

DERLEME

Otoimmün Hastalıkların Tedavisi İçin Yeni Bir Umut: Piperin

Ali Eren İŞKIN, Abdurrahman ŞİMŞEK, Ferah BUDAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Çoğunlukla tropikal ve subtropikal bölgelerde yetiştirilen ve "Piperaceae" familyasında yer alan *Piper nigrum*, "Baharatların kralı" olarak kabul edilen bir bitkidir. Uzun biberin ve karabiberin acı tadından sorumlu olan ve doğal bir bileşik olarak tanımlanan piperin, *P. nigrum*'da bulunan bir alkaloiddir. Piperinin, gıda koruyucusu ve bir gıda bileşeni olarak kullanılmasının yanı sıra immünomodülatör, antikanser, antioksidan, nöroprotektif ve antiinflamatuvar gibi özellikleri nedeniyle geleneksel tıpta kullanılmaktadır. *P. nigrum* ve *Piper longum* gibi doğal ürünlerden elde edilen bileşiklerin nörodejeneratif, kanser, otoimmün ve kronik hastalıkların tedavisinde kullanılması nedeniyle çok sayıda araştırmanın odak noktası haline gelmiştir. Bu derlemedeki amacımız, otoimmün hastalıklarda piperin bileşiğinin terapötik olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Alkaloid. Karabiber. Otoimmün Hastalıklar. Otoimmünite. Piperin.

A New Hope for the Treatment of Autoimmune Diseases: Piperine

ABSTRACT

Piper nigrum, which is mostly grown in tropical and subtropical regions and belongs to the "Piperaceae" family, is a plant considered as the "King of spices". Piperine, a natural compound responsible for the bitter taste of long pepper and black pepper, is an alkaloid found in *P. nigrum*. In addition to its use as a food preservative and a food ingredient, piperine is used in traditional medicine for its immunomodulatory, anticancer, antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory properties. Compounds derived from natural products such as *P. nigrum* and *Piper longum* have become the focus of numerous studies due to their use in the treatment of neurodegenerative, cancer, autoimmune and chronic diseases. Our aim in this review is to evaluate the therapeutic utility of piperine compound in autoimmune diseases.

Keywords: Black Pepper. Piperine. Alkaloid. Autoimmunity. Autoimmune Diseases.

Piper nigrum (Karabiber), çiçekli bitkilerden Piperaceae familyasına ait bir baharat çeşididir. "Baharatların Kralı" olarak bilinir. Genellikle Hindistan'a özgü olduğu subtropikal ve tropikal bölgelerde yetiştirildiği bilinmektedir¹. Piperin bileşiği, *P. nigrum*'da bulunan aktif bir bileşendir. Yapılan araştırmalar sonucunda piperin bileşiğinin birçok farmakolojik ve biyolojik özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Bu özellikler arasında; antidepresan,

antitümör, antimetastatik, antibakteriyel, antipiretik, antiinflamatuvar, anksiyolitik, antioksidan, hepatoprotektif, anti-tiroid, antidiyareik ve antifungal etkiler yer almaktadır (Şekil 1)². Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin self antijenlere karşı istenmeyen aktivasyonundan kaynaklanır ve heterojen bir grup hastalığı temsil eder. Otoimmün hastalıkların prevalansı değişkenlik gösterir ve 100'den fazla patolojik durumdan oluşur. Otoimmün hastalıklar, organa özgü olan ve olmayan olarak da sınıflandırılır^{3,4}. Otoimmün hastalıkların etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Otoimmüniteyi etkileyen risk faktörleri arasında, genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır⁵. Bu derlemede, karabiberin etken maddesi olan piperin bileşiğinin biyolojik özellikleri ve otoimmün hastalıklardaki potansiyel rolleri değerlendirilecektir.

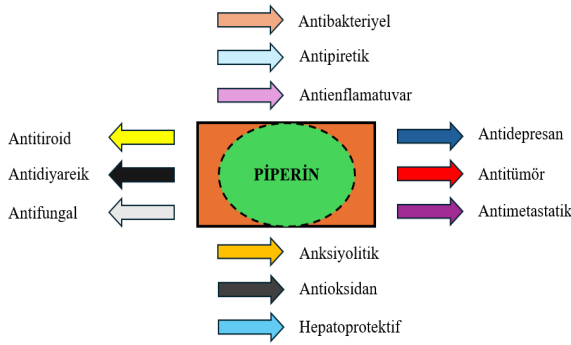
Geliş Tarihi: 27.Mart.2024

Kabul Tarihi: 24.Temmuz.2024

Dr. Ferah BUDAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 294 00 00
E-posta: fbudak@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali Eren İŞKIN: 0009-0005-2987-3475
Abdurrahman ŞİMŞEK: 0000-0001-8850-0269
Ferah BUDAK: 0000-0001-7625-9148



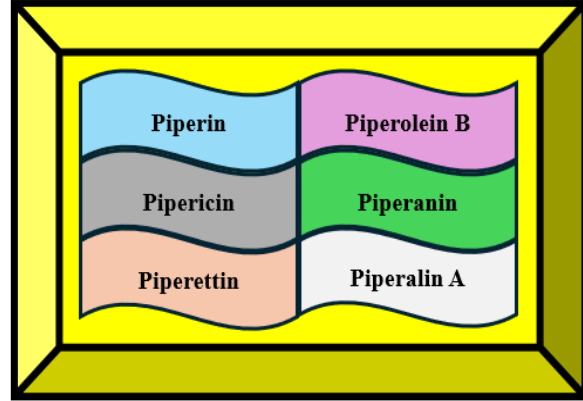
Şekil 1.
Piperinin biyolojik özellikleri²

Piper nigrum

Uluslararası pazardaki ticareti nedeniyle “Baharatların Kralı” olarak bilinen *P. nigrum*, genellikle Hindistan, Brezilya ve Endonezya gibi tropikal bölgelerde yetişen bir baharat çeşididir⁶. Ülkemizin iklimi karabiberin yetiştirilmesi yönünden uygun değildir. Adana ve civarında yapılan denemelerden başarılı sonuç alınmamıştır⁷. Bu bitkinin, birçok alkaloid türevli etken maddesi bulunmaktadır. Bunlar piperin, pipericin, piperettin, piperolein B, piperanin ve piperalin A’dır (Şekil 2)⁸. *P. nigrum* bitkisinin etken maddelerinden olan biri olan pipericin, yağ türevli bir amid özelliği gösteren doğal bir bileşiktir⁹. Piperanin ve Piperettin, benzodioksollerin bir üyesi olarak gösterilen doğal bileşiklerdir. Bu bileşikler, *P. nigrum* bitkisinin etken maddeleri içerisinde yer almaktadır. Alodeani ve arkadaşları, piperanin, piperettin ve piperin alkaloidlerinin iyi biyoaktivite skoruna sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, tespit edilen bu alkaloidlerin çok yönlü biyolojik uygulamalar için öncü bileşikler olarak kullanılabilirliğini öngörmüşlerdir¹⁰. Piperolein B, *P. nigrum*’dan izole edilen bir doğal bileşiktir. Bu bileşiğin; geçici reseptör potansiyeli (transient receptor potential; TRP) agonisti olduğu aynı zamanda enzimatik inhibisyon aktivitesi, hepatoprotektif ve larvisidal etkiler de sergilediği yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir¹¹. Piperalin, *P. nigrum*’dan izole edilen, bu bitkinin meyvelerindeki başlıca amid alkaloidi olan ve piperine benzer şekilde keskin tattan sorumlu olan bir bileşiktir. Bu bileşik, apoptoz endükleycisi ve antifungal özellikler sergileyebilir¹².

Piperin, tüm biber çeşitlerinde bulunan ve acı tattan sorumlu bir alkaloiddir. Moleküler formülü, $C_{17}H_{19}NO_3$ ’tür. Piperaceae familyasında yer alan *P. nigrum* ve *P. longum* türlerinin köklerinde ve meyvelerinde bulunur¹³. Piperaceae familyasında yer alan bitkilerin biyoaktif bileşiklerinin kaynakları arasında lignanlar, neolignanlar, terpenler, alkaloidler, fenolikler, kalkonlar, steroidler, flavonoidler ve amidler yer almaktadır¹⁴. *P. nigrum*; dalağın bazı hastalıkları, astım ve kanser gibi çeşitli hastalıkları önlemek amacıyla kullanılan bir bitkidir.

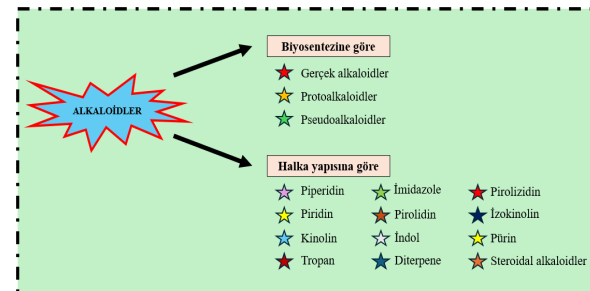
Antienflamatuvar özelliklerinin yanında; epilepsi ve uykusuzluk hastalığında yatıştırıcı bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda, safra kesesi ve safra kanalı tıkanıklıklarında safra söktürücü ilaç etkisi yaptığı da gözlemlenmiştir¹⁵. Laboratuvar koşullarında erişiminin kolay olması, biyolojik etkilerinin ve karakteristik özelliklerinin diğer alkaloid türevli bileşiklere göre daha iyi biliniyor olması piperini diğer etken maddelere göre avantajlı kılmaktadır.



Şekil 2.
P. nigrum bitkisinin alkaloid türevli etken maddeleri⁸

Alkaloidler

Alkaloidler, molekülün herhangi bir pozisyonunda temel bir azot atomunun bulunması ile karakterizedir. Doğal bir bileşik grubu olan ve sekonder metabolitlerden türetilen alkaloidler genellikle bitkilerden izole edilirler. Deniz omurgasızlarında, böceklerde ve hayvanlarda da alkaloidlerin bulunduğu belirtilmiştir¹⁶⁻¹⁸. Düşük dozlarda bile çok güçlü etkiler gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir¹⁹. Alkaloidler, biyosentezlerine [(gerçek (heterosiklikler), protoalkaloidler (heterosiklik olmayanlar) ve pseudoalkaloidler)] ve halka yapılarına göre (piperidin ve piridin, kinolin, tropan, imidazole, pirolidin, indol, diterpene, pirolizidin, steroidal alkaloidler, izokinolin ve pürin) olarak iki grupta sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 3)²⁰. Piperin, salsolin, morfin, nikotin, berberin, kinin, lobelin, geissospermin ve dopamin gibi birçok alkaloid türü heterosiklik alkaloid sınıfında yer almaktadır²¹.



Şekil 3.
Alkaloidlerin sınıflandırılması²⁰

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

Piperin

Piperin, Danimarkalı kimyager Hans Christian Orstedt'in 1820 yılında tanımladığı 285,33 g/mol molekül kütlesine sahip bir bileşiktir. IUPAC adı 1-[5-(1-3, benzodioxal-5-yl)-1-oxo-2,4 pentadienyl Piperidine olup; içeriğini karbon (%71,55), oksijen (%16,82), hidrojen (%6,71) ve azot (%4,91) oluşturmaktadır²². Piperin, piper türü bitkilerde bulunur ve yapısal olarak trans-trans izomere sahip bir alkaloiddir. Araştırma bulgularına göre piperinin; kavisin (cis-cis izomer), izokavisin (trans-cis izomer) ve izopiperin (cis-trans izomer) olmak üzere üç geometrik izomerinin olduğu belirtilmiştir²³. Piperik asit (C₁₂H₁₀O₄) ve piperidin (C₅H₁₁N) olarak isimlendirilen iki bileşiğe ayrışan zayıf bir baz özelliği gösterir^{22,24}. Ultraviyole spektrofotometri, gaz kromatografisi, Kjeldahl metodu ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemleri ile piperin bileşiğinin tayin edilebildiği belirtilmiştir²⁵. Eskiden piperinin; üşüme, kas ağrıları, romatizma, ateş, grip ve ağrı gibi birçok semptomların tedavisinde doğal bir ilaç olarak kullanıldığı belirtilmiştir²⁶. Piperin, çeşitli metabolize edici enzimlerin inhibisyonunu sağlamaktadır. Bu durum besinlerin ve ilaçların oral biyoyararlanımını artırır¹⁴. Son yapılan çalışmalara göre piperin bileşiğinin birçok farmakolojik ve biyolojik özelliklerinin olduğu gösterilmiştir.

Piperinin İmmünoyolojik Özellikleri

Karabiber; parfümeri, tıp, böcek ilacı üretimi ve gıda endüstrisi gibi birçok alanda kullanılan bir baharat çeşididir. Bu baharatın; antidiyaretik, hipolipidemik, antioksidan, anti-tümör, antikonvülsan, safra sekresyonunu uyarıcı, antienflamatuvar ve antimutajenik gibi birçok farmakolojik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir²⁷.

Vijayakumar ve arkadaşları, *P. nigrum*'un etken maddesi olan piperin bileşiğinin yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda oksidatif stresi azalttığını bildirmişlerdir²⁸. Sunila ve arkadaşı, *P. longum* bitkisinin meyvelerinin alkollü ekstraktını ve piperin bileşiğinin antitümör ve immünomodülatör aktivitesini Dalton lenfoma asit (DLA) hücreli farelerde incelemişlerdir. Araştırmacılar, DLA hücreli farelerde piperinin ve *P. longum* alkolik ekstresinin solid tümör büyümesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Piperinin ve *P. longum* alkolik ekstresinin, Ehrlich asit karsinomlu farelerin hayatta kalma sürelerini uzattığını gözlemişlerdir. Sonuç olarak, piperinin ve *P. longum*'un antitümör özelliklere ve toksik olmayan bir immünomodülatör etkiye sahip olduğu düşünülmektedir²⁹.

Hritcu ve arkadaşları, amiloid beta 1-42 (A β 1-42) ile endüklenen sıçanlarda meydana gelen oksidatif hasar ve hafıza bozukluğuna karşı *P. nigrum* meyvelerinin metanolik ekstraktının tedavi edici etkisini incelemişlerdir. *P. nigrum* meyvelerinin metanolik

ekstraktının sıçanlarda oksidatif hasarı hafiflettiğini, antioksidan özellikler gösterdiğini ve hafıza süreçlerini etkili bir şekilde geliştirebildiğini gözlemişlerdir. Böylelikle araştırmacılar, *P. nigrum* meyvelerinin metanolik ekstraktının nöroprotektif bir bileşik olabileceğini düşünmüşlerdir³⁰. Bolat ve arkadaşları, bir diyet polifenol özelliği gösteren piperin bileşiğinin hücre döngüsünü G1 kontrol noktasında durdurduğunu ve apoptozu tetikleyerek kolon kanseri hücre hatlarının büyümesini engellediğini bildirmişlerdir³¹.

Yamaguchi ve arkadaşları piperin ve daha düşük dozda sülfadiazin kombine tedavisinin, pankreas kanseri hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROT) düzeylerini önemli ölçüde arttırdığını ve sitotoksik ferroptozu neden olduğunu belirtmişlerdir³². Ferroptoz, fenton reaksiyonu aracılığıyla Fe⁺² demir artışının meydana gelmesi, glutasyon (GSH) içeriğinin ve glutasyon peroksidaz 4 (glutathione peroxidase 4; GPx4) aktivitesinin azalması ile karakterize demir bağımlı bir programlanmış hücre ölüm şeklidir. Çeşitli türden enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere birçok nörodejeneratif ve kanser gibi hastalıklarla da ilişkisi bulunmaktadır³³. Araştırmacılar sitotoksik ferroptozu neden olan bu etkinin deferoksamin ve ferroptoz inhibitörleri ile ortadan kaldırılabileceğini bildirmişlerdir³². Karabiberin antienflamatuvar ve antioksidan özellikler sergileyerek, peptik ülser ve mide mukozası hasarı üzerinde tedavi edici etkilerinin olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Aynı zamanda karabiberin, güçlü antienflamatuvar özellikler sergileyerek solunum yolu rahatsızlıklarını tedavi edici etkilerinin de olduğu gözlemlenmiştir¹.

Vurmaz ve arkadaşları, Acetylcholine Mustard Aziridin İon (AF64A) ile endüklenen sıçan modeli üzerinde piperin ve betainin terapötik etkisini incelemişlerdir. Piperin bileşiğinin, sıçanlara uygulanan ve beyin hasarına neden olan AF64A nörotoksinin oksidatif hasar etkilerini tersine çevirdiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar piperin bileşiğinin, betaine kıyasla hem moleküler hem de davranışsal düzeyde daha etkili olduğunu gözlemişlerdir³⁴. Kim ve arkadaşları ICR farelerinde piperinin, akut dayanıklılık egzersizi sırasında iskelet kasında karbonhidrat/yağ metabolizmasına aracılık etmedeki rolünü incelemişlerdir. Araştırmacıların bulgularına göre, ICR farelerine uygulanan piperinin iskelet kasında yağ/karbonhidrat metabolizmasını arttırdığını gözlemişlerdir. Sonuç olarak piperin tedavisinin, akut dayanıklılık egzersizi sırasında redoks sinyallerini ve karbonhidrat/yağ metabolizmasını regüle ettiğini araştırmacılar bildirmişlerdir³⁵.

Evan ve arkadaşları, farelere intraperitoneal olarak uygulanan piperin bileşiğinin; anti ülserojenik, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip olduğunu göstermişlerdir³⁶. Das ve arkadaşları piperin

bileşiğinin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibiyofilm aktivitesini incelemişler ve piperin bileşiğinin güçlü bir antibiyofilm aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir³⁷. Choi ve arkadaşları, farelerde yüksek yağlı diyet (high-fat diet; HFD) ile oluşturulan hepatik steatoz ve insülin direnci modeli üzerinde piperin bileşiğinin etkisini incelemişlerdir. Farelere uygulanan piperin bileşiği tedavisinin, adiponektin-AMP-aktive protein kinaz (AMPK) sinyal yolağının aktivasyonu ile HFD'nin neden olduğu insülin direncini ve hepatik steatozu tersine çevirdiğini gözlemlemişlerdir³⁸.

Piperinin, antienflamatuvar özelliğiyle ilgili de birçok çalışma yapılmış ve literatüre kazandırılmıştır. Bu çalışmalardan birini Dong ve arkadaşları yapmıştır. Piperinin, sıçanlarda oluşturulan deneysel periodontitis hastalığında alveol kemik, enflamasyon ve kollajen lifleri üzerindeki protektif etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar piperinin, deneysel periodontitisli sıçanlarda matris metaloproteinaz-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13), MMP-8 ve interlökin-1 β (IL-1 β)'nin ekspresyonlarını inhibe ederek kemik mikro yapıları, enflamasyon, kollajen lif bozulması ve alveolar kemik kaybı üzerinde güçlü antienflamatuvar ve protektif bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir³⁹.

Sharma ve arkadaşları piperinin *in vitro* immünomodülatör etkilerini değerlendirmek için fare splenositleri kullanarak bir çalışma dizayn etmişlerdir. Piperin ile tedavi edilen fare splenositlerinde; T ve B hücre proliferasyonunda, interferon-gamma (IFN- γ) ve IL-2 gibi Th1 sitokinlerinin salgılanmasında ve makrofaj aktivasyonunda bir artışın olduğunu gözlemlemişlerdir⁴⁰. Aswar ve arkadaşları, farelerde ovalbümin ile oluşturulan alerjik rinit modelinde piperinin antialerjik etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar piperinin; IL-1 β , histamin, immünglobülin E (IgE) ve IL-6 gibi mediyatörlerin salınımını inhibe ettiğini ve mast hücre stabilizasyonu yoluyla alerjik reaksiyonları engellediğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperinin, antienflamatuvar ve immünomodülatör etkiler sergilediğini; klinik kullanım için ise bir ksenobiyotik ajan olarak kullanılabilirliğini öngörmüşlerdir⁴¹.

Doucette ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada piperinin, fare T lenfosit aktivasyonu üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Piperinin, hücre döngüsünün mitotik S ve G2/M fazlarına T lenfosit girişini baskıladığını gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda piperinin CD25 ekspresyonunu, IL-17A, IL-2, IL-4 ve IFN- γ sitokinlerinin sentezini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperinin, kronik enflamatuvar ve T lenfosit aracılı otoimmün hastalıkların tedavisinde umut verici bir bileşik olabileceğinin kanısına varmışlardır⁴². Zhai ve arkadaşları, *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), IL-6, IL-1 β gibi

proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu piperin bileşiğinin engellediğini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar piperinin; mitojenle aktifleşen bir protein kinaz [(mitogen-activated protein kinase; (MAPK)] ve nükleer faktör- κ B (nuclear factor kappa B; NF- κ B) sinyal yolaclarını inhibe ederek IL-10 sitokininin ekspresyonunu arttırdığını bildirmişlerdir⁴³.

Buagaew ve arkadaşları piperinin, lipopolisakarit (lipopolysaccharide; LPS) ile endüklenen insan kolon epitel hücrelerinde immünomodülasyon etkisini ve proenflamatuvar sitokin salınımını incelemişlerdir. Piperinin; IL-1 β , TNF- α ve IL-6 proenflamatuvar sitokinlerinin üretimini azalttığını gözlemişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar piperinin, enflamatuvar süreç esnasında NF- κ B inhibitörü alfa (NF- κ B inhibitor alpha; I κ B- α)'nın seviyesini modüle ederek LPS'in etkisini inhibe edebildiğini bildirmişlerdir⁴⁴. Ying ve arkadaşları, piperin bileşiğinin LPS ile endüklenen RAW 264.7 hücrelerinde antienflamatuvar aktivite sergileyip sergilemediğini araştırmışlardır. Piperinin, NF- κ B sinyal yolağının aktivasyonunu baskılayarak nitrik oksit (NO), prostaglandin E2 (PGE2) üretimini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda piperinin; endüklenebilir NO sentaz (inducible nitric oxide synthase; iNOS), TNF- α ve siklooksijenaz-2 (Cyclooxygenase-2; COX-2) üretimini azalttığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak piperinin, RAW264.7 hücrelerinde antienflamatuvar etkiler sergilediğini ve enflamasyon ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini bildirmişlerdir⁴⁵.

Tablo I. Piperinin farmakolojik aktiviteleri

Numara	Aktiviteler	Referanslar
1	Antioksidan aktivite	1,27,28,30
2	Anti-kanser aktivite	29,31
3	İmmünomodülatör aktivite	29,35,38,40,42,43,44
4	Nöroprotektif aktivite	30,34
5	Anti-enflamatuvar aktivite	1,39,43,44,45
6	Anti-ülserojenik aktivite	36
7	Analjezik aktivite	36
8	Anti-piretik aktivite	36
9	Anti-biyofilm aktivite	37
10	Anti-alerjik aktivite	41

Özetle, yapılan birçok araştırmada, *in vivo* ve *in vitro* deneylerle, piperinin enflamasyonu azaltıcı, oksidatif stresi hafifletici ve genel olarak hücre ve doku hasarını önleyici etkileri ön plana çıkmaktadır (Tablo I). Bununla birlikte, sonraki bölümde tartışılacağı gibi, piperinle ilgili toksisite endişeleri bulunmaktadır.

Piperinin Olumsuz Yönleri

Bitkilerden elde edilen her etken madde gibi karabiber etken maddesi olan piperin bileşiğinin de olumsuz yönleri vardır. Asit reflüsü, potasyum kaybı, mide

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

bulantısı ve kabızlık gibi başlıca semptomlar piperinin yan etkileri arasında yer almaktadır¹⁵. Piperin, hidrofobik bir yapıya sahip olduğu için suda oldukça az çözünebilmektedir. Bu nedenle zayıf emilim ve biyoyararlanım süreçlerinde klinik ve farmakolojik araştırmalara engel oluşturabileceği bildirilmiştir²⁵. Safrol gibi kanserojen bileşiklerde yaygın olan metilendioksifenil (MDP) grubunun yapısında bulunması nedeniyle piperinin toksisitesi endişe konusu olmuştur⁴⁶. Piyachaturawat ve arkadaşları, çeşitli yaş ve cinsiyetteki hamsterlara, sıçanlara ve farelere farklı yollarla verilen piperinin, akut ve subakut toksisite etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar piperinin ince bağırsakta hafif ila orta şiddette enterite; midenin sküamöz ve glandüler kısımlarında ise hemorajik ülserasyona neden olduğunu gözlemlemiştirler. Araştırmacılar aynı zamanda piperinin gastrointestinal sistemde histopatolojik lezyonlara neden olduğunu da bildirmişlerdir⁴⁷.

Otoimmünite ve Bazı Otoimmün Hastalıkları

Organizmanın kendine ait olan antijenlere yanıtı kalma durumu self-tolerans veya immün tolerans olarak tanımlanmaktadır. Organizmanın otolog antijenlerine karşı cevap oluşturduğu ve immün toleransın bozulduğu durumlara otoimmünite adı verilmektedir⁴⁸. Otoimmün reaksiyonlar, fizyolojik veya patolojik olabilirler. Fizyolojik otoimmünite reaksiyonları, bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı düşük düzeyde ve genellikle kontrol altında olan tepkilerini ifade eder. Bu tür reaksiyonlar genellikle zararsızdır ve normal vücut işlevlerini sürdürbilmesi için gereklidir. Örneğin, bazı otoantikörlerin bulunması veya belirli immün hücrelerin düşük düzeyde otoimmün aktivite göstermesi fizyolojik otoimmünite reaksiyonlarına örnek olarak verilebilir. Ancak patolojik otoimmünite reaksiyonları, otoantijenlerin yabancı antijenler gibi algılanmasına bağlı olarak immün sistemin aşırı veya anormal bir yanıt göstermesiyle karakterizedir. Bu durumda, immün tolerans bozulur ve normalde zararsız olan vücut dokularını hedef alarak hasara yol açar⁴⁹.

T hücreleri, olgunlaşma süreçleri sırasında iki farklı seleksiyon sürecinden geçer: pozitif seleksiyon ve negatif seleksiyon. Pozitif seleksiyon, T hücrelerinin kendi MHC (majör histokompatibilite kompleksi) moleküllerine bağlanma yeteneğini test eder ve sadece bu yeteneğe sahip olan hücreler hayatta kalır. Negatif seleksiyon ise, kendi antijenlerine karşı yüksek afinite ile bağlanan T hücrelerini elimine eder. Bu süreç, otoimmün yanıtların önlenmesinde kritik bir rol oynar. Ancak, bu seleksiyon sürecinde meydana gelen hatalar, otoimmün hastalıklara yol açabilir⁴⁸. Bununla birlikte, regülatör T hücreleri (Treg), immün yanıtlarını baskılayarak otoimmün reaksiyonları

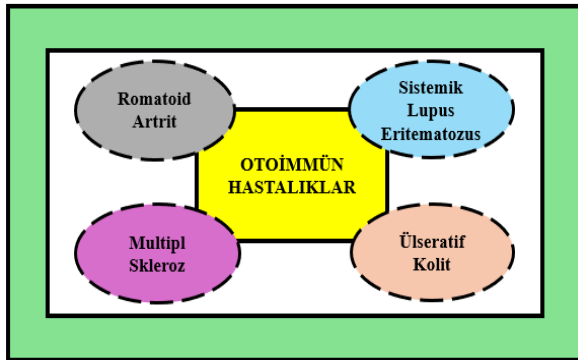
önlemeye yardımcı olur. Otoimmün hastalıklarda, Treg hücrelerinin yetersiz sayıda olması ve fonksiyonlarındaki bozukluklar, bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı toleransını kaybetmesine ve otoimmün tepkilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunur⁵⁰. Otoimmüniteye katkıda bulunan bir diğer unsur, inhibitör reseptörlerin yetersiz düzeyde fonksiyon göstermesidir. Birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde, CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4), PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene 3) ve TIGIT (T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains) gibi inhibitör reseptörlerde işlev kaybı rapor edilmiştir⁵¹. Bununla birlikte, self-antijenlerin sekestre formdan hasar, patoloji veya enzimatik modifikasyonlarla ortaya çıkması ve normalde bulunmayan antijenik epitoplara gözlenmesi otoimmüniteyi tetikleyen bir başka durumdur. İmmün sistemde normal koşullarda gözlenmeyen bu antijenik epitoplara yanıt göstererek otoimmüniteyi başlatabilir. Benzer şekilde, doğal immün yanıt elemanlarının, enflamasyon veya enfeksiyon sonrasında aktive olmasıyla otoimmün yanıtlar gözlenebilir⁵².

İmmünolojik anomalilerin yanı sıra, otoimmün hastalıklarda sıklıkla genetik yatkınlıklar görülmektedir. MHC allelleri, HLA-dışı (non-HLA) gen polimorfizmleri ve kalıtsal tek-gen anomalileri otoimmünite ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir. MHC allelleri, otoimmünite ile en çok ilişkilendirilen grubu temsil etmektedir. Bazı otoimmün hastalıkların sıklığı, belirli HLA alleli taşıyan bireylerde toplumdaki diğer bireylere göre daha yüksek seviye olmaktadır ve bu durum göreceli risk olarak ifade edilmektedir. HLA-dışı gen polimorfizmleri de immün toleransın bozulmasına katkı sunabilecek bir diğer faktördür. Özellikle immün regülasyon ve immün yanıt ile ilişkili bazı genlerde görülen polimorfizmler otoimmün reaksiyonların altında yatan nedenlerden biri olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, AIRE, FOXP3 ve FAS genleri gibi seleksiyon ve immün toleransla doğrudan ilişkili genlerde gözlenen tek gen mutasyonları da otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynar. Çevresel faktörler, otoimmün hastalıkların gelişiminde genetik yatkınlık ile etkileşime girerek önemli bir rol oynar. Enfeksiyonlar, ilaçlar, kimyasal maddeler ve hormonal değişiklikler gibi faktörler, bağışıklık sisteminin toleransını bozarak otoimmün reaksiyonları tetikleyebilir^{53,76}.

Bireylerde yaş ilerledikçe farklı türde otoantikörlerin saptanma olasılığı artmaktadır. Ancak bu otoantikörler bireylerde bir otoimmün hastalığa neden olmamaktadır. Eğer otoimmün reaksiyonlar, bireylerde bir doku hasarı veya enflamasyon sürecine katkı yaparsa otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Otoimmün hastalıklar, organa özgü olmayan ve organa özgü olan hastalıklar olarak iki sınıfta incelenebilir⁵⁴. Makrofajların ve monositlerin

infiltrasyonu otoimmün hastalık tanısını alan bireylerin dokularında görülmektedir. Makrofajlar ve monositler, proenflamatuvar sitokin ve kemokinler sekrete ederek diğer immün sistem hücrelerini enflamasyonlu dokulara toplayabilirler. Otoimmün hastalıklarda kronik enflamasyona; monositler, edinsel T ve B hücreleri ve makrofajlar birlikte katkıda bulunurlar⁵⁵. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu gibi epigenetik düzenlemeler, antijenik taklitte sonuçlanan enfeksiyonlar ve genetik yatkınlıklar otoimmün hastalıklara neden olan bir dizi faktörlerdir⁵⁶.

Karabiber bitkisinde bulunan ve doğal bir bileşik olan piperin etken maddesi; çok sayıda otoimmün, kanser, nörodejeneratif ve kronik hastalıklar üzerinde çalışılmış ve biyolojik özelliği bakımından çok sayıda terapötik faydasının olduğu düşünülen bir bileşiktir. Piperin ve otoimmün hastalıklar bağlamında yapılan *in vivo* çalışmalarda, özellikle Romatoid Artrit (RA), Multipl Skleroz (MS), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Ülseratif Kolit (ÜK) gibi hastalıklar ön plana çıkmaktadır. Bu derlemenin sonraki bölümlerinde, belirtilen dört otoimmün hastalık ile piperin arasındaki ilişki ve piperinin bu hastalıkların tedavisindeki potansiyel rolü tartışılacaktır (Şekil 4).



Şekil 4.

Bazı otoimmün hastalıkların şematik gösterimi

Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA), kronik bir enflamatuvar süreçle ilişkili sistemik bir otoimmün hastalıktır. Kalp, göz, eklem, akciğer, cilt ve sinir sistemi gibi önemli organ ve sistemleri tutabilen bir hastalıktır⁵⁷. Bang ve arkadaşları, piperin bileşiğinin IL-1 β ile uyarılmış sinoviyositlerde ve artrit modeli üzerinde; antiartritik, antienflamatuvar ve nosiseptif etkilerini incelemişlerdir. Piperin bileşiğinin IL-1 β ile uyarılan sinoviyositlerde, IL-6 ve PGE2 gibi önemli iki proenflamatuvar mediyatörü inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Piperinin, MMP13 ekspresyonunu inhibe ettiğini ve piperinin hayvan modellerinde de antiromatizmal etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir⁵⁸. Böylelikle araştırmacılar piperinin artrit tedavisinde, bir besin takviyesi veya terapötik bir

ilaç olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir⁵⁸. Murunikara ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, adjuvanla endüklenen sıçan artrit modelinde piperin bileşiğinin antienflamatuvar etkisini araştırmışlardır. Piperin bileşiğinin, artritli sıçanlarda gözlenen mononükleer infiltrasyonunu ve sinovyal hiperplaziyi hafiflettiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, adjuvanla endüklenen artritli sıçanlarda piperin bileşiğinin kıkırdak tahribatını ve enflamasyonu baskılayarak etki gösterdiğini araştırmacılar bildirmişlerdir⁵⁹. Yende ve arkadaşları, *P. longum* bitkisinin sulu ekstraktının antiromatoid aktivitesini tam Freund adjuvanı ile endüklenmiş sıçan artrit modelinde incelemişlerdir. *P. longum* bitkisinin sulu ekstraktının sıçan artrit modelinde antiartritlik aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir⁶⁰.

Bhalekar ve arkadaşları, RA tedavisi için eriyik emülsifikasyon yöntemiyle piperin yüklü katı lipid nanopartikül (piperine solid lipid nanoparticle; P-SLN) formüle etmişlerdir. Araştırmacılar, tam Freund adjuvanı ile endüklenmiş artritli sıçanlarda P-SLN'lerin TNF- α seviyesinde bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir⁶¹. Umar ve arkadaşları, kollajenle endüklenen sıçan artrit modelinde piperin bileşiğinin antiartritlik ve antienflamatuvar etkisini incelemişlerdir. Artritli sıçanlara oral yolla uygulanan piperin bileşiğinin; TNF- α , IL-1 β ve PGE2 gibi proenflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azalttığını, IL-10 sitokin seviyesini ise artırdığını gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda kemik histolojisi ve artrit skorlamasındaki azalmalardan dolayı piperinin RA'ya karşı koruyucu bir bileşik olabileceğini bildirmişlerdir⁶². Baito ve arkadaşları, 68 RA hastasından ve 30 sağlıklı kontrolden fibroblast benzeri sinoviyositleri (FLS) izole etmişler ve piperin bileşiğine maruz bırakmışlardır. Piperinin; RA-FLS'lerin *in vitro* proliferasyonunu, NF- κ B fosforilasyonunu ve TNF- α , CXCL10 motifli kemokin ligandı 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10; CXCL10), IL-1 β , IL-6, COX2 gibi enflamasyonla ilişkili mediyatörlerin seviyelerini azalttığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperin bileşiğinin, RA tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini düşünmüşlerdir⁶³.

Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), heterojen histopatolojik özellikler sergileyen ve çeşitli klinik türlere sahip olan otoimmün, kronik ve nörodejeneratif bir hastalıktır. MS, merkezi sinir sisteminin (MSS) enflamatuvar bir demiyelinizan hastalığı olarak da bilinmektedir⁶⁴. İnsan dihidroorotat dehidrojenaz (DHODH), intrasellüler mitokondriyal iç zar üzerinde bulunan ve *de novo* pirimidin biyosentez yolunda hız sınırlayıcı bir enzim olarak tanımlanır. Liu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmanın sonucuna göre piperin bileşiğinin *de novo* pirimidin biyosentezini bloke ederek T lenfositlerinin aktivasyonunu düzenlediğini

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda piperin bileşiğinin, DHODH'yi farmakolojik olarak inhibe ettiğini de bildirmişlerdir. Böylelikle araştırmacılar MS hastalığının tedavisinde piperin bileşiğinin, yeni bir etki mekanizmasına sahip olduğunu gözlemlemişlerdir⁶⁵.

Roshanbakhsh ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturulan lizolesitin (lysolecithin; LPC) kaynaklı demiyelinizasyon modelinde piperin bileşiğinin tedavi edici etkisini incelemişlerdir. Piperin bileşiğinin, sıçanların hipokampal dokusunda IL-1 β , iNOS, TNF- α , NF- κ B gibi enflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azalttığını; forkhead box protein 3 (FOXP3) ve IL-10 sitokininin ekspresyon seviyesini de arttırdığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperinin, MS hastalığında miyelin onarımının ve hafıza performansının iyileştirilmesi için umut verici bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmüşlerdir⁶⁶. Başka bir çalışmada Nasrnezhad ve arkadaşları, MS'in bir hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) sıçanları üzerinde piperin bileşiğinin terapötik bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Piperin bileşiği tedavisinin sıçanların omuriliğinde IL-1 β , TNF- α ve iNOS enflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonlarını ve kaspaz-3 seviyesini azalttığını; antioksidan mediyatörler olan heme oksijenaz-1 (HO-1) ve uyarılabilir transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Nrf2)'nin ekspresyonlarını arttırdığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak DOE ilerlemesi üzerinde piperin bileşiğinin, terapötik bir etkiye sahip olduğunu ve MS tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini araştırmacılar bildirmişlerdir⁶⁷.

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), çeşitli organları etkileyebilen kronik, multisistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Enflamasyon ve remisyon dönemleriyle karakterize edilir⁶⁸. Lupus nefriti (LN); SLE hastalarının yaklaşık %40'ında görülen, klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanımlanan ve çoğunlukla tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde ortaya çıkan bir hastalıktır⁶⁹. Peng ve arkadaşları, pristan enjeksiyonu ile lupus nefriti oluşturulan BALB/c farelerinde piperin bileşiğinin terapötik etkisini araştırmışlardır. Piperin bileşiğinin, farelerin proksimal tübüler epitel hücrelerinde nükleotid oligomerizasyon alanı, lösin açısından zengin tekrar ve pirin alanı içeren protein 3 (nucleotide oligomerization domain, leucine-rich repeat, and pyrin domain-containing protein 3; NLRP3)'ün enflamatuvar aktivasyonunu ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir⁷⁰. Pannu ve arkadaşının yapmış olduğu bir diğer çalışmada, pristan enjeksiyonu ile SLE murin modeli oluşturulan BALB/c farelerinde

resveratrol ve piperin bileşiklerinin birleşik etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, düşük dozda piperin ve resveratrolün birlikte kullanımının, SLE'de artan TNF- α , IFN- α ve IL-6 gibi enflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azalttığını gözlemlemişlerdir. Piperin bileşiğinin bu enflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azaltarak enflamatuvar yanıtların kontrolünde önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir⁷¹.

Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit (ÜK); klinik olarak karın ağrısı, kanlı dışkı ve tekrarlayan ishal ile karakterize olan kolon mukozasında enflamasyon ve tahribat ile sonuçlanan otoimmün ilişkili kronik bir enflamatuvar hastalıktır⁷². Gupta ve arkadaşları, erkek İsviçre albino farelerde %5'lik asetik asit ile endüklenen *in vivo* enflamatuvar bağırsak hastalığı modeli üzerinde piperinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar farelere uygulanan piperin bileşiğinin, serbest yağ asidi (free fatty acid; FFA) kaynaklı Toll benzeri reseptör-4 (Toll-like receptor 4; TLR4) aracılı enflamasyonu azalttığını; TNF- α ve NO gibi proenflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasını inhibe ettiğini ve asetik asit ile endüklenen fare kolonunun antioksidan parametresinde iyileşmelere neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperin bileşiğinin, asetik asit kaynaklı ÜK'ye karşı etkili bir terapötik bileşik olabileceği kanısına varmışlardır⁷³.

Li ve arkadaşları, erkek BALB/c farelerinde dekstran sodyum sülfat (DSS) ile oluşturulan deneysel ÜK modelinde CUR-PIP-SMEDDS (curcumin-piperine-self-microemulsifying drug delivery system) formülasyonunun anti-ÜK aktivitesini incelemişlerdir. Araştırmacılar CUR-PIP-SMEDDS formülasyonunun, farelerin kolon doku homojenatlarında enflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α seviyelerinde bir azalmaya neden olduğunu ve enflamatuvar yanıtı sınırladığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, CUR-PIP-SMEDDS'nin DSS kaynaklı kolitin tedavisinde umut verici bir nanoformülasyon olabileceğini düşünmüşlerdir⁷⁴. Bir diğer çalışmada Guo ve arkadaşları, piperin bileşiğinin intrarektal TNBS (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid) ile oluşturulmuş deneysel kolit modeli üzerinde terapötik etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar deneysel kolitli farelere oral olarak uygulanan piperin bileşiğinin IFN- γ , B-hücrelerinde inhibitör-alfa kapa ışık polipeptidi gen arttırıcısının nükleer faktörü (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-alpha; p-I κ B α), TNF- α , NF- κ B gibi proenflamatuvar sitokinlerini ve kaspaz-1 seviyelerini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Piperin bileşiğinin; zonula occludens-1 (ZO-1), claudin-1 ve occluding gibi kolonik sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin yıkımını önleyerek bağırsak bariyerinin bütünlüğünü geri kazandırdığını da bildirmişlerdir.

Sonuç olarak piperinin, ÜK'nin tedavisinde potansiyel bir bileşik olabileceği düşünülmektedir⁷⁵.

Tartışma ve Sonuç

Bitkiler ve bitkilerden elde edilen farmasötik bileşikler, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup, hala birçok hastalık için etkili tedavi stratejileri geliştirme çabaları devam etmektedir. Bitkisel bileşiklerin keşfi ve kullanımı, tıbbın birçok alanında yenilikçi tedavi seçeneklerinin kapılarını aralamaktadır. Bu bağlamda, karabiberin etken maddesi olan piperin bileşiği son yıllarda yapılan birçok çalışmanın odak noktası haline gelmiştir. Piperinin enflamasyonu azaltıcı etkilerinin tespit edilmesi, özellikle otoimmün hastalıkların tedavisi açısından büyük umut vaat etmektedir.

Mevcut *in vitro* deneysel yaklaşımlar ve hayvan modeli çalışmaları, piperinin otoimmünite kaynaklı enflamatuvar etkileri azaltmada önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, piperinin çeşitli otoimmün hastalıklarda faydalı etkiler sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle, RA ve SLE hastalıklarında piperin tedavisinin proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir. Bu, RA ve SLE'nin yönetiminde piperinin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, MS hastalığında piperinin nöroprotektif etkiler gösterdiği ve bu hastalığa bağlı enflamatuvar süreçleri baskıladığı tespit edilmiştir. MS hastalarında piperinin bu etkileri, sinir sisteminin korunmasına ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra, piperinin ÜK hastalığına neden olan proenflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azaltarak kolon hasarını ve bağırsak bariyer bütünlüğünü geri kazandırdığı gösterilmiştir. ÜK hastalığında piperinin bu olumlu etkileri, hastalığın semptomlarını hafifletmekte ve hastaların yaşam kalitesini artırmakta önemli bir rol oynayabilir.

Gelecekte yapılacak daha ileri çalışmalar, piperinin klinik kullanılabilirliği hakkında daha fazla bilgi edinmemize katkı sağlayacak ve yeni ilaçların geliştirilmesine sağlam bir temel oluşturacaktır. Bu çalışmalar, piperinin farklı otoimmün hastalıklar üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, bu bileşiğin potansiyel tedavi edici özelliklerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Ayrıca, piperinin güvenliği, etkinliği ve olası yan etkileri konusunda daha kapsamlı veriler elde edilerek, bu bileşiğin klinik uygulamalarda kullanımı için gerekli bilgilerin sağlanması hedeflenmektedir. Bu doğrultuda, piperin ve benzeri bitkisel bileşiklerin farmakolojik potansiyelinin tam anlamıyla değerlendirilmesi, modern tıbbın sunduğu tedavi seçeneklerine değerli katkılarda bulunabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

İlgili çalışmanın derleme yayını olması nedeniyle etik kurul onayı gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve Tasarım: F.B., A.E.I., A.Ş.; Veri toplama ve işleme: - ; Analiz ve verilerin yorumlanması: - ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.B., A.E.I., A.Ş.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

İlgili çalışmamız için finansal desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Shukla, R., Rai, N., Singhai, M., & Singhai, A. K. (2018). A magical medicinal fruit of piper Nigrum. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7(8), 418-425.
- Gurinderdeep, S. (2017). Piperine: a remarkable marker with intense biological activity. *International Journal of Pharmacognosy and Chinese Medicine*, 1(4), 122.
- Vargas-Uricoechea H. (2023). Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, 12(6), 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
- Shakerian, L., Kolahdooz, H., Garousi, M., Keyvani, V., Kheder, R. K., Faraj, T. A., ... & Esmaceli, S. A. (2022). IL-33/ST2 axis in autoimmune disease. *Cytokine*, 158, 156015.
- Shen, P., Lin, W., Deng, X., Ba, X., Han, L., Chen, Z., Qin, K., Huang, Y., & Tu, S. (2021). Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 689044. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>
- Srivastava, A. K., & Singh, V. K. (2017). Biological action of Piper nigrum-the king of spices. *European Journal of biological research*, 7(3), 223-233.
- Emer, Z. (2005). Tane ve Toz karabiber Üzerine Ozonun Dekontaminasyon Yöntemi Olarak Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze İleri teknoloji Enstitüsü, Kocaeli.
- Hirasa, K., & Takemasa, M. (1998). *Spice science and technology*. CRC Press.
- Siddiqui, B. S., Begum, S., Gulzar, T., & Noor, F. (1997). An amide from fruits of Piper nigrum. *Phytochemistry*, 45(8), 1617-1619.
- Alodeani, E. A., Arshad, M., & Izhari, M. A. (2015). Drug likeness and physicochemical properties evaluation of the alkaloids found in black pepper: piperine, piperidine, piperettine and piperanine. *European Journal of Pharma and medical research*, 2(6), 296-301.
- Kayamba, F., Dunnill, C., Hamnett, D. J., Rodríguez, A., Georgopoulos, N. T., & Moran, W. J. (2013). Piperolein B, isopiperolein B and piperamide C9: 1 (8E): total synthesis and cytotoxicities. *RSC advances*, 3(37), 16681-16685.
- Park, K. R., Leem, H. H., Cho, M., Kang, S. W., & Yun, H. M. (2020). Effects of the amide alkaloid piperine on apoptosis, autophagy, and differentiation of pre-osteoblasts. *Phytomedicine*, 79, 153347.
- Vasavirama, K., & Upender, M. (2014). Piperine: a valuable alkaloid from piper species. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(4), 34-8.
- Haq, I. U., Imran, M., Nadeem, M., Tufail, T., Gondal, T. A., & Mubarak, M. S. (2021). Piperine: A review of its biological effects. *Phytotherapy research*, 35(2), 680-700.
- Imran, M., Samal, M., Qadir, A., Ali, A., & Mir, S. R. (2022). A critical review on the extraction and pharmacotherapeutic activity of piperine. *Polymers in Medicine*, 52(1), 31-36.
- Lu J-J, Bao J-L, Chen X-P, Huang M, Wang Y-T (2012) Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012.

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

17. Roberts MF (2013) Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications. Springer, New York
18. Brihi N (2018) Pharmacological activity of alkaloids: a review. *Asian J Bot* 1. <https://doi.org/10.63019/ajb.v1i2.467>
19. Yamada Y, Kokabu Y, Chaki K, Yoshimoto T, Ohgaki M, Yoshida SNK, Koyama T, Sato F, (2011) Isoquinoline alkaloid biosynthesis is regulated by a unique bHLH-type transcription factor in *Coptis japonica*, *Plant Cell Physiol.* 52, 1131-1141.
20. Tiring, G., Satar, S. ve Özkaya, O. 2021. Sekonder Metabolitler. *Bursa Uludağ Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 35(1), 203-215.
21. Hussain G, Rasul A, Anwar H, Aziz N, Razzaq A, Wei W, Ali M, Li J, Li X (2018) Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders. *Int J Biol Sci* 14(3):341
22. Gurinderdeep, S. (2017). Piperine: a remarkable marker with intense biological activity. *International Journal of Pharmacognosy and Chinese Medicine*, 1(4), 122.
23. Ahmad, N., Fazal, H., Abbasi, B. H., Farooq, S., Ali, M., & Khan, M. A. (2012). Biological role of *Piper nigrum* L.(black pepper): A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), S1945–S1953.
24. Derosa, G., Maffioli, P., & Sahebkar, A. (2016). Piperine and its role in chronic diseases. *Anti-inflammatory nutraceuticals and chronic diseases*, 173-184.
25. Quijia, C.R. and M. Chorilli, Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Piperine: A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, (2020). 50(1): p. 62-77.
26. Parthasarathy VA., et al. "Chemistry of spices". London: CABI (2008).
27. Srinivasan, K. (2007). Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Critical reviews in food science and nutrition*, 47(8), 735-748.
28. Surya D, Vijayakumar RS, Nalini N (2004) Antioxidant efficacy of black pepper (*Piper nigrum* L.) and piperine in rats with high fat diet induced oxidative stress. *Redox Rep* 9(2): 105-110.
29. Sunila E and Kuttan G. "Immunomodulatory and antitumor activity of *Piper longum* Linn. and piperine". *Journal of Ethnopharmacology* 90 (2004): 339-346.
30. Hritcu L, Noumedem JA, Cioanca O, Hancianu M, Kuete V, et al. (2014) Methanolic extract of *Piper nigrum* fruits improves memory impairment by decreasing brain oxidative stress in amyloid beta(1-42) rat model of Alzheimer's disease. See comment in PubMed Commons below *Cell MolNeurobiol* 34: 437- 449.
31. Bolat Z B, İşlek Z, Demir B N, Yılmaz E N, Şahin F, Ucisik M H, 2020, Curcumin-and Piperine-Loaded Emulsomes as Combinational Treatment Approach Enhance the Anticancer Activity of Curcumin on HTC116 Colorectal Cancer Model, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 1–21.
32. Yamaguchi, Y., Kasukabe, T., & Kumakura, S. (2018). Piperlongumine rapidly induces the death of human pancreatic cancer cells mainly through the induction of ferroptosis. *International journal of oncology*, 52(3), 1011-1022.
33. İSKİN, A. E., & BUDAK, F. (2023). Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptozun Rolü. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 49(3), 425-438.
34. VURMAZ, A., BOZKURT, F., & AKBULUT, M. D. (2020). F64A TARAFINDAN ALZHEİMER BENZERİ DEMANS OLUŞTURULAN RATLARDA BETAİN ve PİPERİNİN ETKİSİ. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 21(2), 183-190.
35. Kim, J., Lee, K. P., Lee, D. W., & Lim, K. (2017). Piperine enhances carbohydrate/fat metabolism in skeletal muscle during acute exercise in mice. *Nutrition & metabolism*, 14(1), 1-8.
36. Evan Prince S, Aayesha N, Mahima V, Mahaboobkhan R (2013) Analgesic, antipyretic and ulcerogenic effects of piperine: an active ingredient of pepper. *J Pharm Sci Res* 5(10):203–206
37. Das S., Paul P., Dastidar D.G., Chakraborty P., Chatterjee S., Sarkar S., Maiti D., Tribedi P. Piperine exhibits potential antibiofilm activity against *Pseudomonas aeruginosa* by accumulating reactive oxygen species, affecting cell surface hydrophobicity and quorum sensing. *Appl. Biochem. Biotech.* 2023;195:3229–3256. doi: 10.1007/s12010-022-04280-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
38. Choi S, Choi Y, Choi Y, Kim S, Jang J, Park T (2013) Piperine reverses high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice. *Food Chem* 141(4):3627–3635
39. Dong Y, Huihui Z, Li C. Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model. *J Periodontal Res* 2015;50:758 –65. DOI: 10.1111/jre.12262.
40. Sharma S, Kalia NP, Suden P, Chauhan PS, Kumar M. Protective efficacy of piperine against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014;94(4):389–396. doi:10.1016/j.tube.2014.04.007
41. Aswar U, Shintre S, Chepurwar S, Aswar M. Antiallergic effect of piperine on ovalbumin - induced allergic rhinitis in mice. *Pharm Biol* 2015;53:1358 –66. DOI: 10.3109/13880209.2014.982299
42. Doucette CD, Rodgers G, Liwski RS, Hoskin DW (2015) Piperine from black pepper inhibits activation-induced proliferation and effector function of T lymphocytes. *J Cell Biochem* 116(11):2577–2588
43. Zhai, W. J., Zhang, Z. B., Xu, N. N., Guo, Y. F., Qiu, C., Li, C. Y., ... & Guo, M. Y. (2016). Piperine plays an anti-inflammatory role in *Staphylococcus aureus* endometritis by inhibiting activation of NF-κB and MAPK pathways in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
44. Buagaew, A., & Poomipark, N. (2020). Protective effect of piperine from *Piper chaba* fruits on LPS-induced inflammation in human intestinal cell line. *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(9), 438-444.
45. Ying X, Yu K, Chen X, et al. (2013) Piperine inhibits LPS induced expression of inflammatory mediators in RAW 264.7 cells. *Cell Immunol*. 285: 49-54.
46. Bajad, S., Coumar, M., Khajuria, R., Suri, O. P., & Bedi, K. L. (2003). Characterization of a new rat urinary metabolite of piperine by LC/NMR/MS studies. *European journal of pharmaceutical sciences*, 19(5), 413-421.
47. Piyachaturawat, P., Glinsukon, T., & Toskulkao, C. (1983). Acute and subacute toxicity of piperine in mice, rats and hamsters. *Toxicology letters*, 16(3-4), 351-359.
48. Rosenblum, M. D., Remedios, K. A., & Abbas, A. K. (2015). Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 125(6), 2228–2233. <https://doi.org/10.1172/JCI78088>
49. Xiang, Y., Zhang, M., Jiang, D., Su, Q., & Shi, J. (2023). The role of inflammation in autoimmune disease: a therapeutic target. *Frontiers in immunology*, 14, 1267091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1267091>
50. Goswami, T. K., Singh, M., Dhawan, M., Mitra, S., Emran, T. B., Rabaan, A. A., Mutair, A. A., Alawi, Z. A., Alhumaid, S., & Dhama, K. (2022). Regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic potential against autoimmune disorders - Advances and challenges. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(1), 2035117. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2035117>
51. Grebinoski, S., & Vignali, D. A. (2020). Inhibitory receptor agonists: the future of autoimmune disease therapeutics?. *Current opinion in immunology*, 67, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.06.001>

52. Ring, G. H., & Lakkis, F. G. (1999). Breakdown of self-tolerance and the pathogenesis of autoimmunity. *Seminars in nephrology*, 19(1), 25–33.
53. Anaya JM, Castiblanco J, Lessard CJ. Non-HLA genes and autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459446/>
54. Brostoff J, G, K. Scadding Male, I.M.Roith. *Autoimmune diseases .A general intraduction*. Clinical Immunology.Gower Med.Publishing London 1991.
55. Nagafuchi, Y., Yanaoka, H., & Fujio, K. (2022). Lessons From Transcriptome Analysis of Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*, 13, 857269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.857269>
56. Lahita R. G. (2023). Sex and gender influence on immunity and autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 14, 1142723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1142723>
57. Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*, 10(11), 2857.
58. Bang, J. S., Oh, D. H., Choi, H. M., Sur, B. J., Lim, S. J., Kim, J. Y., ... & Kim, K. S. (2009). Anti-inflammatory and antiarthritic effects of piperine in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat arthritis models. *Arthritis research & therapy*, 11(2), 1-9.
59. Murunikkara, V., Pragasam, S. J., Kodandaraman, G., Sabina, E. P., & Rasool, M. (2012). Anti-inflammatory effect of piperine in adjuvant-induced arthritic rats—a biochemical approach. *Inflammation*, 35, 1348-1356.
60. Yende, S. R., Sannapuri, V. D., Vyawahare, N. S., & Harle, U. N. (2010). Antirheumatoid activity of aqueous extract of Piper longum on freunds adjuvant-induced arthritis in rats. *Int J Pharm Sci Res*, 1(9), 129-133.
61. Bhalekar M.R., Madgulkar A.R., Desale P.S., Marium G. Formulation of piperine solid lipid nanoparticles (SLN) for treatment of rheumatoid arthritis. *Drug. Dev. Ind Pharm.* 2017;43(6):1003–1010. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
62. Umar, S., Sarwar, A. H. M. G., Umar, K., Ahmad, N., Sajad, M., Ahmad, S., ... & Khan, H. A. (2013). Piperine ameliorates oxidative stress, inflammation and histological outcome in collagen induced arthritis. *Cellular Immunology*, 284(1-2), 51-59.
63. Baito, Q. N., Jaafar, H. M., & Mohammad, T. A. M. (2023). Piperine suppresses inflammatory fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid arthritis patients Via NF- κ B inhibition. *Cellular Immunology*, 391, 104752.
64. Wootla, B., Eriguchi, M., & Rodriguez, M. (2012). Is multiple sclerosis an autoimmune disease?. *Autoimmune diseases*, 2012.
65. Liu, Z., Hu, Q., Wang, W., Lu, S., Wu, D., Ze, S., ... & Huang, J. (2020). Natural product piperine alleviates experimental allergic encephalomyelitis in mice by targeting dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemical Pharmacology*, 177, 114000.
66. Roshanbakhsh, H., Salmani, M. E., Dehghan, S., Nazari, A., Javan, M., & Pourabdolhossein, F. (2020). Piperine ameliorated memory impairment and myelin damage in lysolecethin induced hippocampal demyelination. *Life sciences*, 253, 117671.
67. Nasrmezhad, R., Halalkhor, S., Sadeghi, F., & Pourabdolhossein, F. (2021). Piperine improves experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in lewis rats through its neuroprotective, anti-inflammatory, and antioxidant effects. *Molecular neurobiology*, 58(11), 5473-5493.
68. Espinosa G, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico In: Cervera R, Espinosa G, Ramos M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, eds. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y Tratamiento*. Madrid, Spain: Editorial Médica Panamericana S.A., 2014:1–27.
69. Hoover PJ, Costenbader KH. ABD'li romatologların bakış açısından lupus nefritinin epidemiyolojisi ve yönetimine ilişkin bilgiler . *Böbrek İnt* . 2016; 90 (3):487–92. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042. [PMC ücretsiz makalesi] [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
70. Peng, X., Yang, T., Liu, G., Liu, H., Peng, Y., & He, L. (2018). Piperine ameliorated lupus nephritis by targeting AMPK-mediated activation of NLRP3 inflammasome. *International immunopharmacology*, 65, 448-457.
71. Pannu, N., & Bhatnagar, A. (2020). Combinatorial therapeutic effect of resveratrol and piperine on murine model of systemic lupus erythematosus. *Inflammopharmacology*, 28, 401-424.
72. Yan, R., Liang, X., & Hu, J. (2023). miR-141-3p alleviates ulcerative colitis by targeting SUGT1 to inhibit colonic epithelial cell pyroptosis. *Autoimmunity*, 56(1), 2220988.
73. Gupta, R. A., Motiwala, M. N., Dumore, N. G., Danao, K. R., & Ganjare, A. B. (2015). Effect of piperine on inhibition of FFA induced TLR4 mediated inflammation and amelioration of acetic acid induced ulcerative colitis in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 164, 239-246.
74. Li, Q., Zhai, W., Jiang, Q., Huang, R., Liu, L., Dai, J., ... & Wu, Q. (2015). Curcumin-piperine mixtures in self-microemulsifying drug delivery system for ulcerative colitis therapy. *International journal of pharmaceutics*, 490(1-2), 22-31.
75. Guo, G., Shi, F., Zhu, J., Shao, Y., Gong, W., Zhou, G., ... & Shi, W. (2020). Piperine, a functional food alkaloid, exhibits inhibitory potential against TNBS-induced colitis via the inhibition of I κ B- α /NF- κ B and induces tight junction protein (claudin-1, occludin, and ZO-1) signaling pathway in experimental mice. *Human & Experimental Toxicology*, 39(4), 477-491.
76. Parkkola, A., Laine, A. P., Karhunen, M., Härkönen, T., Ryhänen, S. J., Ilonen, J., Knip, M., & Finnish Pediatric Diabetes Register (2017). HLA and non-HLA genes and familial predisposition to autoimmune diseases in families with a child affected by type 1 diabetes. *PLoS one*, 12(11), e0188402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188402>