



**Journal of Integrative and
Anatolian Medicine**
**Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı
Dergisi**

Cilt/Volume: 3

Sayı/Issue:2

Yıl/Year: 2022

Yayıncı / Publisher

Sağlık Bilimleri Üniversitesi / University of Health Sciences



Journal of Integrative and Anatolian Medicine

Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi

Yayıncı / Publisher

Sağlık Bilimleri Üniversitesi / University of Health Sciences Turkey

İçindekiler / Contents

EDİTÖR KURULU / EDITORIAL BOARD.....	1
Simbiyotik Özellikli Gıdalar	3
Symbiotic-Feature Foods	
Covid-19 Pandemisi ile Mücadelede Biyoteknolojik Yaklaşım: Bitki Biyoteknolojisi, Kullanımı ve Önemi. 13	
Biotechnological Approach in Fighting Covid-19 Pandemic: Plant Biotechnology, Its Use and Importance	
Kas-İskelet Sistemi Rahatsızlıklarında Kullanılan Bitkisel Droglar	31
Herbal Drugs Used in Musculoskeletal Disorders	
Fitoterapide Gelecek Vadeden Bir Drog; Hünnap (<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.)	51
A Promising Drog for Phytotherapy; Jujuba (<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.)	
Bütünsel Bakış ve Modern Tıba Entegrasyonu	63
Integration of Holistic View to Modern Medicine	



EDİTÖR KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör: Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü GETAT Ana Bilim Dalı Başkanı, ahmetyaser.muslumanoglu@sbu.edu.tr

Yardımcı Editör: Prof. Dr. Mahfuz ELMASTAŞ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, mahfuz.elmastas@sbu.edu.tr

Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT, Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, akocyigit@bezmialem.edu.tr

Prof. Dr. Ahmet KALAYCIOĞLU, Biruni Üniversitesi, akalaycioglu@biruni.edu.tr

Prof. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN, Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, acgoren@bezmialem.edu.tr

Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği, alis@uludag.edu.tr

Prof. Dr. Ayten ALTINTAŞ, Medipol Üniversitesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı, aytenaltintas@medipol.edu.tr

Prof. Dr. Baha ÇELİK, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı & Akupunkturist, info@bahacelik.com.tr

Prof. Dr. Cemal ÇEVİK, Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anadalı

Prof. Dr. Emma BORELLİ, Siena Üniversitesi, İtalya. Ozon Tedavi Araştırma Kliniği, emma.borrelli@unisi.it

Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA, Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ve Fitoterapi Anabilim Dalı Başkanı, yesilada@yeditepe.edu.tr

Prof. Dr. Ertuğrul KAYA, Düzce Üniversitesi, ertugrulkaya@duzce.edu.tr

Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL, Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, esrak@gazi.edu.tr

Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ, Anadolu Üniversitesi, fdemirci@anadolu.edu.tr

Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU, Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, gtopcu@bezmialem.edu.tr

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK, İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, hozbek@medipol.edu.tr

Prof. Dr. Hayriye Gülçin SALTAN İŞCAN, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, gulcin.saltan@pharmacy.ankara.edu.tr

Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ, Iğdır Üniversitesi Fen Fakültesi, ibdemirtas@gmail.com

Prof. Dr. İffet İrem TATLI ÇANKAYA, Hacettepe Üniversitesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Başkanı, itatli@hacettepe.edu.tr

Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, igulcin@atauni.edu.tr

Prof. Dr. İsa TELCİ, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Endüstri Bitkileri Anabilim Dalı, isatelci@isparta.edu.tr

Prof. Dr. Kosta Y. MUMCUOĞLU, Hebrew Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Moleküler Genetik, kostasm@ekmd.huji.ac.il

Prof. Dr. Li WANYAO, Çin Apiterapi Komisyonu Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Tuğrul CABIOĞLU, Lokman Hekim Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı tugrul.cabioglu@lokmanhekim.edu.tr

Prof. Dr. Murat KARTAL, Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, mkartal@bezmialem.edu.tr



Prof. Dr. Mutlu DEMİRAY, KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, mdemiray@medicana.com.tr

Prof. Dr. Seyed Abdulmajid AYATOLLAHI, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, majid_ayatollahi@yahoo.com

Prof. Dr. Zeynep VİDİNLİ SÜMER, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, zsumer@cumhuriyet.edu.tr

Doç. Dr. Erdal POLAT, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, erdalp@iuc.edu.tr

Doç. Dr. Kylie O'BRIEN, Avusturalya Ulusal İntegratif Tıp Enstitüsü

Doç. Dr. Mehmet Evren OKUR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi mehmetevren.okur@sbu.edu.tr

Doç. Dr. Murat Salim TOKAÇ, Tıp, Müzikoloji, Müzik Teorileri, Klasik Türk Müziği (Sanat Müziği), Müzik

Doç. Dr. Neslihan ÜSTÜNDAĞ OKUR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi neslihanustundag.okur@sbu.edu.tr

Doç. Dr. Salih MOLLAHALİLOĞLU, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, smho@ybu.edu.tr

Doç. Dr. Turgay ALTINBİLEK, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı Nöralterapi, Osteopati, Akupunktur ve Applied Kinezyoloji Eğitmeni, t.altinbilek@iku.edu.tr

Doç. Dr. Zafer Ömer ÖZDEMİR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, ozdemirz@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BEYATLI, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ahmet.beyatli@sbu.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Emin PALA, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, eminpala72@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi- İlker SOLMAZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama Merkezi

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ- Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, mtokac@medipol.edu.tr

Dr. Öğr.Üyesi Süleyman ERSOY, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, suleymanersoy@gmail.com

Dr. Ali Özden ÖZTÜRK, Tıbbi Hipnoz Derneği Başkanı

Dr. Ali Timuçin ATAYOĞLU, Medipol Üniversitesi Aile Hekimliği, atayoglu@gmail.com

Dr. Altunay AĞAOĞLU, Klasik Homeopati Derneği, altunaysoylemez@gmail.com

Dr. Balakyz YESKALIYEVA, Al-Farabi Kazakh National University, balakyz.yeskalieva@kaznu.kz

Dr. Hasan KARAAĞAÇ, Bilimsel Proloterapi Derneği, hasan_karaagac@hotmail.com

Dr. Kanat TAYFUN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hastane Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Sorumlu Hekimi

Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ, İstanbul Üsküdar Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü



Derleme Makalesi / Review Article, 3(2): 3 - 12, 2022

<https://dergipark.org.tr/en/pub/batd/article/1058749>

DOI: 10.53445/batd.1058749

Geliş Tarihi: 17 Ocak 2022, Kabul Tarihi: 18 Şubat 2022, Yayın Tarihi: 29 Nisan 2022

Received: 17 January 2022, Accepted: 18 February 2022, Published: 29 April 2022

Simbiyotik Özellikli Gıdalar

Coşkun ÇELTİK ^{1*} , Kanat TAYFUN ² , Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU ² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, 34688, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Coşkun ÇELTİK, e-mail: cceltik2001@yahoo.com

ÖZET

Simbiyotik gıdalar hem prebiyotik lifler hem de probiyotikler içerir. Anne sütü ve bal doğal olarak simbiyotik besinlerdir. Ayrıca bazı fermentasyon işlemleriyle üretilen fermente gıdalar da aynı özelliklere sahiptir. Fermente gıdalar işlenmiş gıdalara göre değişiklik gösterir; tahıllar, sebzeler, baklagiller, süt ve et ürünleri fermente edilerek bu gıdaların geleneksel korunma ve dayanıklılıkları artırılırken, bu gıdalardaki probiyotik özellikler ve fonksiyonel bileşenler daha kullanışlı hale getirilmektedir. Yaygın olarak kullanılan fermente gıdalar tarhana, boza, şıra, şalgam, turşu, tofu, yoğurt, kefir, kımız, sucuktur. Fermente gıdaların içerdiği probiyotikler sayesinde antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antiaterosklerotik etkiler gibi vücut için birçok faydalı etki sağlar. Sonuç olarak simbiyotik besinlerin kullanımı insanlar için birçok avantaj sağlamaktadır.

Bu derlemede simbiyotik gıdaların çeşitleri, içerikleri ve faydalarının tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, Prebiyotik, Simbiyotik, Fermentasyon, Fonksiyonel gıdalar

Symbiotic-Feature Foods

ABSTRACT

Symbiotic foods contain both prebiotic fibers and probiotics. Breast milk and honey are naturally symbiotic foods. In addition, fermented foods produced by some fermentation processes have the same characteristics. Fermented foods vary according to the processed food, such as; cereals, vegetables, legumes, milk and meat products can be fermented and thus, increasing the traditional preservation and durability of these foods, while probiotic properties and functional components in these foods are made more usable. The commonly used fermented foods are tarhana, boza, must, turnip, pickles, tofu, yogurt, kefir, kumiss, sausage. Thanks to probiotics contain of the fermented foods provide many beneficial effects for the body such as antioxidant, anticancer, antimicrobial, antiatherosclerotic effects. As a result, the use of symbiotic foods provides many advantages for humans.

In this review, it is aimed to discuss the types, contents and benefits of symbiotic foods.

Key words: Probiotic, Prebiotic, Symbiotic, Fermentation, Functional Foods



GİRİŞ

Probiyotikler, vücudumuzda, özellikle bağırsaklarda bulunan ve faydalı etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler, probiyotiklerin beslenmesi ve çoğalması için gerekli olan ve bağırsakta sindirime dirençli karbonhidrat yapısındaki liflerdir. Simbiyotikler ise hem probiyotik hem de prebiyotikleri bir arada bulunduran maddelerdir (Coşkun, 2006; deVrese & Schrezenmeir, 2008; Özden, 2013).

Probiyotik içeren gıdalar, aynı zamanda prebiyotik de içerdiği için genelde simbiyotik özellik gösterirler ve bu isimle de anılabilirler. Dolayısıyla probiyotiklerin vücutta göstermiş olduğu faydalı etkilerin hemen hepsini gösterirler, bu nedenle bu gıdalar fonksiyonel gıda sınıfında da yer alır (deVrese & Schrezenmeir, 2008; Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Simbiyotik özellikli gıdalar raf ömrü süresince yaklaşık olarak 10^4 - 10^9 cfu (coloni forming unit)/g canlı probiyotik bakterileri barındırırlar (Özden, 2013; Rezac, et al. 2018). Bu kapsamdaki gıdalar; bağışıklığı dengeleyici, kanserden koruyucu, obeziteyi önleyici, glukoz metabolizmasını düzenleyici, bağırsak sindirim problemlerini (ishal, kabızlık gibi) düzeltici, mental sağlığı koruyucu, LDL-kolesterolü ve hipertansiyonu düşürücü ve ateroskleroza

önleyici birçok olumlu etkiler gösterirler (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Simbiyotik gıdalar arasında en önemli besinler anne sütü, bal ve fermente ürünlerdir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013). Probiyotiklerden zengin gıdaların fermantasyon reaksiyonuna uğramasıyla probiyotik içerikleri zenginleşir ve simbiyotik özellik kazanırlar. Diğer yandan doğal olarak simbiyotik gıda özelliği gösteren anne sütü ve bal tüm özellikleriyle ayrı bir değer taşır.

Anne sütü, içinde bulundurduğu probiyotik özellikli insan oligosakkaritleri (galakto oligosakkaritler ve frukto oligosakkaritler) ile probiyotik özellikli lactobasiller ve bifidobakterler sayesinde bebekler için ana besin kaynağıdır (Moossavi, et al. 2018; Boehm & Stahl, 2007; Young & McGuire, 2020).

Bal, sakkaroz, früktoz ve glikozdan zengin olması nedeniyle daha çok karbonhidrat özellikli besleyici ve enerji verici bir besindir. 100 g bal yaklaşık 300 Kcal kadar enerji verir. İçinde inülin, frukto ve galakto oligosakkaritler gibi prebiyotikleri, polifenol, karetonoidler, vitamin (özellikle vitamin C: 1 mg/100 g) ve mineralleri (özellikle potasyum: 51 mg/100 g), bazı aminoasitleri içerdiği için aynı zamanda besleyici bir besin kaynağıdır. Balın pH değeri 3,4 kadardır ve bu derece asidik olması nedeniyle içinde patojen mikroorganizma



üremesi neredeyse imkansızdır (Mutlu, ark. 2017, Seraglio, et al. 2021; Kaya & Yıldırım, 2021). Balın içinde bulunan mikroorganizmaların polenlerden bulaştığı iddia edilir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar bazı bal türlerinin içinde *Bacillus subtilis* isimli bir probiyotiği izole etmişlerdir (Hasyimi, et al. 2020; Hamdy, et al. 2020).

Bal tüm içeriği ile probiyotiklerin sağladığı tüm faydalı özellikleri barındırır, özellikle yara iyileştirici, antibakteriyal, antifungal, antiülser, antikanser ve antioksidan özellikleri dikkat çekicidir (Mutlu, ark. 2017; Seraglio, et al. 2021; Kaya & Yıldırım, 2021; Hasyimi, et al. 2020; Hamdy, et al. 2020). Son yıllarda arı ile ilişkili tedaviler (apiterapi), geleneksel ve tamamlayıcı tıp alanında oldukça popüler hale gelmiş olup, arı ürünlerinin bağışıklığın artırılması, doku yenilenmesi ve antienflamatuar etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Mutlu, ark. 2017; Seraglio, et al. 2021; Kaya & Yıldırım, 2021; Hasyimi, et al. 2020; Hamdy, et al. 2020).

Fermantasyon, kimyasal tanımlamayla, karbonhidrat ve ilişkili bileşiklerin kısmen okside edilerek enerjinin serbest bırakıldığı metabolik bir süreçtir. Fermente edilmiş gıdalar, içine bazı mikroorganizma kültürlerinin eklenmesiyle fermantasyona uğratılmış ürünler olarak tanımlanır. Bu ürünler, bitkisel ve hayvansal kaynaklı olabilir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).

Aslında gıdalardaki fermantasyonun asıl amacı gıdaların bozulmadan uzun süre dayanıklı bir şekilde kullanılabilirliğini artırmaktır. Fermantasyon yöntemi tüm dünyada çok eskiden bu yana uygulanmakta olan bir gıda üretim ve koruma yöntemidir. Ek olarak gıdaları koruma ve saklamaya yönelik geleneksel olarak tütsüleme, kurutma ve tuzlama işlemleri de kullanılır (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).

Fermantasyon sürecinde, mayalanmayı sağlamak için küf, bakteri, maya ya da bunların karışımları kullanılabilir. Ülkemizde fermantasyon işleminde küfler yaygın olarak kullanılır, bununla birlikte bazı bölgelerde probiyotik özellikli bakteri ve/veya maya kültürleri de tercih edilir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).

Fermente gıdaların simbiyotik özelliğine ek olarak, kolay sindirilmesi, esansiyel aminoasit ve faydalı vitamin içeriklerinin yüksek olması, çiğ gıdaların içinde bulunan fitat ve tanen gibi zararlı ürünlerin yıkılması gibi faydalı özellikleri de bulunur (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).

Tüm dünyada fermente ürünler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde yaygın olarak tüketilen fermente ürünler arasında turşu, tarhana, boza, üzüm şırası, şalgam, pekmez, yoğurt, kefir, sucuk ve pastırmadır. Tablo 1'de fermente ürün örnekleri gösterilmiştir.



Fermente Tahıllar

Tahıl ürünleri genel olarak bitkisel kaynaklı protein, karbonhidrat, mineral ve liften zengin besinlerdir. Fermantasyon tahıllar için besin değerlerini artırıcı, kolay ve ekonomik bir yoldur. Fermente tahıllar ülkemiz dahil birçok Asya ve Afrika ülkesinde geleneksel yöntemlerle işlenip, kullanılmaktadır. Ülkemizde buğday bazlı kullanılan fermente ürünler arasında tarhana, ekşi mayalı ekmek ve boza sayılabilir (Karacıl & Acar Tek, 2013).

Tarhana; buğday unu, yoğurt, ekmek mayası, çeşitli sebzelerin (domates, soğan) tuz ve baharatların (kırmızıbiber) ile yoğrulması ve yaklaşık bir hafta süreyle fermantasyona bırakılması ile hazırlanır. Fermantasyon sonucu oluşan yaş tarhana hamuru, güneş altında veya

kurutucuda kurutularak saklanabilir hale gelir. Tarhana prebiyotik ve probiyotik içeriğine ek olarak, protein, vitamin ve mineral açısından da zengin bir besindir. Hem besinsel değerinin yüksek olması hem de doyurucu ve zengin lif içeriği ile bağırsak peristaltik hareketlerini ve sindirimi düzenleyici özellikleri mevcuttur. Dolayısıyla ölçülü bir enerji tüketimiyle obeziteyi de önleyici bir rol oynar. Fermantasyon reaksiyonunun, tarhana içeriğindeki riboflavin, niasin, pantotenik asit, askorbik asit ve folik asit düzeylerini belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir. Ülkemiz dışındaki bazı ülkelerde de tarhanaya benzer ürünler üretilmekte ve tüketilmektedir. Bu ürünlere örnek olarak Kisk, Kushuk, Trahana, Tahonya/Talkuna gösterilebilir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).

Tablo 1. Bazı Fermente Gıdalar

Fermente Tahıllar	Buğday, arpa ve mısır bazlı: Tarhana, Boza, Bira, Sake, Chicha, Mahewu Pirinç bazlı: İdli-Dosa-Dhokla
Fermente Sebzeler	Sebze Turşuları, Sauerkraut (lahana), Zeytin, Şalgam, Kimchi, Gundruk, Sunki
Fermente Baklagiller ve Soya	Miso, Soya sosu, Natto, Tempe, Tofu
Fermente Süt Ürünleri	Yoğurt, Kefir, Kurut, Kımız, Tuzsuz fermente peynir
Fermente Etler	Sucuk, Kavurma, Fermente balık



Ekşi mayalı ekmeğe; ekşi maya, tam buğday unu, su ve tuzdan oluşmaktadır. Buradaki prebiyotik özelliği tahıllardan, probiyotik özelliği ise fermantasyon için kullanılan ekşi mayadan gelir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).

Boza; darı, buğday, su ve şeker içeren fermente tahıllı bir içecek türüdür. Bazı ürünlerde bulgur da kullanılabilir. Aşurelik buğday ve darı kaynatılıp süzöldükten sonra içine şeker ve maya eklenmesiyle birkaç günde bekletilerek fermente edilir ve boza elde edilir. Fermantasyon sırasında az miktarda alkol oluşabilir. Bu nedenle çok bekletilmeden tüketilmesi önerilmektedir. Oluşan ürün açık sarı renkte, koyu kıvamlı ve ekşimsi tatta bir içecektir. Bir su bardağı bozanın enerjisi 240 kcal'dir. Boza, B grup vitaminleri ile kalsiyum, fosfor ve çinko gibi bazı minerallerden zengindir. Ayrıca, sindirimi kolaylaştırıcı bir üründür (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Dünyada farklı bölgelerde bozaya benzer buğday, arpa ve darı içerikli kullanılan fermente ürünler arasında bira, sake, chicha ve mahewu isimli içecekler de mevcuttur (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Pirinç bazlı fermente ürünler daha çok Güneydoğu ve Uzak Doğu ülkelerinde kullanılır. İdli, Dosa ve Dhokla pirinç bazlı fermente ürünlere örnek gösterilebilir. Bu ürünler siyah fasulye ve tuz ilavesi ile belli bir sıcaklıkta bekletilerek ya da yağ ilavesi ile fermantasyona uğrattılırlar. Benzer olarak pirinç bazlı diğer bir ürün Miso'dur. Japonların sık kullandığı Miso arpa, pirinç ve soya fasulyesi içeren mayalanmış bir çeşit macundur (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Fermente Sebzeler

Sebzelerin su, sirke ve tuz eklenip bekletilmesiyle oluşurlar. Bu ürünlerin en güzel örneği turşulardır. Ülkemizde sebzeler bu yolla turşu kurularak saklanabilmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde en sık lahana ve salatalık turşuları tercih edilir. Uzak doğu ülkelerinde ise Kimchi (havuç, brokoli, sarımsak, yeşil soğan, turp ve zencefil karışımı), Kombucha çayı (otlar, siyah çay, yeşil çay ve meyve karışımı), Gundruk (yeşil sebzeler, kırmızı turp, hardal ve karnabahar rendesi) ve Sunki (şalgam, kırmızı turp ve ekşi elma karışımı) gibi ürünler de sebze bazlı fermente ürünler arasında yer alır. Bu ürünlerin düşük kalorili olmaları, yüksek lif, vitaminler (B ve C vitaminleri) ve bazı mineralleri (kalsiyum, magnezyum, potasyum ve bakır)



içermeleri bir avantaj oluşturur. Diğer yandan özellikle çiğ ve pastörize edilmiş lahana turşusu gibi ürünler yüksek bir laktobasil kaynağıdır. Ancak bu ürünlerin yüksek tuz içerikleri hipertansiyon hastaları açısından sınırlı tüketilmesini gerektirir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Şalgam suyu, özellikle Güney Doğu ve Güney Anadolu bölgelerimizde yaygın olarak tüketilen geleneksel bir içecektir. Şalgam suyu; siyah havuç, şalgam, ekşi maya, bulgur, tuz ve içme suyunun karıştırılıp fermantasyona bırakılmasıyla oluşturulur. Bu içecek früktoz, C vitamini, bazı mineraller (kalsiyum, fosfat, potasyum, magnezyum, çinko), antioksidan ve probiyotikler gibi birçok besin değeri yüksek maddeleri içerir. Şalgam suyu içeceğindeki siyah havuçta bulunan antosiyanin, karoten ve Lactobasillus vb. probiyotikler ile şalgam sebzesinde bulunan antioksidan özellikli betalain ve ekşi maya içindeki Saccharomyces cerevisiae sayesinde mükemmel bir fonksiyonel gıda olma özelliğini korumaktadır (Üçok & Tosun, 2012).

Şıra, ilaçlanmamış doğal kuru üzüm ve sudan yapılmaktadır. Siyah kuru üzümün çekirdekleriyle birlikte doğranarak cam bir kavanozda içme suyu içinde birkaç gün fermente edilip süzülmesiyle üretilir. Taze tüketildiğinde alkol içeriği yüksek değildir.

Ayrıca şıranın üzüm çekirdeğinde bulunan Resveratrol içeriğinin yüksek olması nedeniyle antioksidan ve antiaterosklerotik özelliğinin olduğu da bildirilir. İçerdiği prebiyotik lifler sayesinde sindirimi de kolaylaştırır (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Fermente Baklagiller ve Soya

Soya ve baklagiller yüksek protein içerikli bitkisel besinlerdir. Dünyada yaygın olarak kullanılan baklagiller soya, bezelye, mercimek ve fasulyedir. Fermente özellikte olan baklagillerin çoğu soya bazlıdır. Yaygın olarak tüketilen fermente baklagiller miso, soya sosu, natto, kinema, tempeh ve tofudur. Ülkemizde de soya bazlı ürünler, soya sosu, tempeh ve tofu özellikle vejeteryan beslenmede sık kullanılmaktadır. Bu ürünlerin proteinden zengin olması, probiyotik ve prebiyotik özellikleri avantaj sağlar, ancak çok miktarda tüketildiğinde fitoöstrojen ve antitiroid özelliği, diğer yandan yüksek lif alımından dolayı mineral emilimini bozan etkileri sorun yaratabilir. Bununla birlikte, bu besinlerdeki fitoöstrojen içeriği bazen menopozdaki östrojen düzeyi azalmış kadınlarda dismenore ve menopoz semptomlarının baskılanması için yararlı olabilir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Tamang, et al. 2010; Özden, 2008;



Murooka & Yamshita, 2008; Usinger, et al. 2009).

Fermente Süt Ürünleri

Fermente süt ürünleri arasında en önemli ürünler yoğurt, kefir, kıymız ve kurut'dur. Ayrıca sanayide *Lactobacillus acidophilus* katılmış süt, süt tozu, yoğurt ve tereyağları da kullanıma sunulmuştur (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Karatepe, ark. 2012).

Yoğurt probiyotikleri, sütteki laktozu laktik aside çevirirler. Doğal yoğurdun içinde bulunan probiyotikler, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* lactis'tir. Geleneksel doğal yoğurdun pH düzeyi 3,7-4,3 arasındadır. Günümüzde gıda sanayide yoğurdun içine bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türü probiyotikleri eklenerek "biyoyoğurtlar" üretilmektedir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Karatepe, ark. 2012; Kabak & Dobson, 2011; Sfakianakis & Tzia, 2014; Agerholm-Larsen, et al. 2000).

Kefir; inek, koyun, keçi ve kısrak sütüne kefir mayasının eklenerek üretilen, hafif asidik ve hafif ekşimsi özellikte fermente bir süt ürünüdür. Kefirin içeriğinde %88-90 kadar su, %2,5-3,0 kadar kazein, %2,7 kadar laktoz, %3 kadar yağ, %1 kadar mineral, %0,8 kadar laktik

asit, %0,2-0,3 albumin, %0,6-1,1 kadar etil alkol bulunur. Kefirin içindeki laktik asidin ve alkol oranının düşük olması avantaj sağlar. Kefirin asıl özelliği kendisinin bir probiyotik olmasıdır ve kefir diğer probiyotiklere göre göre daha dirençlidir. Meyve eklenerek tüketilebildiği gibi, çorba ve keklere de eklenerek kullanılabilir. Kefir taneleri kazein ve faydalı mikroorganizmaların bir araya gelmesiyle oluşur. Bu peynirimsi tanelerin süzülerek tekrar kullanılabilmesi önemli bir özelliktir. Kefir tanelerinde; Torula mayaları ile *Saccaromyces*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* suşları gibi mikroorganizmalar bulunur. Kefir, triptofan aminoasitinden zengin bir besindir ve kalsiyum (120 mg/100 mL) ve potasyum (150 mg/100 mL) içeriği yüksek bir gıdadır. Ek olarak B12, B1, biotin ve K vitamini de içerir. Ayrıca kefirde mayalardan başka *Bifidobakterler*, *Laktobasiller*, *Leuconostoc*, *Asetobacter* ve *Streptokok* gibi yararlı bakteriler de bulunmaktadır. Çeşitli yayınlarda kefirin iştahsızlık, uykusuzluk, alerjik hastalıklar, kronik hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalıkta faydalı olduğu vurgulanmıştır (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Karatepe, ark. 2012; Kabak & Dobson, 2011; Sfakianakis & Tzia, 2014; Agerholm-Larsen, et al. 2000).

Kıymız, kısrak sütünden yapılan, besin değeri yüksek bir içecek olarak Türklerin



atarlarından kalmış ekşimtirak ayran kokulu probiyotiklerden zengin, fermente bir üründür. Çalkalanınca köpürür. Kıymız mayasındaki bazı probiyotikler; *Lactobacillus bulgaricus*, *Saccaromyces lactis*, *Saccaromyces cartilaginosus* ve *Mycoderma*'dır. Bazı mayalarda *Lactobacillus acidophilus* bakterisinin de bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan bazı araştırmalarda bazı kıymız ürünlerinde streptokokların da saptanabildiği bildirilmişse de fermantasyon sırasında bu bakterilerin yok olduğu gösterilmiştir. Kıymızın alkol miktarı kefirde çoktur. Kıymız, yapıldığı hammaddeye ve işleme şekline göre farklılık gösterebilir. Laktik asit ve alkol miktarına göre sınıflandırılır. Bekletilme durumu uzadıkça, birkaç ay bekletildiğinde, içindeki alkol oranı artar. Kıymızdaki etil alkol oranı %1,0-2,5 arasında değişir, içindeki alkol miktarına göre zayıf (ak kıymız), normal ve sert kıymız (kara kıymız) olarak adlandırılır. Bir litre kıymız, 530 kcal. enerji içerir. Kıymızdaki albümin oranı yumurtadan çoktur. Kıymız; A, B, C vitaminleri, kalsiyum ve fosfor minerallerinden zengindir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013; Özden, 2008; Murooka & Yamshita, 2008; Karatepe, ark. 2012; Kabak & Dobson, 2011; Sfakianakis & Tzia, 2014; Agerholm-Larsen, et al. 2000).

Kurut, yoğurt veya ayranın geleneksel olarak güneşte kurutulmuş bir şeklidir, mayhoş bir tadı olup, sulandırıldığında yoğurt kıvamını

alır. Genel olarak yoğurdun özelliklerini taşır. Doğu Anadolu Bölgesinde sık kullanılır (Karacıl & Acar Tek, 2013).

Fermente Et Ürünleri

Fermente et ürünleri hem saklama üstünlüğü hem de tat açısından tercih edilir. Fermente et ürünleri, genellikle bir miktar et ile yağ, tuz, baharat karışımlarının hayvansal zar özellikli bir kılıf içinde kapalı ortamda fermantasyonu ve kurutulmasıyla oluşturulur. Genelde fermantasyon kültürü olarak iki tür bakteri grubu kullanılır. Bunlar; Laktik asit bakterileri (*Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus sake*, *Lactobacillus plantarum*, *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus pentosaceus*) ve Micrococcaceae (*Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosum*)'dür. Fermente sucuk, Türk toplumlarında sık tüketilen besinlerdendir. Ayrıca Batı ülkelerinde de sucuk benzeri yöntemlerle fermente edilmiş salam, sosis gibi et ürünleri ve bazı Kuzey ülkelerinde fermente balıklar da üretilip, tüketilmektedir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).

Birçok çalışmada fermente ürünlerin kanseri önlediği, kolesterolü düşürdüğü, sindirimi kolaylaştırdığı, iştahı artırdığı, detoksifikasyonda önemli olduğu, özellikle fermente sebzelerde içerdiği yüksek K vitamini nedeniyle osteoporozun önlediği bildirilmiştir (Özden, 2013; Karacıl & Acar Tek, 2013).



Fermente gıdaların yararları yanında az da olsa zararlı etkileri de görülebilir. En belirgin zararı yüksek tuz içeriğiyle hipertansiyon sorununun tetiklenmesidir. Bu nedenle hipertansiyon hastalığı olan bireylerin kullanması önerilmez. Ayrıca uygunsuz şartlarda üretilen ve saklanan fermente ürünlerin bazı zararlı bakterilerle kontaminasyonu sonucunda zehirlenmeler gelişebilir ve bazı tütsüleme işlemleri ile kanserojen maddeler oluşabilir. Bu nedenle bu ürünlerin standartlara göre üretilmesi, paketlenmesi ve saklanması tavsiye edilir. Bazen bu ürünlerde oluşabilecek Botilismus ve Aflatoksin toksinleri açısından da dikkatli olunmalıdır (Kumar, et al. 2021; Reis, ark. 2019).

Tartışma ve Sonuç

Simbiyotik özellikli fermente ürünler, probiyotik ve prebiyotiklerden zengin olması nedeniyle probiyotiklerin vücut üzerinde sağladığı yararlı etkilerin çoğunu gösterir. Bununla birlikte bu gıdaların dış koşullara uzun süre dayanıklı olması ve bu süreçte probiyotik sayısının korunması, beslenmede bu gıdaların önemini artırmaktadır. Diğer yandan bu gıdalar uygun şartlarda saklanmazsa ve uygun miktarlarda tüketilmezse bazı sağlık sorunlarına yol açabileceği unutulmamalıdır. Sonuç olarak simbiyotik özellikli gıdalar, uygun koşullarda tüketildiği takdirde

sofralarımıza çeşit ve değer kazandıran fonksiyonel gıda niteliğinde faydalı besinlerdir.

KAYNAKLAR

- Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK and Astrup A. (2000). The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur J Clin Nutr*, 54(11):856-60.
- Boehm G & Stahl B. (2007). Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 137(3 Suppl 2):847S-9S.
- Coşkun T. (2006). Pro-Pre- ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49:128-148
- deVrese M & Schrezenmeir J. (2008). Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 111:1-66.
- Hamdy AA, Esawy MA, Elattal NA, et al. (2020). Complete genome sequence and comparative analysis of two potential probiotics *Bacillus subtilis* isolated from honey and honeybee microbiomes. *J Genet Eng Biotechnol*. 18(1):34
- Hasyimi W, Widanarni W, Yuhana M. (2020). Growth Performance and Intestinal Microbiota Diversity in Pacific White Shrimp *Litopenaeus vannamei* Fed with a Probiotic Bacterium, Honey Prebiotic, and Synbiotic. *Curr Microbiol*. 77(10):2982-2990
- Kabak B & Dobson AD. (2011). An Introduction to the Traditional Fermented Foods and Beverages of Turkey. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51:248-260
- Karacıl MŞ & Acar Tek N. (2013). Dünyada üretilen fermente ürünler: Tarihsel süreç ve sağlıkla ilişkileri. *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*. 27(2):163-173
- Karatepe P, Yalçın H, Patır B ve Aydın I. (2012). Kefir ve Kefirin Mikrobiyolojisi. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*, 10(1):1-10
- Kaya B & Yıldırım A. (2021). Determination of the antioxidant, antimicrobial and anticancer properties of the honey phenolic extract of five different regions of Bingöl province. *J Food Sci Technol*. 58(6):2420-2430.
- Kumar V, Bahuguna A, Ramalingam S, et al. (2021). Recent technological advances in mechanism, toxicity, and food perspectives of enzyme-mediated aflatoxin degradation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1-18



- Moossavi S, Miliku K, Sepehri S, Khafipour E, Azad MB. (2018). The Prebiotic and Probiotic Properties of Human Milk: Implications for Infant Immune Development and Pediatric Asthma. *Front Pediatr.* 6 (197): 1-7.
- Murooka Y. & Yamshita M. (2008). Traditional healthful fermented products of Japan. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 35:791–798.
- Mutlu C, Erbaş M, Arslan Tontul S. (2017). Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkiler. *Akademik Gıda* 15(1): 75-83.
- Özden A. (2008). Diğer Fermente Süt Ürünleri. *Güncel Gastroenteroloji*, 12 (3):169-181
- Özden A. (2013). Probiyotik. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(1): 22-38.
- Reis R, Can Zeray C, Sipahi H. (2019). Clostridium Botulinum Kaynaklı Gıda Zehirlenmeleri: Botulizm. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 39(1):58-63
- Rezac S, Kok CR, Heermann M, Hutkins R (2018). Fermented Foods as a Dietary Source of Live Organisms. *Front Microbiol.* 9 (1785): 1-29.
- Seraglio SKT, Schulz M, Brugnerotto P, Silva B, Gonzaga LV, Fett R, Costa ACO. (2021). Quality, composition and health-protective properties of citrus honey: A review. *Food Res Int.* 143 (110268): 1-30.
- Sfakianakis P & Tzia C. (2014). Conventional and Innovative Processing of Milk for Yogurt Manufacture; Development of Texture and Flavor: A Review. *Foods.* 3(1):176-193.
- Tamang JP. (2010). Diversity of Fermented Foods. In: *Fermented Foods and Beverages of the World*, Tamang JP, Kailasapathy K (ed), CRC Press Newyork, USA, pp. 41-84
- Usinger L, Ibsen H & Jensen LT. (2009). Does fermented milk possess antihypertensive effect in humans? *J Hypertens*, 27(6):1115-1120.
- Üçok EF & Tosun H. (2012). Şalgam Suyu Üretimi ve Fonksiyonel Özellikleri. *C.B.Ü. Fen Bilimleri Dergisi.* 8 (1):17-26.
- Young L & McGuire W. (2020). Immunologic Properties of Human Milk and Clinical Implications in the Neonatal Population. *Neoreviews.* 21(12):809-816.



Derleme Makalesi / Review Article, 3(2): 13 - 29, 2022

<https://dergipark.org.tr/en/pub/batd/article/915189>

DOI: 10.53445/batd.915189

Geliş Tarihi: 13 Nisan 2021, Kabul Tarihi: 04 Şubat 2022, Yayın Tarihi: 29 Nisan 2022

Received: 13 April 2021, Accepted: 04 February 2022, Published: 29 April 2022

Covid-19 Pandemisi ile Mücadelede Biyoteknolojik Yaklaşım: Bitki Biyoteknolojisi, Kullanımı ve Önemi

Adem ZORLU 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 34668, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Adem ZORLU, e-posta: drademzorlu@gmail.com

ÖZET

Yeni tip koronavirüs (2019-nCoV) ilk olarak Aralık 2019'da tanımlanan yeni bir patojendir. 11 Mart 2020 de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir. Tüm dünyayı etkisi altına alan bu salgınla mücadelede bitki biyoteknolojisi bize yardımcı olabilir. Bu kapsamda bitkilerin biyoteknolojik uygulamaları üzerine çalışan araştırmacılar, bilgi ve altyapılarını, yeni teşhis reaktifleri ve terapötikler geliştirmek ve üretmek için bir araç olarak kullanarak bu kritik dönemde önemli bir rol oynayabilirler. Bitkiler bize Covid-19 ile mücadelemizde üç farklı alanda büyük katkı sağlayabilir: Enfekte ve iyileşmiş bireyleri tanımlamak için teşhis reaktifleri, enfeksiyonu önlemek için aşılar ve semptomları tedavi etmek için antiviral ilaçlar olarak. Bununla birlikte bitkiler kullanılarak elde edilecek ürünlerin uygun maliyeti sayesinde tüm dünyada kullanımı hızla yayılabilecektir. Ayrıca moleküler tarım, antikör, aşı, hormon ve enzimler içeren oldukça değerli rekombinant proteinlerin üretimi için bitki türlerinin konakçı olarak kullanılmasını içeren biyoteknolojisi uygulaması olarak kullanılabilir. Bitkilerden üretilmiş antijenler ve antikörler de teşhis için uygun araçlar olabilir; antijenik determinantları ve özgüllüğünü koruyarak düşük maliyetli proteinler sağlanabilir. Bitkilerdeki geçici ekspresyon, bakteri hücrelerine ve memeli hücrelerine dayanan geleneksel platformlardan daha hızlıdır, çünkü nihai ürünü üreten sabit hücre çizgileri oluşturma zorunluluğu yoktur veya ölçeklenebilirlik nedeniyle ölçeklendirilmiş işlemlerin geliştirilmesine de gerek yoktur. Bu nedenle geçici ekspresyon, birkaç hafta içinde klinik test için malzeme sağlanmasına izin verir ve klinik sınıf materyalin büyük ölçekli üretimi, minimum yatırımla mümkündür. Bu derlemede Covid-19 ile mücadelede bitki biyoteknolojisinin bize kazandırdıkları ve önümüzdeki süreçte bu teknolojinin nasıl kullanılabileceği anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Bitki Biyoteknolojisi, Moleküler Tarım



Biotechnological Approach in Fighting Covid-19 Pandemic: Plant Biotechnology, Its Use and Importance

ABSTRACT

New type coronavirus (2019-nCoV) is a new pathogen first described in December 2019. Pandemic was declared by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. Plant biotechnology can help us to fight this epidemic, which affects the whole world. In this context, researchers working on the biotechnological applications of plants can play an important role in this critical period, using their knowledge and infrastructure as a tool to develop and produce new diagnostic reagents and therapeutics. Plants can make a big contribution to us in our fight against Covid-19 in three different areas: Diagnostic reagents to identify infected and healed individuals, vaccines to prevent infection and antiviral drugs to treat symptoms. In addition, thanks to the affordable cost of the products to be obtained using plants, its use will be spread rapidly all over the world. Also, molecular agriculture, it can be used as a biotechnology application involving the use of plant species as hosts for the production of highly valuable recombinant proteins containing antibodies, vaccines, hormones and enzymes. Plant-made antigens and antibodies may also be suitable tools for diagnosis; low-cost proteins can be provided by preserving antigenic determinants and specificity. Transient expression in plants is faster than traditional platforms based on bacterial cells and mammalian cells because there is no obligation to create fixed cell lines that produce the final product or scaled processes need to be developed due to scalability. Therefore, transient expression allows for material testing for clinical testing within a few weeks, and large-scale production of clinical grade material is possible with minimal investment. In this review, it is explained what plant biotechnology has brought us to fight Covid-19 and how this technology can be used in the upcoming period.

Key Words: Covid-19, Plant Biotechnology, Molecular Agriculture

GİRİŞ

Yeni tip koronavirüs (2019-nCoV/ Covid 19/ SARS-CoV-2), Çin'in Wuhan şehrinde, ilk olarak Aralık 2019'da tanımlanan yeni bir patojendir. Çin ve diğer ülkelerde vaka sayısının artmasıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019-nCoV salgınını 30 Ocak 2020 tarihinde uluslararası endişe veren küresel sağlık acil durumu ilan etti. 11 Mart 2020 de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi ve 20 Haziran 2020 tarihi itibarıyla enfekte olmuş kişi sayısı 9 milyonu aştı. Bu virüs, insanlarda ciddi

solunum yolu hastalıklarına ve pnömoni benzeri enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu virüs suşu daha önceden bilinmemektedir ve ilk kez insanlara bulaştığı bildirilmiştir. Virüsün hızla yayılmasını önlemek adına birçok ülke sınır güvenliği önlemlerini sıkılaştırdı, semptom gösteren insanları araştırdı ve yayılmasını kontrol etmek için acil adımlar attı. Bu önlemlerin amacı enfeksiyonun yayılmasını geciktirmek, böylece hastane yatak kapasitesi, sahada çalışan sağlık personeli ve sağlık kaynakları üzerinde akut baskıyı azaltmaktır.



Enfeksiyon oranını yavaşlatmak ve böylece herhangi bir zamanda toplam akut vaka sayısını azaltmak, ulusal sağlık sisteminin çökmemesine yardımcı olacaktır. Uygulanan bu önleme prosedürleri ayrıca araştırmacılara Covid-19 taşıyıcılarını tanımlamak için etkili test analizleri, semptomların şiddetini azaltan ve enfeksiyonları daha hızlı çözen tedavi yöntemleri ve popülasyonda enfeksiyon etkenine maruz kalmamış kesimi korumak adına aşı geliştirilmesi için daha fazla zaman kazandırmaktadır.

Çeşitli bulaşıcı hastalıklarla ilişkili mortalite son yıllarda azalmıştır ve dünyanın birçok yerinde küresel yaşam beklentisi artmış olsa da bulaşıcı hastalık tehditleri halen en büyük küresel zorluklardan ve endişelerden biri olmaya devam etmektedir. Küresel sağlık sistemi, insanlarda ortaya çıkan ve yeniden ortaya çıkabilecek hastalıklara karşı etkili bir koruma sağlayan, farklı bölgesel veya küresel düzeylerde faaliyet gösteren, özel ve kamu sağlığı sektörü de dahil olmak üzere sıkı bir sistem geliştiren birçok organizasyon ağından oluşmaktadır.(Bloom & Cadarette, 2019)

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid-19 salgını, insanın yaşam tarzı, ekonomik, sosyal ve küresel ilişkileri üzerine dramatik bir etkiye sahiptir. Ölüm oranı yaklaşık %0.02 olan H1N1 salgını ile karşılaştırıldığında, Covid-19 daha yüksek ölüm oranına (%3) ve daha yüksek bulaşıcılığa

(üç aylık dönem içinde üç ülkeden 200 ülkeye ve binlerce farklı bölgeye yayılmıştır) sahiptir. Bu durum bize yeni aşılardan, antikorların, ilaç üretimlerinin ve onaylanma süreçlerinin hızlandırılmasının gerektiğini belirtmektedir. Önümüzdeki dönemde karşılaşılabileceğimiz daha büyük endişe, bu salgının gelişmekte olan ve düşük gelirli ülkelerdeki etkisidir. Aşı geliştirme aciliyeti göz önüne alındığında, Uluslararası ilaç koalisyonu düzenleme makamları, Covid-19 aşı geliştirmesi üzerine ilk küresel düzenleyici çalıştayının bir derlemesini yayınlamıştır. Buradaki kilit noktalar, test aşısı ile hastalık artışı riskini içeren klinik öncesi veri gereksinimlerini içermektedir (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, 2020). İkinci özellik ise SARS'a karşı aday aşılardan emsalleri göz önüne alındığında, hangi fenomenlerin gözlemlendiğidir. Bu durum, istenmeyen bağışıklık yanıtlarını tetikleyen epitoplardan kaçınarak rasyonel aşı tasarımına duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (Wang et al., 2016). Sars aşısı adaylarını değerlendirmek için geliştirilen modeller; fareler, gelincikler ve maymunlara dayanan modeller içerir, klinik öncesi değerlendirmeler yapmak için değerli bir başlangıç noktası olacaktır (Gretebeck & Subbarao, 2015).

Antikor aracılı tedavi (pasif immünizasyon) durumunda, ilginç bir gerçek, SARS-CoV-1 virüsünün SARS-CoV-2 virüsü



ile çapraz reaktivitesidir, hali hazırda geliştirilen bu biyolojik maddelerin Covid-19 ile savaşmak için sahaya girebileceğini düşündürmektedir (Tian et al., 2020). Bu nedenle, SARS-CoV-1 virüsüne karşı monoklonal antikörlerin mevcudiyeti, Covid-19 'un tedavi potansiyelini incelemek için değerli bir kaynaktır.

Bitkilerin biyoteknolojik uygulamaları üzerine çalışan araştırmacılar, bilgi ve altyapılarını, yeni teşhis reaktifleri ve terapötikler geliştirmek ve üretmek için bir araç olarak kullanılarak bu kritik dönemde önemli bir rol oynayabilirler. Gerçekten de bitkiler, bu reaktiflerin hücre tabanlı sistemlerde aylarca hatta yıllarca sürebilecek bir zaman zarfında alınabilecek sonuçlarını, bitki platformu ile haftalarla belirtilen bir süre zarfı içinde üretilebilir. Bitkiler bize Covid-19 ile mücadelemizde üç farklı alanda büyük katkı sağlayabilir: Enfekte ve iyileşmiş bireyleri tanımlamak için teşhis reaktifleri, enfeksiyonu önlemek için aşılarda ve semptomları tedavi etmek için antiviral ilaçlar. Bununla birlikte bitkiler kullanılarak elde edilecek ürünlerin uygun maliyeti sayesinde tüm dünyada kullanımı hızla yayılabilecektir.

1.Yeni Tip Koronavirüs 2019-nCoV

Koronavirüsler, koronaviridae ailesine, koronavirinae alt familyasına aittir. Dört cins koronavirüs mevcuttur ikisi memelileri enfekte

eden Alpha-koronavirüs ve Beta-koronavirüs dür, Gamma-koronavirüs kuş türlerini enfekte eder ve Delta-koronavirüs de hem memeli hem de kuş türlerini enfekte eder. Koronavirüs pozitif iplikçikli yaklaşık 26 ile 33 kb'lik tek sarmallı RNA genomuna sahip geniş zarflı bir virüstür, kuşlar, insanlar, develer, yarasalar, fareler, köpekler ve kediler arasında yayılım gösterir (Lu et al., 2020). Genom sarmal bir kapsid ve zarf ile çevrilidir, spike proteini, zarfta koronal bir görünüm veren bir taç şeklinde büyük çıkıntılar oluşturur. Latince corona kelimesi taç anlamına gelir (Li, 2016; Weiss & Leibowitz, 2011). İnsan koronavirüsleri, soğuk algınlığı, pnömoni ve bronşiolit dahil olmak üzere değişen şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına ve bağırsak enfeksiyonlarına sebep olduğu bilinen büyük bir koronavirüs grubudur. HCoV-229E, DC43, NL63 ve HKU1 gibi insan koronavirüsleri genellikle insanlarda hafif enfeksiyonlara neden olur. Bununla birlikte Beta-koronavirüslerin başlangıcı, 2003 yılında Çin'in Guangdong eyaletinde şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs (SARS-CoV) salgınıyla başladı daha sonra 2012'de orta doğu solunum yolu sendromu-koronavirüs (MERS-CoV) salgını görüldü. Her iki virüsünde (SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2) yarasalardan kaynaklandığı ve daha sonra insanlara bulaştığı düşünülmektedir (Cui et al., 2019). Son yıllarda mutasyon, yüksek nükleotid ikame oranları,



yeni bir konakta enfeksiyon oluşturma yeteneği ve türler arası bulaşma nedeniyle hızlı bir gelişim göstermiştir.

Aralık 2019'da Çin, SARS'a benzer, geçici olarak 2019 yeni koronavirüs (2019-nCov) adı verilen yeni Beta-coronavirüsün neden olduğu doğrulanan birçok viral pnömoni benzeri hastalık vakası tespit etti (2019-nCoV). O zamandan beri yeni koronavirüs salgını dünya çapında dikkat çekti. Hastalığın potansiyel nedeni hala bilinmemekle birlikte, ilk raporlar virüsün muhtemelen zoonotik kökenli olduğunu tahmin ediyordu.

2019-nCoV, yeni koronavirüs enfekte pnömoni (NCIP) olarak adlandırılan, insanlarda ciddi solunum yolu enfeksiyonu için nedensel ajandır. nCoV, yüksek patojenik SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinden sonra insanlarda ölümcül solunum hastalıklarına neden olduğu bilinen üçüncü koronavirüstür.

2.Moleküler Tarım: Olgun Bir Teknoloji

Moleküler tarım; antikor, aşı, hormon ve enzimler içeren oldukça değerli rekombinant proteinlerin üretimi için bitki türlerinin konakçı olarak kullanılmasını içeren biyoteknoloji uygulamasıdır (Fischer & Buyel, 2020). Otuz yıl önce rapor edilen tesis bazlı üretim alanındaki ilk çalışmalar, düşük protein verimi ve istikrarsız ürün imalinden dolayı ürün üretiminde zayıf vermiştir. Bitki genetik mühendisliği, yaklaşımları iyileştirilmiştir ve

günümüzde kg bitki yaprağı başına 5 gr protein verimi sağlayan sofistike ekspresyon platformları mevcuttur (Gleba et al., 2005). Örneğin, cGMP işlemleri altında *Nicotiana benthamiana* tütün bitkileri büyütülebilir ve geçici proteine maruz bırakılabilir, bu da hedef proteinin etkin ekspresyonunu tetikler. Birkaç gün içinde, bitki yaprağı biyokütlesi toplanır ve hedef biyofarmasötikler saflaştırmak için işlenir. Enjekte edilebilir formülasyonlar, kolaylıkla ölçeklendirilebilen bu tip platformlarda elde edilir (Margolin et al., 2019; Marsian et al., 2017). Diğer platformlar, hücre kültürleri süspansiyonlarıyla biyoreaktörleri kullanarak bitki biyokütlesinin üremesine dayanmaktadır (Choi et al., 2016; Mor, 2015). Ayrıca üretim süreçlerinin iyileştirilmesi düzenleyici kurumlarının gerekliliklerinin kalitesini ve yerine getirilmesini olumlu etkilemiştir; ICH (Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu-Uluslararası İnsan Kullanımı için İlaçların Teknik Gereksinimlerinin Uyumlaştırılması Konseyi) yönergelerine uyum üretim süreçleri için önem taşımaktadır. (Bashandy et al., 2015; Buyel et al., 2013).

Bu anlamda bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar, ABD FDA tarafından belirtilen ilaçlar için mevcut iyi üretim uygulamaları (cGMP) ilkelerine göre ölçeklendirmeye eğilimli süreçlerin uygulanmasını sağlamıştır. Bugün bitki yapımı biyofarmasötikler gerçek olmuştur. Şu anda bir



ürün pazara girmiş bulunmaktadır, bu ilaç Gaucher hastalığı için replasman tedavisi olarak reçete edilen taligluserase alfadır (biyoreaktörlerden elde edilen havuçtan yapılan bir enzim) (Fischer & Buyel, 2020). Diğer bitkisel biyofarmasötik ürünlerde onaylanmaya yakındır, örneğin Medicacago Inc. (Mitsubishi Tanabe Pharma) tarafından üretilen influenza aşılarını değerlendirmek için klinik çalışmalar devam etmektedir (Pillet et al., 2019). Ayrıca Zmapp (bitki yapımı monoklonal antikor kokteyli) 2014 yılında Ebola salgını sırasında dikkatleri üzerine çekmiştir. Hastaları tedavi etmek için ilaç kullanıma çıkmadan önce iki hasta üzerinde uygulanmıştır (Tully et al., 2015).

Bugün gliko-mühendislik yaklaşımları, hedef antikorların fonksiyonel aktivitesinin ve güvenliğinin optimize edilmesine izin verecek spesifik antikor glikoformlarını sağlamak için mevcuttur. Ayrıca, fonksiyonel tek zincirli antikorlarda bitki sistemlerinde üretilir; viral nötralizasyon için daha basit moleküller sağlar (Rosales-Mendoza, 2020). Bitki yapımı antijenler ve antikorlar da teşhis için uygun araçlar olabilir; antijenik determinantları ve özgüllüğünü koruyarak düşük maliyetli proteinler sağlanabilir (Rybicki, 2020; Vaquero et al., 1999).

Bununla beraber, bu avantajlar genellikle biyolojik imalat endüstrisinde kullanılan ana üretim platformlarının yerini alacak kadar ikna

edici olmamıştır. Bu yerleşik platformlar, esas olarak bu sistemler için var olan sağlam düzenleyici çerçeve ve ilgili üretim teknolojilerine yapılan endüstri yatırımı nedeniyle *E. coli* bakterisi ve birkaç başka mikrobiyotadan ve çeşitli memeli hücre hatlarından yararlanılmaktadır. Bununla birlikte, bitkiler, uygun glikan konfigürasyonları (taligluserase alfa gibi) (Mor, 2015) biyolojik metodlarla üretebilirler. Bitkilerin diğer bir avantajı büyük ölçekte üretime izin vermeleridir (HIV mikrobisidleri için gerektiği gibi) (Capell et al., 2020; E. Vamvaka et al., 2014) ve mevcut durumla en alakalı geçici ekspresyon sistemleri kullanıldığında, ani ve öngörülmeyle talebi karşılamak için çok hızlı bir şekilde ölçeklendirilebilirler. (Whaley et al., 2011).

3.Kullanım Alanları

3.1.Teşhis Reaktifleri

Covid-19'un hızla yayılması, teşhis kitleri için ani ve büyük bir talep yaratmıştır, bu da ilgili reaktiflerde kritik bir eksiklik ve bunları üretme yollarını ortaya çıkarmıştır. İki ana teşhis reaktifi gereklidir, biri virüsün kendisini tespit etmek ve böylece hastalığın enfekte olmuş popülasyonunu ve potansiyel yayıcılarını tanımlamaktır, diğeri virüse karşı antikorları tespit etmek ve böylece şu anda enfekte olmuş ve aynı zamanda iyileşen ve (potansiyel olarak) bağışıklık popülasyonunu tanımlamaktır.



Virüs saptaması için tahliller virüs genomik RNA'sının saptanmasına dayananlar ve virüs proteinin saptanmasına dayananlar olarak iki kategoriye ayrılır. RNA bazlı analiz, SARS-CoV-2 dizisinin GenBank'ta (NCBI referans dizisi: NC_045512.2) bulunmasından kısa süre önce geliştirilmiştir. Çünkü virüs RT-PCR ile tespit edildi ve tek spesifik test bileşenleri primerler, sentezlenmesi kolaydır. Bununla beraber bu test ile ilgili problem farklı test laboratuvarında standardizasyona izin verecek evrensel bir pozitif kontrolün olmamasıdır.

George Lomonosoff ve Hadrien Peyret liderliğindeki John Innes Centre'de (<https://www.jic.ac.uk/> - JIC, Norwich, İngiltere) bir grup, Börülce mozaik virüsünden (BMV-CPMV-Cowpea mosaic virus) türetilen virüs benzeri partiküllere (VLP: virus like particle) dayanan Covid-19 için bir teşhis kontrol reaktifi geliştirmiştir. VLP'ler ana virüsle aynı yapıya sahiptir, ancak doğal genomundan yoksundur bu nedenle çoğalamazlar. İlk olarak şap hastalığı virüsünün (King et al., 2007) patlak vermesi ile bu yaklaşım geliştirilmiştir, JIC grubu, tespit edilen tüm SARS-CoV-2 genom bölgelerini içeren yapay RNA'yı paketledi ve bitkilerden CPMV'den türetilmiş VLP'leri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından üretilen test kitleri ile birleştirdi. VLP'ler, RT-PCR deneylerinde bir pozitif kontrol RNA kaynağı olarak

kullanılabilen termostabil, tekrarlanabilir ve ölçeklenebilir standart reaktiflerdir.

Olgun SARS-CoV-2 partikülü, Zarf (E), Membran (M), Nükleokapsid (N) ve Başak (Spike, S) proteinleri olarak bilinen dört yapısal protein içerir, ancak S proteini reseptör bağlama alanı (RBA) açısından en önemli olanıdır.

Bütün SARS-CoV-2 preparatlarının izole edilmiş veya rekombinant S proteini, RBA'nın farelere enjeksiyonu, hibridoma (Hibridoma teknolojisi, aynı antikordan çok sayıda üretmek) için bir yöntemdir. Bu işlem, bir fareye bağışıklık tepkisini provoke eden bir antijen enjekte ederek başlar. Bir tür beyaz kan hücresi, B hücresi, enjekte edilen antijene bağlanan antikorlar üretir.) klonları üretmek için kullanılabilir veya S proteininin RBA faj antikor görüntüleme kütüphaneleri veya benzer platformları taramak için kullanılabilir. Sonuçta bu, S proteini için yüksek afiniteye sahip antikor sekanslarını verir ve bu antikorların büyütülmüş üretimi, enzime bağlı immünsorban testi (ELISA) gibi daha hızlı ve daha uygun formatlar kullanılarak kitlerin virüs tespiti için stoklanmasına izin verir (Banker, 2001; Capell et al., 2020).

Rekombinant virüs proteinlerinde olduğu gibi bitkilerdeki geçici antikor ekspresyonu kısa vadede üretimi artırmak için hızlı bir şekilde ölçeklenebilir bir ekspresyon platformu



sağlar: transgenik bitkiler, daha uzun süreli yüksek hacimli bir tedarik ihtiyacı karşılar.

Moleküler çiftçiliğin tarihi, 30 yıldan daha uzun bir süre önce Nature dergisinde yayınlanan ve tütün (*Nicotiana tabacum*) (Hiatt et al., 1989) bitkisinden elde edilen antikörlerini tanımlanması ile başladı, tütün hala antikör üretimi için en sık en büyük kullanım alanına sahip ekspresyon stratejisi ve konakçı türler/platform açısından çeşitliliği olan ürün sınıfı olmaya devam ediyor. Bitkilerde SARS-CoV-2 antikörlerinin üretimi için kapsamlı bilgidен yararlanılabilir ve bitkiden türetilmiş antikörlerin stabil ve fonksiyonel olmasını ve yüksek verimde üretilmesini sağlamak için bu bilgilerden faydalanılır.

SARS-CoV-2 dizisinin yayınlanması teşhis reaktifleri olarak rekombinant viral proteinlerin üretilmesi için gerekli bilgileri sağladı. Bu tür proteinlerin mevcudiyeti, iyileşen hastalarda serum antikörlerini özellikle S proteinine karşı antikörleri tespit etmek için tahlillerin derhal geliştirilmesine izin verir. Bitkiler kitlerin test merkezlerine dağıtılmak üzere üretilmesi ve stoklanabilmesi için bu proteinleri muazzam ölçekte birkaç hafta içinde üretmek için araçlar sağlar. Buna karşılık, aynı reaktifleri ifade eden hücre dizilerinin kurulması ve üretim kapasitesinin gerekli seviyelere çıkması yıllar alacaktır.

3.2. Aşılar

Aşı geliştirmeye yönelik geleneksel bir yaklaşım, inaktive edilmiş veya zayıflatılmış SARS-CoV-2 suşlarına dayanacaktır, ancak bu yaklaşımların yeterli malzeme üretmesi uzun zaman almaktadır ve aşıların, yeniden kazanılmış virülans riski de dahil olmak üzere bir çok dezavantajı ve yan etkisi vardır (Du et al., 2009; Regla-Nava et al., 2015).

Daha hızlı ve daha güvenilir bir alternatif, tek tek proteinlere dayanan alt ünite aşılarının üretilmesidir; bunlar uygun bir adjuvanla birincil takviye programında bireysel SARS-CoV-2 antijenleri veya SARS-CoV'un birden fazla kopyasına sahip VLP'ler olarak sunulabilir. Her iki stratejide Covid-19 salgınıyla mücadele etmek için bir araç olarak geliştirilmektedir. SARS-CoV-2'nin dört yapısal proteininin tümü potansiyel olarak nötralize edici antikörler ve CD4+/CD8+ T hücresi tepkileri ortaya çıkarabilir (Shang et al., 2020). Bununla birlikte, orijinal SARS-CoV suşu üzerinde yapılan araştırmalar, N proteininin CoV aileleri arasında (yaygın soğuk algınlığı şeklinde sık karşılaştığımız olanlar dahil) yüksek oranda korunduğu için uygun olmadığını gösterdi. N'ye karşı üretilen antikörler koruyucu bağışıklık sağlamazken, M ve E proteinleri sadece zayıf koruyucu yanıtlar ortaya çıkarır (Gralinski & Menachery, 2020).

Alışılmadık şekilde koronavirüsler arasında, SARS-CoV-2 S proteini proteolitik



olarak bir S1 alt birimine (685 aminoasit) ve bir S2 alt birime (membranı kapsayan-588 aminoasit) bölünür: ikincisi CoV aileleri arasında yüksek oranda korunur (%99). Aksine S1 diğer insan CoV suşlarına sadece %70 özdeşlik gösterir ve farklılıklar RBA'da yoğunlaşır bu da hücre yüzeyindeki anjiotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak virüsün girişini kolaylaştırır (Wan et al., 2020).

Virüs girişini, nötralize edici antikor tepkilerini veya antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisite (ADcc)/çapraz sunumun sağladığı koruyucu hücresel bağışıklığı, engellemek enjeksiyonu kontrol etmek için başarılı bir stratejidir ve orijinal SARS-CoV için aşı adaylarının çoğu, bu nedenle S proteinini hedefler (Du et al., 2009). Tütün içinde geçici ekspresyonla üretilen mevsimsel veya pandemik influenza suşları içinde dahil olmak üzere birçok alt birim aşı adayı bitkilerde üretilmiştir. Aşılar hemaglutinin ve nöraminadaz sekanslarını aldıktan sonraki üç hafta içinde ve *Agrobacterium tumefaciens* ile agroinfiltrasyonla verilen Tütün mozaik virüsüne dayanan dekonstriksiyon vektörler kullanılarak üretilmiştir (bu teknolojik yaklaşımın temeli 20 yıl önce gerçekleştirildi) (Pandey et al., 2010; Vaquero et al., 1999). Bir kg yaprak başına 200 mg'a kadar protein üretilmiştir (Shoji et al., 2012).

İnsanlarda ve bitkilerdeki karmaşık glikanların farklı yapısının bitki bazlı bir

SARS-CoV-2 aşısının etkinliğinde bir fark yaratıp yaratmadığı belirsizdir, ancak yüksek mannoz glikanlarının yapısı daha yüksek ökaryotlarda tamamen korunmaktadır, en azından bu epitoplar kararlı olacaktır. Bitkilerde elde edilen bir koronavirüs S proteininin önceki tek raporu, domuzun S1 ektodomainiydi (ektodomain, hücre dışı boşluğa uzanan bir membran proteininin alanıdır).

Ektodomainler genellikle proteinlerin yüzeylerle temasını başlatan ve sinyal iletimine yol açan kısımlarıdır. SARS-CoV'de, başak (spike) proteininin ektodoma, enfeksiyon sırasında hücrelere bağlanmasından ve hücrelere girmesinden sorumludur ve transgenik *Arabidopsis thaliana* (fare kulağı teresi) üretimi sürecinden eksprese edilen geçirgen gastroenterit korona virüsüyü (TGEV) (Gómez et al., 1998).

Bu rekombinant antijen, farelerde TGEV spesifik antikorları ortaya çıkardı, bu da immünojenik koronavirüs antijenlerinin bitkilerde üretililebildiğini gösterdi. SARS-CoV-2 antijenlerini aşı olarak gösteren VLP'lerin geliştirilmesinin birçok avantajı vardır, çünkü parçacıklar boyutları nedeniyle antijen sunan hücreler tarafından verimli bir şekilde alınır, adaptif bağışıklık sistemini tetikler ve sıralı proteinli yapılar tehlikeli sinyalleri olarak kabul edilir, güçlü hücresel ve humoral yanıtları uyandırabilir (Lua et al., 2014). Bitki virüsüne



dayanan VLP'ler ek bir güvenlik katmanı sağlar, çünkü doğal partiküller bile insanlarda çoğalamaz ve bitkilerde moleküler tarımla büyük miktarlarda üretilebilir.

Virüs alt birim antijenleri ve VLP'leri, vahşi doğada karşılaşıldığında patojene karşı bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için tasarlanırken, SARS-CoV-2'ye karşı rekombinant antikorların enjeksiyonu, enfeksiyonu yavaşlatmaya yardımcı olabilir ve hastaya hastalığa yakalanmadan önce kendi antikorlarını yükseltmek için vücuda zaman verebilir. Bu strateji yakın tarihli hastalardan alınan serumun hastalık semptomlarının şiddetini azaltabileceği ve iyileşmeyi hızlandırabileceği bulgusuyla desteklemektedir (Duan et al., 2020; Shen et al., 2020). Bu nedenle bitkiler, sadece virüs saptama reaktifleri olarak değil aynı zamanda bir tür pasif immünoterapi biçimi olarak antikorlar üretmek için kullanılabilir. Bu yaklaşımın planı, Mapp Biopharmaceutical (San Diego, CA, ABD) ve ticari kolu LeafBio tarafından 2014 yılında Batı Afrikadaki Zaire Ebolavirüs salgını sırasında kurgulanmıştır. Şirket, hayat kurtarıcı potansiyeli ve herhangi bir alternatifin bulunmaması nedeniyle onaylanan ZMapp olarak bilinen üç nötralize edici antikorlardan oluşan bir kokteyl üretti (Hiatt et al., 2015; Na et al., 2015; Qiu et al., 2014). Büyük dozlarda (hasta başına 10 mg a kadar) antikor gerekti, bu da büyük ölçekte büyütülen transgenik

bitkilerin böyle bir ürünün üretimi için tek ekonomik yol olacağı anlamına geliyordu (Ma et al., 2015). Benzer şekilde, geniş ölçüde nötralize edici HIV'e özgü antikorların büyük ölçekli üretimi için transgenik bitkilerin kullanımı büyük bir potansiyeldir. 2G12 ve 2FS gibi antikorların Transgenik tütün, mısır (*Zea mays*) (Rademacher et al., 2008; Ramessar et al., 2008) ve pirinçten (Evangelia Vamvaka et al., 2016) elde edildiği gösterilmiştir.

Alman hükümeti, Fraunhofer IME'ye insan dışı-bir birinci evre klinik araştırmasında test için tütünde 2G12 üretimi için iyi üretim uygulaması (GMP) lisansı verdi, ve benzer bir model, SARS-CoV-2 ye karşı antikorları nötralize etmek için kullanabilir (Evangelia Vamvaka et al., 2018). Ayrıca pirincin son zamanlarda aktif bileşenlerin önceden formüle edilmiş kokteyllerinin maliyetini azaltabilecek iki antiviral lektinle birlikte 2G2 üretiminin bir aracı olarak çok yönlü olduğu kanıtlanmıştır. Virüsü doğrudan nötralize eden antikorların üretimine ek olarak, bitkilerin en şiddetli ve ölümcül vakaların çoğunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu takip eden sitokin fırtınasını inhibe eden büyük miktarlarda terapötik antikor üretmek için de kullanılabilir. Covid-19 tedavisi için tekrar kullanılabilen iki antikor, her ikisi de interlökin-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanan ve romatoid artrit tedavisi için endike olan sarilumab/Kevzara ve tocilizumab/Actemra'dır. Her ikisi de Covid-19



için klinik denemelerden geçmektedir (<httpswww.longislandpress.com20200321northwell-health-initiates-clinical-trials-of-2-covid-19-drugs>, httpswww.swissinfo.chengcovid-19_who-and-roche-launch-trials-of-potential-coronavirus-treatments45630498).

Etkili bir aşı uygun fiyatlı olmalıdır, ayrıca üretim platformu da uygun maliyetle üretimi desteklemelidir bu bilgiler temelinde hızlı bir şekilde uygun aşı adayları üretilmelidir. Mevcut ekspresyon sistemlerinin rekombinant protein üretimi için avantajları ve dezavantajları Tablo 1'de gösterilmiştir. Günümüzde bitki ekspresyon sistemi, özellikle aşuların en çok ihtiyaç duyulduğu kaynak, fakir ülkelerde küresel aşılama programını kolaylaştırarak, aşı adaylarının üretimini uygun maliyetle hızlı bir şekilde yapma potansiyeline sahip diğer geleneksel sistemlere göre birçok avantaj sunmaktadır (Shanmugaraj BM & Ramalingam S., 2014). Son yıllarda bitkiler daha çok biyofarmasötiklerin ve virüs benzeri parçacıkların (VLP-virus like particle) üretimine odaklanmaktadır. Bitki yapımı aşuların üretimi için kullanılan teknolojiler kararlı nükleer ekspresyon, ekspresyon ve kloroplast ekspresyonudur. Verim, kalite, zaman ve maliyet gibi birçok hayati faktöre dayanarak, biyofarmasötik üretimi için uygun teknoloji seçilebilir.

Bitki ekspresyon stratejilerindeki son gelişmeler özellikle geçici ekspresyon

sistemi veya viral vektörlerin geliştirilmesi, çeşitli biyofarmasötik proteinlerin üretimi için umut verici bir sistem olan bu bitki konak sistemini yapan protein veriminde büyük bir artışla sonuçlanmıştır (Paul & Ma, 2011). Son 20 yıldaki bazı raporlar üretilen biyofarmasötiklerin memeli hücresi bazlı proteinler kadar etkili olduğunu ve aynı zamanda güçlü nötürleştirici antikorlar ortaya çıkardığını veya belirli patojen veya enfeksiyona karşı terapötik etkiler gösterdiğini kanıtlamak için yeterli kanıtlara sahiptir (Margolin et al., 2019; Rattanapisit et al., 2019).

Bitki yapımı biyofarmasötikler, ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklara karşı korunmak için etkili ve uygun maliyetli stratejiler sağladığından, bitki ekspresyon sistemleri 2019 nCoV'a karşı aşuların geliştirilmesi için kullanılabilir. Bitkilerdeki geçici ekspresyon, kısa sürede daha fazla protein ürettiği için hızlı tepki aşuları üretmek gerektiğinde biyofarmasötik protein üretimi için uyarlanabilir. 2019 nCoV a karşı bitki bazlı biyofarmasötik üretim, potansiyel epitopların tanımlanmasını ve zarf bölgesinde mevcut olan tam uzunlukta viral yüzey proteinlerinin üretimini veya immünojenik bölgeyi veya kiremik proteinleri eksprese eden alt birim aşuların üretimini içerecektir.



Tablo 1. Farklı terapötik protein üretim platformlarının avantajları ve dezavantajları.

Ekspresyon Sistemi	Avantajları	Dezavantajları
Bakteri Hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Kullanımı kolay• Düşük maliyet• Yüksek ekspresyon verimi• Ölçek büyütme kolaylığı• Kısa geri dönüş süresi• Belirlenmiş düzenleme prosedürleri ve onam makamları	<ul style="list-style-type: none">• Yanlış katlama• Protein fonksiyonunu etkileyebilecek transasyon sonrası değişikliklerin olmaması• Endotoksin birikim
Memeli Hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Uygun katlanma ve otomatik post-translasyonel modifikasyon• Mevcut düzenleyici,onay verici prosedürler sistemi	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek üretim maliyeti• Pahalı besiyeri ve kültür ortamlarına ihtiyaç duyulması
Maya	<ul style="list-style-type: none">• Hızlı büyüme ve ölçeklenebilirlik• Kullanımı kolay• Basit ve ucuz besiyeri,kültür koşullarında üretim• Post-translasyonel modifikasyon (rekombinant proteinlerle)	<ul style="list-style-type: none">• Kalın ve sert hücre duvarları nedeniyle hücre bozulmasında zorluk• Proteinlerin hiperglikozilasyonu
Böcek Hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek ekspresyon seviyeleri• Salgılanan,membran ve hücre içi proteinler de dahil olmak üzere kompleks proteinler üretebilme• Uygun katlanma ve post-translasyonel modifikasyon	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek üretim maliyeti ve uzun üretim zaman süresi• Pahalı besiyeri ve kültür ortamlarına ihtiyaç duyulması
Bitki	<ul style="list-style-type: none">• Hızlı ve uygun fiyatlı• Optimize edilmiş büyüme koşulları• Patojen ve bakteriyel toksin kontaminantları içermez• Ekonomik• Post-translasyonel modifikasyonu bir parça memeli sistemine benzer	<ul style="list-style-type: none">• Mevzuata uygunluk (Belirlenmiş düzenleme prosedürleri ve onam makamlarının eksikliği sebebiyle)• Sınırlı glikosilasyon kapasitesi



3.3. Antiviraller

Antiviral ilaçlar viral replikasyon döngüsünü inhibe eder ve bu nedenle enfeksiyonu yavaşlatır ve bağışıklık sistemine yanıt vermek için daha fazla zaman verir. Birçok antiviral ilaç, sentetik veya yarı sentetik prosesler kullanılarak verimli bir şekilde üretilen küçük kimyasal varlıklardır. Bitki bazlı üretime geçişin faydalı ve pratik olması muhtemel değildir. Bununla birlikte, bazı proteinler, bitkilerde karbonhidrat bağlayıcı proteinler (lektinler) dahil olmak üzere antiviraller olarak da kullanılabilir.

Lektinlerin, virüs yüzeyinde bulunan glikan yapılarını bloke ederek çok çeşitli virüsleri bağladığı ve inaktive ettiği bilinmektedir (Mazalovska & Kouokam, 2018). Örneğin, griffithsin, griffithsia cinsinin kırmızı algleri tarafından üretilen 121-amino asitli lektindir. HIV (Mori et al., 2005), Zaire ebolavirüsü ve müteakip ortadoğu solunum sendromu salgını (MERS-CoV), orijinal SARS salgınından sorumlu (SARS-CoV) koronavirüslerde dahil olmak üzere şu anda aşı bulunmayan birden fazla virüse karşı giriş inhibitörü görevi görür. Griffithsin bu virüslere karşı güçlü bir aktiviteye sahiptir, ancak geniş ve etkili bir terapötik pencere sunan insan hücrelerine karşı düşük toksisiteye sahiptir. Griffithsin'in SARS-CoV'yi inaktive edip etmediği henüz net değildir, ancak SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin yüzeye maruz kalan S

proteini, bazı korunmuş ve belirsiz glikan pozisyonları ile yüksek oranda korunmaktadır (Millet et al., 2016; O'Keefe et al., 2010).

Bu nedenle çapraz reaksiyon çok olasıdır. Benzer şekilde cytovirin, HIV, Zaire Ebola virüsü, Marburg virüsü ve SARS-CoV dahil olmak üzere çoklu virüslere karşı aktif olan siyanobakteri seytonema varumdan 95-aminoasit lektinidir (Keyaerts et al., 2007). 33 ek bitki üzerine yapılan bir çalışmada 20 adayın SARS-CoV a karşı orta nanomolar aralıkta ESCO değeri olduğunu ve 100 mg/mL ye kadar konsantrasyonlarda toksisite olmadığı gösterilmiştir. Mannoze bağlayıcı lektinler tipik olarak SARS-CoV a karşı en güçlü aktiviteyi gösterdi, bu da yüksek mannozlu glikanların etkili hedefler olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, galaktoz, N-asetilgalaktoza, glikoz ve N-asetil-glukosamine özgü lektinler, EC50 değerleri daha geniş bir aralıkta değişmesine rağmen, antiviral etkiler gösterdi. İlginç bir şekilde, lektinle, viral replikasyon döngüsünün ileri farklı aşamasını hedeflediği, kaçış mutantlarının önlenmesi için yerleşik bir mekanizmayı gösterdiği görülmüştür. Bitkiler, griffithsin, siyanovirin-N ve siyanovirin-N füzyon proteinleri dahil olmak üzere bir dizi antiviral lektinlerin yanı sıra griffithsin ve siyanovirin-N'yi eksprese eden transgenik pirinç, üretim süreçleri için kullanılmıştır. Aynı anda tohumlarda, antikor, 2G12 olsun veya olmasın bitkilerdeki geçici ekspresyon antiviral



proteinlere hızlı erişim sağlayacaktır ve işlem birkaç hafta içinde gram miktarları sağlayacak şekilde ölçeklendirilebilir. Daha sonra, daha büyük ölçekli üretim için daha kalıcı bir kaynak sağlamak için transgenik bitkiler kullanılabilir.

SONUÇ

Bitkilerdeki geçici ekspresyon platformu, SARS-CoV-2 gibi ortaya çıkan patojenlere yanıt olarak teşhis proteinleri, aşı adayları ve antiviral proteinler sağlamak için mükemmel bir platformdur. Viral antijenler veya virüse özgü antikolar gibi teşhis proteinleri, testlerin ve kitlerin bileşenleri olarak hemen kullanılabilirken (değerlendirme ve onay sonrasında), aşular ve terapötikler için geliştirilen bu yol, klinik öncesi ve klinik testlere duyulan ihtiyaçtan çok daha uzundur. Ayrıca farmasötik proteinler GMP (iyi üretim uygulamaları) altında üretilmelidir, bu uygulamalar farmasötik proteinlerin geliştirilme süresini ve maliyetini etkilemektedir.

Buna rağmen, bitkilerdeki geçici ekspresyon, mikroplara ve memeli hücrelerine dayanan geleneksel platformlardan daha hızlıdır, çünkü nihai ürünü üreten sabit hücre çizgileri oluşturma zorunluluğu yoktur veya ölçeklenebilirlik nedeniyle ölçeklendirilmiş işlemlerin geliştirilmesine de gerek yoktur. Bu nedenle geçici ekspresyon, birkaç hafta içinde klinik test için malzeme sağlanmasına izin verir

ve klinik sınıf materyalin büyük ölçekli üretimi, minimum yatırımla mümkündür. Covid-19 un benzersiz zorluğu, talep açısından eşit görülmemiş bir seviyededir, insan nüfusunun çok yüksek orandaki bir kısmının test edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Dünyanın sıfır üretimden çok hızlı ve yüksek miktarda test kitlerine ihtiyacı vardır, gelişmiş ve gelişmekte olan ülke ortamlarında milyarlarca testin yapılma gereksinimi vardır ve transgenik bitkilerle elde edilecek ürünlere bu açıdan önemli bir ihtiyaç vardır. Tütün, baklagiller veya tahıllı bitkileri birçok ortamda yetiştirebilir ve ürünler, antijenler, antikolar veya antiviraller olsun, bu nedenle yerel altyapı gıda için zaten var olan aynı dağıtım ağları ve tahıl tohumları durumunda soğuk zincire ihtiyaç duymadan üretim sağlanır.

HIV profilaksisi bağlamında insani uygulamalar için EU, Pharma-Planta projesinde kurulan bu yaklaşım, SARS-CoV-2 testi için de kullanılarak küresel nüfusunun tüm sektörlerine kaçınılmaz olarak sunulmasını kolaylaştırabilir. Pharma-Planta projesi (<http://www.plantpharma.org/>), moleküler çiftçiliğin uluslararası sınırları üzerindeki düzenleyici yönlerini incelemiştir ve COVID-19 için benzer ilkeler uygulanabilir. Moleküler tarım topluluğu, Covid-19 ile savaşmak için teşhis ve terapötik proteinlerin üretimi için bitki bazlı süreçlerin oluşturulmasında son derece aktiftir. Moleküler çiftçiliğe odaklanan iki AB



konsorsiyumu, bu tür proteinlerin üretimine yardımcı olmak için çabalarını yönlendirmeyi önermektedir. Bunların her ikisi de endüstriyel uygulamalar için bitki tabanlı platformlar geliştiren iki büyük H2020 projesi olan Pharma-Factory ve Newcotianedir. Teşhis kitleri ve terapötik ürünler üreten şirketlere iş birliği, ürünleri üretim hattı boyunca ticarileştirmeye doğru taşımak için çok önemli olacaktır.

Bitki biyoteknolojisi kullanımı üzerine yapılacak çalışmalar, Sadece mevcut Covid-19 salgınının ele alınmasına yardımcı olmakla kalmayıp, aynı zamanda gelecekteki pandemilere hızlı ve hedefli bir yanıt vermeyi sağlayan bir model oluşturma fırsatına sahip olmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Banker, D. D. (2001). Monoclonal antibodies. A review. *Indian Journal of Medical Sciences*, 55(12), 651–654. <https://doi.org/10.2174/1574884712666170809124728>
- Bashandy, H., Jalkanen, S., & Teeri, T. H. (2015). Within leaf variation is the largest source of variation in agroinfiltration of *Nicotiana benthamiana*. *Plant Methods*, 11(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13007-015-0091-5>
- Bloom, D. E., & Cadarette, D. (2019). Infectious disease threats in the twenty-first century: Strengthening the global response. *Frontiers in Immunology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>
- Buyel, J. F., Woo, J. A., Cramer, S. M., & Fischer, R. (2013). The use of quantitative structure-activity relationship models to develop optimized processes for the removal of tobacco host cell proteins during biopharmaceutical production. *Journal of Chromatography A*, 1322, 18–28.

<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.10.076>

- Capell, T., Twyman, R. M., Armario-Najera, V., Ma, J. K. C., Schillberg, S., & Christou, P. (2020). Potential Applications of Plant Biotechnology against SARS-CoV-2. *Trends in Plant Science*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.009>
- Choi, Y. S., Moon, J. H., Kim, T. G., & Lee, J. Y. (2016). Potent in vitro and in vivo activity of plantibody specific for porphyromonas gingivalis FimA. *Clinical and Vaccine Immunology*, 23(4), 346–352. <https://doi.org/10.1128/CVI.00620-15>
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- D'Aoust, M. A., Couture, M. M. J., Charland, N., Trépanier, S., Landry, N., Ors, F., & Vézina, L. P. (2010). The production of hemagglutinin-based virus-like particles in plants: A rapid, efficient and safe response to pandemic influenza. *Plant Biotechnology Journal*, 8(5), 607–619. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7652.2009.00496.x>
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B. J., & Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 7(3), 226–236. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>
- Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S., Hu, Y., Peng, C., Yuan, M., Huang, J., Wang, Z., Yu, J., Gao, X., Wang, D., Yu, X., Li, L., ... Yang, X. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(17), 9490–9496. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- Fischer, R., & Buyel, J. F. (2020). Molecular farming – The slope of enlightenment. *Biotechnology Advances*, 40, 107519. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107519>
- Gleba, Y., Klimyuk, V., & Marillonnet, S. (2005). Magniflection - A new platform for expressing recombinant vaccines in plants. *Vaccine*, 23(17–18), 2042–2048. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.006>
- Gómez, N., Carrillo, C., Salinas, J., Parra, F., Borca, M. V., & Escribano, J. M. (1998). Expression of immunogenic glycoprotein S polypeptides from transmissible gastroenteritis coronavirus in transgenic plants. *Virology*, 249(2), 352–358. <https://doi.org/10.1006/viro.1998.9315>



- Gralinski, L. E., & Menachery, V. D. (2020). Return of the the Coronavirus: *Viruses*, *12*(135), 1–8. <https://doi.org/10.3390/v12020135>
- Gretebeck, L. M., & Subbarao, K. (2015). Animal models for SARS and MERS coronaviruses. *Current Opinion in Virology*, *13*, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.06.009>
- Hiatt, A., Cafferkey, R., & Bowdish, K. (1989). Production of antibodies in transgenic plants. *Nature*, *342*(6245), 76–78. <https://doi.org/10.1038/342076a0>
- Hiatt, A., Pauly, M., Whaley, K., Qiu, X., Kobinger, G., & Zeitlin, L. (2015). The emergence of antibody therapies for Ebola. *Human Antibodies*, *23*(3–4), 49–56. <https://doi.org/10.3233/HAB-150284>
- International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. (2020). Global regulatory workshop on COVID-19 vaccine development. Http://Www.Icmra.Info/Drupal/Sites/Default/Files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report_March%202020.Pdf (Accessed 23/4/20), 18 March.
- Keyaerts, E., Vijgen, L., Pannecouque, C., Van Damme, E., Peumans, W., Egberink, H., Balzarini, J., & Van Ranst, M. (2007). Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. *Antiviral Research*, *75*(3), 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.03.003>
- King, D. P., Montague, N., Ebert, K., Reid, S. M., Dukes, J. P., Schädlich, L., Belsham, G. J., & Lomonosoff, G. P. (2007). Development of a novel recombinant encapsidated RNA particle: Evaluation as an internal control for diagnostic RT-PCR. *Journal of Virological Methods*, *146*(1–2), 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2007.07.002>
- Krokhin, O., Li, Y., Andonov, A., Feldmann, H., Flick, R., Jones, S., Stroher, U., Bastien, N., Dasuri, K. V. N., Cheng, K., Simonsen, J. N., Perreault, H., Wilkins, J., Ens, W., Plummer, F., & Standing, K. G. (2003). Mass spectrometric characterization of proteins from the SARS virus: a preliminary report. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, *2*(5), 346–356. <https://doi.org/10.1074/mcp.M300048-MCP200>
- Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, *3*(1), 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, *395*(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Lua, L. H. L., Connors, N. K., Sainsbury, F., Chuan, Y. P., Wibowo, N., & Middelberg, A. P. J. (2014). Bioengineering virus-like particles as vaccines. *Biotechnology and Bioengineering*, *111*(3), 425–440. <https://doi.org/10.1002/bit.25159>
- Ma, J. K. C., Drossard, J., Lewis, D., Altmann, F., Boyle, J., Christou, P., Cole, T., Dale, P., van Dolleweerd, C. J., Isitt, V., Katinger, D., Lobedan, M., Mertens, H., Paul, M. J., Rademacher, T., Sack, M., Hundleby, P. A. C., Stiegler, G., Stoger, E., ... Fischer, R. (2015). Regulatory approval and a first-in-human phase I clinical trial of a monoclonal antibody produced in transgenic tobacco plants. *Plant Biotechnology Journal*, *13*(8), 1106–1120. <https://doi.org/10.1111/pbi.12416>
- Margolin, E., Chapman, R., Meyers, A. E., van Diepen, M. T., Ximba, P., Hermanus, T., Crowther, C., Weber, B., Morris, L., Williamson, A. L., & Rybicki, E. P. (2019). Production and Immunogenicity of Soluble Plant-Produced HIV-1 Subtype C Envelope gp140 Immunogens. *Frontiers in Plant Science*, *10*(October), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01378>
- Marsian, J., Fox, H., Bahar, M. W., Kotecha, A., Fry, E. E., Stuart, D. I., Macadam, A. J., Rowlands, D. J., & Lomonosoff, G. P. (2017). Plant-made polio type 3 stabilized VLPs-A candidate synthetic polio vaccine. *Nature Communications*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00090-w>
- Mazalovska, M., & Kouokam, J. C. (2018). Lectins as promising therapeutics for the prevention and treatment of HIV and other potential coinfections. *BioMed Research International*, *2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/3750646>
- Millet, J. K., Séron, K., Labitt, R. N., Danneels, A., Palmer, K. E., Whittaker, G. R., Dubuisson, J., & Belouzard, S. (2016). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. *Antiviral Research*, *133*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.011>
- Mor, T. S. (2015). Molecular pharming's foot in the FDA's door: Protalix's trailblazing story. *Biotechnology Letters*, *37*(11), 2147–2150. <https://doi.org/10.1007/s10529-015-1908-z>



- Mori, T., O'Keefe, B. R., Sowder, R. C., Bringans, S., Gardella, R., Berg, S., Cochran, P., Turpin, J. A., Buckheit, R. W., McMahon, J. B., & Boyd, M. R. (2005). Isolation and characterization of Griffithsin, a novel HIV-inactivating protein, from the red alga *Griffithsia* sp. *Journal of Biological Chemistry*, 280(10), 9345–9353. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411122200>
- Na, W., Park, N., Yeom, M., & Song, D. (2015). Ebola outbreak in Western Africa 2014: what is going on with Ebola virus? *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 4(1), 17. <https://doi.org/10.7774/cevr.2015.4.1.17>
- O'Keefe, B. R., Giomarelli, B., Barnard, D. L., Shenoy, S. R., Chan, P. K. S., McMahon, J. B., Palmer, K. E., Barnett, B. W., Meyerholz, D. K., Wohlford-Lenane, C. L., & McCray, P. B. (2010). Broad-Spectrum In Vitro Activity and In Vivo Efficacy of the Antiviral Protein Griffithsin against Emerging Viruses of the Family Coronaviridae. *Journal of Virology*, 84(5), 2511–2521. <https://doi.org/10.1128/jvi.02322-09>
- Pandey, A., Singh, N., Sambhara, S., & Mittal, S. K. (2010). Egg-independent vaccine strategies for highly pathogenic H5N1 influenza viruses. *Human Vaccines*, 6(2), 178–188. <https://doi.org/10.4161/hv.6.2.9899>
- Paul, M., & Ma, J. K. C. (2011). Plant-made pharmaceuticals: Leading products and production platforms. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 58(1), 58–67. <https://doi.org/10.1002/bab.6>
- Pillet, S., Couillard, J., Trépanier, S., Poulin, J. F., Yassine-Diab, B., Guy, B., Ward, B. J., & Landry, N. (2019). Immunogenicity and safety of a quadrivalent plant-derived virus like particle influenza vaccine candidate—Two randomized Phase II clinical trials in 18 to 49 and 50 years old adults. *PLoS ONE*, 14(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216533>
- Qiu, X., Wong, G., Audet, J., Bello, A., Fernando, L., Alimonti, J. B., Fausther-Bovendo, H., Wei, H., Aviles, J., Hiatt, E., Johnson, A., Morton, J., Swope, K., Bohorov, O., Bohorova, N., Goodman, C., Kim, D., Pauly, M. H., Velasco, J., ... Kobinger, G. P. (2014). Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*, 514(7520), 47–53. <https://doi.org/10.1038/nature13777>
- Rademacher, T., Sack, M., Arcalis, E., Stadlmann, J., Balzer, S., Altmann, F., Quendler, H., Stiegler, G., Kunert, R., Fischer, R., & Stoger, E. (2008). Recombinant antibody 2G12 produced in maize endosperm efficiently neutralizes HIV-1 and contains predominantly single-GlcNAc N-glycans. *Plant Biotechnology Journal*, 6(2), 189–201. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7652.2007.00306.x>
- Ramessar, K., Rademacher, T., Sack, M., Stadlmann, J., Platis, D., Stiegler, G., Labrou, N., Altmann, F., Ma, J., Stöger, E., Capell, T., & Christou, P. (2008). Cost-effective production of a vaginal protein microbicide to prevent HIV transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(10), 3727–3732. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708841104>
- Rattanapisit, K., Chao, Z., Siri wattananon, K., Huang, Z., & Phoolcharoen, W. (2019). Plant-produced anti-enterovirus 71 (EV71) monoclonal antibody efficiently protects mice against EV71 infection. *Plants*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/plants8120560>
- Regla-Nava, J. A., Nieto-Torres, J. L., Jimenez-Guardeño, J. M., Fernandez-Delgado, R., Fett, C., Castaño-Rodríguez, C., Perlman, S., Enjuanes, L., & DeDiego, M. L. (2015). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses with Mutations in the E Protein Are Attenuated and Promising Vaccine Candidates. *Journal of Virology*, 89(7), 3870–3887. <https://doi.org/10.1128/jvi.03566-14>
- Rosales-Mendoza, S. (2020). Will plant-made biopharmaceuticals play a role in the fight against COVID-19? *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(6), 545–548. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1752177>
- Rybicki, E. P. (2020). Plant molecular farming of virus-like nanoparticles as vaccines and reagents. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(2), 1–22. <https://doi.org/10.1002/wnan.1587>
- Shang, W., Yang, Y., Rao, Y., & Rao, X. (2020). The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *Npj Vaccines*, 5(1), 2–4. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0170-0>
- Shanmugaraj BM, & Ramalingam S. (2014). Plant Expression Platform for the Production of Recombinant Pharmaceutical Proteins. *Austin J Biotechnol Bioeng*, 1(6), 4–7.
- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., Wang, F., Li, D., Yang, M., Xing, L., Wei, J., Xiao, H., Yang, Y., Qu, J., Qing, L., Chen, L., Xu, Z., Peng, L., Li, Y., ... Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1582–



1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>

- Shoji, Y., Farrance, C. E., Bautista, J., Bi, H., Musiychuk, K., Horsey, A., Park, H., Jaje, J., Green, B. J., Shamloul, M., Sharma, S., Chichester, J. A., Mett, V., & Yusibov, V. (2012). A plant-based system for rapid production of influenza vaccine antigens. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 6(3), 204–210. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00295.x>
- Tian, X., Li, C., Huang, A., Xia, S., Lu, S., Shi, Z., Lu, L., Jiang, S., Yang, Z., Wu, Y., & Ying, T. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 382–385. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>
- Tully, C. M., Lambe, T., Gilbert, S. C., & Hill, A. V. S. (2015). Emergency Ebola response: A new approach to the rapid design and development of vaccines against emerging diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(3), 356–359. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71071-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71071-0)
- Vamvaka, E., Twyman, R. M., Christou, P., & Capell, T. (2014). Can plant biotechnology help break the HIV-malaria link? *Biotechnology Advances*, 32(3), 575–582. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.02.004>
- Vamvaka, Evangelia, Farré, G., Molinos-Albert, L. M., Evans, A., Canela-Xandri, A., Twyman, R. M., Carrillo, J., Ordóñez, R. A., Shattock, R. J., O’Keefe, B. R., Clotet, B., Blanco, J., Khush, G. S., Christou, P., & Capell, T. (2018). Unexpected synergistic HIV neutralization by a triple microbicide produced in rice endosperm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(33), E7854–E7862. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806022115>
- Vamvaka, Evangelia, Twyman, R. M., Murad, A. M., Melnik, S., Teh, A. Y. H., Arcalis, E., Altmann, F., Stoger, E., Rech, E., Ma, J. K. C., Christou, P., & Capell, T. (2016). Rice endosperm produces an underglycosylated and potent form of the HIV-neutralizing monoclonal antibody 2G12. *Plant Biotechnology Journal*, 14(1), 97–108. <https://doi.org/10.1111/pbi.12360>

- Vankadari, N., & Wilce, J. A. (2020). Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 601–604. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>
- Vaquero, C., Sack, M., Chandler, J., Drossard, J., Schuster, F., Monecke, M., Schillberg, S., & Fischer, R. (1999). Transient expression of a tumor-specific single-chain fragment and a chimeric antibody in tobacco leaves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(20), 11128–11133. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.20.11128>
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*, 94(7). <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
- Wang, Q., Zhang, L., Kuwahara, K., Li, L., Liu, Z., Li, T., Zhu, H., Liu, J., Xu, Y., Xie, J., Morioka, H., Sakaguchi, N., Qin, C., & Liu, G. (2016). Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS Infectious Diseases*, 2(5), 361–376. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006>
- Weiss, S. R., & Leibowitz, J. L. (2011). Coronavirus pathogenesis. In *Advances in Virus Research* (1st ed., Vol. 81). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
- Whaley, K. J., Hiatt, A., & Zeitlin, L. (2011). Emerging antibody products and Nicotiana manufacturing. *Human Vaccines*, 7(3), 349–356. <https://doi.org/10.4161/HV.7.3.14266>



Derleme Makalesi / Review Article, 3(2): 31 - 50, 2022

<https://dergipark.org.tr/en/pub/batd/article/944819>

DOI: 10.53445/batd.944819

Geliş Tarihi: 29 Mayıs 2021, Kabul Tarihi: 24 Şubat 2022, Yayın Tarihi: 29 Nisan 2022

Received: 29 May 2022, Accepted: 24 February 2022, Published: 29 April 2022

Kas-İskelet Sistemi Rahatsızlıklarında Kullanılan Bitkisel Droglar

Özlem AYNAOĞLU HAKVERDİ^{1*} , Alev ÖNDER² 

¹Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 06490 Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, 06100, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özlem AYNAOĞLU HAKVERDİ, e-mail: ozlemaynaoglu@hotmail.com

ÖZET

Kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının önemli bir kısmı, teşhis ve tedavisi zor olan kronik hastalıklardan oluşmaktadır. İlaç tedavisinin yetersizliği, ağrı, fonksiyon kaybı, devamında işgücü kaybı ve yaşam kalitesinde düşme gibi sebeplerden dolayı hastalar tamamlayıcı tedavi yöntemlerine yönelmektedirler. Ülkemizde fizik tedavi, balneoterapi, akupunktur, proloterapi, mezoterapi, kayropraktik, kupa gibi birçok tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin yanı sıra bitkilerle tedavi de sık kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada amaç; bitkilere ve bitkisel tedavilere ilginin ve bu alandaki gelişmelerin giderek artması nedeniyle, toplumda sık görülen kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında tedavi amaçlı kullanılan bitkiler hakkında daha kapsamlı bilgi sahibi olmaktır. Bu amaçla, en çok kullanılan bitkiler ve bu bitkilerin kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisindeki yeri, çeşitli arama motorlarına farklı anahtar kelimeler girilerek yapılan taramaların yanı sıra, kütüphanelerde bulunan bilimsel kitap, dergi, monograf gibi kaynaklar da incelenerek, kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında kullanılan bitkiler tespit edilmiş, ilgili literatüre ulaşılarak bu çalışma için gerekli kaynaklar sağlanmıştır ve sunulmuştur. Bitkisel ürün seçiminde ürünün Sağlık Bakanlığı onaylı olması ve hekimin bilgisi dahilinde kullanılması hususuna mutlaka dikkat edilmelidir. Bitkisel ürünlerin kullanımının ve sağlık üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için ileri düzeyde, daha uzun süreli, yüksek dozlarda, daha fazla katılımcı ile kontrollü, randomize ve çift körlü tasarlanmış klinik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Bitkilerle tedavi, Bitkisel droglar, Fitoterapi, Kas-iskelet sistemi



Herbal Drugs Used in Musculoskeletal Disorders

ABSTRACT

The majority of musculoskeletal system disorders are chronic ailments that are not easy to define and cure. The patients tend to complementary treatment methods due to reasons such as inadequacy of medication, pain, decrements in functions, loss of labor force and decrease in quality of life. In our country, in addition to many complementary treatment methods such as acupuncture, prolotherapy, mesotherapy, chiropractic and cupping, physical therapy and balneotherapy, herbal therapy is also among the frequently used methods which is increasing in popularity. The aim of this study; due to the increasing interest in plants and herbal treatments and the developments in this field, it is to have more comprehensive information about the plants used for treatment in musculoskeletal system disorders that are common in society. For this purpose, the most commonly used plants and the place of these plants in the treatment of musculoskeletal diseases were determined by the examination of the sources such as scientific books, journals and monographs in the libraries besides the searches made by giving different keywords to various search engines. As well as the relevant literature has been reached, the necessary resources for this study have been provided and presented. In the selection of herbal products, care must be taken to ensure that the product is approved by the Ministry of Health and is used within the knowledge of the physician. In order to evaluate the use of herbal products and their effects on health, there is a need for advanced, longer-term, high-dose, controlled, randomized and double-blind clinical studies with more participants.

Key words: Herbal therapy, Herbal drugs, Phytotherapy, Musculoskeletal system

GİRİŞ

Kas-iskelet sistemi hastalıkları yaşam kalitesini etkileyen rahatsızlıkların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Hastalığın sebep olduğu kronik ağrı, günlük yaşamda hareket kısıtlılığına sebep olmaktadır. Hastalık semptomları, hastaların fiziksel sağlıklarında bozulmalara ve yaşam kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır (Altay ve ark., 2010). Kas-iskelet sistemi hastalıkları, genellikle ağrı ve yaşam alanında aktivite kısıtlılığı ile seyreden tüm hastalıkları kapsamaktadır. Bunların içinde en sık romatoid artrit, osteoporoz, osteoartrit, ailevi akdeniz ateşi (FMF-Familial Mediterranean Fever), Behçet hastalığı,

ankilozan spondilit ve bel ağrıları görülmektedir (Oğuzöncül ve Kurt, 2020). Bunlar arasında da yine en sık romatizmal hastalıklar görülmektedir. Ağrı, hareket kısıtlılığı, işlev bozukluğu gibi giderek artan bulgu ve şikayetler hastaların çeşitli ve yüksek dozlarda ilaç kullanmasıyla sonuçlanmaktadır. Çoğu tedavi yöntemlerinin hâlâ yetersiz olması ve uzun süreli başarı sağlayamaması ve özellikle gastrointestinal sistem başta olmak üzere çeşitli sistemler üzerinde yan etkiler oluşturması sebebiyle, hastalarda tedavide etkin ve yan etkisi nispeten düşük, güvenli ilaç arayışlarına yönelme olmuştur. Böylece geleneksel ve tamamlayıcı tıbbı yöneliş de



giderek artmaya başlamıştır (Long ve ark., 2001).

Fitoterapi veya diğer anlamı ile bitkilerle tedavi, potansiyel olarak aktif maddelerden oluşan çeşitli bitki bazlı karışımların modern ve geleneksel kullanımını birleştiren geniş bir tedavi spektrumudur (Weixlbaumer ve ark., 2020). Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014–2023 Geleneksel Tıp Stratejisi, geleneksel tıbbi tedavinin birinci basamak sağlık hizmetlerindeki önemini kabul etmiştir. Genel olarak, tedavinin olumsuz sonuçlandığı durumlarda tedaviyi yetersiz veya kısmi iyileşme sağlayan modern batı tıbbi uygulamalarıyla değiştirmek yerine bitkisel tedavileri kullanmayı güvenilir bulmaktadır. Strateji 2013 kararlarında; gelişmekte olan üye ülkeleri toplumun sağlığını korumak için geleneksel tıbbın oynadığı rolü güçlendirecek proaktif politikalar geliştirme ve eylem planlarını uygulama için desteklemeyi amaçlamaktadır (World Health Organization, 2013).

Bu çalışmada amaç; bitkilere ve bitkisel tedavilere ilginin ve bu alandaki gelişmelerin gün geçerek artması nedeniyle, toplumda sık görülen kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında tedavi amaçlı kullanılan bitkiler hakkında daha kapsamlı bilgi sahibi olmaktır. Böylece, kas ve iskelet sistemi hastalıklarında sıklıkla kullanılan bitkiler hakkında, bilimsel kitap, dergi, monograf gibi kaynaklardan ve arama

motorlarından araştırılan çeşitli bilgiler, özellikle yaygın olarak kullanılan ve/veya rastlanan bazı bitkisel ürünler hakkında detaylı incelemeler, okuyucunun ilgisine sunulmaktadır.

1. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Aralık 2017 - Ocak 2018 tarihleri arasında hazırlanmış olup, Nisan-Aralık 2021 tarihleri arasında revize edilmiş, tüm literatür Aralık 2021’de yeniden gözden geçirilmiştir. Üniversite kütüphanelerinde bulunan bilimsel kitap, dergi, monograf gibi kaynaklar incelenerek, kas-iskelet sistemi şikayetlerinde kullanılan bitkiler tespit edilmiş, arama motorlarından PubMed, Science Direct, Google Akademik, Web of Science ve Scopus’a ‘kas-iskelet sistemi, bitkiler, fitoterapi, romatizmal hastalıklar, romatoid artrit, osteoporoz, osteoartrit, ağrı, FMF, Ailevi Akdeniz Ateşi, Behçet hastalığı, ankilozan spondilit, bel, boyun ağrıları, kas ağrıları, eklem ağrıları, sinovit, tendinit, bitkisel ürünler ve kaynaklardan tespit edilmiş bitki isimleri’ anahtar kelimeler olarak verilerek taramalar yapılmış, ilgili literatüre ulaşılarak bunlardan kas-iskelet sistemi ile ilgili olanlar seçilerek çalışma için gerekli kaynaklar sağlanmıştır.

2. Bulgular

Tıp alanındaki gelişmelere rağmen birçok kas-iskelet sistemi hastalığının tedavisinde istenilen



başarı elde edilememektedir. Özellikle romatolojik hastalıklarda geliştirilen birçok tedavi yöntemi hâlâ yeterli iyileşme sağlayamamaktadır (Alvarez-Nemegyei ve ark., 2009). Konvansiyonel romatizma tedavisi, metabolik ve salgısal süreci uyarmak için yapılır. Mevcut klinik çalışmalarda bitkisel tedavi ile ağrı şiddetinin azaltıldığı ve prostaglandin, lökotrien gibi enflamatuar sürece ait hormonların endojen üretiminin engellenebildiği gösterilmiştir. Kas-iskelet sistemi şikayetlerinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar özellikle gastrointestinal sistemde yan etkilere neden olmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında, bitkilerin ve bitkisel ilaçların hastalıkların önlenmesine veya tedavi sürecine vereceği katkının önemi biraz daha ortaya çıkmaktadır. Bu konuda önerilen bitkilerle (Tablo1) yapılan destek tedavisi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve benzeri ilaçların daha az miktar ve sıklıkta kullanılmasına sebep olacaktır (Güneş, 2011).

Önerilen Bitkisel Droglar

Bu konu altında önerilen bitkisel drogları birkaç grup altında toplamak mümkündür.

1. Dermal Reseptör İndüksiyonu Üzerinden Etki Gösterenler

Bölgesel iritanlar dermal-termoreseptör ve nosiseptif reseptörlerini uyarıp, ağrı ve enflamasyonu azaltarak etki göstermektedirler.

Bu grup bitkisel ürünler bütünlüğü bozulmuş deride kullanılmamalıdır. Fazla miktarda kullanıldığında deride bül ya da gangren oluşturabilirler. Örnek olarak; *Capsici fructus*, *Sinapis albae* semen, *Zingiberis rhizoma* verilebilir. Dermal termo-reseptörleri uyarıp kan akımını artırarak etki gösterenlere ise *Menthae* oleum örnek olarak verilebilir (Güneş, 2011).

2. Aromatik Droglar

Örnek olarak, *Arnicae flos*, *Eucalypti* oleum, *Cinnamomi* oleum, *Camphorae* oleum, *Hyperici* herba, *Juniperi fructus*, *Lavandula* oleum, *Pini* oleum, *Rosmarini* oleum verilebilir (Güneş, 2011).

3. Prostaglandin, Tromboksan ve Lökotrien Sentezini Azaltan Droglar

Boswellia gummi, *Solanum dulcamara* estipites, *Glycyrrhizae* radix, *Harpagophytii* radix, *Salicis* cortex, *Urticae* folium/herba gibi droglar örnekler arasındadır (Güneş, 2011).

4. Koleretik, Diüretik ve Hafif Laksatif Etkili Droglar

Kollajen doku metabolizmasını iyileştirerek etki gösterdikleri düşünülmektedir (Güneş, 2011).



Tablo 1. Tedavide Önerilen Bitkilerin Latince Adı ve Kullanılan Droglar
(World Health Organization, 2010; 2009; 2007).

Bitki Latince ismi	Kullanılan kısmı
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Tohum
<i>Angelica archangelica</i> L.	Rizom
<i>Arnica montana</i> L.	Çiçek
<i>Betula pendula</i> Roth	Yaprak
<i>Boswellia serrata</i> L.	Zamk
<i>Capsicum annuum</i> L.	Meyve
<i>Cinnamomum camphora</i> L.	Uçucu yağ
<i>Eucalyptus globulus</i> L.	Uçucu yağ
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Kök
<i>Harpagophytum procumbens</i> L.	Kök
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Toprak üstü
<i>Juniperus communis</i> L.	Meyve
<i>Lavandula angustifolia</i> L.	Uçucu yağ
<i>Menta piperita</i> L.	Uçucu yağ
<i>Pinus spp.</i>	Uçucu yağ
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Uçucu yağ
<i>Salix alba</i> L.	Kabuk
<i>Sinapis alba</i> L.	Tohum
<i>Solanum dulcamara</i> L.	Sap
<i>Taraxacum officinale</i> Weber	Kök
<i>Urtica dioica</i> L.	Yaprak ve Toprak üstü
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Rizom

Tabloda (Tablo 1) kas-iskelet sistemine etki eden bazı önemli bitkiler ve özellikleri hakkında da kısaca bilgi verilmektedir.

***Aesculus hippocastanum* L. (At kestanesi, Horse chestnut), Sapindaceae**

Vatanı Asya (Hindistan) olmakla birlikte Türkiye ve Avrupa'da süs bitkisi olarak yetiştirilir. Fransa'ya XVII. yüzyıl başlarında İstanbul'dan gelmiştir (Baytop, 1999). Kullanılan kısımları, kurutulmuş gövde ve dal



kabukları, çiçekleri, yaprakları ve tohumlarıdır. Önemli bileşenleri; triterpen saponinler (essin), flavonoidler (kersetin, kemferol, rutin, epikateşin, proantosiyandin A), polifenoller, taninler, fraksin, kumarinler (eskulin, eskuletin), karbonhidratlar, linoleik asit, oleik asit ve purin (adenin ve guanine) bazlarıdır (Cukanovic ve ark., 2020; Idris ve ark., 2020; Oszmiański ve ark., 2014; Baytop, 1999). Antiödematöz, antienflamatuar, venotonik, laksatif, hemostatik, antipiretik, antiöksudatif, venotonik, venoprotektif etkileri bulunmaktadır. Bu etkileriyle özellikle kas ağrılarında, romatizmal ağrılarda, hasar ve zedelenme ile oluşan ağrılı durumlarda, tendinit ve eklem iltihabı rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Ezberci ve Ünal, 2018; Baytop, 1999). Yetişkin dozu: oral, 275 mg, günde 3 veya 6 kez olup 18 yaş altı çocuklarda ve gebelikte kullanımı veri eksikliği nedeniyle önerilmemektedir. İstenmeyen etki bildirilmemiştir. (European Medicines Agency, 2012).

***Angelica archangelica* L. (Melek otu, Angelika, Holy Ghost, Wild Celery, Norwegian angelica), Apiaceae** (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2021).

Orta ve Kuzey Avrupa'da yetişir. İsviçre, Avusturya ve Alman farmokopelerine göre sadece kurutulmuş kökleri kabul görmektedir ancak geleneksel olarak tüm bitki

kullanılmaktadır. Önemli bileşenleri; valerik asit, angelik asit, uçucu yağı, kumarinler ve flavonoidlerdir. Romatizmada kullanılmaktadır (Ağalar ve ark., 2020; Bhat ve ark., 2011). Kumarin içeren preparatların sistemik olarak günlük 1,5 mg'dan fazla kullanımı fotogenotoksik ve fotokarsinojenik olması nedeniyle önerilmemektedir (European Medicines Agency, 2007).

***Arnica montana* L. (Öküz otu çiçeği, Altın çiçek, Arnika, Arnica) Asteraceae**

Batı Asya, Avrupa'nın orta kısımlarının dağlık alanlarında ve Kuzey Afrika'da yetişen bu bitki Türkiye'de yetişmez. Kullanılan kısmı tıbbi arnica yağı olup kurutulmuş veya taze çiçeklerinden ekstraksiyonla elde edilir. Başlıca; uçucu yağ, fenolik asitler, seskiterpen laktonlar, kumarinler, terpenler, alkaloidler, tanen, flavonoid glikozitleri ile nitritli bileşenler yer almaktadır (De Athayde ve ark., 2021; World Health Organization, 2007). Seskiterpenler, antimikrobiyal ve antienflamatuar etki gösterir. Topikal arnika, seskiterpen laktonlara bağlı olarak analjezik, antiflogistik, ve antiseptik etkilidir (Marzotto ve Bellavite, 2020). *Arnica oleum* (%5) subakut ya da kronik artralji, ağır spora bağlı gelişen myalji ve adale güçsüzlüğünde, ağrı ve inflamasyonda topikal uygulanarak kullanılır (Craciunescu ve ark., 2012; World Health Organization, 2007). Topikal kullanımda cilt



reaksiyonları dışında yan etki bildirilmemiştir (European Medicines Agency, 2012).

***Betula pendula* Roth (Huş ağacı, Birch tree, Silver birch) Betulaceae**

Doğal olarak Kanada'dan Japonya'ya kadar kuzey yarımkürede yetişmektedir. Bitkinin yağından ve taze ya da kurutulmuş yapraklarından yararlanılmaktadır. Fitokimyasal içeriğini; uçucu yağ, kateşinler, p-kumarik asit, mirsetin, kersetin ve kamferol gibi flavonoidler, triterpen saponinler ve fenil karboksilik asit oluşturmaktadır. Huş ağacının yapraklarının triterpen alkoller ve flavonoid bileşenlerinin antienflamatuar etkileri nedeniyle kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Antifungal, antibakteriyel, antipiretik ve antioksidan etkileri de bulunmaktadır (Azman ve ark., 2017; Sarić-Kundalić ve ark., 2010; Uğulu ve Başlar, 2010; Baytop, 1999). Oral kullanıma uygundur. 18 yaş üzeri kişilerde 150 mL sıcak su içerisinde 2-3 gr substansla infüzyon şeklinde hazırlanan çaydan 1-4*1/gün, toz halde 650 mg 2*1/gün, kuru ekstre halde 0,25-1 gr 4*1/gün, sıvı halde 15 mL 2-3*1/gün kullanılması önerilmektedir. Sistemik kullanımında istenmeyen etkiler arasında bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlar ve kaşıntı, döküntü, ürtiker, alerjik rinit gibi alerjik reaksiyonlar bulunmaktadır (European Medicines Agency, 2015).

***Boswellia serrata* L. (Ak günlük, Olibanum/ Incense) Burseraceae**

Hindistan, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da yetişir (*Boswellia serrata*, 2008). Ağaçların gövdelerinin çizilmesiyle elde edilen zamkı kullanılır. İçeriğinde, organik asitler, uçucu yağ, polisakkaritler, monoterpenler, diterpenler, triterpenler, tetrasiklik triterpenik asitler ve proinflatuar enzimlerin inhibisyonundan sorumlu olan β boswellik asit, asetil β boswellik asit, 11 keto β boswellik asit ve asetil 11 keto β boswellik asitten oluşan dört ana pentasiklik triterpenik asit bulunmaktadır (LiverTox, 2012; Siddiqui, 2011). Modern tıp bu bitkinin, antiartritik, antienflamatuar, antihiperlipidemik, antiaterosklerotik, analjezik ve hepatoprotektif olarak kullanımını desteklemektedir. Antienflamatuar etkisine bağlı olarak antiromatizmal olarak uzun yıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır (Siddiqui, 2011; World Health Organization, 2009; Baytop, 1999). Çok bileşenli diyet takviyesi olarak kullanıldığında hepatotoksisite vakaları bildirilmiş ancak bu durumun *Boswellia* kaynaklı olup olmadığı açıklığa kavuşturulamamıştır (LiverTox, 2012).

***Capsicum annuum* L. (Kırmızı biber, Hot Pepper, chili), Solanaceae**

Bu bitki Amerika kıtasına özgü olup yurdumuzda özellikle Kayseri, Kahramanmaraş ve Bursa'da yetiştirilir (Baytop, 1999).



Tedavide kurutulmuş ve olgun taze meyveleri kullanılır. İçeriğinde; kapsaisinoidler (kapsaisin, %2), nordihidro-kapsaisin, dihidro-kapsaisin, karotinoidler (β -karoten, kapsorubin, anteraksantin, β -kriptoksantin), seskiterpenler, flavonlar, fenoller, flavonoidler, flavan-3-oller (kateşin), pigmentler (klorofil, antosiyaninler, lutein ve karotenoidler) ve A, B, C, E vitaminler bulunmaktadır (Hernandez-Perez ve ark., 2020; Sinisgalli ve ark., 2020; Liu ve ark., 2017). Haricen romatizmal rahatsızlıklarda ağrı kesici olarak kullanılır (Sutha ve ark., 2010). Antimikrobal, antiviral, antifungal etkilidir, *Capsicum* türleri genellikle gıda olarak ve halk arasında yaygın olarak romatizmada kullanılır (Di Sottoa ve ark., 2018). Topikal kullanım için 4,8 mg kapsaisin içeren 12*18 cm lik ve 11 mg kapsaisin içeren 22*14 cm'lik 2 tip flasteri ve 100 gr'da 40-53 mg kapsaisin içeren preparatı mevcut olup flasteri maximum 3-4*1 /gün kullanılır. Yarı katı preparatları etkilenen alana ince bir tabaka sürülecek şekilde günde 2-4 kere kullanılabilir. İstenmeyen etkileri; lokal veya sistemik kullanımda cildin aşırı duyarlılığı ve allerjik reaksiyonlardır (yanma, eritem, ağrı, ödem, kaşıntı, uzuvlarda ağrı, soyulmalar, kabarcıklar, kuruluk, papül oluşumu, kaşıntı gibi cilt bulguları). (European Medicines Agency, 2015).

***Cinnamomum camphora* L. (Kafur, Camphortree), Lauraceae**

Japonya ve Çin'e özgü olup iklimi uygun diğer bölgelerde de yetişmektedir (Shi ve ark., 2010). Organik hidrosolü kullanılır. Kafur odunundan su buharının damıtılması tekniği ile elde edilir (kafur yağı, kafur eterik yağı). Terpen yapısında bir ketondur. Ana madde safroldür, ayrıca linalool (%26,6), ökaliptol (%16,8), α -terpineol (%8,7), izoborneol (%8,1), β -fellandren (%5,1) ve kafur (%5,0) önemli bileşenlerindedir (Chen, 2020; Kharwar ve ark., 2012; Baytop, 1999). Kafur yağı, doğal ilaçların bileşimine girer ve kafur ispirosu yapımında kullanılır. Endikasyonları arasında, kas ağrıları, yumuşak doku travmaları, enflamasyon, romatizmal hadiseler vardır. (Xiao ve ark., 2021; Kharwar ve ark., 2012). Tedavide dilüe edilmiş esansiyel yağları oral olarak 50-200 mg/gün şeklinde günde 2-3 kez kullanılır. Bildirilmiş ciddi bir yan etkisi bulunmamaktadır (European Medicines Agency, 2011).

***Eucalyptus globulus* L. (Ökaliptus, Blue gum) Myrtaceae**

Avustralya'ya özgü bir bitkidir (Baytop, 1999). Akdeniz ikliminin hakim olduğu bölgelerde de yetişir (Dobrowolska ve ark., 2017). Taze yapraklarından ya da dal uçlarından su buharı distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ kullanılır. Ana bileşeni, 1,8-sineoldür (%54-95), ayrıca α -pinen (%2,6), p-simen (%2,7),



aromadendren, kuminaldehit, globulol ve pinokarveol de içerir. Antibakteriyal, antifungal, analjezik ve anti-enflamatuar özellikler gibi geniş biyolojik aktiviteye sahip esansiyel yağların önemli bir kaynağıdır (Iseppi ve ark., 2021). Antioksidan etkisinden dolayı yaprak ekstreleri gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır (Boulekbache-Makhlouf ve ark., 2013). Oral ve inhaler kullanıma uygun formları mevcuttur. Oral kullanımda günlük güvenli doz miktarı 4,5-12 gr, inhaler olarak günlük güvenli doz miktarı 4,5-12 gr'dır. Bildirilen yan etkisi yoktur ancak 30 aylıktan küçük çocuklarda laringospazm riski nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (European Medicines Agency, 2013).

***Glycyrrhiza glabra* L. (Meyan kökü, Licorice, Sweetwood, Mulaithi) Fabaceae**

Vatanı Orta ve Güney-Batı Asya ve Akdeniz ülkeleridir. Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Hindistan'da da yetişmektedir (Pandey ve ark., 2017). Bitkinin kökleri kullanılır. Önemli bileşenleri; uçucu yağlar, steroller, saponinler (glisirizik asit, glisirizin), flavonoidler (likiritigenin) ve isoflavonoidlerdir (Yang ve ark., 2020; Bahmani ve ark., 2014). Glisirizin türevi bileşenler kortizol benzeri etki ile prostoglandin sentezini inhibe ederek antiflogistik etki sağlarlar, dolayısıyla antiromatizmal, antiartraljik, antimiyaljik pomad ve kremlerin içeriğinde kullanılır

(Uğulu ve Başlar, 2010). Romatizma tedavisi için geleneksel olarak çiğnenerek de kullanılır (El Beyrouthy ve ark., 2008). Ayrıca glisirizinin, antipiretik, antienflamatuar ve vasküler permeabilite azaltıcı etkisi de bulunur (Batiha ve ark., 2020). Oral kullanıma uygun çay ve likit formları vardır. Günlük 160 mg'dan fazla kullanımı önerilmemektedir. Diüretikler, kalp glikozitleri, kortikosteroidler ve stimulan etkili laksatiflerle etkileşimi olduğundan birlikte kullanımı önerilmemektedir. Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, elektrolit imbalansı ya da bu duruma sebebiyet verecek durumların varlığında oral kullanımı önerilmez (European Medicines Agency, 2012).

***Harpagophytum procumbens* L. (Şeytan pençesi, Devil's claw) Pedaliaceae**

Güney Afrika'da yetişmekte ve kökleri kullanılmaktadır. Başlıca fitokimyasalları; iridoidler (%0,5-3), iridoid glikozitler (harpagozit (%0,5-0,6), harpagit, prokumbit) ve feniletanol türevlerinden (akteozit, verbaskozit) oluşmaktadır (Axmann ve ark., 2019). Antienflamatuar, analjezik, antiartritlik etkilidir. Harpagosidin prostoglandin sentezini baskıladığı ve romatolojik hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. 1800'lerden beri geleneksel kullanımı olan *H. procumbens*'in, non-steroid anti enflamatuar ilaçlara göre daha etkili olduğu



görülmüştür. Osteoartrit, sırt ağrısında, analjezik ve antipiretik olarak kullanılır. Geleneksel tıpta romatizmal ve genel kas-iskelet sistemi ağrıları kullanım alanlarıdır. Avrupa Bilimsel Fitoterapi İş birliği (ESCOP), *H. procumbens* köklerinin en az %1,2 oranında harpagozit içermesi gerektiğini bildirirken, standardize ekstraktlar en az %2,2 total iridoit glikoziti veya %1 harpagozit içermelidir. Çayı ve merhem formu kullanılır (Ribeiro ve ark., 2020; European Medicines Agency, 2016). Oral kullanımında istenmeyen etkiler arasında; hipersensitivite reaksiyonları, gastrointestinal semptomlar (diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı), baş ağrısı, baş dönmesi gibi santral sinir sistemi semptomları rapor edilmiştir (European Medicines Agency, 2016).

***Hypericum perforatum* L. (St. John's Wort, Sarı kantaron, Binbirdelik otu)**
Hypericaceae

Doğal olarak Avrupa'da yetişir ancak Batı Asya, Kuzey Afrika, Avustralya, Kuzey ve Güney Amerika'nın ılıman bölgelerine de yayılım göstermiştir. Ülkemizde de doğal olarak yetişmektedir (Düzgüner ve Erbil, 2020). Tıbbi çay ve ekstre şeklinde toprak üstü kısımları, uçucu yağı ve haricen sabit yağı da kullanılır. Önemli bileşenleri; flavonoidler, uçucu yağlar, aminoasitler, diantronlar, fluroglusinol türevleri, organik asitler, tanenler, ksantonlar, prosiyanidinler ve diğer suda

çözünen bileşenler olmak üzere çok sayıda sekonder metabolitlerdir. Uçucu yağlar, flavonoidler, bir flurugonol derivativesi olan hiperporfirin ve özellikle hiperisin ve psedohiperisin olmak üzere diantronlar *Hypericum* ekstraktlarının farmakolojik etkilerinden sorumludur (Zhang ve ark., 2020; Çırak ve Kurt, 2014). Antiinflamatuvar etkisinden dolayı romatizmal hastalıklarda kullanılmaktadır (Baytop, 1999). Antioksidan ve nöroprotektiftir (Oliveira ve ark., 2016). Hiperporfirin, CYP450 monooksijenaz enzim sistemleri ve p-glikoprotein ile etkileşime girdiğinden çeşitli ilaçların metabolizmasında değişikliklere yol açar dolayısıyla kullanımında dikkatli olunması gerekir (Alp, 2020). Yan etkileri arasında oral kullanımında; gastrointestinal bozukluklar, allerjik deri reaksiyonları, halsizlik ve yorgunluk, lokal kullanımında; açık tenli kişilerde yoğun güneş ışığına maruziyet halinde güneş yanığı benzeri reaksiyonlar görülebilir (European Medicines Agency, 2009).

***Juniperus communis* L. (Ardıç, Juniper, Common Juniper) Cupressaceae**

Orta Avrupa'da yaygın bir bitkidir. Asya'nın artrik kısımlarından, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya kadar yayılır. Türkiye'de az miktarda Trakya bölgesinde yetişir. Kullanılan kısımları; kurutulmuş ya da olgun ve taze meyveleridir. Majör bileşenleri; poli-



fenoller, polifenol esterleri, monoterpen hidrokarbonları, glikoz, sakkoroz, organik asitler, reçineli bileşikler, acı madde ve uçucu yağdır. Uçucu yağı yüksek konsantrasyonlarda α -pinen, p-simen, β -pinen içerir (Yaman ve ark., 2019). Uçucu yağı romatizmal hastalıklarda ağrıyı gidermek için kullanılır. Sırt ağrısında topikal kullanımı mevcuttur, deri döküntüleri dışında bildirilen yan etki yoktur (Raina ve ark., 2019., Baytop, 1999).

***Lavandula angustifolia* L. (Lavanta, Lavender) Lamiaceae**

Vatanı Kuzey Akdeniz bölgesi olup, Yugoslavya, Bulgaristan, güney Avrupa, Amerika ve Rusya'da doğal olarak, Fransa, İspanya, İtalya ve Türkiye'de de kültür yetiştiriciliği yapılır. Kullanılan kısmı uçucu yağı olup kurutulmuş çiçeklerinden elde edilir. Başlıca bileşenleri; uçucu yağı, özellikle linalol (%20-50), linalil asetat, kafur, 1,8-sineol, β -o-simen ve karyofil oksittir (Alp ve Şen, 2020; Üstü ve Uğurlu, 2019). Romatizmal ağrıları yatıştırıcı özelliğe sahiptir. Özellikle antiromatizmal ve antinevraljik olarak birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bildirilen yan etkisi yoktur (Baytop, 1999).

***Mentha piperitae* L. (Tıbbi nane, Bahçe nanesi, İngiliz nanesi, Peppermint) Lamiaceae**

Tıbbi nane, *Mentha aquatica* L. ile *M. spicata* L. türlerinin melezi olan bir kültür bitkisidir (Baytop, 1999). Avrupa'da, Amerika'nın kuzey bölgesinde, Türkiye'de ise Batı ve Kuzeybatı Anadolu'da yetişir. Bitkinin yaprakları ve toprak üstü kısımlarının su buharı distilasyonu ile elde edilen uçucu yağı kullanılmaktadır. Fitokimyasal içeriğini flavonidler (%53), fenolik asitler (%42), rosmarinik asit, lignanlar, klorojenik asit, stilbenler (%2,5), tanen, rezin ve uçucu yağ (%0,5-1) oluşturur. Uçucu yağı %40-60 mentol, %8-10 menton ve mentofuran içerir (Mahendran ve Rahman, 2020; Süzgeç ve ark., 2012). Uçucu yağı miyalji ve nevraljilerin masaj tedavisinde kullanılır. Serinletici ve hafif lokal anestezik etkisinden dolayı siyatalji, eklem ağrısı, kas ağrısı ve kas travmalarında ilgili alana topikal olarak da uygulanabilir. Nane yağının oral kullanımı sternum arkasında yanma hissine ve gastroözafagial reflünün kötüleşmesine sebep olabilir. Uçucu yağı ve içeriğindeki mentol, nazal cold reseptörlerini uyarıp, rahat nefes almayı sağlar (Karousou ve Deirmentzozglu, 2011; World Health Organization, 2010). *M. piperitae*'nin çeşitli özütlerinin ve organik hidrosollerinin, serbest radikalleri inhibe ederek antioksidan özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Çelik ve Ayrar,



2020; Süzgeç ve ark., 2012; Karousou ve Deirmentzoglou, 2011).

***Pinus* türleri (Çam ağacı, Pine tree) Pinaceae**

Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'da yaygın olarak bulunur. Türkiye'de sarıçam (*Pinus sylvestris* L.), kızılçam (*Pinus brutia* ten), karaçam (*Pinus nigra* arnold.), fıstık çamı (*Pinus pinea* L.) ve Halep çamı (*Pinus halepensis* mill.) yetişir. Distilasyon ile elde edilen uçucu yağı kullanılır. Uçucu yağın ana bileşeni %90 oranı ile pinendir (%60 α -pinen, %30 β -pinen) (El Omari ve ark., 2021). Farklı çam türlerinin kabuklarında açılan yaralardan sızan reçineden terebentin elde edilir. Oleum terebinthinae (terebentinden damıtılarak temin edilen uçucu yağı) ve Oleum Pini (yapraklı dal uçlarından temin edilen uçucu yağı) romatizmada topikal analjezik olarak kullanılır (Baytop, 1999). Artropatilerde, nöralji, nevrit ve radikulopatide endikedir (Bilenler ve Gökbulut, 2019). Uçucu yağlarının anti-inflamatuar etkinliği gösterilmiştir (Galindo-Jaime ve ark., 2002)

***Rosmarinus officinalis* L. (Biberiye, Kuşdili, Rosemary) Lamiaceae**

Vatanı Avrupa'nın Akdeniz bölgesidir (Habtemariam, 2016). Ülkemizde Güneydoğu Anadolu'da yetişir. Kullanılan kısmı uçucu yağı olup yaprak ve çiçekli dallarından distilasyon ile elde edilir. Uçucu yağın önemli

bileşenleri 1,8-sineol, α -pinen ve kafurdur. İçerdiği fitokimyasallar; flavonoidler, di-terpenler, tri-terpenler, polifenoller, kafeik asit türevleri (rosmarinik asit) ve tanenlerdir (De Macedo ve ark., 2020).

Yaprağı romatizmal hastalıklarda ve vasküler şikayetlerde haricen kullanılır (Baytop, 1999). Yüzeysel kullanımda dolaşımı artırır ve cildi tahriş eder (World Health Organization, 2007). Biberiye yağının (%10) soğuk duyarlı romatolojik rahatsızlıklarda ağrı kesici olarak kullanımı mevcuttur. Rosmarinik asit içeriği COX ve LOX inhibisyonu ile analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterir, romatoid artritte önemli yer tutan T-lenfositlerin etkinleştirilmesinin programlı hücre ölümünü (apoptozis) indükleyerek, semptomları azaltır. Gutta topikal kullanımı vardır. Myalji, artralji tedavisinde kullanılan pomad ve kremlerin içeriğinde yer alır (Uğulu ve Başlar, 2010). Nadiren kontakt dermatit ve astım gibi hipersensivite reaksiyonlarına sebep olabilir (European Medicines Agency, 2011).

***Salix alba* L. (Aksöğüt, Willow, White Willow) Salicaceae**

Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Kuzey Afrika ve yurdumuzun tüm bölgelerinin hemen hemen tamamında doğal olarak yetişir. Dal kabukları kullanılır. Önemli bileşenleri; fenolik asitler, flavanoller, prosiyanidinler, tanen, salisin ve türevleridir. Romatizma ağrılarında ağrı kesici



olarak kullanılır (Piątczak ve ark., 2020; Baytop, 1999). İçeriğindeki salisin hücre içinde salisilik aside dönüşerek, sindirim sisteminde yan etkilere sebep olmadan, enflamasyonlu dokuda siklooksijenazı azaltarak prostaglandin konsantrasyonunu düşürür, dolayısıyla antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik etkiye sahiptir, romatizmal şikayetlerde kullanılır (Islam ve ark., 2019). Sırt ağrısı ve osteoartrit yaygın endikasyonlarıdır. Kabuğu ve yaprakları kaynatılarak suyu kompres şeklinde haricen ağrılı ekleme uygulanabilir. Antinevraljiktir (Sarić-Kundalić ve ark., 2010). İstenmeyen etkiler arasında; lokal kullanımda, döküntü, kaşıntı, ürtiker, astım, ekzantem gibi alerjik reaksiyonlar, oral kullanımda; bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, dispepsi, göğüste yanma gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir (European Medicines Agency, 2019).

***Sinapis alba* L. (Beyaz hardal, White mustard), Brassicaceae (Cruciferae)**

Vatanı Akdeniz çevresi ülkeler ile Hindistan, Japonya ve Kuzey Çin'dir. Orta Avrupa'da ve Amerika'nın kuzeyinde kültürü yapılır (Yang ve ark., 2013). Kullanılan kısımları olgun ve kurutulmuş tohumlarıdır. Majör bileşenleri; yağ asitleri, hidroksibenzil hardal yağı, linoleik, linolenik, palmitik, oleik, eikosenoik, erusik, nervonik asitler, sinapin, fenol, fitin, erusik asit izotiosiyanat prekürsörleri, sinalbin gibi glukosinolatlar ve propan türevleridir

(Mitrović, ve ark., 2020). Hardal yağı bakteriyostatik, kollateralleri açmak suretiyle ağrıyı azaltan, anti-inflamatuvar etkilidir. Antiinflamatuvar etkisi nedeniyle siyatik ağrı ve romatizmada merhem olarak kullanılır (Peng ve ark., 2014; Uğulu ve Başlar, 2010).

***Solanum dulcamara* L. (Yaban yasemini, Tilki üzümü, Bitter sweet) Solanaceae**

Güney Asya ve Avrupa'da, yurdumuzda ise Kuzey Anadolu'da yetişir (Baytop, 1999). Gövde ve dalları kullanılır. Önemli bileşenleri; flavonoidler, steroidal alkaloid glikozitleri (solamarin, solasonin, solamargin), steroidal saponinler (aglikonsiyamogenin, tigogenin, diosgenin) ve polihidroksi-nortropan alkaloidlerdir (Popova ve ark., 2021). Steroidal alkaloidler fagositozu uyararak hemolitik, sitotoksik, antikolinerjik, lokal anestezik ve antiviral etkinlik gösterirler. İçeriğindeki solasodin bileşeni romatoid artritte ve poliartritli hastalarda kortizon benzeri etki gösterir ve inflamasyonu azaltır. Romatizma ve gutta haricen ve kroton yağı eldesinde kullanılır (Brussell, 2004; Baytop, 1999). Toksisitesinden dolayı oral kullanım önerilmemektedir (Calapai ve ark., 2016).

***Taraxacum officinale* Weber. (Karahindiba, Dandelion, Lion tooth) Asteraceae**

Kuzey yarım küreye özgüdür. Türkiye'de ise genellikle bahar aylarında, çayır ve çimenlik



alanlarda yetişen sarı renkte çiçekleri olan çok yıllık bir bitkidir. Kök ve toprak üstü kısımları kullanılır (Sarı ve ark., 2020). Önemli bileşenleri; alkaloidler, terpenoidler, tanenler, sterol, flavonoidler, fenolik bileşikler, potasyum, kalsiyum, vitaminler A, B ve C'dir (Aktaş Şenocak ve ark., 2017; Mir ve ark., 2013). Bazı fitokimyasallarından dolayı antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Yapraklarından elde edilen dekoksyonu romatizma tedavisinde kullanılır (Karousou ve Deirmentzoglou, 2011; El Beyrouthy ve ark., 2008). İmmünmodulatör, hepatoprotektif ve trombosit agregasyonunu önleyici etkileri vardır, bilinen yan etkileri yoktur (Aktaş Şenocak ve ark., 2017; Karousou ve Deirmentzoglou, 2011).

***Urtica dioica* L. (Isırgan otu, Dızlağan, Çızlağan, Cızgan, Dalagan, Cınçar, Ağdalak, Isırgı, Stinging nettle, Common nettle)**
Urticaceae

Batı Asya, Avrupa, Amerika, Kuzey Afrika'da yetişir. Türkiye'de ormanlık alanlarda, akarsu ve yol kenarlarında, kullanılmayan ve terk edilmiş alanlarda doğal olarak yetişir (POWO, 2022; Çolak ve ark., 2020; Baytop, 1999). Kullanılan kısımları toprak üstü kısımları ve yağıdır. Majör fitokimyasalları; flavonoidler, steroller, kumarinler, terpenoidler, lignanlar, fenilpropanlar, potasyum tuzları, vitamin C, polisakkaritler ve

çeşitli enzimlerdir. Kökleri UDA (*Urtica dioica* aglütinin) içermektedir (Mandal ve ark., 2009; Ayan ve ark., 2006; Akbay ve ark., 2003). Antiromatizmal ve antiartritik etkilidir (Lambrecht, 2010). *Urtica dioica* yaprağı ekstresi sitokinlerin yıkıcı etkisinden kıkırdak ve bağ dokuların korunmasını lökotrien ve prostaglandin sentezini azaltarak sitokin antagonisti olarak etki göstererek sağlar. Tentürü analjezik ve lokal anestejik etki gösterir (Karousou ve Deirmentzoglou, 2011). Eklem ağrısında, travmaya bağlı ağrılarda, tendinit tedavisinde topikal kompres, krem ya da pomad biçiminde kullanılabilir (Lambrecht, 2010). Suda kaynatılıp lapası yapılarak bel ve sırt ağrılarının tedavisinde kullanılabilir (Uğulu ve Başlar, 2010). İstenmeyen etkiler arasında; lokal kullanımda, döküntü, kaşıntı, ürtiker gibi alerjik reaksiyonlar, sistemik kullanımda; bulantı, şişkinlik, karın ağrısı, ishal, göğüste yanma gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir (European Medicines Agency, 2012).

***Zingiber officinale* Roscoe (Zencefil kökü, Ginger root) Zingiberaceae**

Güney Asya'da, Pasifik adalarında yetişen bir türdür. Önemli bileşenleri; nişasta, reçine ve uçucu yağlardır (Baytop, 1999). Oksalik ve tartarik asitler, gingerol, şogaol ve kurkumin aktif bileşenleridir (Yeh ve ark., 2014). Özellikle kökleri kullanılır, rizomları



prostaglandin ve lökotrien sentezini baskılar. Ekstresinin TNF- α üretimini baskıladığı tespit edilmiştir (Setty ve Sigal, 2005). Kök ekstreleri yüksek antioksidan aktiviteye sahip 6-gingerol ve türevlerinden oluşan bileşikleri içerir. Bununla birlikte zencefilin sahip olduğu fitokimyasallar, antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilere sahiptirler (Qian Mao ve ark., 2019). Antiinflamatuvar olarak kas ve romatizma şikayetlerinde kullanılır. Zencefilenden hazırlanmış bezler romatizmada kompres olarak kullanılabilir. Zencefil sargısı tüm vücut ısısını artırır, mukolitik etki gösterir, eklem mobilitesini artırır ve ağrıyı azaltır. Bu yüzden uzun süreli eklem ağrılarında, omuz, sırt ağrılarında, donuk omuz sendromunda ve gutta kullanılır. Osteoartritteki etkisi sınırlıdır (Setty ve Sigal, 2005). İstenmeyenler etkiler; sistemik kullanımda, mide rahatsızlığı, geğirme, hazımsızlık, mide ekşimesi ve mide bulantısı gibi hafif şiddette gastrointestinal semptomlardır (European Medicines Agency, 2012)

4. Tartışma ve Sonuç

Tüm dünyada ve ülkemizde bitkisel ilaçlara olan ilgi giderek artmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçların yeteri kadar başarılı olamaması, birçok yan etkilerinin ortaya çıkması, pahalı olması ve rahat ulaşılamaması, bu artışın temel nedenlerindedir. Kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları başta romatizmal

hastalıklar olmak üzere yüzlerce çeşidi bulunan hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Ağrı, immobilité, işlev bozukluğu gibi gün geçtikçe şiddeti artan bulgular, hastaların çoklu ve yüksek dozajlı ilaçlar kullanmasına neden olarak hayat kalitesini bozmaktadır.

Ülkemizde de kas-iskelet sistemi rahatsızlığı bulunan hastaların birçoğunun diğer birçok hastalıklarda olduğu gibi, semptom ve şikayetlerini gidermek veya iyileşmek için bitkisel ürünleri kullanma eğiliminde olduğu görülmektedir. Kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında kullanılan bitkisel ürünleri incelediğimizde, bitkilerin genellikle antiinflamatuvar, antiödematöz, spazm çözücü özelliklerinin tespit edildiği ve bu rahatsızlıklarda da bu etkilerinden faydalandığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bitkilerle yapılan tedavilerde bitkilerin prostaglandin, lökotrien gibi enflamasyonda rol oynayan doku hormonlarının endojen üretimini engellediği ve ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir. Bazı bitkiler lokal irritan etkiyle ağrı ve inflamasyonu azaltırken bazı bitkiler ise kortizon benzeri etki göstermektedir (Baytop, 1999). Hekim kontrolü ve bilgisinde önerilen bitkilerle yapılan destek tedavisiyle, hastanın mevcut kullandığı ilaçların doz miktarı ve doz sıklığı azaltılabilir. Böylece bu ilaçların yan etki gösterme oranı da düşebilir. Ancak bu aşamada,



bitki ilaç etkileşimleri hekimler tarafından mutlaka değerlendirilmelidir.

Bitkisel ürünlerle tedavilerin, diğer ilaçlarla etkileşimleri, farmasötik biçimlerinin hazırlanmasındaki uygunsuzluklara bağlı biyoyararlanımlarının düşük olması, standardizasyonun uygun olmaması ve ulusal ve uluslararası yasal düzenleme farklılıkları nedeniyle dikkatli uygulanması gerekmektedir. Bitkilerle tedavinin; kas ve iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavi rehberlerinde yer edinebilmesi için tıbbi bitkilerin etkinliği, güvenliği ve sağlık üzerindeki etki mekanizmalarına ilişkin daha ileri düzeyde bilimsel çalışmalar yapılmalıdır (Açıkgöz ve ark., 2020).

Bu derlemede, kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı önemli bitkiler incelenmiştir. Bitkisel ürün kullanımı da çeşitli yan etkilere ve ilaç etkileşimlerine sebep olabileceğinden bitkisel ürünlerin bilinçsiz kullanımını engellemek ve olası yan etki ve ilaç etkileşimlerini ortadan kaldırmak için hekimlerin kullanılan bitkisel ürün hakkında bilgi ve deneyim sahibi olması gereklidir. Bitkilerin ve bitkisel ilaçların sınırsız kullanımının kontrol edilmesi hem Türkiye'de hem de dünyada çok önemlidir. Bitkisel ürünler, kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde, tıbbi tedavi ve fizik tedavi yöntemleriyle birlikte, hastalığın türüne ve hastanın durumuna uygun doz, sıklık

ve sürelerde tedavide kullanılabilir. Burada önemli olan bu bitkileri doğrudan kullanmak yerine doktora danışarak standardize ekstreleri kullanmaktır. Bitkisel ürün seçiminde ürünün Sağlık Bakanlığı onaylı olması ve hekimin bilgisi dahilinde kullanılması hususuna mutlaka dikkat edilmelidir. Bitkisel ürünlerin kullanımının ve sağlık üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için ileri düzeyde, randomize, kontrollü, çift kör tasarlanmış, daha fazla katılımcı içeren, yüksek dozlarda ürün kullanılan, uzun süreli yapılacak klinik çalışmalar gerekmektedir.

Kas-iskelet sistemi hastalıklarının çeşitliliği göz önünde bulundurulacak olursa, belki çok daha fazla örnek verilebilir. Ancak konunun çok geniş olması da dikkate alınarak, bu derlemede, sadece önemli bazı bitkiler ve bu alanda kullanımına örnek verilmiştir.

KAYNAKLAR

- Açıkgöz, Z., Bulut, S., Orhan Deliorman, D. (2020). *Harpagophytum Procumbens* ve Fitoterapide Kullanımı. Ankara Ecz. Fak. Derg., 44(3): 540-556. Doi: 10.33483/jfpau.680316
- Ağalar, H.G., Göger, F., Demirci, B., Malyer, H., Kırmırcı N. (2020). *Angelica slyvestris* var. *Slyvestris* L.: Essential oils and antioxidant activity evaluation. Eskişehir Technical Univ. J. of Sci. and Tech. A- Appl. Sci. And Eng. 21(1), 39-48. DOI: 10.18038/estubtda. 544889.
- Akbay, P., Başaran, A.A., Undeger, U., Başaran, N. (2003). *In vitro* immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother Res.*17(1), 34-37.
- Aktaş Şenocak, E., Apaydın Yıldırım, B. (2017). Ratlarda parasetamol ile oluşturulan hepatotoksisite üzerine *Taraxacum officinale*



- etanol ekstraktının etkisi. Harran Univ. Vet. Fak. Derg, 6(1), 11-18.
- Alp, H. (2020). Konya-Akyokuş yöresinde yetişen sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisinin fitokimyasal analizi. Necmettin Erbakan Univ Sağlık Bilim Derg, 2 (2), 1-7.
- Alp, H., Şen, M. (2020). Investigation of the Components of Lavender Plant Grown in Konya-Turkey Region. J Tradit Complem Med, 3 (2), 166-70.
- Altay, B., Gönener, H.D., İslam, K., Göv, P. (2010). Fizik tedavi alan hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Gaziantep Tıp Dergisi, 16(2), 29-35.
- Alvarez-Nemegyei, J., Bautista-Botello, A., Dávila-Velázquez, J. (2009). Association of complementary or alternative medicine use with quality of life, functional status or cumulated damage in chronic rheumatic diseases, Clin Rheumatol, 28, 547–551.
- Axmann, S., Hummel, K., Nöbauer, K., Razzazi-Fazeli, E., Zitterl-Eglseer, K. (2019). Pharmacokinetics of harpagoside in horses after intragastric administration of a Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) extract. J vet Pharmacol Therap, 42:37–44.
- Ayan, A.K., Çalışkan, Ö., Çırak, C.T. (2006). Isırgan otu (*Urtica spp.*)'nun ekonomik önemi ve tarımı. OMÜ Zir Fak Derg, 21(3), 357-363.
- Azman, N.A.M., Skowyra, M., Muhammed, K., Gallego, M.G., Almajano, M.P. (2017). Evaluation of the antioxidant activity of *Betula pendula* leaves extract and its effects on model foods. J Pharm Biol, 55 (1), 912-919.
- Bahmani M, Rafieian-Kopaei M, Jeloudari M, Eftekhari Z, Delfan B, Zargarani A, Forouzan S. (2014). A review of the health effects and uses of drugs of plant licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) in Iran. Asian Pac J Trop Dis, 4(2), 847-849.
- Batiha, G.E.S., Beshbishy, A.M., El-Mleeh, A., Abdel-Daim, M.M., Devkota, H.P. (2020). Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). Biomolecules, 10, 352.
- Baytop, T. (1999). Türkiye'de bitkiler ile tedavi (2. Baskı.). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri.
- Bhat, Z.A., Kumar, D., Shah, M.Y. (2011). *Angelica archangelica* Linn. is an angel on earth for the treatment of diseases. Int J Nutr, 1(1), 36-50.
- Bilenler, T., Gökbulut, İ. (2019). Hastane patojenlerinin ticari uçucu yağlara karşı hassasiyetlerinin belirlenmesi. GÜFBED/GUSTIJ. 9 (3), 716-723.
- Boswellia serrata* (2008). Monograph. Alternative Medicine Review, 13(2), 165-167. <http://archive.foundationalmedicinereview.com/publications/13/2/165.pdf>. PMID: 18590352. Erişim tarihi: 19.04.2021.
- Boulekbache-Makhlouf, L., Slimani, S., Madai, K. (2013). Total phenolic content, antioxidant and antibacterial activities of fruits of *Eucalyptus globulus* cultivated in Algeria. Ind Crops Prod, 41, 85–89.
- Brussell, D.E. (2004). Medicinal plants of Mt. Pelion, Greece. Economic Botany, 58 (Supplement), 174–202.
- Calapai, G., Minciullo, P.L., Miroddi, M., Chinou, I., Gangemi, S., Schmidt, R.J. (2016). Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products—part 3: *Mentha × piperita* – *Solanum dulcamara*. Contact Dermatitis, 74(3), 131–144.
- Chen, J., Tang, C., Zhang, R., Ye, S., Zhao, Z., Huang, Y., Yang, D. (2020). Metabolomics analysis to evaluate the antibacterial activity of the essential oil from the leaves of *Cinnamomum camphora* (Linn.) Presl. J Ethnopharmacol, 253, 112652.
- Craciunescu, O., Constantin, D., Gaspar, A., Toma, L., Utoiu, E., Moldovan, L. (2012). Evaluation of antioxidant and cytoprotective activities of *Arnica montana* L. and *Artemisia absinthium* L. Ethanolic extracts. Chem Cent J, 6, 97.
- Cukanovic, J., Tesevic, V., Jadranin, M., Jubojevic, M., Mladenovic, E., Kostic, S. (2020). Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) seed fatty acids, flavonoids and heavy metals plasticity to different urban environments. Bio Syst Eco, 89, 103980.
- Çelik, S.A., Ayran, İ. (2020). Antioksidan kaynağı olarak bazı tıbbi ve aromatik bitkiler. Türk Bilimsel Derlemeler Derg, 13(2), 115-125.
- Çırak, C., Kurt, D. (2014). Önemli tıbbi bitkiler olarak *Hypericum* türleri. Anadolu, 24 (1), 42 – 58.
- Çolak, S., Çömlekçioğlu, N., Aygan, A. (2020). *Urtica dioica* L. özütlerinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi. Eurasian J Bio Chem Sci. 3(1), 206-212.
- De Athayde, AE., de Araujo, CES., Sandjo, LP., Biavatti, MW. (2021). Metabolomic analysis among ten traditional "Arnica" (Asteraceae) from Brazil. J Ethnopharmacol. 265, 113149.



- De Macedo, L.M., Santos, É.M. dos, Militão, L., Tundisi, L.L., Ataide, J.A., Souto, E.B., Mazzola, P.G. (2020). Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia ros marinus* penn.) and Its Topical Applications: A Review. *Plants*, 9(5), 651. Doi:10.3390/plants9050651
- DiSottoa, A., Vecchiatoa, M., Abetea, L., Tonioloa, C., Giustic, A.M., Manninad, L., Locatellie, M., Nicolettib, M., DiGiacomo, S. (2018). *Capsicum Annuum* L. var. Cornetto di Pontecorvo PDO: Polyphenolic Profile and in vitro Biological Activities. *J Func Foods*, 40, 679–691.
- Dobrowolska, I., Andrade, G.M., Clapham, D., Egertsdotter, U. (2017). Histological analysis reveals the formation of shoots rather than embryos in regenerating cultures of *Eucalyptus globulus*. *Plant Cell Tiss Organ Cult*, 128, 319–326.
- Düzgüner, V., Erbil, V. (2020). Ardahan yöresinde yetişen kılıç otu bitkisinin (*Hypericum perforatum*) antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin araştırılması. *Türk Tarım ve Doğa Bilim Derg*, 7(1), 27–31.
- El Beyrouthy, M., Arnold, N., Delelis-Dusollier, A., Dupont, F. (2008). Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *J Ethnopharmacol*, 120, 315–334.
- El Omari, N., Ezzahrae Guaougaou, F., El Menyiy, N., Benali, T., Aanniz, T., Chamkhi, I., Bouyahya, A. (2021). Phytochemical and biological activities of *Pinus halepensis* Mill., and their ethnomedicinal use. *J Ethnopharmacol*. 268:113661.
- European Medicines Agency. (2007, 2009, 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2019). Committee on Herbal Medicinal Products. (HMPC). <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph-en.pdf>.
- Ezberci, F., Ünal, E. (2018). Hemoroidal hastalığın tedavisinde *Aesculus Hippocastanum* (Aescin, at kestanesi) kullanımı. *Türk J Colorectal Dis*, 28, 54-57.
- Galindo-Jaime, L., González-Espinosa, M., Quintana-Ascencio, P., García-Barríos, L. (2002). Tree composition and structure in disturbed stands with varying dominance by *Pinus* spp. in the high lands of Chiapas, México. *Plant Ecology*, 162, 259–272.
- Güneş, DŞ. (2011). Romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünler. Bitirme tezi, Erciyes Üniversitesi. https://pharmacy.erciyes.edu.tr/ckfinder/userfiles/files/bitirmeler/Serife_Gunes_Tez.pdf. Erişim tarihi:20.04.2021
- Habtemariam, S. (2016). The therapeutic potential of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) diterpenes for Alzheimer's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749867/pdf/ECAM2016-2680409.pdf>. Erişim tarihi: 20.04.2021.
- Hernandez-Perez, T., Gomez-Garcia, M.d.R., Valverde, M.E., Paredes-Lop, O. (2020). *Capsicum annuum* (hot pepper): An ancient Latin-American crop with outstanding bioactive compounds and nutraceutical potential. A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 19, 2972-2993.
- Idris, S., Mishra, A., Khushtar, M. (2020). Phytochemical, ethanomedicinal and pharmacological applications of escin from *Aesculus hippocastanum* L. towards future medicine. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 31(5), 20190115. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0115>.
- Iseppi, R., Mariani, M., Condo, C., Sabia, C., Messi, P. (2021). Essential oils: a natural weapon against antibiotic-resistant bacteria responsible for nosocomial infections. *Antibiotics*, 10, 417.
- Islam, N. UI., Jalil, H., Shahid, M., Rauf, A., Muhammad, N., Khan, A., Shah, M.R., Khan, M.A. (2019). Green synthesis and biological activities of gold nanoparticles functionalized with *Salix alba*. *Arabian Journal of Chemistry*, 12, 2914-2925.
- Karousou, R., Deirmentzoglou, S., (2011). The herbal market of Cyprus: Traditional links and cultural exchanges. *J Ethnopharmacol*, 133(1), 191–203.
- Kharwar, R.N., Maurya, A.L., Verma, V.C., Kumar, A, Gond, S.K., Mishra, A. (2012). Diversity and antimicrobial activity of endophytic fungal community isolated from medicinal plant *Cinnamomum camphora*. *Sect. B Biol. Sci*, 82(4), 557–565.
- Lambrecht, F. Y. (2010). Biological activities of stinging nettle, *Drug Plants Houston* (391-409). Awaad, A.S., Gövel, J.N., Singh, V.K., Houston: Studium Press LLC.
- Liu Z., Zhang Y., Ou L., Kang L., Liu Y., Lv J., Wei G., Yang B., Yang S., Chen W., Dai X., Li X., Zhou S., Zhang Z., Ma Y., Zou X. (2017). Identification and characterization of novel micro RNAs for fruit development and quality in hot pepper (*Capsicum annuum* L.). *Gene*, 608, 66–72.



- Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. *Boswellia serrata*. [Updated 2020 Nov 4]. Erişim tarihi:10.05.2021.
- Long, L., Soeken, K., Ernst, E. (2001). Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review, *Rheumatology*,40 (7), 779–793. Mahendran, G., Rahman, L.U. (2020). Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on
- Peppermint (*Mentha × piperita* L.)-A review. *PhytotherRes*. 34(9):2088-2139.
- Mandal, P., Misra, T.K., Singh, I.D., Das, J.K., Bhunia, M. (2009). Free-radical-scavenging activity in the in florescence of European nettle/Sisnu (*Urtica dioica* L.). *J Young Pharmacists*, 1(2), 129—135.
- Marzotto, M.,Arruda-Silva, F., Bellavite, P. (2020). Fibronectin gene up-regulation by *Arnica montana* in human macrophages: validation by real-time polymerase chain reaction assay. *Homeopathy*.109(3), 140-145.
- Mir, M.A., Sawhney, S.S., Jassal, M.M.S. (2013). Qualitative and quantitative analysis of phytochemicals of *Taraxacum officinale*. *Wudpecker J PharmPharmacol*, 2(1), 1–5.
- Mitrović, P.M., Stamenković, O.S., Banković-Ilić, I., Djalović, I. G., Nježić, Z.B., Farooq, M., Veljković, V. B. (2020). White Mustard (*Sinapis alba* L.) oil in Biodiesel Production: A Review. *Frontiers in Plant Science*, 11.
- Oğuzöncül, A.F., Kurt, O. (2020). Halk sağlığı bakışıyla Türkiye’de kas iskelet hastalıkları. G. Saka. (Ed.). *Halk Sağlığı Bakışıyla Türkiye’de Kronik Hastalıklar 1*. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.52-4.
- Oliveira, A.I., Pinho, C., Sarmiento, B., Dias, A.C.P. (2016). Neuroprotective activity of *Hypericum perforatum* and its major components. *Front. PlantSci*, 7, 1004.
- Oszmiański, J., Kalisz, S., Aneta, W. (2014). The content of phenolic compounds in leaf tissues of white (*Aesculus hippocastanum* L.) and red horse chestnut (*Aesculus carea* H.) colonized by the horse chestnut leaf miner (*Camerariaohridella Deschka&Dimić*). *Molecules*.19 (9), 14625-14636.
- Pandey S., Verma B., Arya P. (2017). A review on constituents, pharmacological activities and medicinal uses of *Glycyrrhiza glabra*. *Univ J PharmaRes*, 2(2), 6-11.
- Peng C., Zhao S.Q., Zhang J., Huang G.Y., Chen L.Y., Zhao F.Y. (2014). Chemical composition, antimicrobial property and microencapsulation of Mustard (*Sinapis alba*) seed essential oil by complex coacervation. *Food Chemistry*, 165, 560–568.
- Piąteczak, E., Dybowska, M., Pluciennik, E., Kośła, K., Kolniak-Ostek, J., Kalinowska-Lis, U. (2020). Identification and accumulation of phenolic compounds in the leaves and bark of *Salix alba* (L.) and their biological potential. *Biomolecules*, 10(10), 1391.
- Popova, V.T., Stoyanova M.A., Ivanova, T.A., Stoyanova, A.S., Dimitrova-Dyulgerova, I.Z. (2021). Phytochemical composition of leaves and stems of *Solanum nigrum* L. And *Solanum dulcamara* L. (Solanaceae) from Bulgaria. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* 1031.
- POWO (2022). Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet; <http://www.plantsoftheworldonline.org/> Erişim tarihi: 27.12.2021.
- Qian Mao, Q., Yu Xu, X., Yu Cao, S., You Gan, R., Corke, H., Beta, T., Bin Li, H. (2019). Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale Roscoe*). *Foods*, 8, 185.
- Raina, R., Verma, P.K., Peshin, R., Kour, H. (2019). Potential of *Juniperus communis* L. as a nutraceutical in human and veterinary medicine. *Heliyon*.8(5).
- Ribeiro, G.dS., Carneiro, A.dA., Martins, D.H.N, Simeoni, L.A., Silveira, D., Magalhaes, P.O. Fonseca-Bazzo, Y.M. (2020). Determination of harpagoside in *Harpagophytum procumbens* DC tablet’s using analytical method by high performance liquid chromatography. *Eclética Química J*, 45(1), 47-55.
- Sarı, A., Özsoy, N., Karahüseyin, S. (2020). *Taraxacum farinosum* Hausskn. & Bornm. bitkisinin antioksidan aktivite yönünden incelenmesi. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Derg*, 3(1), 13-19.
- Sarić-kundalić, B., Dobes, C., Klatt-asselmeyer, V., Saukel j. (2010). Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and Herzegovina. *J Ethnopharmacol*, 131(1), 33-55.
- Shi X., Dai X., Liu G., Zhang J., Ning G., Bao M. (2010). Cyclic secondary somatic embryogenesis and efficient plant regeneration in Camphor tree



- (*Cinnamomum camphora* L.). In vitro cell. Dev. Biol.-Plant, 46, 117–125.
- Siddiqui, M.Z. (2011). *Boswellia serrata*, A potential anti-inflammatory agent: an overview. Indian J Pharm Sci.,73(3): 255–261.
- Sinisgalli, C., Faraone, I., Vassallo, A., Caddeo, C., Bisaccia, F., Armentano, MF., Milella, L., Ostuni, A. (2020). Phytochemical profile of *Capsicum annuum* L. Cv Senise, incorporation into liposomes, and evaluation of cellular antioxidant activity. Antioxidants (Basel), 15, 9(5):428.
- Setty, A., Sigal, L. (2005). Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. Semin Arthritis Rheum.34(6), 773-84.
- Sutha, S., Mohan, V.R., Kumaresan, S., Murugan, C., Athiperumalsami, T. (2010). Ethnomedicinal plants used by the tribals of Kalakad-Mundanthurai tiger reserve (KMTR), Western Ghats, Tamil Nadu for the treatment of rheumatism. Indian J Trad Know, (9)3, 502-509.
- Süzgeç Selçuk, S., Eyisan, S. (2012). Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar. Marmara Pharm J, 16,164-180.
- T.C. S. B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (2021). *Tıbbi bitki listesi*. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/112>. Erişim tarihi:19.04.2021.
- Uğulu, I. ve Başlar, S. (2010). The determination and fidelity level of medicinal plants used to make traditional Turkish salves. J Alt CompMed, 16(3), 313–322.
- Üstü, Y, Uğurlu, M. (2019). Lavantanın tıbbi kullanımı. Ankara Med J,1, 416-8.
- Weixlbaumer, V., Draxler, L., Zeitlinger, M., Prant, B. (2020). From St. John's wort to tomato and from Rhodiola to cranberry, Wien Klin Wochenschr,132,253–259.
- World Health Organization. (2007). WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Volume 3. [https://www.who.int/medicines/publications/traditional/Med Plants Monograph 3. pdf](https://www.who.int/medicines/publications/traditional/Med%20Plants%20Monograph%203.pdf). Erişim tarihi:19.04.2021.
- World Health Organization. (2009). WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Volume 4. <https://www.who.int/medicines/areas/traditional/SelectMonoVol4.pdf?ua=1>. Erişim tarihi:19.04.2021.
- World Health Organization. (2010). WHO Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States. [https://www.who.int/medicines/areas/traditional/monograph_eng. pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/traditional/monograph_eng.pdf?ua=1). Erişim tarihi: 20.04.2021.
- World Health Organization. (2013). WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/92455>. Erişim tarihi: 19 Nisan 2021.
- Xiao, S., Yu, H., Xie, Y., Guo, Y., Fan, J., Yao, W. (2021). The anti-inflammatory potential of *Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl essential oil in vitro and in vivo. Journal of Ethnopharmacology, 267, 113516.
- Yaman, T., Uyar, A., Kömüroğlu, A.U., Keleş, Ö.F., Yener, Z. (2019). Chemopreventive efficacy of juniper berry oil (*Juniperus communis* L.) on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rat. Nutrition and Cancer, 1–14.
- Yang, F., Chu, T., Zhang, Y., Liu, X., Sun, G., Chen, Z. (2020). Quality assessment of licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) from different sources by multiple fingerprint profiles combined with quantitative analysis, antioxidant activity and chemometric methods. Food Chem, 324, 126854.
- Yang, R., Zhou, Q., Wen, C., Hu, J., Li, H., Zhao, M., Zhao, H. (2013). Mustard seed (*Sinapis alba* Linn) attenuates imiquimod-induced psoriasiform inflammation of BALB/c mice. J Dermatology, 40, 543–552.
- Yeh, H.Y., Chuang C.H., Chen, H.C., Wan, C.J., Chen, T.L., Lin, L.Y. (2014). Bioactive components analysis of two various gingers (*Zingiber officinale* Roscoe) and antioxidant effect of ginger extracts. LWT –Food Sci Tech, 55, 329-334.
- Zhang, R., Ji, Y., Zhang, X., Kennelly, E. J., Long, C. (2020). Ethnopharmacology of *Hypericum* species in China: A comprehensive review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. J Ethnopharmacology, 254, 112686.



Derleme Makalesi / Review Article, 3(2): 51 - 62, 2022

<https://dergipark.org.tr/en/pub/batd/article/1031042>

DOI: 10.53445/batd.1031042

Geliş Tarihi: 17 Ocak 2022, Kabul Tarihi: 18 Şubat 2022, Yayın Tarihi: 29 Nisan 2022

Received: 17 January 2022, Accepted: 18 February 2022, Published: 29 April 2022

Fitoterapide Gelecek Vadeden Bir Drog; Hünnap (*Ziziphus jujuba* Mill.)

Rıza ÇİTİL ^{1*} , Soner SORHAN ² , Yalçın ÖNDER ¹ , Mücahit EĞRİ ¹ ,

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

²Zile İlçe Sağlık Müdürlüğü, Tokat, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Rıza ÇİTİL, e-mail: rcitil38@gmail.com

ÖZET

Günümüzde sağlık alanında birçok konuda modern tıp pratiğine yardımcı olarak faydalanılabilen geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Hünnap (*Ziziphus jujuba* Mill.) bitkisi de bu bağlamda uzun süredir araştırmacıların ilgi odağında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda başlıca antiinflamatuvar, antihiperglisemik, antihiperlipidemik, antimikrobiyal özellikleri olan, karaciğer bozuklukları, diyabet, dislipidemi, sindirim sistemi bozuklukları, solunum sistemi hastalıkları, anksiyete, uykusuzluk, bağışıklık sistemi bozuklukları ve kanser gibi birçok sağlık sorununda geleneksel olarak kullanılan ve güçlü bir doğal antioksidan olan *Ziziphus jujuba* bitkisinin etkinliği kanıta dayalı olarak ortaya konulmuştur. Sağlık üzerine etkileri henüz yeterince fark edilmemiş olan bu bitki, yapılacak ileri fitokimyasal çalışmalar sayesinde içerdiği muhtemel yeni biyoaktif moleküllerin keşfi ile birçok başka hastalık için umut vadeci olabilir. Bu derlemede fitoterapide gelecek vadeden bir drog olan hünnap (*Ziziphus jujuba*) ile ilgili güncel literatürün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, Fitoterapi, Hünnap, Rhamnaceae, *Ziziphus jujuba* Mill.

A Promising Drog for Phytotherapy; Jujuba (*Ziziphus jujuba* Mill.)

ABSTRACT

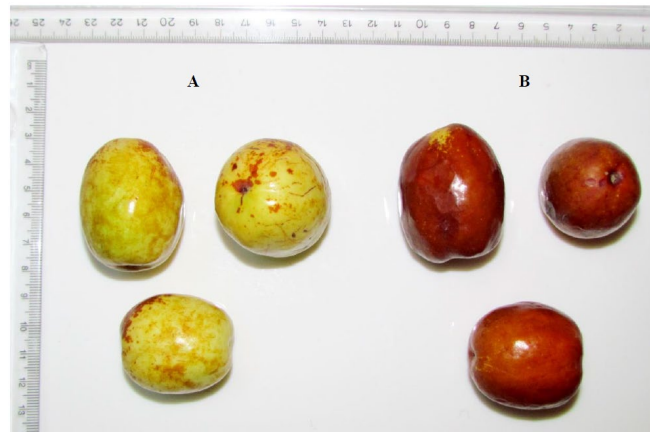
Today, the interest in traditional and complementary medicine practices, which can be used as an aid to modern medicine practice in many areas of health, is increasing day by day. In this context the plant of jujuba (*Ziziphus jujuba* Mill.) has been in the focus of attention of researchers for a long time. The plant of *Ziziphus jujuba*, which has anti-inflammatory, antihyperglycemic, antihyperlipidemic, antimicrobial properties, is a powerful natural antioxidant and is traditionally used in many health problems such as liver disorders, diabetes, dyslipidemia, digestive system disorders, respiratory system diseases, anxiety, insomnia, immune system disorders and cancer. Its effectiveness has been demonstrated based on evidence in many studies. This plant, whose effects on health have not yet been sufficiently recognized, may be promising for many other diseases with the discovery of possible new bioactive molecules, thanks to further phytochemical studies to be carried out. In this review, it was aimed to evaluate the current literature on jujuba (*Ziziphus jujuba*), a promising drug in phytotherapy.

Key words: Antioxidant, Phytotherapy, Jujuba, Rhamnaceae, *Ziziphus jujuba* Mill.

GİRİŞ

Farklı coğrafya ve kültürlerde bitkiler birçok hastalığın tedavisinde tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Tarihi bir perspektifle de bakıldığında ilaçların ve farmakolojik tedavinin üretilmesi ve geliştirilmesi bitkilerin kullanımı ile başlamıştır. Günümüzde de bu bitkiler her yönüyle sağlık alanında çalışan araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu bitkilerden birisi de Çin’de “hayatın meyvesi” olarak bilinen, Çin

başta olmak üzere dünya genelinde yaygın olarak kullanılmakta olan ve sağlık açısından birçok yararları olduğu bildirilen Cehrigiller (Rhamnaceae) familyasında yer alan *Ziziphus jujuba* (*Z. jujuba*)’dır. *Z. jujuba* meyvesi beyaz ve kırmızı olgunlaşma aşamalarından sonra Ağustos–Eylül aylarında tam olgunluğa ulaştığında sarı veya kırmızıdan kahverengiye kadar farklı renklerde, iri bir zeytin biçiminde ve büyüklüğündedir (Şekil 1).



Şekil 1. *Ziziphus jujuba* Meyvesinin Beyaz (A) ve Kırmızı (B) Olgunlaşma Aşamaları (Keleş, 2020)



Z. jujuba dünyanın çeşitli bölgelerinde “Jujuba, Jjubier, Jjube, Juiba, Chinese date, Annab, Innab ve Ber” olarak adlandırılmaktadır (Chungkrang ve ark., 2018; Kemeç Hürkan, 2019; Rashwan ve ark., 2020; Shahrajabian ve ark., 2020; Vasanthakumar ve ark., 2020). Türkiye’de ise; “Hünnap, Ünnap, Hinnap, İnnap, Çiğde ve Kuran iğdesi” gibi yerel isimler kullanılmaktadır (Gündoğmuş ve Taşçı, 2017). Tropikal ve subtropikal bölgelerde, özellikle Doğu Asya (Çin, Hindistan), Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde yaygın olarak yetiştirildiği bildirilmektedir (Rashwan ve ark., 2020). Dünyada *Z. jujuba* üretimindeki en büyük pay bu bitkinin anavatanı olarak bilinen Çin’e ait olup burada yaklaşık 7000 yıldan beri yetiştirildiği bildirilmektedir (Kemeç Hürkan, 2019; Shen ve ark., 2009; Višnjevci ve ark., 2019). *Z. jujuba* bitkisi Türkiye’de özellikle Batı ve Güney Anadolu bölgelerinde olmak üzere başlıca Ege bölgesinde Çanakkale, Denizli ve Aydın, Akdeniz bölgesinde Isparta, Hatay, İskenderun, Burdur ve Antalya, İç Anadolu bölgesinde Kayseri, Marmara bölgesinde Bursa, İstanbul ve Tekirdağ illerinde doğal olarak yayılım göstermektedir. Ayrıca Kütahya, Çanakkale ve Amasya gibi illerde ise hususi olarak da yetiştirilebilmektedir (Gündoğmuş ve ark., 2017; Kemeç Hürkan, 2019). Zengin içeriğinden dolayı dünya genelinde son yıllarda önemi gittikçe artan *Z. jujuba* meyvesinin

taşıdığı eşsiz özellikler nedeniyle yetiştiriciler, tüketiciler, pazarlamacılar, hükümetler ve toplumun çeşitli ihtiyaçlarını aynı anda karşılayabildiği için gelecekte bir “süper meyve” olarak görülmeyi açıkça hak ettiği bildirilmektedir (Liu ve ark., 2020). Bu derlemede, fitoterapide gelecek vadeden çok değerli bir drog olan ve uzun süredir tamamlayıcı tıp alanında faydalanılan hünnap (*Z. jujuba*) bitkisinin besin değeri içerikleri ile tedavi edici etki gösterdiği sağlık sorunlarının güncel literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1. *Z. jujuba* Bitkisinin Besin Değeri İçerikleri

Fitokimyasal çalışmalar ile *Z. jujuba*’da bulunan triterpenik asit, flavonoidler, fenolik asit, polisakkaritler ve aminoasitler gibi içeriklerin kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleme, bağışıklık sistemini düzenleme, antiinflamatuvar etki, obezite önleyici etki, antioksidan etki, karaciğer ve sindirim sistemi koruyucu etki gibi birçok farmakolojik olaydan sorumlu olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2017). Bunlara ek olarak esansiyel doymamış yağ asitleri açısından da zengin bir kaynak olup ağırlıklı olarak oleik, linoleik, palmitik ve palmitoleik asit içermekte olduğu belirlenmiştir (Keleş, 2020; San ve Yıldırım, 2010). *Z. jujuba*’da bulunan esas şekerler glukoz, fruktoz, sükroz, ramnoz ve sorbitoldür. Bol miktarda C vitamini olmak üzere, tiamin, riboflavin, niasin,



B6 ve A vitamini içermektedir. Ayrıca potasyum, fosfor, magnezyum, kalsiyum ile yüksek miktarda sodyum, çinko, demir ve bakır mineralleri için de zengin bir kaynaktır (Li ve ark., 2007, Pareek, 2013; Rashwan ve ark., 2020).

Hünnap meyvesi yaş veya kurutulmuş olarak üretimi ve pazarı olabilecek bir potansiyele sahiptir. Kurutulmuş meyvelerin çay içeriği, atıştırmalık, ekmek, kekler gibi gıda endüstrilerinde aktif bileşen olarak kullanılabilmesine ek olarak keçi sütü yoğurdu, kırmızı hünnap yoğurdu gibi ürünlerin besin değerini ve kalitesini artırmak için diğer yiyeceklere de eklenebildiği belirtilmektedir (Gül ve ark., 2021). 100 gr hünnap 79 kaloridir. İçeriğinde yağ bulunmaz. Meyve, çay veya sirke olarak farklı şekillerde tüketilebilmektedir. Bir porsiyon hünnap dört adettir. *Z. jujuba* bitkisinin meyvesinin 100 gr taze ağırlığındaki ve 100 gr kuru ağırlığındaki bileşen dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

2. *Z. jujuba* Bitkisinin Biyolojik Etkileri ve Tedavi Edici Etki Gösterdiği Sağlık Sorunları

Son derece besleyici ve fonksiyonel bir meyve olan hünnapın (*Z. jujuba*) polisakkaritler, polifenoller, amino asitler, nükleotitler, yağ asitleri, diyet lifi, alkaloidler

ve diğer besinler gibi çeşitli biyoaktif maddeleri içeren diyet takviyesi olarak sağlıklı bir gıda olduğu iyi bilinmektedir. Birçok çalışmada hünnap meyvesinin antioksidan, anti-enflamatuar, antihiperlipidemik, antihiperglisemik, antikanser, immünoregülatuar (bağışıklık düzenleyici), nöroprotektif, sedatif ve antimikrobiyal özellikleri olduğu bildirilmektedir (Liu ve ark., 2020; Lu ve ark., 2021; Rashwan ve ark., 2020).

Z. jujuba bitkisinin meyve, yaprak, tohum, kabuk gibi kısımları uzun yıllardır birçok hastalığın tedavisi için potansiyel ilaç kaynağı olarak kullanılmaktadır (Kemeç Hürkan, 2019). İbn-i Sina’nın mide ülseri gibi gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde hünnap önerdiği bildirilmektedir (Hamedi ve ark., 2015). *Z. jujuba* geleneksel Çin tıbbında sindirim bozuklukları, halsizlik, karaciğer yakınmaları, obezite, üriner problemler, diyabet, deri enfeksiyonları, iştahsızlık, ateş, farenjit, bronşit, anemi, ishal, uykusuzluk ve kanser gibi birçok sağlık sorununu tedavi etmek için kullanılmaktadır (Gao ve ark., 2013; Plastina ve ark., 2012). Çin’de “hayatın meyvesi” olarak adlandırılan hünnap meyvesinin olgun ve kuru meyvelerinin afrodizyak, laksatif ve panzehir olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Yu ve ark., 2012).

Tablo 1. 100 gr Taze Hünnap Meyvesindeki Başlıca Bileşenler (Ghobadi ve ark., 2019; Pareek ve ark., 2013; Rashwan ve ark., 2020; USDA., 2018)

Tip	Bileşen	Miktar
Ana Bileşenler	Nem (g)	81,6-83,0
	Enerji (kcal)	79
	Protein (g)	0,8
	Yağ (g)	0,07
	Lif (g)	0,6
	Karbonhidrat (g)	17,0
	Toplam şeker (g)	5,4 - 10,5
	İndirgenmiş şeker (g)	1,4 - 6,2
	İndirgenmemiş şeker (g)	3,2 - 8,0
Kül (g)	0,3 - 0,59	
Mineraller	Kalsiyum (mg)	25,6
	Magnezyum (mg)	10
	Potasyum (mg)	250
	Sodyum (mg)	3
	Çinko (mg)	0,05
	Fosfor (mg)	26,8
	Demir (mg)	0,76 - 1,8
	Florid (ppm)	0,1 - 0,2
Vitaminler	Askorbik asit (mg)	65,8 - 76,0
	Karoten (mg)	0,021
	Beta-karoten (µg)	35,0
	Alfa-tokoferol (mg)	0,04 - 0,07
	Tiyamin (mg)	0,02 - 0,024
	Riboflavin (mg)	0,02 - 0,038
	Niasin (mg)	0,7 - 0,873

Z. jujuba bitkisinin biyolojik etkileri ve tedavi edici etki gösterdiği başlıca sağlık sorunları şunlardır;

2.1. Antienflamatuar Etkinliği:

Z. jujuba meyvesi antienflamatuar etkiye sahiptir. Meyve ekstresi ile yapılan bir çalışmada ödemi azaltarak akut enflamasyonda,

granülom doku oluşumunu azaltarak da kronik enflamasyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Serum nitrit ve nitrat düzeylerinde düşüşe neden olması antienflamatuar etkilerini nitrik oksid sentaz enzim aktivitesini azaltma yoluyla gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (Goyal, 2011; Kumar, 2004). Hünnap meyvesinden izole edilen triterpenik asitlerin aktif iltihaplı



hücrelerde belirgin koruyucu etkileri olduğu ve hünnap meyvesinin Euphorbiaceae bitkilerinin tahriş edici etkisini azaltmak amacıyla enflamatuar bağırsak hastalıklarında ilaç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Kemeç Hürkan, 2019).

2.2. Antikanser Etkinliği:

Z. jujuba'nın kansere karşı sitotoksik etkisini göstermek için yapılan çalışmalarda birçok tümör hücre dizisinde antikanser etkinliği olduğu saptanmıştır. Bu etkisindeki ana mekanizmanın içerdiği özellikle de tripertenik asit ve polisakkaritler olmak üzere birçok biyoaktif maddeden dolayı kanser hücresinde apoptozu uyarması yoluyla olduğu gösterilmiştir (Tahergorabi ve ark., 2015). 3-*O*-trans-*p*-kumaril-alfitolik asit (3OTPCA) *Z. jujuba* bitkisinden izole edilen bir triterpenik asit olup mekanizması bilinmese de kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir. 3OTPCA uygulanmış lösemik hücrelerde apoptoz yolu aktive edilerek hücre ölümü gerçekleşmektedir, bunun kanıtları DNA parçalanması, kaspaz-3 yarılması gibi apoptoza özgü olayların görülmesidir (Mitsuhashi ve ark., 2017). Başka bir çalışmada da meme kanseri hücreleri üzerinde benzer etkiler gözlenmiştir. *Z. jujuba* özünün MCF-7 ve SKBR3 meme kanser hücre dizilerinde apoptozu teşvik ederek hücre büyümesini engellemede etkili olduğu gösterilmiştir (Plastina ve ark., 2012). *Z. jujuba* meyvesindeki diğer bir triterpenik asit olan betulinik asitin de lösemi, kolon, akciğer, prostat, baş-boyun ve servikal kanserler gibi birçok kanserde antitümör aktivitesi olduğu bildirilmiştir (Kemeç Hürkan, 2019). *Z. jujuba*'nın kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkisinin yanında yapılan bazı çalışmalarda kolon kanseri ile over

ve serviks gibi bazı jinekolojik kanserlere karşı da koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (Tahergorabi ve ark. 2015; Wang ve ark., 2020). Farelerde yapılan bir çalışmada kolon kanseri kemoproflaksisinde olumlu etkileri gösterilmiştir. *Z. jujuba* suplementi kolon kanseri ilerlemesini geciktirebilir, bunu hiperplaziden displaziye ve sonunda adenokarsinom ve kanser gelişimini etkileyerek yapar. Dolaşımda bulunan tümör ilişkili lökosit ve kanser inflamasyon düzenleyicilerini azaltmaktadır (Periasamy ve ark., 2015). *Z. jujuba* aynı zamanda içeriğindeki C vitamini sayesinde de antikanser özellik göstermektedir.

2.3. Antimikrobiyal Etkinliği:

Z. jujuba'nın antimikrobiyal etkisinin esas olarak içerdiği flavonoidlere bağlı olduğu, bu nedenle de mevcut antibiyotiklere karşı direnç geliştiren patojenik bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde potansiyel ilaç kaynaklarından biri olduğu bildirilmektedir (Kemeç Hürkan, 2019). Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin yanı sıra mantarlara karşı da güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Rashwan ve ark., 2020).

2.4. Antioksidan Etkinliği:

Yapılan çalışmalarda *Z. jujuba*'nın içeriğindeki C vitamini, flavanoidler ve polisakkaritler gibi biyoaktif maddelerin DNA hasarından koruyucu ve serbest radikalleri uzaklaştırıcı etkisi olmasından dolayı doğal bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (Gao ve ark., 2011; Sun ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2010). Farklı *Z. jujuba* türlerinin de potansiyel antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir (Rashwan ve ark., 2020). Dünya genelinde Çin, İspanya, Hindistan ve Tayvan gibi farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, *Z. jujuba*



meyvelerinin güçlü bir doğal antioksidan özelliği olduğu gösterilmiştir (Chang ve ark., 2010; Koley ve ark., 2016; Lin ve ark., 2020; Wojdylo ve ark., 2016). *Z. jujuba* içerdiği yüksek orandaki antioksidan maddeler sayesinde, serbest radikallere karşı savunma amacıyla üretilen süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve malondialdehit (MDA) enzimler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitelerinde artışa yol açmaktadır (Chi ve ark., 2015).

2.5. Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkinliği:

Z. jujuba'nın bağışıklık sistemi üzerine etkileri uzun süredir bilinmekte olup bağışıklık yanıtını iyileştirmek için adjuvan olarak geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır (Rashwan ve ark., 2020). İçerdiği çok sayıda fitokimyasal madde nedeniyle bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (Kemeç Hürkan, 2019). Bitkinin biyoaktif içeriğinde yer alan maddelerden esas olarak polisakkaritlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Özellikle dalak hücrelerinde çoğalmayı tetikleyerek bağışıklık cevabını arttırdığı ve en büyük katkıyı da başta ramnogalakturonan olmak üzere polisakkaritlerin yaptığı belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2006).

2.6. Karaciğer Üzerine Etkinliği:

Z. jujuba bitkisinin karaciğer koruyucu etkisinden meyvesinin içinde bulundurduğu polisakkaritler sorumludur. Deney hayvanlarında oluşturulan hepatotoksistide kuvvetli koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş olup sahip olduğu antioksidan ve serbest radikal tutucu etkilerinin muhtemel nedenler olduğu bildirilmektedir (Yue ve ark., 2014). Başka bir çalışmada asetaminofen ile hepatotoksistide

oluşturulan deney hayvanlarında önceden *Z. jujuba* verilmesinin serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP) ve total bilirubin düzeylerinde düşüşe yol açtığı görülmüştür. *Z. jujuba* bu etkilerini süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerini artırarak gerçekleştirmektedir (Huang ve ark., 2017).

2.7. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkinliği:

Z. jujuba başlıca C vitamini, riboflavin ve tiamin gibi zengin vitaminler ve başlıca mineraller olarak potasyum, fosfor, manganez ve kalsiyum ile yüksek miktarda sodyum, çinko, demir ve bakır içeriği sayesinde, kardiyovasküler sağlığın desteklenmesinde kardiyoprotektif olarak önemli rol oynamaktadır (Pareek, 2013). Potasyum içeriği yüksek olduğu için günlük potasyum ihtiyacının büyük oranda karşılayarak kalp ve damar hastalıklarının tedavisine önemli katkı sağlayabilmektedir. İçeriğindeki demir kardiyovasküler açıdan risk oluşturabilecek demir eksikliğine bağlı aneminin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca *Z. jujuba* bitkisinin içeriğindeki fenoliklerin izoproterenol kaynaklı miyokardiyal hasarı önlediği kanıtlanmıştır (Cheng ve ark., 2012). Bunlara ek olarak Mohebbati ve ark. *Z. jujuba*'nın nitrik oksit (NO) eksikliğinin neden olduğu hipertansiyonun önlenmesinde de potansiyel yararlı etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Mohebbati ve ark., 2018).

2.8. Lipid ve Şeker Metabolizması Üzerine Etkinliği:

Z. jujuba bitkisinin kan lipitleri ve kan şekeri üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Yaprığından



elde edilen ekstre ile serum glukozunda, LDL ve VLDL kolesterolde, trigliseritte düşüş, HDL kolesterolde ise artışa yol açtığı saptanmıştır. Bu özellikleri nedeniyle diyabetli bireylerde glukoz ve lipid kontrolünde kullanılabilir (Shirdel ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise bitkinin yaprağından elde edilen ekstre ile deney hayvanlarında vücut ağırlığı, günlük besin alımı, serum total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliseritler gibi parametrelerde azalma, HDL kolesterol düzeylerinde artma sağladığı tespit edilmiştir (Ganachari ve Kumar, 2004a). Anti-hiperglisemik etkisi olduğu uzun süreden beri bilinmektedir (Erenmemişoğlu ve ark., 1994). Antidiyabetik aktivitesini yüksek serum glukoz düzeyini ve diyabetle ilişkili diğer parametreleri azaltarak gösterdiği bildirilmektedir (Rashwan ve ark., 2020). *Z. jujuba* antihiperglisemik etkisini aynı zamanda kas hücrelerinden glukoz alımını artırarak da gerçekleştirmektedir (Kawabata ve ark., 2017). Diyabet hastaları için önemli bir sorun olan fruktoz içeriğinin *Z. jujuba* bitkisinin kırmızı olgunlaşma aşamasında daha yüksek olduğu saptanmıştır (Keleş, 2020).

2.9. Sindirim Sistemi Üzerine Etkinliği:

Z. jujuba bitkisinin sindirim sisteminde anti-ülser etki gösterdiği, bitkinin yaprağından alınan ekstre ile mide asiditesinde azalma, mukus içeriğinde artma ve oluşturulmuş ülser lezyonlarında gerileme saptanmıştır. Bu belirgin ve doza bağımlı anti-ülser aktivitesinin muhtemelen hücre koruyucu ve sekresyonları azaltıcı etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (Ganachari ve Kumar, 2004b). *Z. jujuba* bitkisinin meyvesi kronik kabızlık için kullanılabilir etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Çalışmalar kronik kabızlıkta

semptomların şiddetini azaltıp hastaların yaşam kalitesini arttırdığını göstermektedir (Naftali ve ark., 2008). *Z. jujuba* meyvesi kabuklu tüketildiğinde laksatif etki gösterdiği ve içeriğindeki Pektin-A'nın laksatif, kolesterol düşürücü ve safra asidi bağlama özelliğinin olduğu belirtilmektedir (Kemeç Hürkan, 2019). Güncel bir derlemede, *Z. jujuba*'nın kabızlık ve kolit gibi gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir (Sobhani ve ark., 2020).

2.10. Sinir Sistemi Üzerine Etkinliği:

Z. jujuba bitkisinin meyve olarak kullanılmasının besleyici ve fonksiyonel özelliklerine ek olarak tohum çekirdeği ekstresinin monoaminerjik sistem aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu özelliğinden dolayı uzun zamandır anksiyeteyi azaltmak, uykusuzluğu önlemek ve uyku kalitesini iyileştirmek için kullanıldığı bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2010). Yapılan son çalışmalarda elde edilen bulgular hafıza bozukluklarında ve birçok nörolojik semptomda da iyileşme sağladığını göstermiştir. *Z. jujuba* tohumundan elde edilen ekstre ile amyloid beta toksisitesine bağlı gelişen alzheimer hastalığında görülen hipokampusteki uzun süreli potansiyasyon defektinde iyileşme saptanmıştır (Kwon ve ark., 2017). *Z. jujuba* ekstresi ile yapılan çalışmalarda, düşük dozlarda anksiyolitik, yüksek dozlarda ise sedatif etki gösterdiği tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2007; Peng ve ark., 2000). Ayrıca nörotoksin stresine karşı nöral hücreleri koruyarak, nöronal farklılaşmayı uyararak ve nörotrofik faktörleri artırarak nöroprotektif özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Chen ve ark., 2017).



2.11. Solunum Sistemi Üzerine Etkinliği:

Z. jujuba bitkisinin astım, larenjit ve bronşit gibi bazı solunum sistemi hastalıklarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Sobhani ve ark., 2020). Bu tür hastalıklarda balgam sökücü ve öksürük kesici özellikleri nedeniyle kullanılabilir. Modern Çin tıbbında nefes açıcı olarak da kullanıldığı bildirilmektedir.

Z. jujuba bitkisi yukarıda belirtilen tüm biyolojik etkileri ve tedavi edici etki gösterdiği sağlık sorunlarına ek olarak yaklaşık iki yıldır dünya genelinde yaşamakta olduğumuz “Covid-19 pandemisi” sürecinde hastalık yönetimine katkı sağlamak amacıyla semptomatik olarak kullanılabilir. İnsanlık tarihindeki en yıkıcı bulaşıcı hastalık salgınlarından biri olan ve esas olarak solunum yoluyla bulaşan Covid-19’a karşı halen günümüzde dünya genelinde yaygın olarak uygulanan Covid-19 aşılı dışında etkinliği onaylanmış ve güvenli bir ilaç bulunamamıştır. Bitkisel bazlı farmakoterapinin Covid-19 Hastalığı’nda bazı semptomların tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmekte birlikte, bu hastalıkta bitkisel tıbbın etkinliğini farklı yöntemlerle kanıtlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Güncel bir derlemede, Covid-19 Hastalığı yönetiminde bitkisel yaklaşımın genellikle antiviral, ateş düşürücü, kan temizleyici, kalp koruyucu ve balgam söktürücü özelliklerinden dolayı tek başına kullanılan bitkisel ürünler ya da birden fazla bitkisel ürünün bir arada kullanıldığı bileşik ilaçlara dayanmakta olduğu bildirilmektedir. *Z. jujuba*’nın da içinde olduğu bazı bitkisel ürünlerin ateş düşürücü ve kan temizleyici özelliklerinden dolayı Covid-19 Hastalığına yönelik sadece semptomatik olarak

kullanılabildiği belirtilmektedir (Fatima ve ark., 2021).

Hünnap meyvesi sahip olduğu bu üstün biyolojik etkileri ve birçok sağlık sorunu için güçlü koruyucu özellikleri nedeniyle uzun yıllardır geleneksel olarak sağlıklı yiyecek olarak kullanılmış olmasına karşılık, raf ömrünün kısa olması ve kontrolsüz koşullarda uzun süreli saklanamadığı için uzun süreli depolanabilecek ürünler şeklinde işlenmesinin en uygun seçeneklerden biri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca içerdiği yüksek düzeydeki besinsel ve biyolojik değer nedeniyle hünnap ürünleri ürün kalitesini iyileştirmek için farklı gıda formülasyonlarına dahil edilebilir. Bu özelliklerinden dolayı hünnap meyvesinin, fonksiyonel gıda ürünlerinin geliştirilmesi açısından umut verici bir gıda bileşeni olabileceği belirtilmektedir (Rashwan ve ark., 2020). Son yıllarda başta Çin olmak üzere pek çok ülkede hünnap bitkisinin içeriğindeki zengin fitokimyasallar sayesinde potansiyel ilaç kaynağı olarak kullanımı da artmaktadır. Türkiye’de hünnap bitkisiyle ilgili farmakolojik çalışmaları yetersiz olduğu için ilaç kaynağı olarak yaygın kullanımı ne yazık ki yoktur. Hünnapın ilaç kaynağı olarak kullanılabilmesi için sekonder metabolit üretimi ve elde edilen ürünlerin belirlenerek etkilerinin araştırılması için hayvanlarda yapılacak *in vivo* çalışmalar yaygınlaştırılmalıdır (Kemeç Hürkan, 2019). Tüm gıdalarda olduğu gibi *Z. jujuba*’nın da aşırı tüketilmesinin zararlı olduğu ve bazı önemli sağlık sorunlarına yol açabileceği bilinmelidir. Herhangi bir kronik hastalık nedeniyle uzun süreli ilaç kullanan bireyler ile gebelik ve emzirme dönemlerindeki kadınların hünnap tüketmeden önce kendilerini takip eden doktorlarına danışmaları önerilmektedir.



SONUÇ

Bu derlemede, uzun süredir tamamlayıcı tıp alanında geleneksel olarak kullanılan *Z. jujuba* bitkisinin besin değeri içerikleri ile tedavi edici etki gösterdiği sağlık sorunları güncel literatür eşliğinde kanıta dayalı olarak irdelenmiştir. Güçlü bir doğal antioksidan olan *Z. jujuba* bitkisinin içerdiği fitokimyasal maddeler sayesinde başlıca antienflamatuar, anti-hiperglisemik, antihiperlipidemik, antimikrobiyal etkileri olduğu, karaciğer bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dislipidemi, sindirim sistemi bozuklukları, solunum sistemi hastalıkları, anksiyete, uykusuzluk, bağışıklık sistemi bozuklukları ve kanserler gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Modern tıp pratiğinde henüz yaygın olarak kullanılmayan ve etkileri henüz yeterince fark edilmemiş olan bu bitki, birçok hastalığa yönelik içinde bulundurabileceği muhtemel etken maddelerin keşfi ile daha başka çok sayıda hastalık için umut vadeci olabilir. Bu bağlamda ileride yapılacak detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Chang, S.C., Hsu, B.Y., Chen, B.H. (2010). Structural characterization of polysaccharides from *Zizyphus jujuba* and evaluation of antioxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 47:445-453.
- Chen, J., Liu, X., Li, Z., Qi, A., Yao, P., Zhou, Z., Dong, T., Tsim, K. (2017). A review of dietary *Zizyphus jujuba* fruit (Jujube): developing health food supplements for brain protection. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017:3019568.
- Cheng, D., Zhu, C., Cao, J., Jiang, W. (2012). The protective effects of polyphenols from Jujube Peel (*Zizyphus jujuba* Mill.) on isoproterenol induced myocardial ischemia and aluminum induced

oxidative damage in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50 (5):1302-1308.

- Chi, A., Kang, C., Zhang, Y., Tang, L., Guo, H., Li, H., Zhang, K. (2015). Immunomodulating and antioxidant effects of polysaccharide conjugates from the fruits of *Zizyphus jujube* on chronic fatigue syndrome rats. *Carbohydrate Polymers*, 122: 189-196.
- Chungkrang, L., Phukan, A.R., Kalita, B. (2018). Eco-dyeing of wool yarn with *Zizyphus jujuba* Mill. (Ber) and its colour fastness properties. *Journal of Applied and Natural Science*, 10(3):1046-1052.
- Erenmemişoğlu, A., Keleştimur, F., Köker, A.H., Üstün, H., Tekol, Y., Üstüdal, M. (1994). Hypoglycaemic effect of *Zizyphus jujuba* leaves, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 47:72-74.
- Fatima, S., Haider, N., Alam, M., Gani, M., Ahmad, R., Taha, M. (2021). Herbal approach for the management of COVID-19: an overview. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 36(1):1-8.
- Ganachari, M. ve Kumar, S. (2004a). Effect of *Zizyphus jujuba* leaf extract on body weight, food intake and serum lipid levels in sucrose-induced obese rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(3):363.
- Ganachari, M. ve Kumar, S. (2004b). Anti-ulcer properties of *Zizyphus jujuba* Lam leaves extract in rats. *Journal of Natural remedies*, 4(2):103-108.
- Gao, Q.H., Wu, C.S., Wang, M. (2013). The jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) fruit: a review of current knowledge of fruit composition and health benefits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(14): 3351-3363.
- Gao, Q.H., Wu, P.T., Liu, J.R., Wu, C.S., Parry, J.W., Wang, M. (2011). Physico-chemical properties and antioxidant capacity of different jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) cultivars grown in loess plateau of China. *Scientia Horticulturae*, 130(1):67-72.
- Goyal, R., Sharma, P.L., Singh, M. (2011). Possible attenuation of nitric oxide expression in anti-inflammatory effect of *Zizyphus jujuba* in rat. *Journal of Natural Medicines*, 65(3-4):514-518.
- Gül, E.N., Altuntaş, E. ve Özgöz, E. (2021). Hünnap meyveleri ve çekirdeklerinin hasat sonrası uygulamalarla ilgili bazı mühendislik özelliklerinin belirlenmesi. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 10(2):1-14.



- Gündoğmuş, M.E., Taşçı, M. (2017). Hünnap (*Zizyphus jujube* Mill.) bahçelerinde gelir yöntemine göre değerlendirme: Denizli ili Çivril ilçesi örneği. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 14(2):42-53.
- Hamedi, S., Arian, A.A., Farzaei, M.H. (2015). Gastroprotective effect of aqueous stem bark extract of *Ziziphus jujuba* L. Against HCl/Ethanol-Induced gastric mucosal injury in rats. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 35(6):666-670.
- Huang, W., Wang, Y., Jiang, X., Sun, Y., Zhano, Z., Li, S. (2017). Protective effect of flavonoids from *Ziziphus jujuba* cv. Jinsixiaozao against acetaminophen-induced liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation in mice. *Molecules*, 22(10):1781.
- Jiang, J.G., Huang, X.J., Chen, J. (2007). Separation and purification of saponins from semen *Ziziphus jujuba* and their sedative and hypnotic effects. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(8):1175-1180.
- Kawabata, K., Kitamura, K., Irie, K., Naruse, S., Matsuura, T., Uemae, T., Taira, S., Ohigushi, H., Murakami, S., Takahashi, M., Kaido, Y., Kawakami, B. (2017). Triterpenoids isolated from *Ziziphus jujuba* enhance glucose uptake activity in skeletal muscle cells. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 63(3):193-199.
- Keleş, H. (2020). Changes of some horticultural characteristics in jujube (*Ziziphus jujube* Mill.) fruit at different ripening stages. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 44: 391-398.
- Kemeç Hürkan, Y. (2019). Hünnap (*Ziziphus jujuba* Mill.) meyvesi: Geçmişten günümüze tıbbi önemi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(3):1271-1281.
- Koley, T.K., Kaur, C., Nagal, S., Walia, S., Jaggi, S. (2016). Antioxidant activity and phenolic content in genotypes of Indian jujube (*Zizyphus mauritiana* Lamk.). *Arabian Journal of Chemistry*, 9: 1044-1052.
- Kumar, S., Ganachari, M., Nagoor, V. (2004). Anti-inflammatory activity of *Ziziphus jujuba* Lam leaves extract in rats. *Journal of Natural Remedies*, 4(2):183-185.
- Kwon, H., Jung, I.H., Yi, J.H., Kim, J.J., Park, J.H., Lee, S., Jung, J.W., Lee, Y.C., Ryu, J.H., Kim, D.H. (2017). The seed of *Zizyphus jujuba* var. spinosa attenuates alzheimer's disease-associated hippocampal synaptic deficits through BDNF/TrkB signaling. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(12):2096-2104.
- Li, J.W., Fan, L.P., Ding, S.D., Ding, X.L. (2007). Nutritional composition of five cultivars of chinese jujube. *Food Chemistry*, 103(2):454-460.
- Lin, Y.S., Lin, W.S., Tung, J.W., Cheng, Y.C., Chang, M.Y., Chen, C.Y., Huang, S.L. (2020). Antioxidant capacities of jujube fruit seeds and peel pulp. *Applied Sciences*, 10, 6007.
- Liu, M., Wang, J., Wang, L., Liu, P., Zhao, J., Zhao, Z., Yao, S., Stănică, F., Liu, Z., Wang, L., Ao, C., Dai, L., Li, X., Zhao, X., Jia, C. (2020). The historical and current research progress on jujube-a superfruit for the future. *Horticulture Research*, 7:119.
- Lu, Y., Bao, T., Mo, J. et al. (2021). Research advances in bioactive components and health benefits of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit. *Journal of Zhejiang University Science B*, 22, 431-449.
- Mitsuhashi, Y., Furusawa, Y., Aradate, T., Zhao, Q.L., Moniruzzaman, R., Kanamori, M., Noguchi, K., Kondo, T. (2017). 3-O-trans-p-coumaroyl-alphitolonic acid, a triterpenoid from *Zizyphus jujuba*, leads to apoptotic cell death in human leukemia cells through reactive oxygen species production and activation of the unfolded protein response. *PLoS One*, 12(8):e0183712.
- Naftali, T., Feingelernt, H., Lesin, Y., Rauchwarger, A., Konikoff, F.M. (2008). *Ziziphus jujuba* extract for the treatment of chronic idiopathic constipation: a controlled clinical trial. *Digestion*, 78(4):224-228.
- Pareek, S. (2013). Nutritional composition of jujube fruit. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 25(6):463-470.
- Peng, W.H., Hseih, M.T., Lee, Y.S., Lin, Y.C., Liao, J. (2000). Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(3):435-441.
- Periasamy, S., Liu, C.T., Wu, W.H., Chien, S., Liu, M.Y. (2015). Dietary *Ziziphus jujuba* fruit influence on aberrant crypt formation and blood cells in colitis-associated colorectal cancer in mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16:7561-7566.
- Plastina, P., Bonofoglio, D., Vizza, D., Fazio, A., Rovito, D., Giordano, C., Barone, I., Catalano, S., Gabriele, B. (2012). Identification of bioactive constituents of *Ziziphus jujuba* fruit extracts exerting antiproliferative and apoptotic effects in human breast cancer cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 140(2):325-332.
- Rashwan, A.K., Karim, N., Islam Shishir M.R., Bao, T., Lu, Y., Chen, W. (2020). Jujube fruit: A potential



- nutritious fruit for the development of functional food products. *Journal of Functional Foods*, 75(9):104205.
- San, B. ve Yildirim, A.N. (2010). Phenolic, alpha-tocopherol, beta-carotene and fatty acid composition of four promising jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) selections. *Journal of food composition and analysis*, 23(7):706-710.
- Shahrajabian, M.H., Sun, W. ve Cheng, Q. (2020). Chinese jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) – a promising fruit from traditional Chinese medicine. *Annales Universitatis Paedagogicae Cracoviensis Studia Naturae*, 5:194-219.
- Shen, X., Tang, Y., Yang, R., Yu, L., Fang, T., Duan, J. (2009). The protective effect of *Ziziphus jujube* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(3):555-560.
- Shirdel, Z., Maadani, H., ve Mirbadalzadeh, R. (2009). Investigation into the hypoglycemic effect of hydroalcoholic extract of *Ziziphus jujuba* leaves on blood glucose and lipids in Alloxan-Induced diabetes in rats. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*, 8(2):13-19.
- Sobhani, Z., Nikoofal-Sahlabadi, S., Amiri, M.S., Ramezani, M., Emami, S.A, Sahebkar, A. (2020). Therapeutic effects of *Ziziphus jujuba* Mill. fruit in traditional and modern medicine: a review. *Medicinal Chemistry*, 16(8):1069-1088.
- Sun, Y.F., Liang, Z.S., Shan, C.J., Viernstein, H., Unger, F. (2011). Comprehensive evaluation of natural antioxidants and antioxidant potentials in *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex HF Chou fruits based on geographical origin by TOPSIS method. *Food Chemistry*, 124(4):1612-1619.
- Tahergorabi, Z., Abedini, M.Z., Fard, M.H., Beydokhti, H. (2015). “*Ziziphus jujuba*”: A red fruit with promising anticancer activities. *Pharmacognosy Reviews*, 9(18): 99.
- USDA. 2018. Jujube. Food Data Central. U.S. Department of Agriculture. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/168152/nutrients>. Erişim Tarihi: 13.8.2021
- Vasanthakumar, D., Palanisamy, S., Peter, V.R., Sharma, R.M. (2020). A new species of Asphondylia (Diptera: Cecidomyiidae) causing leaf galls on jujube, *Ziziphus jujuba* Mill. (Rhamnaceae) in India. *Zootaxa*, 27;4758(1):4758.
- Višnjevec, A.M., Arbeiter, A.B., Hladnik, M., Ota, A., Skrt, M., Butinar, B., Necemer, M., Krapac, M., Ban, D., Bucar-Miklavcic M., Ulrih, N.P., Bandelj, D. (2019). An integrated characterization of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) grown in the North Adriatic Region. *Food Technology and Biotechnology*, 57(1), 17–28.
- Wang, L., Jing, N., Liu, X., Jiang, G., Liu, Z. (2020). Nurturing and modulating gut microbiota with jujube powder to enhance anti-PD-L1 efficiency against murine colon cancer. *Journal of Functional Foods*, 64:103647.
- Wojdyło, A., Carbonell-Barrachina, A.A., Legua, P., Hernández, F. (2016). Phenolic composition, ascorbic acid content, and antioxidant capacity of Spanish jujube (*Ziziphus Jujube* Mill.) fruits. *Food Chemistry*, 201:307-314.
- Yu, L., Jiang, B.P., Luo, D., Shen, X.C., Guo, S., Duan, J.A., Tang, Y.P. (2012). Bioactive components in the fruits of *Ziziphus jujuba* Mill. Against the inflammatory irritant action of euphorbia plants. *Phytomedicine*, 19(3-4):239-44.
- Yue, Y., Wu, S., Zhang, H., Zhang, X., Niu, Y., Cao, X., Huang, F., Ding, H. (2014). Characterization and hepatoprotective effect of polysaccharides from *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex HF Chou sarcocarp. *Food and chemical toxicology*, 74:76-84.
- Zhang, H., Jiang, L., Ye, S., Ye, Y., Ren, F. (2010). Systematic evaluation of antioxidant capacities of the ethanolic extract of different tissues of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) from China. *Food and Chemical Toxicology*, 48(6), 1461-1465.
- Zhao, Z., Li, J., Wu, X., Dai, H., Gao, X., Liu, M., Tu, P. (2006). Structures and immunological activities of two pectic polysaccharides from the fruits of *Ziziphus jujuba* Mill. cv. *jinsixiaozao* Hort. *Food Research International*, 39(8):917-923.



Derleme Makalesi / Review Article, 3(2): 63 - 68, 2022

<https://dergipark.org.tr/en/pub/batd/article/1036623>

DOI: 10.53445/batd.1036623

Geliş Tarihi: 14 Aralık 2021, Kabul Tarihi: 17 Şubat 2022, Yayın Tarihi: 29 Nisan 2022

Received: 14 December 2021, Accepted: 17 February 2022, Published: 29 April 2022

Bütünsel Bakış ve Modern Tıba Entegrasyonu

Işıl UZUN ÇİLİNGİR 

Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Işıl UZUN ÇİLİNGİR, e-mail: isiluzu@gmail.com

ÖZET

Uzmanlaşma ve kompartımanlara ayrılma akademinin her alanında bütüncül bakıştan kopmayı beraberinde getirmektedir. Bu kopuş, tıp eğitiminde ve hekimlik pratiğinde de ortaya çıkmış ve sonucunda hem hekim hem hasta için tıbbi uygulamalarda tatminsizliği ortaya çıkarmıştır. Bu tatminsizlik, tıbbi uygulamalarının sonuçlarını da etkileyebilecek bir parametre olarak dikkat çekmektedir.

İnsan vücudunun ve zihninin bütüncül değerlendirilmesindeki eksikliğin tıp pratiğinde ortaya çıkardığı sorunlar hem tıbbi hem sosyal düzlemde değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Biz bu çalışmamızda, tıbbın bütüncül bakıştan kopmasının tarihsel sürecini ve buradaki eksiği gidermeye yönelik yeni yaklaşımları ortaya koyduk.

Anahtar kelimeler: Bütüncül bakış, Bütünsel tıp, Tıp eğitimi, Zihin Beden Tıbbı

Integration of Holistic View to Modern Medicine

ABSTRACT

Specialization and division into compartments brings to separation from the holistic view in all areas of the academy. This has also occurred in medical education and medical practice, resulting in dissatisfaction in medical practice for both the physician and the patient. This dissatisfaction draws attention as a parameter that can affect the results of medical practices.

The problems caused by the lack of a holistic evaluation of the human body and mind in the practice of medicine should be evaluated at both the medical and social level.

In this study, we have revealed the historical process of the separation of medicine from the holistic view and new approaches to fill the deficiency here.

Key words: Holistic view, Integrative medicine, Medical Education, Mind Body Medicine



GİRİŞ

Uzmanlaşma ile bir nevi kompartımanlaşma oluşumu ve bu gelişiminin bütünsel bakışın kaybına sebep oluşu, yalnızca tıbbın değil, tüm akademinin ortak sorunudur (Nalbantoğlu, 2003). Bütünsellikten kopuşun her disiplin için sonuçları farklı olmakla birlikte tıbbi bilimleri göz önüne aldığımızda, bütünsel bakıştan kopuş, en ciddi sonuçlarını burada vermiştir.

Tarihsel sürece bakıldığında, tıbbın bütünsel bakıştan kopmaya başlaması son yüzyılda olmuştur.

Etkileyici teknolojik gelişmelere rağmen, gelişmiş ülkelerde hem hastaların hem hekimlerin ortaya çıkan sonuçlardan memnuniyetsizliği giderek artmakta ve her geçen gün daha fazla hasta, işe yaradığı kanıtlanmamış ve yetkin olmayan kişilerden alternatif tedavi arayışlarına yönelmektedir (Eisenberg et al., 1993).

Eisenberg'in çalışması, Amerika'daki yetişkinlerin %34'ünün bu tip tedavilere yönlendiği gösterdiğinde, bu durum şok etkisi yaratsa da sonrasında peş peşe gelen çalışmalar bu oranı gölgede bıraktı ve ortaya çıkan tablonun temel nedeni olarak hastaların beden ve zihnini bir bütün olarak değerlendirebilen ve kişiye özel bütünsel yaklaşımların eksikliği öne sürüldü (Sacramento 1998. The Landmark Report on Public Perceptions of Alternative Care Landmark Healthcare Inc., Avina ve Schneiderman, 1978; Cassileth et al., 1984; Marqius et al., 1983;

Sutherland ve Verhoef, 1993; Furnham ve Forey, 1994; Astin, 1998).

Klinisyenlerin memnuniyetsizliğini ölçmek daha zor olsa da konvansiyonel tıbbın hekimlerin memnuniyetinde de düşüşe neden olduğu görüldü (Burd MD ve Baker LC, 1999; Linzer M, 2000).

Tıp fakülteleri yüksek iş garantisi nedeniyle tercih edilmeye devam edilse de tıpta uzmanlık sınavında başarı gösteren öğrencilerin temel bilimler veya klinik bilimler içerisinde radyoloji gibi hasta ile daha az iletişimin kurulduğu bölümleri seçmeye yöneldiği, cerrahi branşların giderek daha az tercih edildiği net olarak gözleniyor (Alper ve Özdemir, 2004; Cansever et al., 2020). Artan tatminsizliğin hem hasta hem hekim bazlı sonuçları Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok üniversitede Bütünleyici tıp (Integrative Medicine) kürsülerinin kurulmasıyla hem doktorlara mezuniyet sonrası eğitim hem tıp eğitimine bütünsel bakışın entegrasyonu hedeflenmiştir (Wetzel, 1998; Maizes, 2002; Weil, 2004).

Bu kürsüler, hem tıp eğitimi içerisine entegre olarak tıp öğrencilerinin temel bilimler ve klinik bilimlerde aldığı dersleri bütünsel bakış potasında eritebilmesini ve bu sayede bütünsel bakışa sahip hekimler yetişmesini hedeflerken, bir yandan da üniversite bünyesinde mezuniyet sonrası eğitim ile kendi uzmanlık alanı ile bütünsel tedavi ve bakış açılarını birleştirebilen hekimlerin sağlık ordusuna kazandırılmasını hedefler.



Ayrıca birçok başarılı öğrenci tarafından tıbbın seçilme nedeni olan mesleki özerklik bütünsel tıp anlayışı ile daha fazla mümkün olabilecektir.

Özellikle Amerika'da, ekonomik olarak çok yüksek maliyetli konvansiyonel tıba olan memnuniyetsizliğin artışı, sigorta şirketlerini giderek daha zor duruma soktu ve bunun üzerine Amerika'da bütünleştirici tıpla ilgilenen okullardan gelen dekanlar ve temsilcilerinden oluşan bir konsorsiyum Michigan, Kalamazoo'daki Fetzer Enstitüsünde toplandı. Burada alınan kararlar sonrası bütünleyici tıbbın entegrasyonun giderek hız kazandığını görüyoruz.

İlk olarak bütünleyici tıp bölümleri açan üniversiteler Duke, Stanford; Arizona, California, San Francisco, Maryland, Massachusetts ve Minnesota Üniversitesi oldu (Weil, 2004).

İlerleyen dönemlerde diğer üniversitelerde de yaygınlaşacağını görmek zor değildir.

Peki nedir bütünsel bakış ve bütünleyici tıp?

Bütünleyici tıp modern tıbbın tüm gelişim ve avantajları ile alternatif tedavilerin, beslenme ve çevresel değişikliklerin bilimsel olarak kanıtlanmış faydalarını bir potada eriten ama hepsinden evvel hastayı organik bir makine olarak değil, zihin ve beden bütünlüğü içinde

değerlendiren, hasta bazlı değerlendirme ile en yüksek şifayı hedefleyen bakış açısıdır.

Bütünsel bakış aynı zamanda modern tıptan en yüksek düzeyde yararlanmanın bir yoludur ve bilinen anlamıyla alternatif tıp değildir. Alternatif tıp başlığı altında dünya genelinde, özellikle kronik hastalıklar noktasında hastaya faydası olan bilimsel alt yapıya sahip efektif tedavi yöntemlerinin yanı sıra bilimsel kanıtları olmayan ve yetkin olmayan insanlar tarafından yapılan birçok işe yaramaz tedavi şekli de mevcuttur. Ancak konvansiyonel tıbbın zaman zaman insanı adeta organik bir makine gibi gören toptancı bakışına karşı, insanlar bu alanlara yönelmektedir. Bütünsel bakış, modern tıbbın ilaçlarının yerine şifalı otların kullanılması anlamına gelmez, ilaçlara ek olarak tedavide zihin-beden bütünlüğünün kullanılması, konu ne olursa olsun hastanın çok yönlü bakış açısıyla değerlendirilerek tedaviye beslenme değişiklikleri ve çevresel toksinlerin azaltılması ve zihinsel iyileşmenin aktiflenmesi için bilinç çalışmalarının eklenmesini kapsar.

Konvansiyonel tıbbi bakış, hastayı organik bir makine gibi görürken iyileşme sırasındaki zihni ve çevresel süreçleri bir parça göz ardı ederek bu alanları sadece psikiyatri ve diyetisyenlerin alanı gibi görmektedir. Oysa özellikle kronik hastalıklarda bütünsel bakışın ve tedavi şekillerinin eklenmesini yüz güldürücü sonuçları olmuştur (Peluso et al, 2018; Yeh, 2017; Dobos, 2019). Bütünsel bakış yalnızca



tedavide yüksek başarı oranlarını değil aynı zamanda hem hasta hem hekimin tedavi sürecinden tatmin oluşunu beraberinde getirmiştir. Bütünsel bakış uygulamaları, farmakolojik ve tıbbi tedavilere, hastanın “plasebo etkisi” olarak isimlendirilen vücudun kendi kendini iyileştirme kapasitesinin ortaya çıkardığı etkinin en optimal şekilde eklenmesini sağlar. Bugün bütünsel tıp anlayışı tedavide tıbbi ve alternatif yöntemlerin birlikte kullanılmasına ek olarak “Mind-Body Medicine” adı verilen zihinsel iyileşmeyi de en önemli parametrelerden biri olarak tedavi modalitelerine eklemiştir (Stafforini et al, 2017, Williams et al., 2020) Harvard gibi kurumlarda dahi bugün hekimlere “Mind-Body Medicine” adı altında kurslar düzenlenmektedir.

Tıp Eğitimine Bütünsel Bakışın Entegrasyonu

Bugün birçok otorite tarafından bütünsel bakışın geleceğin tıbbi için kaçınılmaz olduğu, bir an evvel bu bakış açısının tıp eğitimine entegrasyonun sağlanması gerektiği bildirilmiştir (Weil, 2004; Grant, 2014).

Tıp eğitimi ülkemizde birçok farklı model ile uygulanmaktadır. Bu modeller: Klasik tıp eğitimi, Entegre sistem ve probleme dayalı öğrenim olmak üzere temel olarak üçe ayrılır.

Klasik tıp eğitiminde temel bilimler ve klinik bilimler olarak ayrılan dersler ayrı ayrı alınır ve o ders alındığı dönemde bitirilir. Örneğin Anatomi dersi tüm sistemlerin anatomilerini o ders için de işler, birinci ve ikinci

sınıfta görülür. Fizyoloji dersinde yine aynı derste tüm sistemlerin fizyolojisi görülür ancak klinik dersler stajlar olarak daha ileri sınıflarda görüldüğünden bütünsel bakışa katkı sağlamaz. Ayrı ayrı görülen sistemler ve hastalıklar organları ve sistemleri bütünsel olarak değerlendirmeye kolaylık sağlamaz.

Bütünsel bakış ile en uyumlu model olarak kabul edilebilecek entegratif model Türkiye’de ilk kez Hacettepe Tıp fakültesinde uygulanan, bugün olarak birçok tıp fakültesinin benimsediği eğitim sistemidir. Bu sistem vücuttaki sistemleri ve organları ve hastalıkları bir bütün içerisinde değerlendirme avantajı sunar ve bu yönüyle bütünsel bakışla uyumludur.

Probleme Dayalı Öğrenim (PDÖ), klasik tıp eğitiminin de temel ve klinik bilimlerin ders içeriklerinin birbiriyle bağlantısız olarak sunulması, temel bilimlerde öğrenilen bilgilerin, klinik yıllarla ilişkilendirilememesi, farklı zamanlarda aktarılan yoğun bilgi yükünün hızla unutulması ve uygulamaya dönüştürülememesi gibi dezavantajlarına alternatif olarak ortaya çıkan öğrenci merkezli bir aktif eğitim yöntemidir (Hartling, 2010). Daha ziyade farklı bir öğrenme modeli olarak ortaya çıkmıştır. Entegre bir programla sunulduğu takdirde bütünsel bakışa katkı sağlayabilir.

Entegre sisteme bütünsel bakışın eklenmesi bizi daha iyiye ve geleceğin tıbbına taşıyacaktır. Eklenecek “bütünsel bakış” içerisinde, bilimsel olarak kanıtlanmış alternatif tedavi modellerin



tartışılması ve iyileşmenin zihin-beden tıbbı üzerinden arttırılması gibi konular olmalıdır.

Bu bakışın öğrencilere verilebilmesi için müfredata eklenecek bir saatlik ders, öğrencilerin bütünsel değerlendirmeyi anlamaları, bilimsel olanı, olmayandan ayırma noktasında hassaslaşmaları, bir yandan da faydalı olabilecek bilimsel etkinliği kanıtlanmış farklı tedavi şekilleri hakkında bilgi sahibi olmaları, en önemlisi de reddedici ve ön yargılı bakıştan bilimsel veriler sayesinde uzaklaşmalarını sağlayacaktır.

Bunun dışında, hastayı baz alan kişisel tıbbın önemi, hasta ile iletişimin ve hastanın tutumunun iyileşme üzerindeki kanıtlanmış muazzam etkileri hakkında bilgi sahibi olarak klinik yaklaşımda bulunmalarını kolaylaştıracaktır. Bugün insanların iyileşmesi, başarılı olması, yeteneklerini ve donanımını en üst düzeyde kullanabilmesi için zihinsel teknikler ve beynin çalışma prensipleri noktasında çok büyük adımlar atılmıştır (Dosset et al., 2020; Esch, 2020).

Meditasyon ve bilinç egzersizlerinin iyileşme üzerindeki muazzam etkileri, nörobilimi, tıbbın çok önemli ve tüm tıp uygulayıcıları tarafından asgari düzeyde bilinmesi gereken bir alana çevirmiştir. Sadece nörobilim üzerinden iyileşmeyi indükleyen “Mind-Body Medicine” tüm tıp uygulayıcılarının alması gereken bir ders niteliğindedir.

Bunu sağlayabiliyor oluşumuz tıp fakültesi mezunlarında bütünsel bakışın oturmasına bu

sayede tıbbın iyileştirici gücünün artmasına vesile olacaktır.

Farklı uzmanlık dallarında, hatta cerrahi branşlarda dahi bütünsel tıp uygulamalarının tedavi sürecine eklenmesi ameliyat başarısını, hasta tatmini arttıracak ve iyileşme süresini kısaltacaktır (Smith et al., 2018; Knoerl et al., 2022).

SONUÇ

Bugün tıp ve tıp eğitimi bir paradigma değişikliğinin eşiğindedir. Bütünsel bakış eksikliğinin getirdiği noktada yaşanan aksaklıklar göz ardı edilemeyecek bir noktaya gelmiştir. Tıp eğitiminde başlayan ve doğal sonucu olarak klinik uygulamalara yansıtacak olan bütünsel bakış hem tıbbi uygulamalar hem uygulayıcılar açısından modern tıp uygulamalarında ortaya çıkan sorunları gidermeye, uygulamaların başarısını arttırmaya hem hasta hem hekim açısından sürecin tatminini arttırmaya yönelik kolaylaştırma sağlayacaktır. Bu değişikliği erken fark ederek, gereken hazırlıklarla yola devam edenler, yarının her anlamda kazananları olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alper Z, Özdemir H. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini Tercih Eden Öğrencilerin Kimi Sosyo-Demografik Özellikleri ve Mesleğe Bakış Açıkları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 30 (2) 93-96, 2004
- Avina RL, Schneiderman LJ. Why patients choose homeopathy. West Med J. 1978;128:366-9.
- Astin JA. Why patients use alternative medicine. Results of a national study. JAMA. 1998;279:1548-53.



- Burdi MD, Baker LC. Physicians' perceptions of autonomy and satisfaction in California. *Health Aff.* 1999;18(4):134–45.
- Cansever İH, Metin A, Kişi M. Tıp Öğrencilerinin Tıpta Uzmanlık Tercihlerini Etkileyen Faktörler Üzerine Sistematik Derleme. *Uluslararası Top. Arşt. Der.* 2020;10(25):27
- Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, Bodenheimer BJ. Contemporary unorthodox treatments in cancer medicine. A study of patients, treatments, and practitioners. *Ann Intern Med.* 1984;101:105–12.
- Dobos G. Integrative Medicine – Medicine of the future or ‘Old Wine in New Skins’? *European J Integrative Med* 2009;1,3
- Dossett ML, Fricchione GL, Benson H. A New Era for Mind-Body Medicine. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1390-1391
- Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, et al. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med.* 1993;328:246–52
- Esch T. Self Healing in Health care: Using the example of Mind Body Medicine *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020 May;63(5):577-585.
- Furnham A, Bhagrath R. A comparison of health beliefs and behaviours of clients of orthodox and complementary medicine. *Br J Clin Psychol.* 1993;32(Pt 2):237–46.
- Furnham A, Forey J. The attitudes, behaviors, and beliefs of patients of conventional vs complementary (alternative) medicine. *J Clin Psychol.* 1994;50:458–69
- Grant G. Integrative Medicine, the medicine of the future. *MOJ Clin Med Case Rep.* 2014;1(1)
- Hartling L, Spooner C, Tjosvold L, Oswald A. Problem-based learning in pre-clinical medical education: 22 years of outcome research. *Medical Teacher* 2010; 32: 28-35.
- Knoerl R, Giobbie-Hurder A, Sannes TS, Chagpar AB, Dillon D, Dominici LS, Frank ES, Golshan M, McTiernan A, Rhei E, Tolaney SM, Winer EP, Yung RL, Irwin ML, Ligibel JA. Exploring the impact of exercise and mind-body prehabilitation interventions on physical and psychological outcomes in women undergoing breast cancer surgery. *Support Care Cancer.* 2022 Mar;30(3):2027-2036. doi: 10.1007/s00520-021-06617-8
- Linzer M, Konrad TR, Douglas J, et al. Management care, time pressure, and physician job satisfaction: results from the physician worklife study. *J Gen Intern Med.* 2000;15:441–50.
- Maizes V; Schneider C, Bell I et al., Integrative Medical Education Development and Implementation of a Comprehensive Curriculum at the University of Arizona. *Academic Med* 2002;77,9
- Marquis MD, Davies AR, Ware JE Jr. Patient satisfaction and change in medical-care provider: a longitudinal study. *Med Care.* 1983;21:921–9.
- Nalbantoğlu, Hasan Ünal (2003) Üniversite A.Ş.’de Bir ‘Homo Academicus’: ‘Ersatz’ Yuppies Akademisyen. *Toplum ve Bilim Dergisi* Güz 2003:97;43-64
- Peluso I, Abdel-Daim M, Yarla NS, Kamal MA Complementary and Integrative Medicine: Personalized Health Care for Cancer and Chronic Inflammatory Diseases. *Curr Pharm Des.* 2018;24(35):4091-4092
- Smith CA, Levett KM, Collins CT, Armour M, Dahlen HG, Sukanuma M. Relaxation techniques for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 28;3(3):CD009514. doi: 10.1002/14651858.CD009514.
- Sutherland LR, Verhoef LJ. Why do patients seek a second opinion or alternative medicine? *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:194–7.
- Staffaroni A, Rush CL, Graves KD, Hendrix K, Haramati A, Harazduk N. Long-term follow-up of mind-body medicine practices among medical school graduates. *Med Teach.* 2017 Dec;39(12):1275-1283. doi: 10.1080/0142159X.2017.1372562.
- The Landmark Report on Public Perceptions of Alternative Care. Sacramento, CA: Landmark Healthcare Inc., 1998
- Weil A. The significance of integrative medicine for the future of medical education. *Am J of Med* 2004;108
- Wetzel MS, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ. Courses involving complementary and alternative medicine at U.S. medical schools. *JAMA.* 1998; 280:784–7.
- Williams MK, Estores IM, Merlo LJ. Promoting Resilience in Medicine: The Effects of a Mind-Body Medicine Elective to Improve Medical Student Well-being. *Glob Adv Health Med.* 2020 May 21;9:2164956120927367. doi: 10.1177/2164956120927367.
- Yeh GY, Horwitz R. Integrative Medicine for Respiratory Conditions: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ed Clin North Am* 2017 Sep;101(5):925-941.