



## Bilinçsiz Tüketilen Keten Tohumunun Kemik Doku Üzerine Etkisi

### The Effect Of Unconscious Consumed Flaxseed On Bone Tissue

Meltem Özgöçmen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

#### Özet

**Amaç:** Günümüzde insanların tamamlayıcı ve alternatif tedaviyi tercih etme nedenleri sürekli artmaktadır. Hastaların bu yöntemleri tercih etme nedenleri başında; modern tıp tedavisinin yan etkilerinden kaçınma, yüksek maliyetleri karşılayamama ve bunun yanı sıra bitkisel tedavilerin doğal olduğuna inanmaları gelmektedir. İnsanlar bitkileri faydalanmak amacıyla, bilinçsiz olarak ve alınması gereken miktarlardan daha fazla tüketebilmektedirler. Bitkiler faydalı olmalarına rağmen fazla miktarda tüketildiklerinde organlarda toksik etki oluşturabilecekleri de bilinmektedir. Bu çalışmada keten tohumunun, yüksek dozda tüketimine bağlı olarak kemik dokuda toksik etkisinin olup olmadığının gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metot:** Çalışmada 250-300 g arasında, 32 adet Wistar cinsi dişi ratlar kullanıldı. Çalışma 1 hafta süreyle sınıflandırılıp ve ratlar; grup I (kontrol grubu, keten tohumu verilmeyen grup), grup II (düşük doz keten tohumu verilen grup), grup III (orta doz keten tohumu verilen grup), grup IV (yüksek doz keten tohumu verilen grup) şeklinde gruplandırıldı. Deney sonunda ratlar kurban edildi ve femur kemik dokusu alınarak rutin histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmamızda, kontrol ve deney gruplarında toksisiteye bağlı olarak herhangi bir histopatolojiye rastlanmadı. Ayrıca kontrol ile deney grupları arasında da anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Sonuç olarak fazla dozda keten tohumu tüketiminin akut dönemde kemik dokuda bir toksisite oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Fakat bu durumun deney süresinin ve dozlarının artmasına bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Bitkisel Tedavi, Keten Tohumu, Rat, Toksisite .

#### Abstract

**Objective:** Nowadays, the reasons why people prefer complementary and alternative treatment are constantly increasing. The main reasons why patients prefer these methods are; avoiding the side effects of modern medical therapy, inability to meet the high costs, as well as believing herbal treatments are natural. People can consume the plants unconsciously and in excess of the amounts to be taken in order to benefit from the plants. Although plants are beneficial, they are known to cause toxic effects on organs when consumed in large quantities. In this study, it is aimed to observe whether flaxseed has toxic effect on bone tissue due to its high dose consumption.

**Material-Method:** In current study, 32 Wistar female rats between 250-300 g were used. The study was limited for 1 week and rats; group I (control group, group without flaxseed), group II (group with low dose flaxseed), group III (group with medium dose flaxseed), group IV (group with high dose flaxseed). At the end of the experiment, the rats were sacrificed and femoral bone tissue was removed and routine histochemical and immunohistochemical methods were applied.

**Results:** In our study, no histopathology was found due to toxicity in the control and experimental groups. Also, no significant difference was found between the control and experimental groups.

**Conclusions:** As a result, it was observed that excessive doses of flaxseed consumption did not create a toxicity in bone tissue in the acute period. However, it is thought that this situation may change depending on the increase in the duration and doses of the experiment.

**Keywords:** Herbal Treatment, Flaxseed, Rat, Toxicity.

#### Giriş

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından modern tıp dışındaki tedavi yöntemleri olarak tanımlanmıştır, fakat bu iki kavram (tamamlayıcı ve alternatif) birbirinden farklıdır. Modern tıp tedavisine destek olmak amacıyla hastanın kendisini rahat hissetmesi, savunma sisteminin güçlenmesi vs. gibi amaçlarla uygulanabilen yardımcı yöntemlere “Tamamlayıcı Tıp”, diğer taraftan

modern tıp tedavisi yerine tercih edilen ve kullanılan tedavi yöntemleri ise “Alternatif tıp” olarak tanımlanmaktadır (1).

Bitkiler; tarihten bugüne insanlar için önemli besin maddeleri arasında yer almaktadırlar. İnsanoğlu bitkileri besin kaynağı olarak tüketmelerinin yanı sıra, tedavi amacıyla da şifalı olduklarına inandıkları için kullanmışlardır. Yaşamın başlangıcından beri tarihin en eski doğal tedavi yöntemlerinden biri olarak bilinen bitkisel tedavi (fitoterapi),

bitkilerin tamamının ya da bazı bölümlerinin kullanılmasıyla oluşturulan doğal maddelerle hastalıkların oluşumunu önlemeyi ve hastalıkları tedavi etmeyi hedeflemektedir (2).

Fitoterapi yöntemleri, ekonomik olmalarından dolayı az gelişmiş ülkelerde daha fazla yaygınlaşmıştır ancak gelişmişlik ve refah düzeyi yüksek olan ülkelerde de birçok hastanın bilinçli olarak fitoterapiyi tercih ettiği rapor edilmiştir. Bunun en önemli nedenleri; modern tıpta kullanılan yöntemlerin yan etkileri ve kronik hastalıklara farklı bir çare bulma arayışıdır. Özellikle bitkisel tedavilerin tercih edilmelerinin nedeni zararlı etkilerinin çok az olması, daha kolay ulaşılır olmaları ve tamamen doğal olmalarından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak bu özellikler, hastaları bu yöntemleri kullanmaya teşvik etmiştir (3-5).

Bitkisel ürünler genellikle; kanser, HIV (Human Immunodeficiency Virus), astım ve romatolojik hastalıkları olan kronik hastalar tarafından tercih edilmektedir (5). Bitkisel ürünlerin doğal olmaları güvenli olduklarını da düşündürmektedir ancak doğal olan her ürün güvenli değildir. Yapılan çalışmalarla bitkisel ürünlerden kaynaklanan çok tehlikeli ve öldürücü yan etkiler gözlemlenmiştir ve günümüzde bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (3, 6).

Fitoterapinin, başta kanser olmak üzere birçok kronik hastalığı azaltabildiği yönünde çok sayıda çalışma vardır. Sağlık alanında uzmanlar; hayvansal yağ ve et ürünlerinin azaltıldığı buna karşın bitkisel ürünlerin artırıldığı beslenme şeklini önermektedirler. Yapılan birçok çalışma, lif içeriği zengin meyve ve sebzelerin, zencefil, keten tohumu, sarımsak, zerdeçal gibi yüksek protein içeriği olan besinlerin kanser riskini azaltıcı etkisinin olduğunu ortaya koymuştur (7-9).

Keten (*Linum usitatissimum*), 200'den fazla türü olan Linaceae familyasına ait, 30-100 cm boyunda, mavi çiçekli bir bitkidir. Tohumları, 4-6 mm uzunlukta, oval biçimde, parlak, kokusuz ve lezzetlidir. Linaceae familyasından *Linum* cinsi dünya üzerinde 200'den fazla tür bulunmaktadır. Bu türler genellikle Akdeniz, Asya ülkeleri, Hindistan, Balkanlar ve Türkiye'de yetişmektedir. Bunlar içinde *Linum usitatissimum* bilinen en eski tür olup, lifleri ve tohumundan elde edilen yağ nedeniyle ülkemizde ve dünyada birçok ülkede kültürü yapılmaktadır. Özellikle Çin'de ve Hindistan'da her yıl 1,3 milyon hektarlık alanda keten tohumu tarımı yapılmaktadır (10-12). Ayrıca keten tohumu, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından üzerinde çalışılması gereken kanser önleyici bitkiler arasına alınmıştır (9).

Keten tohumunun; protein, lif, vitamin, omega-3, omega-6 yağ asidi,  $\alpha$ -linoleik asit, lignan içeriği ve mineral olarak kalsiyum, magnezyum, fosfat gibi mineraller bakımından zengin oluşu fazlaca tüketilmesinin nedenlerindedir. Ayrıca keten tohumu;  $\alpha$ -linolenik asit ve protein kaynağı olmasıyla beraber, flavonoid, fenolik asitler ve lignan gibi fitokimyasallar bakımından da zengindir (6-9). Sekoisolarisiresinol diglukozit (SDG) ve matairesinol, keten tohumunda bulunan en önemli iki lignandır ve bu lignanlar vücut içinde, bitkilerde bulunmayan, mammalian lignanlar olarak bilinen; enterolakton ve enterodiol bileşiklerine dönüşürler. Keten tohumunun kullanıldığı birçok deneysel çalışma bu

lignanlar ile yapılmakta ve özellikle kanser çalışmalarında olumlu sonuçlara varılmaktadır (13-19). Diğer taraftan, keten tohumu yapısındaki fenolik asitler sayesinde antioksidan, antimikrobiyal ve anti-kanser gibi biyoaktif fonksiyonlara sahiptir (9-15). Ayrıca, içerdiği bileşenler sayesinde kalp hastalıklarından, diyabetten, kanser türlerinden daha başka birçok kronik hastalıklardan koruyucu bir besin olarak kabul görmektedir. Bu durum keten tohumunun fonksiyonel gıdalar arasına girmesine olanak sağlamaktadır (9, 20-24).

Günümüzde bitkisel ürünler hastalar tarafından tedavi amaçlı tercih edildikleri gibi sağlıklı bireyler tarafından sağlığın korunması amaçlı da tüketilmektedir. Ancak son yıllarda bitkisel ürünlerin zararlı etkileriyle ilgili yayınlar artmaktadır. Keten tohumunun faydalı bir kaynak olmasının yanında; tüketilen dozu, tüketilme süresi ve sıklığına bağlı olarak zararlı etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Keten tohumunun yan etkileri ilk kez 1930'lu yıllarda araştırılmaya başlanmış ve alerjik reaksiyonlar oluşturabildiği gözlemlenmiştir. Ancak o tarihten günümüze kadar bu anlamda yapılmış çok az sayıda nitelikli bilimsel çalışma bulunmaktadır (12, 18, 19, 24).

Kalsiyum açısından da zengin olan keten tohumunun; kemik dokusu üzerine etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar diğer organlar üzerindeki çalışmalara kıyasla daha azdır. Çalışmalarda keten tohumunun daha çok olumlu etkileri üzerinde durulmuş ve keten tohumunun özellikle menopaz sonrası, osteopoz gözlenen kadınlar tarafından tamamlayıcı tedavi olarak tercih edildiği gözlemlenmiştir (14, 25-29). Bu çalışmada ise, alınması gereken dozdan fazla miktarda keten tohumu tüketiminin kemik dokuda herhangi bir patolojiye neden olup olmadığının gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal-Metot

Çalışmada; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunarak, ağırlıkları 250-300 g, 32 adet Wistar cinsi dişi ratlar, SDÜ, HADYEK 'in 14.02.2019 tarihli 02/04 nolu etik kurul kararı ile onaylanarak kullanıldı. Ratların deney boyunca su ve yeme sınırsız erişimi (ad libitum) sağlandı. Çalışma 1 hafta süreyle sınırlandırılıp, kontrol grubu (grup I; normal yem ve içme suyu verilen grup), deney grubu (grup II, grup III, grup IV; normal yem, içme suyu ve gavajla keten tohumu verilen gruplar) olarak sınıflandırıldı. (Keten tohumunun gavajla verilebilmesi için; tanecikli yapısını kaybedene kadar iyice ezilip, su ile yumuşatılmıştır).

**Grup I;** kontrol grubu (7 gün boyunca sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8),

**Grup II;** düşük doz keten tohumu grubu (7 gün boyunca her gün 1,4 mg/g keten tohumu gavaj yoluyla verildi. Sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8),

**Grup III;** orta doz keten tohumu grubu (7 gün boyunca her gün 2,8 mg/g keten tohumu gavaj yoluyla verildi. Sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8),

**Grup IV;** yüksek doz keten tohumu grubu (7 gün boyunca her gün 5,6 mg/g keten tohumu gavaj yoluyla verildi. Sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8) şeklinde gruplandırıldı.

Normal ağırlıkta bir insan besinlere ek olarak günde 50 g kadar keten tohumu tüketebilmektedir. 70 kg ağırlıktaki bir insanın 50 g keten tohumu tüketebildiği düşüncesiyle yola çıkarak, 250-300 g'lık ratlara verilmesi gereken doz hesaplandı ve bu dozun katlar halinde aşılması planlanılarak gruplandırılmalar yapıldı (30).

Deney sonunda ratlar, intraperitoneal olarak uygulanan %10'luk ketamin IM (Alfamin Alfasan IBV, intramusküler formu 100 mg/kg), %2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV, 10 mg/kg) anestezisi altında sakrifiye edildi.

Ratlardan alınan femur kemik dokuları %10'luk nötral formaldehit çözeltisi içinde tespit edilip, histolojik takip yöntemleri uygulanmasının ardından parafinde bloklandı. Oluşan bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alınarak, Hematoksilen-Eozin (H-E) ve immün boyama yöntemleri uygulandı.

## Bulgular

### Histokimyasal Bulgular

Kemik doku kesitlerinin H-E ve Thionin Pikrik Asit boyamalarında kontrol grubuyla deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Keten tohumu verilen deney grupları kendi içlerinde kıyaslandığında da toksik etkiden kaynaklanabilecek herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır (Tablo 1), (Şekil 1, 2).

### İmmünohistokimyasal Bulgular

Kemik doku kesitlerinin immünohistokimyasal boyamalarında kontrol grubuyla deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). İmmünohistokimyasal bulgulara; kemik yapımının artışı gözlemek için RUN X ve kemik yıkımını gözlemek için CAT. K ile yapılan boyamalarda kontrol grubundan farklı herhangi bir boyanma gözlemlenmemiştir (Tablo 2), (Şekil 3).

**Tablo 1.** Gruplar arasındaki histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
<b>Fibröz Doku Gelişimi</b>	-	-	-	-
<b>İnflamasyon</b>	-	-	-	-
<b>Yeni Kemik Oluşumu</b>	-	-	-	-
<b>Demineralize Kemik</b>	-	-	-	-

(-): Yok

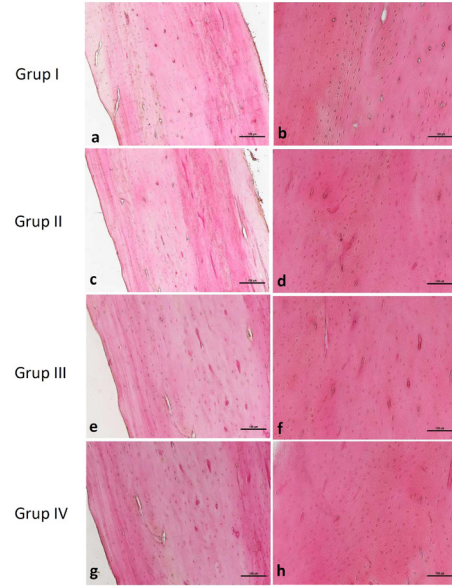
**Tablo 2.** RUNX ve CAT K. ile işaretlenme değerleri

	Kontrol Grubu	Grup II	Grup III	Grup IV
<b>Boyama Dereceleri</b>	-	-	-	-

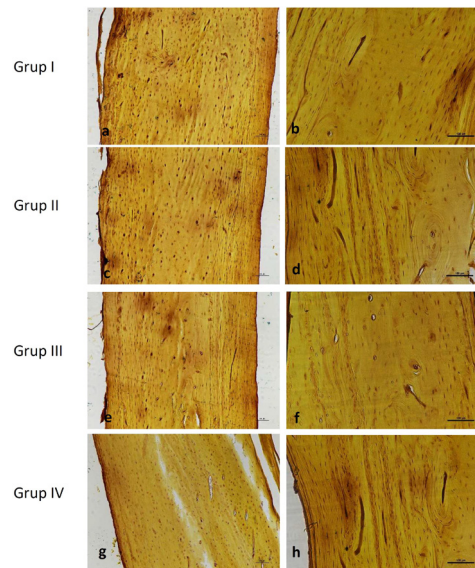
(-): Yok

### İstatistiksel Bulgular

Histolojik çalışmaların istatistik değerlendirmeleri SPSS 15.0 ve instat 3.0 yazılımları kullanılarak, kontrol grubuyla deney grubu ve deney grupları kendi aralarında olmak üzere yapıldı ve yarı nitel değerlendirme ölçümünde Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann-Whitney testi kullanıldı ve 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi ( $p<0,05$ ).

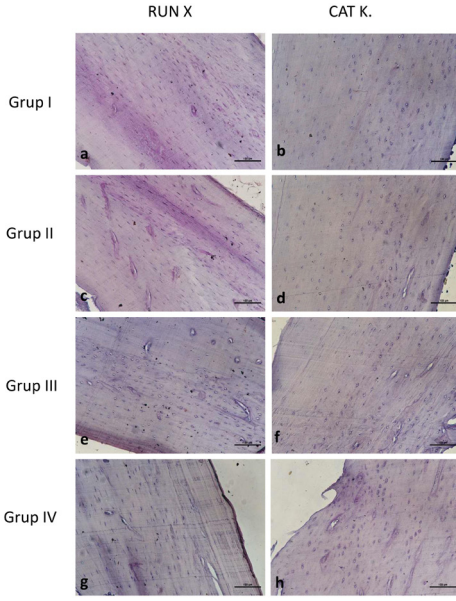


**Şekil 1.** Kontrol ve deney gruplarına ait femur kemik dokusundaki histopatolojik bulgular. a-b: kontrol grubu (grup I); herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır, c-d: grup II, e-f: grup III, g-h: grup IV femur kemik doku örnekleri, kontrol grubuyla aralarında herhangi bir fark bulunmamıştır. a-c-e-g, H-E x4, b-d-f-h, H-E x10.



**Şekil 2.** Kontrol ve deney gruplarına ait femur kemik dokusundaki histopatolojik bulgular. a-b: kontrol grubu (grup I); herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır, c-d: grup II, e-f: grup III, g-h: grup IV femur kemik doku örnekleri, kontrol grubuyla aralarında herhangi bir fark bulunmamıştır. a-c-e-g, Thionin Pikrik Asit x4, b-d-f-h, Thionin Pikrik Asit x10.





**Şekil 3.** Kontrol ve deney gruplarına femur kemik dokusunda RUN X ve CAT K. immün boyamaları. a-b: kontrol grubu (grup I); herhangi bir pozitif boyanmaya rastlanmamıştır, c-d: grup II, e-f: grup III, g-h: grup IV femur kemik doku örnekleri, kontrol grubuyla aralarında herhangi bir fark bulunmamıştır, immün boyama x4.

### Tartışma

Keten tohumu başta kanser olmak üzere birçok hastalıkta çalışılmış ve olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Ancak bitkisel tedavinin olumlu olduğu kadar olumsuz etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Bitkisel tedavinin olumsuz sonuçlarının en büyük nedenlerinden biri; insanların bitkileri uygun doza bağlı kalmadan bilinçsiz miktarda tüketmeleridir (14, 31). Bu açıdan yola çıkarak, çalışmamızda yüksek dozda keten tohumu tüketiminin kemik dokudaki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çeşitli bitkilerin bileşiminde bulunan fitoöstrojenler sahip oldukları kimyasal yapıları ve özellikleriyle; menopoza bağlı şikayetlerde, koroner kalp ve damar hastalıklarında, osteoporozda ve bazı kanser hastalıklarında koruyucu rol oynadıkları çalışmalarla kanıtlanmıştır (29,30). Kalsiyum içeriği bakımından da zengin olan keten tohumu kemik doku üzerinde de çalışılmış ve olumlu etkileri bulunmuştur. Bu özelliğiyle keten tohumunu, osteoporoz hastalarının, özellikle menapoz dönemindeki kadınların tercih ettikleri bilinmektedir (29).

Keten tohumu çalışmaları genellikle uzun süreye dayalı ve olumlu etkiler gözlemlenmeyi hedeflemektedir. Özellikle kanser hastalıklarında çok kullanılan keten tohumunun uygun dozlarda iyileştirici etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (6, 9-11). Farklı doz ve sürelerde verilen keten tohumundan Maillard reaksiyonu (yüksek sıcaklıklarda şekerler ve amino asitler arasında gerçekleşen reaksiyonlar serisi) ile oluşan ürünlerin karaciğer, böbrek ve kemik iliği üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada; 90 günlük süreçte 0,75 g/kg altında alınan keten tohumu ürünlerinin dokular üzerinde toksisite oluşturmadığı, akut etkide ise 15 g/kg'nin normal olmayan kan sonuçları ve karaciğer enzimlerine sebep olduğu gösterilmiştir (28).

Keten tohumundaki bileşenlerden kaynaklanabilecek negatif etki, çoklu doymamış yağ asidi miktarlarıyla doğrudan ilgilidir. Fazla miktarda bulunan çift bağlar bu yağ asitlerini serbest yağ asidi oluşumuna uygun hale getirmektedir. Bundan dolayı fazla miktarda ve uzun süreli keten tohumu tüketimi, antioksidan bileşiklerin azalmasına ve oksidatif stresin artmasına sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra keten tohumunda bulunan ve B6 vitaminine bağlanan linatin'in de olumsuz etkileri olduğu çalışmalarla rapor edilmiştir. Bu nedenle keten tohumunun fazla miktarda tüketimi B6 vitamini eksikliğine ve böbrek yetmezliğinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca keten tohumunun pişirilmeden ve fazla miktarda tüketiminin toksik olabilecek bir bileşik olan siyanojenik glukozidlerin (HCN) üretimine neden olabileceği de belirtilmiştir (25, 26).

Randomize kontrollü yapılan birçok çalışmada keten tohumunun menopoz belirtilerine karşı azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (28, 29). Ribeirio ve ark.'nın (2016) yaptığı çalışmada keten tohumuyla beslenen ratlarda osteoprotegerin ve osteokalsin miktarları ölçülmüş ve bu değerlerin kontrol grubuna kıyasla daha fazla çıktığı, kemik dokunun kalitesinin arttığı gözlemlenmiştir (29). Bir başka çalışmada, Gredes ve ark. (2016) ratlar üzerinde kemik defekti oluşturmuş, dört hafta süreyle keten tohumu verdikleri gruba ait kemik dokuda kontrol grubuna kıyasla iyileşme gözlemlenmiştir. Kemik dokudaki olumlu bulgulara rağmen menopoz döneminde keten tohumunu tüketmek için yeterli bilgi olmadığı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir (28-31).

Keten tohumu östrojenik etkisiyle; osteoblast ve osteoklastları kontrol ederek kemik yoğunluğunun korunmasında önemli rol oynamaktadır. Yapılan klinik çalışmalar fitoöstrojenlerin, kemik yapım ve yıkımında östrojen reseptörleri ile yararlı etkiler sağladığını göstermiştir (32). Menopoz döneminde osteoporoz, dolaşımdaki östrojen miktarının azalması ve kalsiyumun kemikten plazmaya geçişinin hızlanmasıyla gerçekleşmekte ve bu dönemdeki kadınlar dışardan kalsiyum desteği almaktadır. Bu anlamda keten tohumu, kadınların menapoz dönemlerinde doğal kalsiyum kaynağı olarak sıklıkla tercih ettikleri bitkilerin başında gelmektedir. Tüm bunların yanı sıra keten tohumu içeriğinde bulunan fitik asit'in kalsiyum gibi minerallere bağlanarak bu minerallerin yetersizliğine neden olabileceği ve kemik gelişimini de olumsuz etkileyebileceği gözlemlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalar; keten tohumu ve içerdiği lignanların daha çok yetişkinler için faydalı olduğunu ve hamile bayanların sınırlı miktarlarda tüketmeleri gerektiğini bildirmiştir (27-29).

Fitoterapi, tüm dünyada ve ülkemizde sıklıkla tercih edilmekte fakat sanılanın aksine pek çok sağlık problemine de neden olabilmektedir. Bu çalışmada bu durum göz önünde bulundurularak, genelde pozitif etkileri araştırılan keten tohumunun kemik dokuda toksik etkisinin olup olmadığı gözlemlendi. H-E, thionin pikrik asit ile yapılan histokimyasal ve RUNX, CAT.K. ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarla değerlendirilen kemik dokuda herhangi bir hasar gözlemlenmedi (Şekil 1-3). Bu sonuç çalışmanın kısa süreli olmasından dolayı keten tohumunun toksisite oluşturacak düzeye ulaşmamış olabileceğini düşündürmektedir.

## Sonuç

Çalışmada keten tohumunun, kalsiyum içeriğinin zenginliği göz önünde bulundurularak akut dönemde kemik doku üzerindeki olası toksik etkisi incelendi. Rutin histokimyasal boyamalar dışında immünohistokimyasal analizler de yapılarak kemik dokuda yapım ve yıkım varlığı araştırıldı. Bulgular değerlendirildiğinde kemik dokuda kontrol grubuna kıyasla gruplar arasında herhangi bir fark bulunmadı ve akut dönemde yüksek miktarda keten tohumunun kemik dokuda toksisite oluşturmadığı sonucuna varıldı. Keten tohumunun doz aralığının değiştirilmesi ve deney süresinin uzaması durumunda söz konusu bitkinin kemik dokuda herhangi bir toksik etkiye neden olup olmayacağı ise yeni çalışma planları arasındadır. Bu anlamda çalışmanın keten tohumu toksisitesi bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın gerçekleşmesine olanak sağlayan; Süleyman Demirel Üniversitesi HADYEK ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalına teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Özçelik G, Toprak D. Bitkisel tedavi neden tercih ediliyor? Why is phytotherapy preferred? Ankara Med J. 2015;15(2):48-58.
2. Şarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat(!) Fitotherapy: Herbal medicine, attention of in primary health care, sted. 2005;14(8):182-187.
3. Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the united states: A review. The American Journal of Medicine. 2004;116(7):478-485.
4. Rafferty AP, McGee HB, Miller CE, Reyes M. Prevalence of complementary and alternative medicine use: state-specific estimates from the 2001 behavioral risk factor surveillance system. American Journal of Public Health. 2002;92(10):1598-1600.
5. Büyüktuncer Z, Başaran AA. Fitoöstrojenler ve sağlıklı yaşamdaki önemleri. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2005;25(2):79-94.
6. Bernacchia R, Preti R, Vinci G. Chemical composition and health benefits of flaxseed. Austin J Nutri Food Sci. 2014;2(8):1045-1054.
7. Doğmuş D, Durucasu İ. Keten tohumu çeşitlerinin N-bütanol fraksiyonlarının fenolik bileşenlerinin antioksidan aktivitesi, C.B.Ü. Fen Bil. Dergisi. 2013;9(1):47-56.
8. Oomah, BD, Kenaschuk EO, Mazza G. Phenolic acids in flaxseed. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1995;43(8):2016-2019.
9. Moree SS, Rajesha J. Secoisolariciresinol diglucoside: a potent multifarious bioactive phytoestrogen of flaxseed. Research and Reviews in Biomedicine and Biotechnology. 2011;2(3):1-24.
10. Hernández-Salazar M, Guevara-González RG, Cruz-Hernández A, Guevara-Olvera L, Bello-Pérez LA, Castaño-Tostado E, et al. Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) and its

total non-digestible fraction influence the expression of genes involved in azoxymethane-induced colon cancer in rats. Plant Foods for Human Nutrition. 2013;68(3):259-267.

11. Abadoğlu Ö. Keten tohumu ve alerjik reaksiyonlar: Bir olgu sunumu. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı. 2006;4(1):24-25.
12. Rajaram S. Health benefits of plant-derived  $\alpha$ -linolenic acid1-3. Am J Clin Nutr 2014;100:443-448.
13. Keten Tohumu nedir, Faydaları nelerdir? [internet]. Erişim Tarihi [15 Kasım 2019]. <https://www.tgrthaber.com.tr/saglik/keten-tohumu-nedir-keten-tohumunun-faydaları-nelerdir-232743>
14. Meriçli AH. Nutrasötiklerin insan sağlığına katkıları. Contributions of nutraceuticals to human health. Journal of Complementary Medicine, Regulation And Neural Therapy. 2017;11(1):24-25.
15. Imran M, Ahmad N, Anjum FM, Khan MK, Mushtaq Z, Nadeem M. et al. Potential protective properties of flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. Nutrition Journal 2015;14(71):1-7.
16. Konuklugil B, Bahadır Ö. *Linum usitatissimum* L.'nin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. Ankara Ecz Fak Dergisi. 2004;33(1):63-84.
17. Öksüz A, Bahadır PN, Yıldırım MU, Sarıhan EO. Farklı keten tür ve çeşitlerinin besin bileşenleri, yağ asitleri ve mineral içeriklerinin karşılaştırılması. Journal of Food and Health Science. 2015;1(3):124-134.
18. Doğmuş D, Durucasu İ. Keten tohumu çeşitlerinin n-bütanol fraksiyonlarının fenolik bileşenlerinin antioksidan aktivitesi. Celal Bayar University Journal of Science. 2013;9(1):47-56.
19. Ayella A, Lim S, Jiang Y, Iwamoto T, Lin D, Tomich J, et al. Cytostatic inhibition of cancer cell growth by lignan secoisolariciresinol diglucoside. Nutrition research. 2010;30(11):762-769.
20. Doring A, Debouche C, Raas T, Larondelle Y. Among plant lignans, pinoselin has the strongest anti-inflammatory properties in human intestinal Caco-2 cells. The Journal of Nutrition. 2012;142(10):1798-1805.
21. Sagggar JK, Chen J, Corey P, Thompson LU. Dietary flaxseed lignan or oil combined with tamoxifen treatment affects MCF-7 tumor growth through estrogen receptor-and growth factor-signaling pathways. Molecular Nutrition & Food Research. 2010;54(3):415-425.
22. Van Kranen HJ, Mortensen A, Sorensen IK, van den Berg-Wijnands J, Beems R, Nurmi T, et al. Lignan precursors from flaxseed or rye bran do not protect against the development of intestinal neoplasia in ApcMin mice. Nutrition and Cancer. 2003;45(2):203-210.
23. İşleroğlu H, Yıldırım Z, Yıldırım M. Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 2005;22(2):23-30.
24. Oomah BD, Der TJ, Godfrey DV. Thermal characteristics

of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) proteins. *Food Chemistry*. 2006;98(4):733-741.

25. Chung M, Lei B, Li-Chan E. Isolation and structural characterization of the major protein fraction from NorMan flaxseed (*Linum usitatissimum* L.). *Food Chemistry*. 2005;90(1):271-279.

26. Williams D, Verghese M, Walker L, Boateng J, Shackelford L, Chawan C. Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in Fisher 344 male rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2007;45(1):153-159.

27. Adolphe JL, Whiting SJ, Juurlink BH, Thorpe LU, Alcorn J. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(07):929-938.

28. Gün Ç, Demirci N. Menopozda bitkisel tedavi kullanımı herbal treatment in menopause. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. *Archives Medical Review Journal*. 2015;24(4):520-530.

29. Ribeiroa DC, Pereira AD, Cristina P, Silvaa A, et al. Flaxseed flour (*Linum usitatissimum*) consumption improves bone quality and decreases the adipocyte area of lactating rats in the post-weaning period, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016;67(1):29-34.

30. Klotzabach-Shimomura K. Functional foods: The role of physiologically active compounds in relation to disease. *Top. Clin Nutr*. 2001;16(2):68-78.

31. Gredes T, Kunath F, Gedrange T, Kunert-Keil C. Bone regeneration after treatment with covering materials composed of flax fibers and biodegradable plastics: A histological study in rats. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Biomed Res Int*. 2016;5146285:1-8.

32. Wei CK, Nia ZJ, Thakura K, Liaoc AM, Hua F, Huangc JH, et al. Acute, genetic and sub-chronic toxicities of flaxseed derived Maillard reaction products. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;131:1-11.