasani ve ark., 2018). Üzüm çekirdeğinin farmakope de monografı olmadığı için herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Sadece mikroskobik özellikleri tanımlanmıştır. Bu sonuçlara bakılarak zerdeçal ve sarımsak tozu numuneleri mikroskobik özellikler açısından farmakopeye uygun bulunmuştur.

İTK sonuçlarına göre zerdeçal rizomu numunesi standart maddeleri içermektedir. Zerdeçal rizomu numunesi İTK analizi farmakopeye uygun bulunmuştur. Sarımsak tozu numunesinde Farmakopede belirtilen ve alliiine karşılık gelen menekşe veya kahverengimsi-kırmızı leke gözlenmemiştir. Lekenin altında veya üstünde menekşe lekeler gözlenmemiştir. Sadece sarı leke gözlenmiştir. Sarımsak tozu numunesi İTK analizi açısından farmakopeye uygun bulunmamıştır. Üzüm çekirdeği numunesi plağa tatbik edilen standartları içermektedir. Üzüm çekirdeğinin farmakopede monografı olmadığı için daha önce yapılan bir İTK çalışmasına göre değerlendirilmiş ve sonuçlar benzerlik göstermiştir.

Kurutmada kayıp deneyinde sarımsak tozu numunesine ait sonuçlar (ortalama % 6,5061) monografda belirtilen sınır değerinin altında bulunmuştur. Üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstreye ait kurutmada kayıp sonuçları (ortalama % 6,9405) genel ekstre monografında belirtilen sınır değerinin üzerinde bulunmuştur. Sarımsak tozu için sonuçlar farmakopeye uygun bulunmuş fakat üzüm çekirdeği kuru ekstresi için uygun bulunmamıştır.

Kül miktar tayini deneyinde zerdeçal rizomu numunesine ait sonuçlar (ortalama % 6,9406) monografda belirtilen sınır değerinin altında bulunmuştur.

Sarımsak tozu numunesinin kül miktar tayini sonuçları (ortalama % 4,9635) monografta belirtilen sınır değerin altında bulunmuştur. Dolayısıyla hem zerdeçal rizomu numunesi hem de sarımsak tozu numunesi kül miktar tayinin açısından farmakopeye uygun bulunmuştur.

Su miktar tayini deneyinde zerdeçal rizomu numunesi için sonuçlar (ortalama 76,6107 ml/kg) monografta belirtilen sınır değerin altında bulunmuştur. Dolayısıyla zerdeçal rizomu numunesi su miktar tayinin açısından farmakopeye uygun bulunmuştur.

Uçucu yağ miktar tayini deneyinde zerdeçal rizomu numunesi için sonuçlar (ortalama 36,5697 ml/kg) monografta belirtilen sınır değerin üzerinde bulunmuştur. Zerdeçal rizomu numunesi uçucu yağ miktar tayini açısından farmakopeye uygun bulunmuştur.

Zerdeçal rizomu numunesinde disinnamoil metan türevlerinin yüzde miktarını belirlemek için yapılan deneyde sonuçlar (ortalama 1,2217) farmakopeye göre olması gereken sınırdan daha düşük bulunmuştur. Zerdeçal rizomu numunesi yüzde disinnamoil metan türevleri açısından farmakopeye uygun bulunmamıştır.

Üzüm çekirdeği sıvı ekstresinin bağıl yoğunluğunu belirlemek için yapılan deneyde sonuçların ortalaması 0,9620 olarak bulunmuştur. Herhangi bir referans değeri olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Üzüm çekirdeği sıvı ekstresinin kuru kalıntı miktarını belirlemek için yapılan deneyde sonuçların ortalaması % 6,7209 olarak bulunmuştur. Üzüm çekirdeği yumuşak ekstresi için ise sonuçların ortalaması % 49,3346 olarak bulunmuştur. Farmakopedeki genel ekstre monografında herhangi bir sınır değeri belirtilmediği için karşılaştırma yapılamamıştır.

Üzüm çekirdeğinden hazırlanan sıvı ekstre için yapılan etanol miktar tayini deneyinde sonuçlar ortalama % 22,1667 bulunmuştur. Farmakopedeki genel ekstre monografında herhangi bir sınır değeri belirtilmediği için karşılaştırma yapılamamıştır.

Nişasta tespiti analizi sarımsak tozu numunesi için yapılmıştır. Sonuçlara bakıldığında nişasta gözlenmemiştir. Sarımsak tozu numunesi nişasta tespiti açısından farmakopeye uygun bulunmuştur.

Çözücü artığı düzeyini belirleme testi üzüm çekirdeğinden hazırlanan kuru ekstre için yapılmıştır. Çalışmada etanol kullanılmıştır. Etanol Sınıf III çözücü sınıfına girmektedir. Sınıf 3 çözücülerin üretim aşamalarında kullanıldığı durumlarda, kurutmada kayıp testi uygulanabilir ve test ayrı monografta belirtilir. Farmakopeye göre sadece Sınıf III çözücü bulunması muhtemelse kurutmada kayıp % 0,5'den az olmalıdır. Kuru ekstre için kurutmada kayıp testi yapılmıştır. Kurutmada kayıp için yapılan deneylerin ortalaması % 6,9405 bulunmuştur. Farmakopeye göre eğer Sınıf III çözücü yüzde 0,5'den daha fazla sınırdaysa ve bu onaylanmışsa, bu çözücü için spesifik tayin gereklidir. Monograftaki tanımlama sudan bağımsız ve çözücünden bağımsız şeklinde tanımlandığından, bu durumda sınır değeri ayrı monografta verilmelidir. Çözücü artığı düzeyi açısından üzüm çekirdeği kuru ekstresi farmakopeye uygun değildir.

Hastaların güvenliği açısından müstahzarlardaki çözücü artıklarının kabul edilebilir düzeyde olması çok önemlidir. Sınıf III çözücüler düşük toksisiteli çözücülerdir. İnsanda düşük toksik etkili çözücüler için sağlıkla ilgili maruziyet sınırı gerekli değildir. Sınıf III ilaçlarda normal olarak kabul edilen seviyede insan sağlığına zararlı olarak bilinen hiçbir çözücüyü içermez. Ancak sınıf III çözücüler için uzun süreli toksisite ve karsinogenisite çalışmaları yoktur. Bununla beraber çoğu Sınıf III çözücülerin uzun dönem toksisite ve karsinogenisite ile ilgili veriler, bu çözücülerin akut veya kısa dönem çalışmalarda düşük toksisiteye sahip olduklarını ve genotoksisite çalışmaları negatif olduklarını göstermektedir.

Zerdeçal rizomu, sarımsak tozu ve üzüm çekirdeği numuneleri üzerinde yapılan farmakope analizlerinin sonuçları Çizelge 5.1.'de bir arada verilmiştir. Tabloda her bir numune için yapılan analizler ve sonuçları özetlenmiştir. Tablo içinde kullanılan beyaz renk yapılmayan testleri, sarı renk farmakopeye uygunluğu, kırmızı renk uygun bulunmamayı, yeşil renkte referans değer olmadığından karşılaştırma yapılamadığını göstermektedir.

Genel olarak sonuçlara bakıldığında sarımsak tozu çoğu analizde farmakopeye uygun bulunmuştur. Fakat İTK analizi açısından farmakopeye uygun bulunmamıştır. Üzüm çekirdeği genel ekstre monografına göre analiz edilmiş, birçok analiz için referans değer eksikliğinden dolayı numunenin uygun olup olmadığı konusunda net yorum yapılamamıştır. Zerdeçal rizomu numunesi çoğu analizde farmakopeye uygun bulunmuş fakat disinnamoil metan türevleri miktarı açısından farmakopeye uygun bulunamamıştır. Bir drogun farmakopeye uygun olması için tüm şartları sağlaması gerektiğinden zerdeçal rizomu ve sarımsak tozu numunelerinin farmakopeye uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çizelge 5.1. Sarımsak tozu, üzüm çekirdeği ve zerdeçal rizomu numuneleri üzerinde yapılan farmakope analizlerinin değerlendirilmesi

Numuneler	TESTLER												
	Makroskobik inceleme	Mikroskobik inceleme	İTK	Kurutmada kayıp	Kül miktar tayini	Su miktar tayini	Uçucu yağ miktar tayini	Disinnamoil metan türevleri miktarı	Bağlı yoğunluk testi	Kuru kalıntı testi	Etanol miktar tayini	Nişasta tespiti	Çözücü artığı düzeyini belirleme
Sarımsak tozu													
Üzüm çekirdeği													
Üzüm çekirdeği kuru ekstre													
Üzüm çekirdeği sıvı ekstre													
Üzüm çekirdeği yumuşak ekstre													
Zerdeçal rizomu													

Bu tez çalışmasında zerdeçal rizomu, sarımsak tozu ve üzüm çekirdeği numunelerinin Farmakope analizinin yanısıra bu bitkilerden hazırlanan ekstrelerin ve bu ekstrelerden oluşan karışımın insan kolon kanseri hücre hattı CaCO-2 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi ile hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında sarımsak tozu numunesi oldukça yüksek antikanser aktivite göstermiştir. Aktivite sırası sarımsak > üzüm çekirdeği > zerdeçal şeklinde sıralanmaktadır. Yapılan farmakope analizi sonucu sarımsak tozu İTK analizi açısından farmakopeye uygun bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında sonuçlar sarımsağın antikanser etkisini desteklemektedir. Sarımsak sadece İTK analizi açısından farmakopeye uygun bulunmamıştır. İTK analizinde, gerekli standart maddenin bulunamaması, kullanılan malzemeler, deney koşullarına bağlı hatalardan dolayı beklenen sonuçlar görülmemiş olabilir. Üzüm çekirdeğine bakılacak olursa antikanser etkisi zerdeçaldan daha fazladır. Fakat farmakopede monografi olmadığı için doğru bir şekilde değerlendirilememiştir. Bu yüzden eldeki numunenin uygunluğu konusunda daha net yorumlar yapabilmek için mutlaka Farmakopeye monografi eklenmelidir. Zerdeçala bakacak olursak daha önceki çalışmaların çoğunda antikanser etkisi kanıtlanmıştır. Çalışmada kullanılan numune farmakopeye uygun bulunmamıştır. Bu çalışmada antikanser etki gözlenmemiştir. Numune farmakope standartlarını karşılamadığından beklenen etkinin gözlenmediği sonucuna varılmıştır. Yeterli miktarda kurkumin içermediği için beklenen antikanser etki görülmemiş olabilir. Ekstreler karışım halinde verildiğinde ise birbirlerinin etkisini antagonize etmiştir. Bu çalışmadan çıkarılabilecek en önemli sonuçlardan biri de bu bitkilerin antikanser etki için birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca diğer bir önemli sonuçta antikanser etki açısından sarımsak umut vadeden sonuçlar göstermiştir. Bu nedenle sarımsak üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Kanser hastalığı her geçen gün daha da artmaktadır. Hastalara çeşitli tedavi prosedürleri uygulansa da henüz kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Günümüzde de çok fazla sayıda insan maalesef kanserden dolayı hayatını kaybetmektedir. Bu yüzden kanserle ilgili bilimsel çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Antikanser etkili bileşikler bulmak, sentezlemek için yoğun bir çaba harcanmaktadır. Kanser hastalarının bir kısmı çareyi bitkilerde aramaktadır. Fakat burada bitkisel ürün

üzerinde yeterince klinik çalışmanın yapıp yapılmadığı, hijyen koşulları, bitkiyi uygun şekilde yetiştirme, standardizasyon, bitki-ilaç etkileşimleri ve daha pek çok etken devreye girmektedir. Bu durumdaki hastalar doktorlarına danışmadan kesinlikle böyle bir tedavi uygulamamalıdır.

Çalışmada kullanılan bitkiler ve daha pek çok bitki drog şeklinde birçok satış noktasında kolayca temin edilebilmektedir. İnsanlar çeşitli hastalıklarının tedavisi için veya hastalıklardan korunmak için internet üzerinden veya aktarlardan kontrolsüz bir şekilde temin etmektedir.

Ülkemizde bitkisel ürünler Sağlık Bakanlığı tarafından çıkarılan “Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği”, “Aktarlar-Baharatçılar ve Benzeri Dükkânlar Hakkında Genelge” ve Tarım ve Gıda Bakanlığı tarafından çıkarılan “5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu” gibi çeşitli düzenlemelerle denetim altına alınmaya çalışılmış, fakat yetersiz denetim yönetmeliklerin etkinliklerini azaltmıştır. Sağlık Bakanlığı’nın ve Tarım Bakanlığı’nın verdikleri ruhsatlar sonrasında bitkisel ürünleri yeteri kadar denetlememesi sonucunda, oluşan denetim eksikliğinden faydalanan bazı firmalar ürünlerinin etkinliğini arttırmak için ölüme kadar varabilen ciddi sonuçlar doğurabilecek yollara başvurmaktadır. Örneğin, ürün içeriklerine çeşitli kimyasallar ilave edilmesi bu yöntemlerin en sık kullanılanlardan biridir ve zayıflama ürünlerine katılan sibutramin nedeniyle, 2010-2012 yılları arasında beş vatandaşımız hayatını kaybetmiştir. Bir diğer önemli husus ise medyanın ticari kaygılar ile hemen hemen her gün bitkisel ürünlerle tedavi hakkında yeterli araştırma yapılmadan eksik ve yanlış bilgilere yer vermesidir (Uzun ve ark., 2014).

Özellikle yerel televizyonlar ve yurtdışından yayın yapan televizyonlar bu ürünleri “her derde deva”, “tamamen doğal”, “başka hiçbir ürün kullanmanıza gerek yok” biçimindeki sloganlarla piyasaya sürmekte, sonuç olarak, RTÜK ve Sağlık Bakanlığı bu konudaki denetimlerde yetersiz kalmaktadır. Televizyon ve internet gibi medya ortamlarında zararsız diye satılan bu ürünler özellikle hamilelerde,

emziren anneler ve çocuklarda ciddi sakıncalara sebep olabilmektedir (Uzun ve ark., 2014).

Bitkisel ürün satışı yapılan yerlerde ülkemizde yeterli denetim yapılmamaktadır. Bitkisel ürünler sağlık profesyoneli olmayan kişilerden temin edilmektedir. Satış yapılan yerlerin çoğunda hijyenik koşullara uyulmamaktadır. Birçok aktar bitkisel ürünün dozunu ve endikasyonunu kendisi belirleyerek satmaktadır. Bu durum insanlar için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Ayrıca bitkilere başvuran insanların çoğu aynı zamanda başka ilaçlarda kullanmaktadır. Bu durum bitki-ilaç etkileşimleri açısından hayati sonuçlara neden olabilmektedir. Yine güvenilir olmayan yerlerden alınan bitkilerde tahşışat yapılarak hastalara farklı bitkiler verilebilmektedir.

Tüm bitkisel ürünlerin farmakopeye monografi eklenmelidir. Böylece tüm kontroller yapılarak bitkinin gerekli standartları taşıyıp taşımadığı kontrol edilebilir. Bitkisel ürünler dozun tekrarlanabilirliği ve istenen etkinin alınması açısından mutlaka standardize olmalıdır. Bitkiler uygun şartlarda yetiştirilmeli, doğru bitkinin kullanıldığından emin olunmalıdır. Bitkisel ürünler üzerinde piyasaya çıkmadan önce gerekli olan tüm prelinik ve klinik çalışmalar yapılmış olmalıdır. Ülkemizde bitkisel ürünlerin çoğu Tarım ve Orman Bakanlığı'ndan ruhsat almaktadır. Bu şekilde ruhsat almak için çok fazla çalışma yapmaya gerek olmadığından pek çok firma bu yolu tercih etmektedir. Fakat bitkisel ürünler konusunda yeterli kalitenin sağlanması, gerekli tüm çalışmaların yapılması, standardizasyonun sağlanması, tehlikelerin ortadan kalkması için mutlaka Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsat alınmalıdır.

Sonuç olarak bitkisel ürünler mutlaka hekim ve eczacı danışmanlığında kullanılmalıdır. Güvenilir yerlerden temin edilmelidir. Bilinçsizce ve uygun olmayan dozlarda kullanılmamalıdır. Hasta bir bitkisel ürüne başlamadan önce kullandığı diğer ilaçlar konusunda mutlaka hekime veya eczacıya bilgi vermelidir. Bitkisel ilaçların tamamen zararsız olduğu düşüncesinden vazgeçilmelidir. Bitkiler konusunda hiçbir eğitim almayan kişilerin bu ürünleri satması engellenmeli ve aslında yasak olan endikasyon belirterek tıbbi amaçlı bitkisel drogların satışı Sağlık

Bakanlığı tarafından çok ciddi bir şekilde denetlenmelidir. Bu rnler yalnızca eczanelerde satılmalıdır.



ÖZET

Halk Arasında Geleneksel Kullanımı Olan Sarımsak, Zerdeçal ve Üzüm Çekirdeği Ekstrelerinin Farmakope Analizleri ve Bu Ekstrelerden Elde Edilen Karışımın Antiproliferatif Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Bu tez çalışması geleneksel olarak uzun bir kullanıma sahip sarımsak tozu, zerdeçal rizomu ve üzüm çekirdeği droglarının farmakope analizini yapmak ve bu droglardan elde edilen ekstrelerin hem ayrı ayrı hem de karışım halinde antiproliferatif etkinliğini değerlendirmek için yapılmıştır. Bu bitkiler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma önemli farmakolojik etkilere sahip olduklarını doğrulamaktadır. Zerdeçal ve sarımsak numuneleri Türk Farmakopesi 2017’de yer alan monograflarına göre analiz edilmiştir. Fakat üzüm çekirdeğinin farmakopede monografi bulunmadığı için ‘Genel Ekstre Monografi’na göre analiz edilmiştir. Yapılan farmakope analizleri sonucunda sarımsak tozu numunesi ve zerdeçal rizomu numunesi farmakopeye uygun bulunmamıştır. Üzüm çekirdeği numunesinin monografi olmadığı için net bir yorum yapılamamıştır. Bu bitkilerden hazırlanan ekstrelerin ve bu ekstrelerden oluşan karışımın insan kolon kanseri hücre hattı CaCO-2 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi ve hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında en yüksek antiproliferatif etkiyi sarımsak tozu numunesi gösterirken, zerdeçal rizomu numunesi ise etkisiz kalmıştır. Üzüm çekirdeği numunesi orta derecede etki göstermiştir. Ekstreler karışım halinde verildiğinde ise birbirlerinin etkisini antagonize etmiştir. Sarımsak tozu numunesi için umut vadeden sonuçlar ortaya çıkmıştır. Zerdeçal rizomunun daha önce yapılan çalışmaların aksine antikanser etki göstermemesi yeterli miktarda kurkumin içermemesine bağlanmıştır. Sarımsak İTK analizi dışında tüm farmakope standartlarını karşılamıştır. İTK analizi açısından farmakopeye uygun bulunmaması standart eksikliği, kullanılan malzemeler veya deneysel hatalara bağlanmıştır. Bitkiler, tedavide eski çağlardan itibaren kullanılmaktadır. İnsanlar bitkilerle tedavinin tamamen güvenli olduğunu düşünmektedir. Bu yüzden miktarına dikkat etmeksizin yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Fakat bitkilerin, bu şekilde rastgele kullanılması insan sağlığı açısından güvenli değildir. Bireyler bitkisel ilaç kullanmadan önce; mevcut hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, gebelik, alerji açısından değerlendirilmelidir. Bitkisel ürünler Sağlık Bakanlığı denetiminde olmalı, üzerinde gerekli prelinik ve klinik çalışmalar mutlaka yapılmalıdır. Tüm bitkiler için farmakopede monograf oluşturulmalı, taşınması gereken özellikler belirtilmelidir. Bitkilerle tedavinin tamamen zararsız olduğu düşünülmemeli, standardize ürünler kullanılmalı, güvenilir yerlerden alınmalı, hekim ve eczacıya mutlaka danışılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Sarımsak, Zerdeçal, Üzüm çekirdeği, Farmakope, Antiproliferatif etki

SUMMARY

Pharmacopoeia Analysis of Garlic, Turmeric and Grape Seed Extracts, Which Are Traditionally Used by the People, and Evaluation of the Antiproliferative Efficacy of the Mixture Obtained from These Extracts

This thesis study was conducted to analyze the pharmacopoeia of traditionally used drugs such as garlic powder, turmeric rhizome and grape seed and to evaluate the antiproliferative effectiveness of the extracts obtained from these drugs, both separately and in combination. Numerous studies on these plants confirm that they have significant pharmacological effects. Turmeric and garlic samples were analyzed according to their monographs in the Turkish Pharmacopoeia 2017. However, since there is no Pharmacopoeia monograph of grape seed, it has been analyzed according to the 'General Extract Monograph'. As a result of the pharmacopoeial analysis, the garlic powder sample and the turmeric rhizome sample were not found to be suitable for the pharmacopoeia. Since there is no monograph of the grape seed sample, a clear interpretation could not be made. The antiproliferative effect and cell viability of the extracts prepared from these plants and the mixture of these extracts on human colon cancer cell line CaCO-2 cells were evaluated by MTT test. When looking at the results, the garlic powder sample showed the highest antiproliferative effect, while the turmeric rhizome sample was ineffective. Grape seed sample showed moderate effect. When the extracts were given as a mixture, they antagonized each other's effects. Promising results emerged for the garlic powder sample. Contrary to previous studies, the fact that the turmeric rhizome did not show an anticancer effect was attributed to the lack of sufficient amount of curcumin. Garlic complies with all pharmacopoeial standards except TLC analysis. In terms of TLC analysis, the lack of compliance with the pharmacopoeia was attributed to the lack of standards, materials used or experimental errors. Plants have been used in therapy since ancient times. People think that treatment with herbs is completely safe. Therefore, it is widely used regardless of the amount. However, the random use of plants in this way is not safe for human health. Before individuals use herbal medicine; should be evaluated in terms of existing diseases, medications, pregnancy and allergies. Herbal products should be under the control of the Ministry of Health, and necessary preclinical and clinical studies should be done on them. A monograph should be created for all plants in the pharmacopoeia, and the properties they should have should be specified. It should not be thought that the treatment with herbs is completely harmless, standardized products should be used, they should be purchased from reliable places, and the physician and pharmacist should be consulted.

Keywords: Garlic, Turmeric, Grape seed, Pharmacopoeia, Antiproliferative effect

KAYNAKLAR

- ABAS F, LAJIS NH, SHAARI K, ISRAF DA, STANSLAS J, YUSUF UK, RAOF SM (2005). A labdane diterpene glucoside from the rhizomes of *Curcuma longa*. *J Nat Prod*, **68**(7): 1090-1093.
- ADLER AJ, HOLUB BJ (1997). Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men. *The American journal of clinical nutrition*, **65**(2):445-450.
- AGGARWAL BB, KUMAR A, BHARTI AC (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*, **23**(1A):363-398.
- AGGARWAL BB, SUNDARAM C, MALANI N, LICHIKAWA H (2007). Curcumin: The Indian Solid Gold. Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S, editors. *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease* (Vol. 595). Springer Science & Business Media.
- AGHILI MH (2009). Makhzan al advia. Tehran University of Medical Sciences, Tehran, p:328.
- AKRAM M, SHAHAB-UDDIN, KHAN AA, CHANI U, HANAN A, MOHIUDDIN E ASIF M(2010). *Curcuma longa* and Curcumin- A review article. *Rom. J. Biol- Plant Biol*, **55**(2): 65-72.
- AL-BRAKATI AY (2016). Protective effect of garlic against diabetic retinopathy in adult albino rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **7**(5):2748-2759.
- ALHUMAIDI, M (2012). Habitat of *Curcuma longa* L. 15/09/2012, Erişim adresi: [http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2012/alhumaid_mary/habitat.htm]. Erişim Tarihi:26.09.2022.
- ALI M (1995). Mechanism by which garlic (*Allium sativum*) inhibits cyclooxygenase activity; Effect of raw versus boiled garlic extract on the synthesis of prostanoids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **43**(6): 397-400.
- AL-MALKI AL, SAYED AAR, EL RABEY HA (2013). Proanthocyanidin Attenuation of Oxidative Stress and NF-kappa B Protects Apolipoprotein E-Deficient Mice against Diabetic Nephropathy. *Evid.-Based Complement Altern. Med*, **2013**: 769409.
- AL-QATTAN KK, THOMSON M, AL-MUTAWA'A S, AL-HAJERI D, DROBIOVA H, ALI M (2006). Nitric oxide mediates the blood-pressure lowering effect of garlic in the rat two-kidney, one-clip model of hypertension. *The Journal of Nutrition*, **136**(3): 774-776.
- AMAGASE, H. (2006). Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *Journal of Nutrition*, **136**(3): 716-725.

- AMMON HPT, WAHL MA(1991). Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med*, **57**(1):1–7.
- AMSELLEM M (1987). Endotelon in the treatment of venolymphatic problems in premenstrual syndrome, Multicenter study on 165 patients. *Tempo Medical*, **282**: 46-57.
- APİSARİYAKUL A, VANİTTANAKOM N, BUDDHASUKH D (1995). Anti-fungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *J Ethnopharmacol*, **49**(3):163-169.
- ARAS AŞÇI Ö (2020). Sağlıklı Yaşamda Üzüm ve Üzüm Ürünleri. *Bilge International Journal of Science and Technology Research*, **4**: 22-32.
- ARAUJO CAC, LEON LL (2001). Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro*, **96**(5):723-728.
- ARORA P, ANSARİ SH, NAJMİ AK, ANJUM V, AHMAD S (2016). Investigation of anti-asthmatic potential of dried fruits of *Vitis vinifera* L. in animal model of bronchial asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **12**(1):1-12.
- ARTAR A, ERTAŞ ÖZTÜRK Y (2022). Zerdeçalın Sağlığa Etkisi. *Sağlık Bilimleri ve Yaşam Dergisi*, **6** (2):34-47.
- ARUN N, NALİNİ N (2002). Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Food Hum Nutr*, **57**(1):41-52.
- ASADİ M, FOROUHARİ S, JAHROMİ BN, ZAREİ A, SAYADİ M, RAD SK (2006). Comparison of the effects of Mycocin vaginal cream and Metronidazole vaginal gel on treatment of bacterial vaginosis: A randomized clinical trial. *Int. J Medical Res & Health Sci*, **5**(8):250-256.
- ASDAQ SM, INAMDAR MN (2010). Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. *Phytomedicine*, **17**(13):1016-1026.
- ASHRAF R, KHAN RA, ASHRAF I, QURESHİ AA (2013). Effects of *Allium sativum* (garlic) on systolic and diastolic blood pressure in patients with essential hypertension. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, **26**(5), 859–863.
- ASLAN ERDEM S (2011). *Vitis vinifera*. Demirezer LÖ, editör. *FFD Monografıları-Tedavide kullanılan bitkiler*, 2. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı.
- AUER W, EİBER A, HERTKORN E (1990). Hypertension and hyperlipidaemia: garlic helps in mild cases. *Br J Clin Pract Suppl*, **69**: 3-6.
- AUGUSTİ KT, MATHEW PT (1974). Lipid lowering effect of allicin (diallyl disulfide-oxide) on long-term feeding to normal rats. *Experientia*, **30**(5):468–470.
- AVULA PR, ASDAQ SM, ASAD M (2014). Effect of aged garlic extract and S-allyl cysteine and their interaction with atenolol during isoproterenol induced myocardial toxicity in rats. *Indian journal of pharmacology*, **46**(1):94–99.
- AWASTHİ S (1996). Curcumin protects against 4- hydroxy-2-transnonenal-induced cataract formation in rat lenses. *Am J Clin Nutr*, **64**(5):761-766.

- AZUİNE MA, BHİDE SV (1994). Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in forestomach and oral cancer models. *J Ethnopharmacol*, **44**(3):211-217.
- BADET C. (2011). Chapter 65:Antibacterial activity of grape (*Vitis vinifera*, *Vitis rotundifolia*) seeds. Preedy VR, Watson RR, Patel VB, editors. In nuts and seeds in health and disease prevention. Academic Press, p:545-552.
- BAGCHİ D, BAGCHİ M, STOHS SJ, DAS DK, RAY SD, KUSZYNSKİ CA, JOSHI SS, PRUESS HG (2000). Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, **148**(2-3):187–197.
- BAGCHİ D, GARG A, KROHN RL, BAGCHİ M, BAGCH DJ, BALMOORİ J, STOHS SJ (1998). Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice. *Gen Pharmacol*, **30**(5):771–776.
- BAGCHİ D, SEN C K, RAY SD, DAS DK, BAGCHİ M, PREUSS HG, VINSON JA (2003). Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **523**: 87-97.
- BAHRAMSOLTANİ R, RAHİMİ R, FARZAEİ MH (2017). Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *Journal of ethnopharmacology*, **209**: 1–12.
- BANERJEE A, NİGAM SS (1978). Antimicrobial efficacy of the essential oil of *Curcuma longa*. *Indian J. Med. Res*, **68**: 864–866.
- BARCLAY LR, VİNQVİST MR, MUKAI K, GOTO H, HASHİMOTO Y, YOKUNAGA A, UNO H (2000). On the antioxidant mechanism of curcumin: Classical methods are needed to determine antioxidant mechanism and activity. *Org Lett*, **2**(18):2841-2843.
- BAUM L, LAM CW, CHEUNG SK, KWOK T, LUI V, TSOH J, MOK V (2008). Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol*, **28**(1):110–113.
- BAUMAN H, GREEN M (2015). Food as Medicine Grape (*Vitis vinifera*, Vitaceae). *HerbalEGram*, **12**(12).
- BAYET-ROBERT M, KWİATKOWSKİ F, LEHEURTEUR M, GACHON F, PLANCHAT E, ABRİAL C, MOURET-REYNİER MA, DURANDO X, BARTHOMEUF C, CHOLLET P (2010). Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer biology & therapy*, **9**(1): 8–14.
- BAYTOP T (1999). Türkiye’de Bitkilerle Tedavi (Geçmişte ve Bugün) İlaveli 2. Baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, s:357-358.
- BECK H, WAGNER G (1994). Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and Hep62 cells. *Biochimica et biophysica acta*, **1213**(1):57–62.
- BELCARO G, HOSOI M, PELLEGRİNİ L, APPENDİNO G, IPPOLİTO E, RİCCİ A, LEDDA A, DUGALL M, CESARONE MR, MAİONE C, CIAMMAİCHELLA G,

- GENOVESİ D, TOGNI S (2014). A controlled study of a lecithinized delivery system of curcumin (Meriva®) to alleviate the adverse effects of cancer treatment. *Phytotherapy research*, **28**(3):444–450.
- BEN HADDA T, ELSAWY NA, HEADER EAM, MABKHOT YN, MUBARAK MS (2014). Effect of garlic and cabbage on healing of gastric ulcer in experimental rats. *Medicinal Chemistry Research*, **23**(12):5110-5119.
- BHAVANI STN, MURTHY S (1979). Effect of turmeric (*Curcuma longa*) fractions on the growth of some intestinal and pathogenic bacteria *in vitro*. *Indian J Exp Biol*, **17**(12):1363-1366.
- BLUMENTHAL M (1998). Garlic. The Complete German Commission E Monographs, American Botanical Council, Austin, Texas, p:139-145.
- BORDIA AK, JOSHI HK (1998). Garlic on fibrinolytic activity in cases of acute myocardial infarction. Part II. *J Assoc Physicians India*, **26**(5):323–326.
- BOUHAMIDI R, PREVOST V, NOUVELOT A (1998). High protection by grape seed proanthocyanidins (GSPC) of polyunsaturated fatty acids against UV-C induced peroxidation. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, **321**(1), 31–38.
- BRIGHT JJ (2007). Curcumin and autoimmune disease. *Adv Exp Med Biol*, **595**: 425-451.
- BRITANNICA T (2020). Editors of Encyclopaedia. Zingiberaceae. Encyclopedia. Britannica. Erişim adresi:[<https://www.britannica.com/plant/Zingiberaceae>]. Erişim Tarihi:26.10.2022.
- BROUET I, OHSHIMA H (1995). Curcumin, an antitumor promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **206**(2):533–540.
- BURIN VM, FERREIRA-LIMA NE, PANCERİ CP, BORDIGNON-LUIZ MT (2014). Bioactive compounds and antioxidant activity of *Vitis vinifera* and *Vitis labrusca* grapes: Evaluation of different extraction methods. *Microchemical Journal*, **114**: 155-163.
- BUSH JA, CHEUNG KJ, LEE G (2001). Curcumin induces apoptosis in human melanoma cells through a Fas recep-tor/caspase-8 pathway independent of p53. *Exp Cell Res*, **271**(2):305-314.
- BÜYÜKKÖK N, GÜNGÖR B, GENÇ AA (2022). Soğuk Algınlığında Kullanılan Bitkisel Droglar. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, **12**(2):262-271.
- CADIZ-GURREA MD, BORRÁS-LINARES I, LOZANO-SÁNCHEZ J, JOVEN J, FERNÁNDEZ-ARROYO S, SEGURA CARRETERO A (2017). Cocoa and Grape Seed Byproducts as a Source of Antioxidant and Anti-Inflammatory Proanthocyanidins. *International journal of molecular sciences*, **18**(2), 376.
- CAPASSO A. (2013). Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules*, **18**(1):690–700.
- CAPORASO N, SMITH SM, ING RHK (1983). Antifungal activity in human urine and serum after injection of garlic. *Antimicrobial Agents Chemother*, **23**(5): 700-702.

- CHAN JM, WANG F, HOLLY EA (2005). Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **14**(9):2093-2097.
- CHANDA S, RAMACHANDRA TV (2019). Phytochemical and pharmacological importance of turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Research & Reviews. A Journal of Pharmacology*, **9**(1): 16-23.
- CHAIÑANĪ-WU N (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*). *J. Altern.Complement Med*, **9**(1):161–168.
- CHATTOPADHYAY I, BĪAWAS K, BANDYOPADHYAY I, BANERJEE RK (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci*, **87**(1):44-53.
- CHAUDHARY AA (2018). Urinary Tract Infections Caused by ESBL Producing E. coli in Diabetes Mellitus: Alternative Approaches for Treatment and Management. *Int. J Pharmacy and Pharmaceutical Res.* **11**(2):119-132.
- CHEN YA, TSAĪ JC, CHENG KC, LĪU KF, CHANG CK, HSĪEH CW (2018). Extracts of black garlic exhibits gastrointestinal motility effect. *Food Research International*, **107**: 102-109.
- CHENG AL, HSU CH, LĪN JK, HSU MM, HO YF, SHEN TS, KO JY, LĪN JT, LĪN BR, MĪNG-SHĪANG W, YU HS, JEE SH, CHEN GS, CHEN TM, CHEN CA, LAĪ MK, PU YS, PAN MH, WANG YJ, TSAĪ CC, HSĪEH CY (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer research*, **21**(4B), 2895–2900.
- CHUENG SAMARN S, RATTANAMONGKOLGUL S, LUECHAPUDĪPORN R, PHĪSALAPHONG C, JĪRAWATNOTAĪ S (2012). Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes care*, **35**(11):2121–2127.
- COMMANDEUR JN, VERMEULEN NP (1996). Cytotoxicity and cytoprotectivity activities of natural compounds. The case of curcumin. *Xenobiotics*, **26**(7):667-680.
- CREAM GP; SHEARMAN DJ, SMALL WP (1974). Diseases of the digestive system. In Davidson's Principles and Practice of Medicine. Macleod J, editor. Edinburgh: The English Language Book Society and Churchill Livingstone, p:456.
- ÇİÇEK POLAT D, COŞKUN M (2021).. Sarımsak (*Allium Sativum* L.). Sezik E, editor. Takviye Edici Gıdalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.77-82.
- DAS I, KHAN NS, SOORANNA SR (1995). Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Current medical research and opinion*, **13**(5): 257–263.
- DAVIS PH (1967). Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 2. Edinburgh:Edinburgh University Press.
- DE CLEREQ E (2000). Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Med Res Rev*, **20**(5):323-349.
- DE SANTOS OS, GRÜN WALD J (1993). Effect of garlic powder tablets on blood lipids and blood pressure - a six month placebo controlled double blind study. *Br J Clin Res*, **4**: 37-44.

- DE SANTOS OS, JOHNS RA (1995). Effects of garlic powder and garlic oil preparations on blood lipids, blood pressure and well-being. *Br J Clin Res*, **6**: 91-100.
- DEBJİT BHOWMİK C, KUMAR KS, CHANDİRA M, JAYAKAR B (2009). Turmeric: a herbal and traditional medicine. *Archives of applied science research*, **1**(2), 86-108.
- DECHATOWONGSE T (1976). Isolation of constituents from the rhizome of plai (*Zingiber cassumunar* Rpxb.). *Bull Dept Med Sci*, **18**: 75-79.
- DEEPA KM (2007). The Golden Spice. *Market Survey, Facts for You*, **51**: 45-46.
- DEMİRYÜREK İ (2006). *Vitis vinifera* L. Çekirdek Yağının Fitoterapide Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Dönem Projesi, Ankara.
- DEODHAR SD, SETHİ R, SRİMAL RC (1980). Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *The Indian journal of medical research*, **71**: 632-634.
- DOHARE P, GARG P, SHARMA U, JAGANNATHAN NR, RAY M (2008). Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC complementary and alternative medicine*, **8**(55):1-20.
- DURAK I, OZTÜRK HS, OLCAY E, GÜVEN C (2002). Effects of garlic extract supplementation on blood lipid and antioxidant parameters and atherosclerotic plaque formation process in cholesterol-fed rabbits. *Journal of herbal pharmacotherapy*, **2**(2):19-32.
- EBRAHİMZADEH-BİDESKAN AR, HAMİ J, ALİPOUR F, HAGHİR H, FAZEL AR, SADEGHİ A (2016). Protective effects of ascorbic acid and garlic extract against lead-induced apoptosis in developing rat hippocampus. *Metabolic brain disease*, **31**(5):1123-1132.
- EGEA T, SİGNORİNİ MA, BRUSCHİ P, RİVERA D, OBÓN C, ALCARAZ F, PALAZÓN JA (2015). Spirits and liqueurs in European traditional medicine: Their history and ethnobotany in Tuscany and Bologna (Italy). *J. Ethnopharmacol*, **175**: 241-255,
- EİGNER D, SCHOLZ D (1999). *Ferula asafoetida* and *Curcuma longa* in traditional medical treatment and diet in Nepal. *J Ethnopharmacol*, **67**(1):1-6.
- EJAZ S, WOONG LC, EJAZ A (2003). Extract of garlic (*Allium sativum*) in cancer chemoprevention. *Experimental oncology*, **25**(2): 93-97.
- EMA(2016). Assessment report on *Allium sativum* L., bulb. Erişim adresi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf]. Erişim tarihi:18.11.2022.
- EMA (2017). Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium. Erişim adresi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitis-vinifera-l-folium-revision-1_en.pdf]. Erişim tarihi: 07.11.2022.
- ENGELBRECHT AM, MATTHEYSE M, ELLİS B, LOOS B, THOMAS M, SMİTH R, PETERS S, SMİTH C, MYBURGH K (2007). Proanthocyanidin from grape seeds inactivates the PI3-kinase/PKB pathway and induces apoptosis in a colon cancer cell line. *Cancer letters*, **258**(1):144-153.

- ENSMİNGER AH, ENSMİNGER ME, KONLANDE JE (1995). The Concise Encyclopedia of Foods & Nutrition. Boca Raton, FL: CRC Press.
- ERDEM ME, SALTAN İŞCAN G (2019). Klinik Fitoterapi-1.Antalya:Kongre Kitabevi, s:VII.
- ERİC B (2010). Garlic and Other Alliums: The Lore and the Science. Cambridge: Royal Society of Chemistry, p: 447.
- ERKUL C, ÖZENOĞLU A, REİS E (2021). Zerdeçalın Genel Sağlık Üzerine Etkileri *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, **4** (2): 76-87.
- EROL A, ALPSOY HC (2007). Sarımsak (*Allium sativum*) ve geleneksel tedavide kullanımı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, **31**: 145-149.
- ERTUNC F, OREL DC, BAYRAM S, PALTRİNİERİ S, BERTACCİNİ A, TOPKAYA S, SOYLEMEZOĞLU G (2015). Occurrence and identification of grapevine phytoplasmas in main viticultural regions of Turkey. *Phytoparasitica*, **43**(3), 303-310.
- ESATBEYOĞLU T, EWALD P, YASUİ Y, YOKOKAWA H, WAGNER AE, MATSUGO S, WINTERHALTER P, RİMBACH G (2016). Chemical Characterization, Free Radical Scavenging, and Cellular Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of a Stilbenoid-Rich Root Extract of *Vitis vinifera*. *Oxidative medicine and cellular longevity*, **2016**: 8591286.
- ESCOP (2003). ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2nd Ed. Exeter, United Kingdom:European Scientific Cooperative on Phytotherapy. p:107-117.
- ESCOP (2019). Escop Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Exeter, Online series. Exeter, United Kngdom. p:1-30.
- ESCRİBANO-BAİTON T, GUTİERREZ-FERNANDEZ Y, RİVAS-GONZALO JC,SANTOS-BUELGA C (1992). Characterization of procyanidins of *Vitis vinifera* variety tinal del pais Grape Seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **40**(10):1794–1799.
- ESLAMİ H, JAMALİ Z, BABAEİ H, FAKHRZADEH V, AHMADİ J, TAVAKOLİ F (2022). Evaluation the effect of grape seed extract (GSE) on oral mucositis in patients with head and neck radiotherapy history.
- FASOLİNO I, IZZO AA, CLAVEL T, ROMANO B, HALLER D, BORRELLİ F (2015). Orally administered allyl sulfides from garlic ameliorate murine colitis. *Molecular nutrition & food research*, **59**(3): 434-442.
- FERGUSON LR, PHİLPOTT M (2007). Cancer prevention by dietary bioactive components that target the immune response. *Curr Cancer Drug Targets* **7**(5):459-464.
- FREEMAN F, KODERA Y (1995). Garlic chemistry: stability of S-(2-propenyl)-2-propene-1-sulfinothiate (allicin) in blood, solvents and simulated physiological fluids. *J Agric Food Chem*, **43**(9):2332–2338.
- FULEKİ T, RİCARDO DA, SİLVA JM (1997). Catechin and procyanidin composition of seeds from grape cultivars grown in Ontario. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **45**(4):1156–1160.

- GABETTA B, FUZZATÌ N, GRİFFİNÌ A, LOLLA E, PACE R, RUFFİLLÌ T, PETERLONGO F (2000). Characterization of proanthocyanidins from grape seeds. *Fitoterapia*, 71(2):162–175.
- GADKARÌ JV, JOSHÌ VD (1991). Effect of ingestion of raw garlic on serum cholesterol level, clotting time and fibrinolytic activity in normal subjects. *J Postgrad Med*, 37(3):128-31.
- GARCEA G, BERRY DP, JONES DJ, SÌNGH R, DENNÌSON AR, FARMER PB, GESCHER AJ (2005). Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(1), 120-125.
- GARG SK (1974). Effect of *Curcuma longa* (rhizomes) on fertility in experimental animals. *Planta Med*, 26(3):225–227.
- GOEY AK, MEIJERMAN I, BEIJNEN JH, SCHELLENS JH (2013). The effect of grape seed extract on the pharmacokinetics of dextromethorphan in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 69(11): 1883-1890.
- GEORGİEV V, ANANGA A, TSOLOVA V(2014). Recent advances and uses of grape flavonoits as nutraceuticals. *Nutrients*, 6(1):391-415.
- GOMAA AMS, ABDELHAFEZ AT, AAMER HA (2018). Garlic (*Allium sativum*) exhibits a cardioprotective effect in experimental chronic renal failure rat model by reducing oxidative stress and controlling cardiac Na⁺/K⁺-ATPase activity and Ca²⁺ levels. *Cell Stress Chaperones*, 23(5):913–920.
- GONZALEZ CA, PERA G, AGUDO A, BUENODE-MESQUİTA HB, CEROTÌ M, BOEİNG H (2006). Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC- EURGAST). *International Journal of Cancer*, 118(10):2559-2566.
- GOPİNATH D, AHMED MR, GOMATHÌ K, CHÌTRA K, SEHGAL PK AND JAYAKUMAR R (2004). Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films. *Biomaterials*, 25(10): 1911-1917.
- GOUFO P, SÌNGH RK, CORTEZ IA (2020). Reference List of Phenolic Compounds (Including Stilbenes) in Grapevine (*Vitis vinifera* L.) Roots, Woods, Canes, Stems, and Leaves. *Antioxidants*, 9(5):398.
- GRUENWALD J, BRENDLER BA, JAENÌCKE C (2004). PDR for Herbal Medicines. 3rd ed. Thomson PDR: Montvale, NJ.
- GUJRAL ML, CHOWDHURY NK AND SAXENA PN (1953). The effect of certain indigenous remedies on the healing of wounds and ulcers. *J. Indian State Med. Assoc*, 22(7): 273-276.
- GUPTA SC, SUNG B, KÌM JH, PRASAD S, LÌ S, AGGARWAL BB (2013).. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol Nutr Food Res*, 57(9):1510-1528.

- GURLEY BJ, GARDNER SF, HUBBARD MA, WILLIAMS DK, GENTRY WB, CUI Y, ANG CY (2002). Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clinical pharmacology and therapeutics*, **72**(3):276–287.
- GÜÇLÜ İ, YÜKSEL V (2017). Fitoterapide antiviral bitkiler. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, **7**(13):25-34.
- HA AW, YİNG T, KİM WK (2015). The effects of black garlic (*Allium sativum*) extracts on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *Nutrition research and practice*, **9**(1):30-36.
- HANAİ H, İİDA T, TAKEUCHİ K, WATANABE F, MARUYAMA, Y, ANDOH A, TSUJİKAWA T, FUJİYAMA Y, MİTSUYAMA K, SATA M, YAMADA M, IWAOKA Y, KANKE K, HİRAİSHİ H, HİRAYAMA, K, ARAİ H, YOSHİİ S, UCHİJİMA M, NAGATA T, KOİDE Y (2006). Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, **4**(12), 1502–1506.
- HASSOUNA I, İBRAHİM H, GAFFAR FA, EL-ELAİMY I, LATİF HA (2015). Simultaneous administration of hesperidin or garlic oil modulates diazinon-induced hemato- and immunotoxicity in rats. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, **37**(5):442-449.
- HERGENHAHN M, SOTO U, WENİNGER A, POLACK A, HSU CH, CHENG AL, ROSL F(2002). The chemopreventive compound curcumin is an efficient inhibitor of Epstein-Barr virus BLZF1 transcription in Raji DR-LUC cells. *Mol. Carcinogen*, **33**(3):137–145.
- HOOR TC, CHEN J, HUANG CY (2002). Curcumin enhances cytotoxicity of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells by inducing p21 (WAF1/CIP1) and C/EBPbeta expressions and suppressing NF-kappa activation. *Prostate*, **51**(3):211-218.
- HUANG MT, LYSZ T, FERRARO T, ABİDİ TF, LASKİN JD, CONNEY AH (1991) in mouse epidermis. *Cancer Res*, **51**(3):813-819.
- HUSSAİN HEM (2002). Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant properties of combination of curcumin from *Curcuma longa* Linn and partially purified product from *Abroma augusta* Linn in streptozotocin induced diabetes. *Indian J Clin Biochem*, **17**(2):33-43.
- INSANU M, KARİMAH H, PRAMASTYA H, FİDRİANNY I (2021). Phytochemical compounds and pharmacological activities of *Vitis vinifera* L.: an updated review. *Biointerface Res. Appl. Chem*, **11**(5):13829-13849.
- IRITI M, FAORO F (2006). Grape phytochemicals: a bouquet of old and new nutraceuticals for human health. *Medical hypotheses*, **67**(4):833-838.
- İSHTİAQ M, MAHMOOD A, MAQBOOL M (2015). Indigenous knowledge of medicinal plants from Sudhanoti district (AJK), Pakistan. *J. Ethnopharmacol*, **168**: 201-207.
- JANET, B. (2008). Garlic: Organic Production. Erişim adresi: [<https://attra.ncat.org/product/garlic-organic-production/>]. Erişim tarihi: 21.09.2022.

- JAYAPRAKASHA GK, NEGİ PS, ANANDHARAMAKRİSHNAN C, SAKARİAH KK (2001). Chemical composition of turmeric oil – a byproduct from turmeric oleoresin industry and its inhibitory activity against different fungi. *Z. Naturforsch*, **56**(1-2):40–44.
- JAYAPRAKASHA GK, RAO LJ, SAKARİAH KK (2006). Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxy curcumin. *Food Chem*, **98**(4):720-724.
- JAYAPRAKASHA GK, SİNGH RK, SAKARİAH KK (2001). Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models *in vitro*. *Food Chemistry*, **73**(3):285-290.
- JİKİHARA H, Qİ G, NOZOE K, HİROKAWA M, SATO H, SUGİHARA Y, SHİMAMOTO F (2015). Aged garlic extract inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumor development by suppressing cell proliferation. *Oncology reports*, **33**(3):1131–1140.
- JOHNSON JJ, MUKHTAR H (2007). Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Can Lett*, **255**(2):170–181.
- JOHNSON RL, FOSTER S, DOG TL, KİEFER D (2016). Zerdeçal (*Curcuma longa*). Sebeer BH, editör. *National Geographic Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi*. İstanbul: Promat Basım Yayın Sanayi ve Tic. A.Ş., s:183-185.
- JOSLİNG P. (2001). Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Advances in therapy*, **18**(4):189–193.
- KALKAN İ (2018). Zerdeçal (Hint Safranı) ve Sağlık. Tayfur M, editör. *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-5*. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık Ltd. Şti, s:193-204.
- KANAGARLA NA, KUPPAST IJ, VEERASHEKAR T, REDDY CL (2013). A review on benefits and uses of *Vitis vinifera* (Grape). *Research & Reviews in BioSciences*, **7**(5):175-80.
- KAPOOR LD (1990). Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants. Florida: CRC Press, p:185-187.
- KASTNER J (2004). Chinese nutrition therapy: dietetics in traditional Chinese medicine (TCM). Germany:Georg Thieme Verlag.
- KAUR G, PADİYA R, ADELA R, PUTCHA UK, REDDY GS, REDDY BR, KUMAR KP, CHAKRAVARTY S, BANERJEE SK (2016). Garlic and resveratrol attenuate diabetic complications, loss of β -cells, pancreatic and hepatic oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Frontiers in Pharmacology*, **7**(360):1-15.
- KAYA D. *Allium sativum*. Demirezer LÖ, editör. FFD Monografları-Tedavide kullanılan bitkiler. Ankara: Nobel tıp kitabevleri; 2007.
- KHAFİF A, HURST R, KYKER K, FLİSS DM, GİL Z, MEDİNA JE (2005). Curcumin: a new radio-sensitizer of squamous cell carcinoma cells. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **132**(2):317-321.
- KHARE CP (2008). Indian medicinal plants: an illustrated dictionary. Berlin:Springer Science & Business Media, p:711.

- KHATTAKA S, REHMANA S, SHAHB HU, AHMADE W, AHMAD M (2005). Biological effects of indigenous medicinal plants *Curcuma longa* and *Alpinia galanga*. *Fitoterapia*, **76**(2):254–257.
- KHATUA TN, BORKAR RM, MOHAMMED SA, DİNDA AK, SRİNİVAS R, BANERJEE SK (2017). Novel sulfur metabolites of garlic attenuate cardiac hypertrophy and remodeling through induction of Na^+/K^+ -ATPase expression. *Frontiers in Pharmacology*, **8**(18):1-11.
- KISO Y, SUZUKI Y, OSHIMA Y, HIKINO H (1983). Stereostructure of curlone a sesquiterpenoid of *Curcuma longa* Rhizomes. *Phytochem*, **22**(2): 596-597.
- KIZILASLAN N, TOKATLI K (2021). Sarımsağın İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *TOĞU Sağlık Bilimleri Dergisi*, **1**(2), 62-71.
- KIUCHI F, GOTO Y, SUGIMOTO N, AKAO N, KONDO K, TSUDA Y (1993). Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chem Pharm Bull*, **41**(9):1640-1643.
- KOIDE T, NOSE M, OGIHARA Y, YABU Y, OHTA N (2002). Leishmanicidal effect of curcumin *in vitro*. *Biol. Pharm. Bull*, **25**(1):131–133.
- KOCAADAM B, ŞANLIER N (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **57**(13):2889-2895.
- KOVAROVIČ J, BYSTRICKA J, VOLLMANNOVA A, TOTTH T, BRINDZA J (2019). Biologically valuable substances in garlic (*Allium sativum* L.)—A review. *Journal of Central European Agriculture*, **20**(1), 292-304.
- KOZAN G (2012). *Allium sativum* L. (Kastamonu ve Denizli yerel) Bitkisinin Uçucu Yağlarının Kimyasal bileşimi, Antibakteriyel ve Antioksidan Aktivitesinin Karşılaştırılması. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Denizli.
- KUMAR S, NARAIN U, TRIPATHI S, MISRA K (2001). Synthesis of curcumin bioconjugates and study of their antibacterial activities against beta-lactamase-producing microorganisms. *Bioconjugate chemistry*, **12**(4):464–469.
- KUNWAR A, NARANG H, PRIYADARSINI KI, KRISHNA M, PANDEY R, SAINIS KB (2007). Delayed activation of PKCdelta and NFkappa B and higher radioprotection in splenic lymphocytes by copper (II)-curcumin (1:1) complex as compared to curcumin. *J Cell Biochem*, **102**(5):1214-1224.
- KUTTAN R, BHANUMATHY P, NIRMALA K, GEORGE MC(1985). Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett*, **29**(2):197-202.
- LAL B, KAPOOR AK, AGARWAL PK, ASTHANA OP, SRIMAL RC (2000). Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother Res*, **14**(6):443-447.
- LANDMESSER U, DIKALOV S, PRICE SR, MCCANN L, FUKAI T, HOLLAND SM, MITCH WE, HARRISON DG (2003). Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *The Journal of clinical investigation*, **111**(8):1201–1209.

- LANZOTTI V. (2006). The analysis of onion and garlic. *Journal of chromatography*, **1112**(1-2): 3–22.
- LANZOTTI V, SCALA F, BONANOMI G (2014). Compounds from *Allium* species with cytotoxic and antimicrobial activity. *Phytochemistry Reviews*, **13**: 769-791.
- LARDOS A, HEINRICH M (2013). Continuity and change in medicinal plant use: The example of monasteries on Cyprus and historical iatrosophia texts. *J. Ethnopharmacol*, **150**(1):202-214.
- LEE SH, CHANG KS, SU MS, HUANG YS, JANG HD (2007). Effects of some Chinese medicinal plant extracts on five different fungi. *Food Control*, **18**(12):1547–1554.
- LI G, SHI Z, JIA H, JU J, WANG X, XIA Z, QIN L, GE C, XU Y, CHENG L, CHEN P, YUAN G (2000). A clinical investigation on garlicin injectio for treatment of unstable angina pectoris and its actions on plasma endothelin and blood sugar levels. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, **20**(4), 243–246.
- LI M, YAN YX, YU QT, DENG Y, WU DT, WANG Y, GE YZ, LI SP, ZHAO J (2017). Comparison of immunomodulatory effects of fresh garlic and black garlic polysaccharides on RAW 264.7 macrophages. *Journal of food science*, **82**(3):765-771.
- LI WG, ZHANG XY, WU YJ, TIAN X (2001). Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta pharmacologica Sinica*, **22**(12):1117–1120.
- LIM GP, CHU T, YANG F, BEECH W, FRANTSCHY SA, COLE GM (2001). The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J. Neurosci*, **21**(21):8370–8377.
- MADER FH(1990). Treatment of hyperlipidaemia with garlic-powder tablets. Evidence from the German Association of General Practitioners' multicentric placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittel-Forschung*, **40**(10):1111–1116.
- MAHAKUNAKORN P, TOHDA M, MURAKAMI Y, MATSUMOTO K, WATANABE H, VAJRAGUPTA O (2003). Cytoprotective and cytotoxic effects of curcumin: dual action on H₂O₂ induced oxidative cell damage in NG108-15 cells. *Biol. Pharm. Bull*, **26**(5):725– 728.
- MANSOURI K, RASOULPOOR S, DANESHKHAH A, ABOLFATHI S, SALARI N, MOHAMMADI M, RASOULPOOR S, SHABANI S (2020). Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC cancer*, **20**(1), 791.
- MANSOURI E, PANAHI M, GHAFARI MA, GHORBANI A (2012). Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates albuminuria and renal sclerosis in experimental diabetic nephropathy rats. *Asian Biomed*, **6**(2):195–202.
- MATHEW PT, AUGUSTI KT (1973). Studies on the effects of allicin (diallyl disulfide-oxide) on alloxan diabetes. Part I. Hypoglycemic action and enhancement of serum insulin effect and glycogen synthesis. *Indian journal of biochemistry & biophysics*, **10**(3), 209–212.
- MATSUURA H (2001). Saponins in Garlic as Modifiers of the Risk of Cardiovascular Disease. *The Journal of Nutrition*, **131**(3):1000-1005.

- MAZUMBER A, RAGHAVAN K, WEINSTEIN J, KOHN KW, POMMER Y (1995). Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem Pharmacol*, **49**(8):1165-1170.
- MAZUMDAR A, RAGHAVAN K, WEINSTEIN J, KOHN KW, POMMER Y (1995). Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem Pharmacol*, **49**(8):1165–1170.
- MIKAILI P, MAADIRAD S, MOLOUDIZARGARI M, AGHAJANSHAKERI SH, SARAHROODI S (2013). Therapeutic Uses and Pharmacological Properties of Garlic, Shallot, and Their Biologically Active Compounds. *Iran J Basic Med Sci*, **16**(10): 1031-1048.
- MOHAMMAD M, LAJIS NH, ABAS F, ALI AM, SUKARI MA, KIKUZAKI H AND NAKATANI N (2005). Antioxidative constituents of *Etlingera elatior*. *J Nat Prod*, **68**(2):285–288.
- MOONGKARNDI P, KOSEM N, KASLUNGKA S, LUANRATANA O, PONGPAN N, NEUNGTON N (2004). Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal of ethnopharmacology*, **90**(1):161–166.
- MOSLEY CA, LIOTTA DC, SNYDER JP (2007). Highly active anticancer curcumin analogues. *Adv Exp Med Biol*, **595**: 77-103.
- MUKHOPADHYAY A, BASU N, GHATAK N, GUJRAL PK (1982). Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions*, **12**(4):508-515.
- MURRAY MT, PIZZORNO J, PIZZORNO L (2005). *The Encyclopedia of Healing Foods*. New York, NY: Atria Books
- MURUGAN P, PARI L (2007). Influence of tetrahydrocurcumin on erythrocyte membrane bound enzymes and antioxidant status in experimental type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, **113**(3):479-486.
- NAGAE S, USHIJIMA M, HATONO S, IMAI J, KASUGA S, MATSUURA H, ITAKURA Y, HIGASHI Y (1994). Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine. *Planta medica*, **60**(3):214–217.
- NASSIRI-ASL M, HOSSEINZADEH H (2009). Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, **23**(9), 1197-1204.
- NIRANJAN A, PRAKASH D. (2008). Chemical constituents and biological activities of turmeric (*Curcuma longa* L.)-a review. *Journal of Food Science and Technology*, **45**(2):109-116.
- NOURI M, PIPELZADEH M, BADI EI A (2008). A comparative study on the effectiveness of garlic with clofibrate in the treatment of hyperlipidemia. *Journal of Medical Sciences*, **8**(1):85-89.
- NUTTALL SL, KENDALL MJ, BOMBARDELLI E, MORAZZONI P (1998). An evaluation of the antioxidant activity of a standardized grape seed extract, Leucoselect®. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, **23**(5):385-389.

- ODAİ T, TERAUCHİ M, KATO K, HİROSE A, MİYASAKA N (2019). Effects of Grape Seed Proanthocyanidin Extract on Vascular Endothelial Function in Participants with Prehypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, **11**(12):2844.
- OHSHİRO M, KUROYANAGİ M, UENO A (1990). Structures of sesquiterpenes from *Curcuma longa*. *Phytochem*, **29**(7): 2201-2205.
- OKUDAN N, BARİSKANER H, GOKBEL H, SAHİN AS, BELVİRANLİ M, BAYSAL H (2011). The Effect of Supplementation of Grape Seed Proanthocyanidin Extract on Vascular Dysfunction in Experimental Diabetes. *Journal of Medicinal Food*, **14**(11), 1298-1302.
- ONBAŞLI D, DAL A (2020). Türk Farmakopesindeki Tıbbi Bitkilerinin İncelenmesi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, **7** (1):22-36.
- ONBAŞLI D, YUVALI ÇELİK G, CEYLAN A, DAL A (2019). Türkiye’de Eczanelerde Bulunan Bitkisel İlaçlar. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergis*, **6** (1): 18-31.
- ORHAN DD, ORHAN N, ERGUN E, ERGUN F (2007). Hepatoprotective effect of Vitis vinifera L. leaves on carbon tetrachloride-induced acute liver damage in rats. *J Ethnopharmacol.*, **112**(1):145-51.
- OZAKİ K, KAWATA Y, AMANO S, HANAZAWA S (2000). Stimulatory effect of curcumin on osteoclast apoptosis. *Biochem Pharmacol*, **59**(12):1577-1581.
- ÖZTÜRK B, BELLİKCİ KOYU E (2017). *Curcuma longa*. Demirezer LÖ, editör. FFD Monografıları-Tedavide kullanılan bitkiler. Ankara: Nobel tıp kitabevleri, s:315-329.
- PANAHİ Y, KHALİLİ N, SAHEBİ E, NAMAZİ S, SİMENTAL-MENDÍA LE, MAJEED M, SAHEBKAR A (2018). Effects of Curcuminoids Plus Piperine on Glycemic, Hepatic and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Drug research*, **68**(7): 403–409.
- PARİHAR S, SHARMA D (2021). A Breif Overview on Vitis vinifera. *Sch Acad J Pharm*, **10**(12): 231-210.
- PARK BM, CHA SA, KİM HY, KANG DK, YUAN K, CHUN H, CHAE SW, KİM SH (2016). Fermented garlic extract decreases blood pressure through nitrite and sGC-cGMP-PKG pathway in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, **22**: 156-165.
- PARK BM, CHUN H, CHAE SW, KİM SH (2017). Fermented garlic extract ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Journal of Functional Foods*, **30**: 247-253.
- PARK HJ, JUNG UJ, LEE MK, CHO SJ, JUNG HK, HONG JH, PARK YB, KİM SR, SHİM S, JUNG J, CHOİ MS (2013). Modulation of lipid metabolism by polyphenol-rich grape skin extract improves liver steatosis and adiposity in high fat fed mice. *Molecular nutrition & food research*, **57**(2):360–364.
- PENDBHAJE IS, AMİT P, SHAHİN M, PATHAN, S, RAOTOLE A, PATTEWAR SV (2011). Ethnopharmacology, Pharmacogony and Phytochemical Profile of Allium Sativum L. Review. *Pharmacology online*, **2**: 845-853.

- PÉREZ-ORTÍZ JM, ALGUACIL LF, SALAS E, HERMOSÍN-GUTIÉRREZ I, GÓMEZ-ALONSO S, GONZÁLEZ-MARTÍN C (2019). Antiproliferative and cytotoxic effects of grape pomace and grape seed extracts on colorectal cancer cell lines. *Food Science Nutrition*, 7(9):2948-2957.
- PHAN TT, SEE P, LEE ST, CHAN SY (2001). Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for wound healing. *J Trauma*, 51(5):927-931.
- PINSORNSAK P, NIEMPOOG S (2012). The efficacy of Curcuma Longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*, 95(1):51-58.
- PISCITELLI S, BURSTEIN A, WELDEN N, GALLICANO K, FALLOON J (2002). The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*, 34(2):234-238.
- PLUMMER SM, HILL KA, FESTING MF, STEWARD WP, GESCHER AJ, SHARMA RA (2001). Clinical development of leukocyte cyclooxygenase 2 activity as a systemic biomarker for cancer chemopreventive agents. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 10(12):1295–1299.
- POURGHASSEM-GARGARI B, ABEDINI S, BABAEI H, ALIASGARZADEH A, POURABDOLLAHI P (2011). Effect of supplementation with grape seed (*Vitis vinifera*) extract on antioxidant status and lipid peroxidation in patient with type II diabetes. *J. Med. Plants Res*, 5(10):2029–2034.
- PRATHIKSHA, HEGDE K (2022). A Review on *Vitis vinifera* L.: The Grape. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 74(1):142-145.
- PULLA RA, LOKESH BR (1994). Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food Chem. Toxicol*, 32(3):279–283.
- PULSEGLOVE JW (1972). *Tropical Crops Monocotyledons*. London: Longman Group Limited, p: 607.
- QIU SL, CHEN J, QIN, T, HU YL, WANG DY, FAN Q, ZHANG CS, CHEN XY, CHEN XL, LIU C, GAO Z, LI X (2014). Effects of selenylation modification on immune-enhancing activity of garlic polysaccharide. *PLoS One*, 9(1):e86377.
- RAO AV, AL-WESHAHY A (2010). Chapter 6: Functional Foods and Men's Health. Shi J, Ho CT, Shahidi F, editors. *Functional foods of the east*. Boca Raton: CRC Press.
- RASHID M, VERHOEVEN AJM, MULDER MT, TIMMAN R, VAN BEEK-NIEUWLAND Y, ATHUMANI AA, ZANDBERGEN AAM, VAN DER WIEL HE, SIJBRANDS EJG, BERK KA (2018). Use of monomeric and oligomeric flavanols in the dietary management of patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria (FLAVA trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1):379.

- RASMUSSEN HB, CHRISTENSEN SB, KVIST LP, KARAZMI A (2000). A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal constituents of *Curcuma longa*. *Planta Med*, **66**(4):396-398.
- RASTOGI RP, MEHROTRA BM (1993). Compendium of Indian Medicinal Plants, Volum 3. New Delhi: Central Drug Research Institute, Lucknow and National Institute of Science Communication, p: 220-221
- RATHAUR P, RAJA W, RAMTEKE P W, JOHN SA (2012). Turmeric: The golden spice of life. *International Journal of pharmaceutical sciences and research*, **3**(7), 1987-1994.
- RAVINDRANATH V, SATYANARAYANA MN (1980). An unsymmetrical diarylheptanoid from *Curcuma longa*. *Phytochem*, **19**(9):2031-2032.
- RAY S, BAGCHI D, LIM PM, BAGCHI M, GROSS SM, KOTHARI SC, PREUSS HG, STOHS SJ (2001). Acute and long-term safety evaluation of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*, **109**(3-4):165–197.
- RAYYAN M, TERKAWI T, ABDO H, ABDEL AZIM D, KHALAF A, ALKHOULI Z, MEZIAD M, ALSHAMMA'A M, ABU NA'IM H (2018). Efficacy of grape seed extract gel in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, **9**(2):e12318.
- RITHAPORN T, MONGA M, RAJASEKHARAN M (2003). Curcumin: a potential vaginal contraceptive. *Contraception*, **68**(3):219–223.
- RIVLIN RS (2001). Historical Perspective on the Use of Garlic, *The Journal of Nutrition*, **131**(3):951–954.
- ROTH GN, CHANDRA A, NAIR MG (1998). Noval bioactivities of *Curcuma longa* constituents. *J Nat Prod*, **61**(4): 542-545.
- RUBATZKY VE, M YAMAGUCHI (1997). World Vegetables: Principles, Production, and Nutritive Values. New York: Chapman & Hall, p:572.
- SANTO RD, COSTI R, ARTICO M, RAGNO R, GRECO G, NOVELLINO E, MARCHAND C, POMMIER Y (2005). Design, synthesis and biological evaluation of heteroaryl diketohexenoic and diketobutanoic acids as HIV-1 integrase inhibitors endowed with antiretroviral activity II. *Farmaco*, **60**(5):409–417.
- SARGIN SA, SELVI S, LÓPEZ V (2015). Ethnomedicinal plants of Sarigöl district (Manisa), Turkey. *J. Ethnopharmacol*, **171**: 64-84.
- SATHYAPALAN T, ATKIN SL (2011). Is there a role for immune and anti-inflammatory therapy in type 2 diabetes? *Minerva Endocrinol*, **36**(2):147–156.
- SEMUYABA I, SAFIRIYU AA, TIYO EA, NIURKA RF (2017). Memory Improvement Effect of Ethanol Garlic (*A. sativum*) Extract in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Wistar Rats Is Mediated through Increasing of Hippocampal Sodium-Potassium ATPase, Glutamine Synthetase, and Calcium ATPase Activities. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2017**(3): 1-7.
- SELEN A (2014). Sarımsak *Allium sativum* L. Tüketiminin İnsan Sağlığına Yararları. *Akademik Gıda*, **12**(2): 95-100.

- SELİM GENÇ, PEHLİVANOĞLU S, ACAR ÇA. YEŞİLOT Ş (2021). *Vitis vinifera* Çekirdek Özüü Kullanılarak Altın Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi Ve Kolon Kanseri (Ht-29) Hücrelerinde Anti-Kanser Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **28**(3):455-464.
- SHANG A, CAO SY, XU XY, GAN RY, TANG GY, CORKE H, MAVUMENGWANA V, Lİ HB (2019). Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*, **8**(7):246.
- SHARMA RA, MCLELLAND HR, HİLL KA, IRESON CR, EUDEN SA, MANSON MM, PİRMOHAMED M, MARNETT LJ, GESCHER AJ, STEWARD W (2001). Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral *Curcuma* extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, **7**(7):1894-1900.
- SHENDE SM, GOGLE, DP (2017). A Review on Therapeutic Application of Garlic (*Allium Sativum* L.) To Human Health Benefit in Various Diseases. *International Journal Of Researches In Biosciences, Agriculture And Technology*, **5**(3):71-76.
- SHİN SS, SONG JH, HWANG B, NOH DH, PARK SL, KİM WT, PARK SS, KİM WJ, MOON, SK (2017). HSPA6 augments garlic extract-induced inhibition of proliferation, migration, and invasion of bladder cancer EJ cells; Implication for cell cycle dysregulation, signaling pathway alteration, and transcription factor-associated MMP-9 regulation. *PLoS One*, **12**(2):e0171860.
- SİDHU GS, MANİ H, GADDİPATİ JP, SİNGH AK, SETH P, BANAUDHA KK, PATNAİK GK, MAHESHWARİ SK (1999). Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen*, **7**(5):362–374.
- SİDHU GS, SİNGH AK, THALOOR D, BANAUDHA KK, PATNİAK GK, SRİMAL RC, MAHESHWARİ RK (1998). Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Reg*, **6**(2):167-177.
- SİNGH R, SİNGH K. (2019). Garlic: A spice with wide medicinal actions. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **8**(1), 1349-1355.
- SOCHOROVA L, PRUSOVA B, CEBOVA M, JURÍKOVA T, MLCEK J, ADAMKOVA A, NEDOMOVA S, BARON M, SOCHOR J (2020). Health Effects of Grape Seed and Skin Extracts and Their Influence on Biochemical Markers. *Molecules*, **25**(22):1-31.
- SOHN CW, KİM H, YOU BR, KİM MJ, KİM HJ, LEE JY, SOK DE, KİM JH, LEE KJ, KİM MR (2012). High temperature- and high pressure-processed garlic improves lipid profiles in rats fed high cholesterol diets. *Journal of Medicinal Food*, **15**(5):435-440.
- SOMPARN P, PHİSALAPHONG C, NAKORNCHAI S, UNCHERN S, MORALES NP (2007). Comparative antioxidant activities of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives. *Biol Pharm Bull*, **30**(1):74-78.
- SOUTH EH, EXON JH, HENDRIX K (1997). Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, **19**(1):105-119.

- SOYLU S (2019). Zerdaçal (*Curcuma longa* L.) Bitkisinin Kimyasal Bileşiminin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- SREEJAYAN N, RAO MN (1996). Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittelforschung*, **46**(2):169-171.
- SRİNIVASAN M (1972). Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian journal of medical sciences*, **26**(4): 269–270.
- STEVENSON C, PITTLE MH, ERNST E (2000). Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of internal medicine*, **133**(6), 420–429.
- SULTANA MR, BAGUL PK., KATARE PB, MOHAMMED SA, PADİYA R, BANERJEE SK (2016). Garlic activates SIRT-3 to prevent cardiac oxidative stress and mitochondrial dysfunction in diabetes. *Life Sciences*, **164**: 42-51.
- SUN T, CHEN QY, WU LJ, YAO XM, SUN XJ (2012). Antitumor and antimetastatic activities of grape skin polyphenols in a murine model of breast cancer. *Food and chemical toxicology:an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, **50**(10), 3462–3467.
- SUNG B, PRASAD S, GUPTA SC, PATCHVA S, AGGARWAL BB (2012). Regulation of Inflammation-Mediated Chronic Diseases by Botanicals. *Recent trends in Medicinal Plants Research*, **62**: 57-132.
- SURH YJ, CHUN KS, HAN HH, KEUM SS, PARK YS, LEE SS (2001). Molecular mechanism underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kB activation. *Mutat. Res*, **481**(1):243–268.
- SYU WJ, SHEN CC, DON MJ, OU JC, LEE GH, SUN CM (1998). Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. *J Nat Prod*, **61**(12): 1531–1534.
- TANKER N, KOYUNCU M, COŞKUN M (2016).Farmasötik Botanik. 5. Baskı. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:117.
- TESFAYE A, MENGESHA W (2015). Traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of garlic (*Allium Sativum*) and its biological active compounds. *Int. J. Sci. Res. Eng. Technol*, **1**(4): 142-148.
- TETİK F, CİVELEK S, CAKILCIOĞLU U (2013). Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey). *J. Ethnopharmacol*, **146**(1):331-346.
- THAMLIKİTKUL V, BUNYAPRAPHATSARA N, DECHATIWONGSE T, THEERAPONG S, CHANTRAKUL C, THANAVEERASUWAN T, GİNGSUNGNEON V(1989). Randomized double blind study of *Curcuma domestica* Val. for dyspepsia. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet*, **72**(11): 613-620.
- THANGAPAZHAM RL, SHARMA A, MAHESHWARI RK (2007). Beneficial role of curcumin in skin diseases. *Adv Exp Med Biol*, **595**: 343- 357.

- THOMSON M, AL-QATTAN KK, DÍVYA JS, ALÍ M (2015). Anti-diabetic and anti-oxidant potential of aged garlic extract (AGE) in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16**(1):1-9.
- THRESÍAMMA KC (1996). Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced toxicity. *Indian J Exp Biol*, **34**(9):845-847.
- TOHDA C, NAKAYAMA N, HATANAKA F, KOMATSU K (2006). Comparison of anti-inflammatory activities of six curcuma rhizomes: A possible curcuminoid-independent pathway mediated by *Curcuma phaeocaulis* extract. *Evid Based Complement. Alternat Med*, **3**(2): 255–260.
- TOMEH MA, HADÍANAMREÍ R, ZHAO X (2019). A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci*, **20**(5):1033.
- TUNSTALL RG, SHARMA RA, PERKINS S, SALE S, SINGH R, FARMER PB, STEWARD WP, GESCHER AJ (2006). Cyclooxygenase- 2 expression and oxidative DNA adducts in murine intestinal adenomas: modification by dietary curcumin and implications for clinical trials. *European Journal of Cancer*, **42**(3):415–421.
- TUTTU G (2020). Vitaceae. *Türkiye'nin Bütün Ağaçları ve Çalıları*. Akkemik Ü, editör. İstanbul.: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, s:1319.
- UĞURLU M, ÜSTÜ Y, DAĞCIOĞLU BF (2016). Fitoterapide soğan (*Bulbus Allii cepae*) ve sarımsak (*Bulbus Allii sativi*) kullanımı. *Ankara Medical Journal*, **16**(1): 119-122.
- URBİ Z, HOSSAİN MS, RAHMAN KMH, ZAYED TM (2014). Grape: a medicinal fruit species in the holy Qur'an and its ethnomedicinal importance. *World Applied Sciences Journal*, **30**(3):253-265.
- UZUN MB, AYKAÇ G, ÖZÇELİKAY G (2014). Bitkisel Ürünlerin Yanlış Kullanımı Ve Zararları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, **4** (3):1-5.
- VARADKAR P, DUBEY P, KRÍSHNA M, VERMAL NC (2001). Modulation of radiation induced protein kinase and activity by phenolics. *J Radio Prot*, **21**(4):261-370.
- VELİSEK J, KUBEC R, DAVÍDEK J (1997). Chemical composition and classification of culinary and pharmaceutical garlic-based products. *Z. Lebensm Unters Forsch*, **24**(2): 161-164.
- VENKATESAN N (1998). Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br J Pharmacol*, **124**(3):425-427.
- VENKÍTASAMY C, ZHAO L, ZHANG R, PAN Z (2019). Chapter 6 - Grapes. Pan Z, Zhang R, Zicari S, editors. *In Integrated Processing Technologies for Food and Agricultural By-Products*. Academic Press: 133–163.
- VÍSLOCKY LM, FERNANDEZ ML (2013). Grapes and grape products: Their role in health. *Nutrition Today*, **48**(1):47–51.
- VLIETINCK A, DE BRUYNE T, APERS S, PÍETERS L (1998). Plant-derived leading compounds for chemotherapy of HIV infection. *Planta Med*, **64**(2):97-109.

- WANG H, RACE EJ, SHRIKHANDE AJ (2003). Characterization of anthocyanins in grape juices by ion trap liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51**(7):1839–1844.
- WANG W, CHENG J, ZHU Y (2015). The JNK Signaling Pathway Is a Novel Molecular Target for S-Propargyl- L-Cysteine, a Naturally-Occurring Garlic Derivatives: Link to Its Anticancer Activity in Pancreatic Cancer *In Vitro* and *In Vivo*. *Current cancer drug targets*, **15**(7), 613–623.
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 1, Geneva (1999).
- WOO HM, KANG JH, KAWADA T, YOO H, SUNG MK, YU R 2007. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. *Life Sci*, **80**(10):926–931.
- WREN AF, CLEARY M, FRANTZ C, MELTON S, NORRIS L (2002). 90-day oral toxicity study of a grape seed extract (IH636) in rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, **50**(7):2180-2192.
- WU NC (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of turmeric (*Curcuma longa*). *J Alter Comp Med*, **9**(1):161-168.
- XIA EQ, DENG GF, GUO YJ, LI HB (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. *International journal of molecular sciences*, **11**(2):622–646.
- XIONG XJ, WANG PQ, LI SJ, LI XK, ZHANG YQ (2015). Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*, **22**(3):352-361.
- XU PH, LONG Y, DAI F, LIU ZL (2007). The relaxant effect of curcumin on porcine coronary arterial ring segments. *Vasc Pharmacol*, **47**(1):25–30.
- XU XY, MENG X, LI S, GAN R-Y, LI Y, LI H-B (2018). Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients*, **10**(10):1553.
- XU YX, PINDOLIA KR, JANAKIRAMAN N, NOTH CJ, CHAPMAN RA, GAUTAM SC (1997). Curcumin, a compound with anti-inflammatory and antioxidant properties, downregulates Chemokine expressions in bone marrow stromal cells. *Exp Hematol*, **25**(5):413-422.
- YAMAMOTO H, MIZUTAMI T, NOMURA H (1997). Inhibitory effects of curcumin on mammalian phospholipase D activity. *FEBS Lett*, **417**(2):196-198.
- YANG J, XIAO YY (2013). Grape phytochemicals and associated health benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **53**(11):1202-1225.
- YANGHA KIM MSL, KIM LS, LEE HS (2007). Garlic decreases body weight via decrease of serum lipid and increase of uncoupling proteins mRNA expression. *FASEB J*, **21**(6):59.
- YU ZF, KONG LD, CHEN Y (2002). Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *J Ethnopharmacol*, **83**(1-2):161-165

- ZAREZADEH M, BALUCHNEJADMOJARAD T, KIASALARI Z, AFSHIN-MAJD S, ROGHANI M (2017). Garlic active constituent S-allyl cysteine protects against lipopolysaccharide-induced cognitive deficits in the rat: Possible involved mechanisms. *Eur. J. Pharmacol*, **795**: 13–21.
- ZHANG Z, LI BY, LI XL, CHENG M, YU F, LU WD, CAI Q, WANG JF, ZHOU RH, GAO HQ, SHEN L (2013). Proteomic analysis of kidney and protective effects of grape seed procyanidin B2 in db/db mice indicate MFG-E8 as a key molecule in the development of diabetic nephropathy. *Biochim. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1832**(6):805-816.
- ZHOU H, QU Z, MOSSINE VV, NKNOLISE DL, LI JL, CHEN ZZ, CHENG JL, GREENLIEF CM, MAWHINNEY TP, BROWN PN, FRTSCHE KL, HANNINK M, LUBAHN DB, SUN YS, GU Z (2014). Proteomic analysis of the effects of aged garlic extract and its FruArg component on lipopolysaccharide-induced neuroinflammatory response in microglial cells. *PLoSone*, **9**(11):e113531.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Nazlı
Soyadı : Köylü
Uyruğu : T.C.
Medeni Hali : Evli
İletişim Adresi : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı
Telefon : 0312 203 30 97
E-mail : nsuna@ankara.edu.tr

II- Eğitimi

-----2019 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Fitofarmasi Uzmanlık Eğitimi
2013-2018 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
2012-2008 Nefise Andiçen Lisesi
2008-2000 Mareşal Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu
Yabancı dili İngilizce

III- Ünvanları

2018 Eczacı

IV- Mesleki Deneyim

2018 Minesera Aldan Hastanasi Sorumlu Eczacı
-----2019 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-

VI- Bilimsel İlgi Alanları

-

VII- Bilimsel Etkinlikler

Verdiği Seminerler:

- “Romatolojik Hastalıkları Etkileyen Gıdalar” başlıklı seminer, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, 20/05/2021
- “Fitoterapi ve Fitofarmasi” başlıklı seminer, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 10/11/2021
- “Fitofarmasi Nedir? Fitoterapötik-İlaç Etkileşimleri” Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, 22/01/2022