

Fitoterapide kullanılan bazı fitokimyasalların toplum sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi

Examining the effects of phytochemicals used in phytotherapy on public health

Deniz Özkan Vardar¹, Salih Mollahaliloğlu², Dilek Öztaş²

¹Hitit Üniversitesi, Sungurlu Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Sungurlu, Çorum, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Günümüzde bitkisel ürünlerin güvenli olduğu düşüncesiyle birçok hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde kullanımlarının arttığı gözlenmektedir. Özellikle bitkisel ürünlerin içeriğinde bulunan birçok fenolik bileşenin insanda birçok metabolik faaliyete neden olduğu düşünülmektedir. Ancak bitkisel ürünlerin toksisiteleri ile ilgili oldukça az çalışma bulunması bitkisel ilaçların güvenliklerini azaltmakta ve insanlar için tehlikeli bir durum oluşturmaktadır. Özellikle kontrollerinin yetersiz olması ve bu bitkisel ürünlere kolayca erişilebilme durumunun artması insan sağlığını oldukça etkilemektedir. Bu derleme kapsamında, günümüzde özellikle halk arasında yaygın olarak kullanılan fenolik bileşiklerden kurkumin ve timokinon kullanımları sonucu oluşabilecek etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, timokinon, fenolik bileşenler, fitoterapi

ABSTRACT

The use of herbal products in treatment or prevention of diseases has been on the rise as herbal products are considered safe. Particularly several phenolic components of herbal products are thought to cause metabolical activities in humans. However, the scarce number of studies conducted on the toxicity of herbal products cause a decrease in the safety of herbal drugs which creates danger for humans. Insufficient controls and the increase of easy access to herbal products affect human health significantly. Within the scope of this review, the effects of curcumin and thymokinon treatment on phenolic compounds, which are commonly used among the public, have been investigated.

Keywords: Curcumin, thymokinon, phenolic compounds, phytotherapy

GİRİŞ

Kronik hastalıkların sonucunda ölüm olması ve bu hastalıklardan korunmada ve tanı tedavi yollarında tam başarı sağlanamaması sonucunda, hasta ve sağlık profesyonellerini çeşitli arayışlara yöneltmektedir. Bu nedenlerden dolayı, alternatif tıp uygulamalarından birisi olan “fitoterapi” diğer bir deyişle

bitkilerle tedavi konusu bilimsel olarak günümüzde oldukça önemli bir boyut kazanmaktadır (1).

Geleneksel olarak Çin ve Hindistan’da çok yaygın olarak bitkileri kullanarak hastaları tedavi etme yaklaşımı olarak açıklanabilen “Fitoterapi; phytos=bitki, therapy=tedavi” terimi ilk kez 1870-1953 yılları arasında yaşamış Fransız hekim Henri

Sorumlu Yazar: Deniz Özkan Vardar, Hitit Üniversitesi, Sungurlu Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Sungurlu, Çorum, Türkiye

E-posta: denizozkan@hitit.edu.tr

Geliş Tarihi: 09.11.2018 **Kabul Tarihi:** 27.11.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.480881

Cite this article as: Vardar DÖ, Mollahaliloğlu S, Öztaş D. Fitoterapide kullanılan bazı fitokimyasalların toplum sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2018; 1(4); 99-105.

Lenclerc tarafından La Presce Medical adlı dergide olarak adlandırılmıştır (2,3). Ayrıca M.Ö. 3000 yıllarına ait yazıtlarda, bazı medeniyetlerde de bitkisel ve hayvansal ilaçlarla tedavilerin mevcut olduğunu kanıtlanmıştır. Yaklaşık M.Ö. 2500 yıllarında ise Uzakdoğu da tıbbıyla paralel bir gelişme içinde olup, Hint tıbbının önemli temsilcilerinden Rig Veda, eserlerinde bine yakın şifalı bitkilerinden bahsetmiştir. Bununla birlikte Yunan tıbbının önemli isimi olan ve modern tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokratın yazdıklarında 400'e yakın bitkisel üründen bahsetmiştir. İslam uygarlığı döneminde ise, yirmiyeye yakın şifalı bitkiden bahseden bir kopyası Orhan Gazi Kütüphanesi'nde bulunan "Kitâbü's Saydana Fi't Tıb" adlı kitabın yazarı Ebu Reyhan, 1650'li yıllara kadar referans kitap olarak kabul edilen 800 hayvansal ve bitkisel tedaviden bahseden "Tıp Kanunu" adlı eseri yazan İbn-i Sina ve Al Gafini bitkisel tıp konusunda önemli eserleri bulunmaktadır. Ayrıca 1978 yılında Almanya tarafından oluşturulan bir komisyonda 300 bitkinin klinik etkilerini değerlendirdiği bir rapor hazırlamışlardır (1-4).

Günümüzde bireylerin hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla doğal ürünlerin ve tıbbi bitkilerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu bitkisel ürünlerin kolay erişilebilir ve ucuz olması, aynı zamanda doğadan gelenin zararlı olmadığı düşüncesiyle kullanım miktarları oldukça halk arasında artmaktadır. Doğal olduğu düşünülen ve zararlı etkilerinin olmadığı sebebiyle birçok hayvansal ve bitkisel ürünler, vitamin, mineral ve benzeri maddeler tüketimi, son yıllarda ülkemizde de oldukça artmaktadır. Yapılan araştırmalar, özellikle bitkisel kökenli çay ve preparatlarının tıbbi amaçlı olarak kullanıldığı belirtilmiştir (5-7).

Günümüzde birçok hastalığı tedavi ettiği iddia edilen çok sayıda bitkisel ürünün özellikle de deney hayvanlarında tümör hücrelerinde sitotoksik etki sağlayarak kansere karşı kullanılabileceği iddia edilmektedir. Bu çalışmalarda, serbest radikallerin hücre içinde oluşturduğu etkiler sonucunda oluşan çeşitli hastalıklar için kullanılan sentetik ve bitkisel kaynaklı antioksidan bileşikler ile ilgili oldukça fazla anlaşma yapılmaktadır (11). Ancak bitki veya bitkisel ürünlerin, kişinin kullanmakta olduğu ilaçlar ile oluşabilecek "etkileşme" olabilmektedir. Günümüzde yapılan araştırmalarda ise bazı hastaların birçoğunda sağlık personelleri tarafından, hastaların kullanmakta olduğu ilaçlarla birlikte bitkisel kaynaklı ürün kullanmaları hakkında yeterli bilgi veremediklerini belirlenmiştir (12). Günümüzde çoklu ilaç tedavisinde uygulanan hastalara gerekli bilgiler verilmediğinden dolayı bu hastalarda ilaç-bitki etkileşmeleri sonucunda istenmeyen etkilere maruz kaldığı belirtilmiştir (13).

Günümüzde "Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp" (TAT, complementary and alternative medicine, CAM) ifadesi, farklı tıp ve sağlık sistemleri ile uygulamaları ve ürünlerini tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca "bütünleştirici tıp" olarak da ifade edilmektedir (14,15). Geleneksel tıp terimi ise, tamamen bilimsel yöntemin uygulanmasına dayalı olup "bilimsel tıp" veya "kanıta dayalı tıp" olarak ifade edilmektedir (16). Tamamlayıcı tıp, geleneksel tıp ile birlikte, tıbbi tedaviye ek olarak uygulanırken, alternatif tıp, geleneksel tıp yerine kullanılmaktadır (17,18). TAT uygulamaları sonucunda çeşitli veriler elde edilmektedir ancak bu uygulamaların etkinliği ve güvenilirliği çeşitli çalışmaları ile kanıtlanması gerektiği belirtilmiştir (19).

Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları ile ilgili birçok ülkede önemli ölçüde artış göstermekte olup. TAT yöntemleri kullandıkları belirtilmiştir. Bu çalışmalar da özellikle bitkisel ürünler başta araştırılmaktadır (20). Bu uygulamaları kapsamında, geçmiş yıllarda kullanıldığı gibi günümüzde de halk arasında klasik tıp ile birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca dünyada ise gibi kullanım sıklığı önemli miktarda artmakta olduğu belirtilmektedir (21-23). Bu uygulamalar ile ilgili ülkemizde özellikle kanser gibi belirli hastalıklarda çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (21, 24-28).

BİTKİSEL KAYNAKLI ÜRÜNLERİN OLASI İSTENMEYEN ETKİLERİ

Bitkiler ve bitkisel ürünlerin, doğal oldukları için tamamen güvenilir olduğu bilgisi doğru değildir. Bitkisel tedavilerin uygun miktarlarda dikkatlice kullanılması gerektiği, herhangi bir bitki-bitki, bitki-ilaç veya bitki-hastalık etkileşimleri olması durumuyla ilgili bilgi verilmesi gerekmektedir (32).

Bitkisel ürünlerin kullanımı sonucunda belirtilen istenmeyen yan etkilerin pek çoğu, ürüne bağlı ikincil etkiler ile ilişkilidir. Bitkilerin yanlış belirlenmesi, üretim ya da hazırlanmasında oluşan hatalar, bitkisel ürünlerin standardize olmaması ya da çeşitli kontaminasyonu, yanlış bilgilerle ürünlerin hazırlanması, az ya da çok dozda alınması sonucunda çeşitli yan etkileri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca tedavi amaçlı kullanılan bitkisel ürünlerin ışık, sıcaklık, toprağın kalitesi ve özellikleri, toplama zamanı ile bitkinin yaşı gibi etmenlerden de önemli ölçüde etkilendiği bilinmektedir (32-34).

Bitkisel ürünlerin kullanımına bağlı olarak oluşan yan etkiler, kullanan kişi de hayatı bir tehlike oluşturmadığı sürece anlaşılmasında olduğu belirtilmektedir. Örneğin, depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan bir bitkisel ürün olan sarı kantaron, siklosporin, amitriptilin, digoksin, statinler, nifedipin, varfarin ve teofilin gibi ilaçların konsantras-

yonlarının azalmasına neden olabildiği belirtilmiştir (35-37). Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan bir başka bitki olan Yeşil çay (*Camellia sinensis*), teofilin ile birlikte kullanırsa sinir sisteminde yan etkileri meydana getirebildiği belirtilmiştir. Antihipertansif ilaçlar ise efedra ve benzeri bitkisel ürünler ile etkileşim sonucu kardiyak etkiler oluşturmaktadır (38,39). Özellikle bitkisel ürünlerin doğal ya da zararlı bileşenlerle çeşitli ilaç, pestisit ve metal artıkları gibi bazı kimyasalları içerdiği için aşırı ve bilinçsiz tüketimleri oldukça fazla risk oluşturabileceği belirtilmiştir (31,32,40).

Bitkisel ürünlerin sağlığa yararlı etkileri incelendiğinde ise antioksidan özellikte fenolik yapıdaki bileşikler içerdiği belirtilmektedir. Bu fenolik bileşikler, bitkilerin çeşitli kısımlarında gerçekleşen, pentoz fosfat, şikimat ve fenilpropanoid reaksiyonları sonucu oluşmakta olan sekonder metabolit olarak belirtilen bileşiklerdir (41,42). Fenolik bileşikler, bitkilerin büyüme ve gelişmesinde çeşitli dış faktörlere karşı ve ultraviyole (UV) ışınlarını emme özelliklerinden dolayı reaktif oksijen bileşiklerinden (ROB) kendilerini korumakta olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (42-45). Kimyasal yapılarından dolayı polifenoller olarak da adlandırılmaktadır (46). Fenolik bileşiklerin vücuttaki metabolizasyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bileşiklerin metabolizasyonu doza göre farklılık gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Düşük dozdaki fenolik bileşikler bağırsak mukozasında, yüksek dozdaki fenolik bileşikler karaciğerde metabolize edildiği belirtilmiştir (47-49). Genellikle hidroksil gruplarının konjugasyonu sonucunda oluşan bu enzimatik olaylar sonucu antioksidan aktivitesi azalmış metabolitler oluşur (50,51). Fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri kimyasal yapılarına göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir (52). Bireyler tarafından kullanılan bitkilerdeki fenolikler kan dolaşımına geçtikten sonra plazma antioksidan düzeylerinde önemli artış gözlenmektedir. Örneğin yeşil çay alımından sonra plazma ve idrarda yapılan ölçümlerde, antioksidanların absorpsiyonlarının hızlı olduğu görülmüştür (53).

Bitkisel fenolik bileşiklerin koruyucu etkilerini sağlayan mekanizmaların; serbest radikal oluşumunu azaltma, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidasyonundan koruma, okside olmuş α -tokoferolü eski haline çevirme ve metal iyonlarıyla şelasyon oluşturma olabileceği var sayılmaktadır (47). Polifenollerin ksantin oksidaz ve protein kinaz C gibi süperoksit anyon üretiminden sorumlu olan enzimlerle birlikte siklooksijenaz, lipoksijenaz, mikrozomal monooksijenaz, glutatyon-S-transferaz (GST), nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oksidaz gibi ROB

üretimine neden olan enzimleri de inhibe ettikleri gösterilmiştir (6). Yüksek dozda polifenol kullanımının erkeklerde koroner kalp hastalığı ve miyokard enfarktüs nedeniyle ölümü (54) ve postmenopozal kadınlarda koroner kalp hastalığı riskini %35 oranında azalttığı belirtilmiştir (55). Çeşitli bitkiler kardiyotoksitesine karşı koruyucu etkiye sahip olup kersetin de kapiller geçirgenliği artırmaktadır. Böylece kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebilir. Ayrıca LDL oksidasyonunu engelleyerek bağlı olarak kalp koruyucu özellikler gösterirler ve flavonoidce zengin diyetin miyokardiyal hasarı azalttığı belirtilmiştir (56-58).

Antioksidan maddeler “okside olma özelliği bulunan bir madde varlığında bu maddeden daha düşük konsantrasyonda bulunduğu maddenin oksidasyonunu engelleyen veya inhibe eden maddedir”. Bu maddelerin özellikleri çeşitli kimyasal olaylarla belirlenmiştir. Bunlar metal bağlama, radikal olmayan bileşiğe dönüştürme ve enzim inhibisyonu gibi çeşitli kimyasallar tepkimelerdir (59). Tümör hücreleriyle muamele edilen polifenollerin kanser hücrelerini sitotoksik etkisinin bulunduğu dolayısıyla da bu bileşiklerden kanser tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (60). Fenolik bileşikler özelliklerinin dışında protein sindirimini azaltmaları, enzim aktivitelerini etkilemeleri ve bazı minerallerin emilim düzeylerini değiştirmesi nedeniyle beslenme bozukluklarına neden olabildiğinin belirtildiği çalışmalar bulunmaktadır (61-64). Fenolik antioksidanların düşük dozlarda antioksidan özellik gösterdiği, yüksek dozlarda bu bileşiklerin prooksidan özelliklere sahip olduğu da farklı çalışmalarda bulunmakta olup prooksidan aktivitesinin bileşikteki hidroksil gruplarının toplam sayısına bağlı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bazı in vivo çalışmalarda antioksidan özelliklerinin ko-oksidan rolü olduğunu belirtilmiştir. Aynı şekilde, antioksidan özelliği olduğu bilinen kersetinin de in vitro şartlarda sitotoksik olduğu gösterilmiştir (65-68). Birçok antioksidan, etkilerini bazı kimyasal etkilerle göstermektedir. Antioksidanların etkinliği farklı düzeyde olduğundan serbest radikal oluşumunu önler, mevcutta olan radikalleri tutar, oksidatif hasarları düzenler, hasarlı molekülleri yok eder ve DNA hasarı var olan hücreleri öldürdüğü belirtilmiştir (69).

İnsan vücudunu serbest radikallerden koruyucu antioksidan sistemler, vücutta sentezlenen (endojen) ve dışarıdan diyetle alınan (eksojen) antioksidanları içermektedir (47). Endojen antioksidanlar enzimatik veya non-enzimatik mekanizmalarla koruyucu özellik gösterir. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), Katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz

(SOD) gibi enzimatik antioksidanlar, süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipid peroksidazları metabolize ederek toksik hidroksil radikali oluşumunu önlerler. GSH, histidin-peptidleri, demir bağlayıcı proteinler transferin ve ferritin, dihidrolipoik asit, koenzim Q10 (CoQ10), melatonin ve plazma protein tiyollerini ise non-enzimatik endojen antioksidanlardır. Antioksidan sisteminin onarımı da proteazlar, lipazlar, transferazlar ve DNA onarım enzimleri gibi onarıcı antioksidanlar tarafından sağlanmaktadır (47). Antioksidanların oksidatif strese karşı koruyuculukları, ROS'a karşı reaktivitelerine bağlıdır. In vitro çalışmalarda flavonoidler, basit fenolik asitler ve karotenoidler gibi doğal bileşiklerin çok etkili serbest reaktif oksijen süpürücüleri olduğu ancak bunların kendilerinin de reaktif sekonder radikaller olabileceğine ilişkin bulgular elde edilmiştir. Bu sekonder radikaller hücre içine ulaşıp burada lipitler, proteinler ve DNA gibi kritik hedeflerde sitotoksik ve genotoksik etkilere yol açabilecek değişiklikler yapabilir (70).

CURCUMA LONGA L. FİTOTERAPATİK ETKİSİ

Ana vatanı Güney Asya olan kurkumin; halk arasında “zerdeçal, zerdeçöp, hint safranı, safran kökü” olarak bilinen *Curcuma longa L. (C. longa)*'nin rizomlarından elde edilen sarı-turuncu renkli polifenolik bir bileşiktir (71-73). En yaygın bilinen kullanımını köri tozu üretimi olup; tekstil boyası, gıda endüstrisinde renklendirici, koruyucu ve aromatizan olarak kullanımıdır. Yaklaşık 5000 yıldan fazla yıllık bir geçmişe sahiptir (71,74-76). Kurkumin üzerine yapılan birçok deneysel çalışmada, çeşitli hastalıklar üzerinde koruyucu ve tedavi edici rolü bildirilmekte ve bu tedavi edici özelliğinin transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler, protein kinazlar gibi birçok enzimindüzenlenmesi sonucu oluştuğu belirtilmiştir (74,76).

Kurkuminoit *C. longa* bitkisinin aktif bileşenidir ve genel olarak bir bitki de %2-6 aktif bileşen bulunmaktadır. Farmakokinetik özellikleri ilgili çalışmalarda; emilimi az olduğu ve büyük bir kısmının feçesle ve geri kalanın ise idrarla atıldığı bildirilmektedir. Aşırı miktarlarda alınmasını sonucunda özellikle karaciğer daha sonra ise çeşitli organlarda belli miktarlarda bulunduğu ve vücutta yarılanma ömrünün alınan doza bağlı doğru orantılı olarak değiştiği belirtilmiştir (77).

FDA tarafından güvenli gıda katkısı olarak değerlendirilen *C. longa* ile ilgili prelinik, in vitro ve in vivo çalışma bulunmaktadır. Bu fenolik bileşenin güvenilirliği birçok klinik, in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmış olsa dakronik toksitesinin değerlendirilmesi için birçok çalışmaya

yapılması gerektiği belirlenmiştir (78). Bazı klinik çalışmalarda yüksek dozlarında kurkuminin toksik etkisinin olmadığı, kullanım miktarlarının güvenli olduğu ve tolere edilebilmiş olduğu bildirilmiştir (79,80).

Kurkuminin alınan doza bağlı olarak güvenilirliği ve maksimum tolere edilebilir miktarının belirlenmesi için 24 gönüllü bireyde yapılan çalışmada, farklı dozlarda kurkumin verilmesini takiben, güvenilirlik değerlendirilmesi yapılmıştır. Sonuç olarak herhangi bir toksik etki görülmediği ve dozdan bağımsız çeşitli minimal derecede toksik etkiler görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca insanlardaki maksimum tolere edilebilir dozun belirlenemediğini ve ilaç formülasyonlarındaki farklılıklardan etkilenebileceği belirlenmiştir (80).

Kurkuminin antioksidan, antikanserojenik, antitumöjenik gibi etkileri olan geniş bir terapötik etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Bir çok çalışmada, kurkuminin oksidatif stres ile ilişkili olan hastalıklarda olumlu etkileri olabileceği iddia edilmektedir. Pek çok hastalığın temelinde yatan oksidatif hasarın kurkumin kullanımı ile azaltılabileceği ve birçok hastalığın tedavisinde ise yeni ilaç olarak kullanılabilmesi ön görülmek olup yapılan çalışmalarda, kurkuminin geleneksel tıbbi kullanımını ve terapötik rolünü desteklemektedir. Kurkuminin bu etkilerinin altında yatan mekanizmaların daha iyi belirlenmesi için daha ayrıntılı çalışmalar yapılmasının önemi belirtilmiştir. Kurkumin ile yapılan çalışmalar sonucunda önerilen dozlarda kullanıldığında, yüksek dozlarında dokularda birikmesi sonucunda toksik olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca gebelerde, laktasyon döneminde ve çocuklarda kullanımına ve ilaç etkileşimleri açısından dair yeterli çalışma olmadığı da belirtilmiştir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmaların sayısının artmasıyla kurkuminin olası etkilerinin belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır (77).

ÇÖREK OTUNUN (NIGELLE SATIVA L.) FİTOTERAPATİK ETKİSİ

Ranunculacea (Düğünçeğigiller) familyasında yer alan, birçok ilimizde “çörek otu” olarak bilinen *Nigella sativa L.* çiçekli yıllık bir bitkidir. Çörek otu tohumu pek çok alanda kullanılmaktadır. Çörek otu tohumu ve yağı çok uzun zamandır bazı hastalıkların tedavisinde dünyanın farklı yerlerinde özellikle geleneksel olarak bir çok hastalık için kullanıldığı belirtilmiştir (81-83). Bu tohumunun halk arasında çok çeşitli hastalıklar için geleneksel tıbbi kullanımında faydalı olabileceği düşünülmektedir (84,85).

Timokinon, *Nigella sativa* L. tohumundan elde edilen yüksek antioksidan özelliğe sahip ana aktif fenolik bir bileşiktir. Timokinonun antiinflamatuar, antimikrobiyal ve antikanser etkilerinin olduğu birçok çalışmada iddia edilmektedir. Timokinonun oksidatif hasarın oluştığı çeşitli organlarda oksidatif hasar gibi çeşitli karşı koruyucu etkilere sahip olabildiği gösterilmiştir. Timokinon antikanser özelliği sebebiyle bu araştırmaların ilgi odağı olduğundan, günümüzde kanser tedavisinde, diğer antikanser ilaçlarla birlikte kullanıldığı belirtilmiştir. Bu sebeple bu fenolik bileşenin sitotoksitesi ve genotoksitesi ile ilgili olası mekanizmalar araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda çörek otu yağı ve timokinonun DNA hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiş olup serbest radikalleri süpürerek DNA hasarını ve böylece kanser oluşma riskini azaltabileceği iddia edilmektedir. Ayrıca bu bileşiğin farklı metabolik etkilerinin belirlenebilmesi için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çörek otu tohumun ve fenolik bileşenlerinin ilaç olarak kullanılabilmesi için yapısındaki içeriğin belirlenerek elde edilen sonuçlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu bileşiğin en önemli etkisi ise sağlıklı hücrelerde sitotoksite göstermediği ancak tümör hücrelerini ise etkili bir biçimde sitotoksik olarak etkilediği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (85,86).

Timokinonun hücre içine girdikten sonra biyotransformasyon sonucunda reaktif oksijen radikalleri oksidatif stresi artırdığı, yüksek dozlarının ise bazı enzimlerin etkilediği ve karaciğer hücrelerinde genomik hasarına neden olabildiği belirtilmiştir (87). Toksisinin de düşük olduğunun da belirlenmiş ve vücuda alınma dozunun timokinonun toksisitesinin etkilediği belirtilmiştir. Ayrıca sıçanlarda i.p. uygulanması sonucunda sistemik dolaşıma geçmesiyle akut pankreatite neden olduğu iddia edilmektedir (85,87,88).

Yapılan çalışmaların çoğunda timokinonun birçok organ sisteminde oluşan oksidatif stres kaynaklı hasarları onarabildiği ve timokinonun antikarsinogenik, antiinflamatuar, analjezik, hipoglisemik, bağışıklık sistemini güçlendirici gibi birçok faydalı etkileri bulunduğu ve kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir (85). Bir toksite çalışmasında ise 14 hafta boyunca verilen sıçanlara verilen çörek otu yağının herhangi bir organda toksik etkiye neden olmadığı ve biyokimyal verileri etkilemediği belirtilmiştir (89).

SONUÇ

Tıbbi bitkiler farmakolojik araştırmalar ve ilaç geliştirme için önemlidir. Yüzyıllardır bitkisel ilaç kullanımına karşın nispeten az sayıda bitki türü

için gerekli tıbbi çalışmalar yapılmıştır. Güvenilirlik ve etkinlik verileri çok az sayıda bitki, bunların özleri ve aktif içerikleri için elde edilmiştir. Yasal durum ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Tıbbi bitkiler, yalnızca terapötik ajan gibi doğrudan kullanımının dışında, farmakolojik araştırmalar ve ilaç geliştirme için önemlidir. Yüzyıllardır bitkisel ilaç kullanımına rağmen bu bitkilerden çok az sayıda tıbbi çalışmalar yapılmıştır. Bitkisel ürünlerin içeriğindeki aktif madde çeşitliliği nedeniyle ilaçlarla birlikte kullanımlarında etkileşme oluşma olasılığı bulunmakta ve bu etkileşmeler tahmin edilememektedir.

Bu derlemede, kurkuminin ve timokinon bileşiklerinin hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde, kurkuminin ve timokinon önerilen dozlarda tüketildiğinde kümülatif etkiye sahip olmadığı bildirilse de yüksek dozlarında dokularda birikerek toksik olabileceği göz ardı edilmemelidir. Üretim, kalite kontrol ve satışlarının kontrol altında olması gereken bu bitkisel ürünlerin kontrolleri yeterli değildir. Toksik etkileri ve istenmeyen ilaç etkileşmelerinin önüne geçmek amacıyla ürünlerin kontrollerine önem verilmeli kişilere gerekli uyarılar yapılmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98: 1-14.
2. Sert E, Sert A, Kalaycı MZ, Sakarya AA, Yüksel ŞB. Ağız ve diş sağlığı'nda fitoterapinin yeri. *Integr Tıp Derg* 2015; 3: 35-40.
3. Sarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: bitkilerle tedaviye dikkat. *Sted Dergisi*, 2005; 14/8: 182-7.
4. Nathan M, Scholten R. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. *Ann Intern Med*; 130: 459.
5. Friedman JM: Teratology society: presentation to the FDA public meeting on safety issues associated with the use of dietary supplements during pregnancy. *Teratology* 2000; 62: 134-7.
6. Wal P, Wal A, Gupta S, Sharma G, Rai A. Pharmacovigilance of herbal products in India. *J Young Pharm* 2011; 3: 256-8.
7. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98: 1-14.
8. Zhou SF, Zhou ZW, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12: 664-73.
9. Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. *J Dent Hyg* 2003; 77: 37-46.
10. Williamson E, Driver S, Baxter K. [Stockley's Herbal Medicines Interactions (General Considerations, Aloe vera, Echinacea, Flaxseed, Garlic, Ginkgo, Ginseng, Liquorice, Senna, St John's wort, Valerian)]. 1st ed.

- Londra:Pharmaceutical Press; 2009. p.1-11, 24-6, 167-70, 195-6; 198-203, 207-18, 219-25, 272-6, 349- 52, 360-80, 394-7.
11. Bacanlı M, Bitkisel kaynaklı fenolik yapıdaki bileşiklerin olası sitotoksik ve genotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
 12. Sparreboom A, Cox CM, Acharya RM, Figg DW. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2489-503.
 13. Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol* 2012; 3: 1-19.
 14. What is complementary and alternative medicine? National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health. <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam>.
 15. McCarty RL, Weber WJ, Loots B, et al. Complementary and alternative medicine use and quality of life in pediatric diabetes. *J Alternative Complementary Med* 2010; 16: 165-73.
 16. Muslu, G, K. ve Öztürk, C. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 2008; 51: 62-7.
 17. Gooneratne NS. Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *Clinics in Geriatric Med* 2008; 24: 121-8.
 18. Dokken D, Sydnor-Greenberg N. Exploring complementary and alternative medicine in pediatrics: parents and professionals working together for new understanding. *Pediatric Nursing* 2000; 26: 1-15.
 19. Moquin B, Blackman M R, Mitty E, Flores S. Complementary and alternative medicine (CAM). *Geriatric Nursing* 2009; 30: 196-203.
 20. Lu Y, Hernandez P, Abegunde D, Edejar T. The World Medicines Situation 2011. *Medicine Expenditures* (3. bs.). Geneva: 2011: WHO Press.
 21. Ceylan S, Azal Ö, Taşlipinar A, Türker T. Complementary and alternative medicine use among Turkish diabetes patients. *Complementary Therapies in Medicine* 2009; 17: 78-83.
 22. Haliloğlu B, İşgüven P, Yıldız M, Arslanoğlu İ, Ergüven M. Complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clinical Research in Pediatric Endocrinol* 2011; 3: 139-43.
 23. Arykan D, Sivrikaya SK, Olgun N. Complementary and alternative medicine use in children with type I diabetes mellitus in Erzurum, Turkey. *J Clin Nursing* 2008; 18: 2136-44.
 24. Ceylan S, Hamzaoğlu O, Kömürcü S, Beyan C, Yalçın. A. Survey of the use of complementary and alternative medicine among Turkish cancer patients. *Complementary Therapies in Med* 2002; 10: 94-9.
 25. Isikhan V, Komurcu S, Ozet A ve ark. The status of alternative treatment in cancer patients in Turkey. *Cancer Nursing* 2005; 28: 355-62.
 26. Akıncı AC, Zengin N, Yıldız H, Sener E, Gunaydin B. The complementary and alternative medicine use among asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients in the southern region of Turkey. *International Journal of Nursing Practice* 2011; 17: 571-82.
 27. Tumen I, Süntar I, Keleş H, Küpeli Akkol E. A therapeutic approach for wound healing by using essential oils of cupressus and juniperus species growing in Turkey. *Evidence-Based Complementary Alternative Med* 2012: Article ID 728281; 7 pages.
 28. Akyol A D, Yildirim Y, Toker E, Yavuz B. The use of complementary and alternative medicine among chronic renal failure patients. *Journal of Clinical Nursing* 2011; 20: 1035-43.
 29. Isikhan V, Komurcu S, Ozet A ve ark. The status of alternative treatment in cancer patients in Turkey. *Cancer Nursing* 2005; 28: 355-62.
 30. Robinson MM, Zhang, X. *The World Medicines Situation Traditional Medicines: Global Situation, Issues and Challenges*. Geneva: WHO Press 2011.
 31. Fetrow CW, Avila JR. *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Spring House: Springhouse Corporation 1999.
 32. Lim A, Cranswick N, South M, Adverse events associated with the use of complementary and alternative medicine in children. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 96: 297-300.
 33. Li S, Han Q, Qiao C, Song C, Lung C, Xu C. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: An overview. *Chines Med* 2008; 3: 1-16.
 34. Khan MSA, Ahmad I. Chapter 1-Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects, Editor(s): Khan MSA, Ahmad I, Chattopadhyay D. *New Look to Phytomedicine*, Academic Press 2019: 3-13.
 35. Fasinu P S, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Frontiers in Pharmacol* 2012; 3: 1-19.
 36. Haliloğlu B, İşgüven P, Yıldız M, Arslanoğlu İ, Ergüven M. Complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Research Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 139-43.
 37. John A, Schmider J, Brockmöller J, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from st. John's wort (*hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 46-54.
 38. Nowack, R. Cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St. John's wort-and beyond! *Nephrology* 2008;13: 337-47.
 39. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interaction. *Critical Care Nursing* 2002; 22: 22-35.
 40. Baily C J, Day C. Traditional plant medicines as treatment for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553-64.
 41. Dunbabin DW, Tallis GA, Popplewell PY, Lee RA. Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda). *Medical Journal of Australia* 1992; 157: 835-6.
 42. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry* 2006; 99: 191-203.
 43. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 2000; 55: 481-504.
 44. Alasalvar C, Grigor JM, Zhang D, Quantick PC, Shahidi F. Comparison of volatiles, phenolics, sugars, antioxidant vitamins, and sensory quality of different colored carrot varieties. *J Agricultural Food Chemistry* 2001; 49: 1410-6.
 45. Shirley BW. Flavonoid biosynthesis: 'new' functions for an 'old' pathway. *Trends in Plant Science* 1996;1: 377-82.
 46. Bravo L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews* 1998; 56: 317-33.
 47. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Natural Products* 2000; 63: 1035-42.
 48. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutrition* 2000; 130: 2073-85.
 49. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annual Review of Nutrition* 2001; 21: 381-406.
 50. Hollman PCH Evidence for health benefits of plant phenols: local or systemic effects? *J Sci Food Agriculture* 2001; 81: 842-52.

51. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-47.
52. Moure A, Cruz, JM, Franco D, et al. Natural antioxidants from residual sources. *Food Chemistry* 2001; 72: 145-71.
53. Benzie I, Szeto Y, Strain J, Tomlinson, B. Consumption of green tea causes rapid increase in plasma antioxidant power in humans. *Nutrition and Cancer* 1999; 34: 83-7.
54. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D, Hollman P, Katan M. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.
55. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology* 1999; 149: 943-9.
56. Paquay JB, Haenen GR, Stender G, Wiseman SA, Tijburg LB, Bast A. Protection against nitric oxide toxicity by tea. *J Agricultural Food Chemistry* 2000; 48: 5768-72.
57. Finotti E, Di Majo D. Influence of solvents on the antioxidant property of flavonoids. *Food/Nahrung* 2003; 47: 186-7.
58. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutritional Biochem* 2002; 13: 572-84.
59. Laitonjam, WS. Natural antioxidants (NAO) of plants acting as scavengers of free radicals. *Studies in Natural Products Chemistry* 2012; 37: 259.
60. Rao YK, Geethangili M, Fang SH, Tzeng YM. Antioxidant and cytotoxic activities of naturally occurring phenolic and related compounds: a comparative study. *Food Chemical Toxicol* 2007; 45: 1770-6.
61. Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. Flavonoids: promising anticancer agents. *Medicinal Research Reviews* 2003; 23: 519-34.
62. Nacz M, Shahidi F. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. *J Pharmaceutical Biomedical Analysis* 2006; 41: 1523-42.
63. Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2001; 475: 89-111.
64. Samman S, Sandström B, Toft MB, et al. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 607-12.
65. Wong WS, McLean AE. Effects of phenolic antioxidants and flavonoids on DNA synthesis in rat liver, spleen, and testis in vitro. *Toxicology* 1999; 139: 243-53.
66. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radical Biol Med* 1997; 22: 749-60.
67. Carbonneau MA, Léger CL, Descomps B, Michel F, Monnier L. Improvement in the antioxidant status of plasma and low-density lipoprotein in subjects receiving a red wine phenolics mixture. *J Am Oil Chemists' Society* 1998; 75: 235-40.
68. Metodiewa D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickanaité E, Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radical Biol Med* 1999; 26: 107-16.
69. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Clarendon Press, Oxford 1989.
70. Breinholt VM, Mølck AM, Svendsen GW, et al. Effects of dietary antioxidants and 2-amino-3-methylimidazol [4,5-f]-quinoline (IQ) on preneoplastic lesions and on oxidative damage, hormonal status, and detoxification capacity in the rat. *Food Chemical Toxicol* 2003; 41: 1315-23.
71. Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. In: Back N, Cohen IR, Kritchevsky D, Lajtha A, Paoletti R, eds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1st ed. New York: Springer Science Business Media, LLC; 2007: 1-480.
72. Ammon HP, Wahl MA. *Pharmacology of curcuma longa*. *Planta Med* 1991; 57: 1-7.
73. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 787-809.
74. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23: 363-98.
75. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1631-52.
76. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1056: 206-17.
77. Becit M, Aydın S, Başaran N. Kurkuminin terapötik ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi, Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2017; 6: 126-42.
78. GRAS Notification for curcumin preparation (Curcumin C3 Complex®). GRAS Notice (GRN) No. 460. Soni & Associates, Inc. Collage Park, Maryland, USA; 2013: p.60. Date of access: 3 Ocak 2017. Access address: <http://www.curcuminoids.com/gras/CurcuminC3ComplexGRASStatus.pdf>
79. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high risk or premalignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21: 2895-900.
80. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 10.
81. Forouzanfar F, Bazzaz BS, Hosseinzadeh H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 929-38.
82. Shafiq H, Ahmad A, Masud T, Kalem M. Cardioprotective and anticancer therapeutic potential of *Nigella sativa*. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 967-79.
83. Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. The protective effect of *Nigella sativa* against liver injury: a review. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 958-66.
84. Khader M, Eckl PM. Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 950-7.
85. Darakhshan S, Bidmeshki Pour A, Hosseinzadeh Colagar A, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacol Res* 2015; 95-6: 138-58.
86. Güzelsoy P, Aydın S, Başaran N, Çörek otunun (*Nigella sativa*L.) aktif bileşeni timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. *J Lit Pharm Sci* 2018; 7: 118-35
87. Khader M, Bresgen N, Eckl PM. In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 129-33.
88. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003; 17: 299-305.
89. Salim EI, Fukushima S. Chemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* 2003; 45: 195-202.