

**Atf İçin:** Onat K.A, Sezer Kürkçü M, Çöl B, 2021. Fenolik Bileşiklerden Sınnamik Asit, Kafeik Asit ve p-kumarik Asit'in Bazı Biyolojik Aktiviteleri. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(4): 2587-2598.

**To Cite:** Onat K.A, Sezer Kürkçü M, Çöl B, 2021. Some Biological Activities of Phenolic Compounds Cinnamic Acid, Caffeic Acid and p-coumaric Acid. Journal of the Institute of Science and Technology, 11(4): 2587-2598.

### **Fenolik Bileşiklerden Sınnamik Asit, Kafeik Asit ve p-kumarik Asit'in Bazı Biyolojik Aktiviteleri**

Kadriye Aslıhan ONAT<sup>1\*</sup>, Merve SEZER KÜRKCÜ<sup>2</sup>, Bekir ÇÖL<sup>3</sup>

**ÖZET:** Fenolik bileşikler, bitkiler tarafından sentezlenen sekonder metabolitlerin bir grubudur. Bir benzen halkasına hidroksil grubu (-OH) veya grupları eklenmesi ile oluşur. Fenolik asitler, fenolik bileşiklerin bir türevidir. 7 karbon atomu (C6-C1) içeren hidroksibenzoik asitler ve 9 karbon atomu (C6-C3) içeren hidroksisınnamik asitler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Hidroksisınnamik asitlerin, yapılan birçok çalışma ile anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-oksidan, anti-kanser, anti-enflamatuar, anti-diyabetik, anti-melanojenik gibi aktiviteleri olduğu gösterilmiştir. Bu bileşiklerin bitkilerde yaygın olarak bulunması, doğal olması, birçok biyolojik aktivitelerinin bulunması çalışılması açısından avantaj sağlamaktadır. Tüm bunların yanı sıra, trans sınnamik asit, kafeik asit ve p-kumarik asitin geniş spektrumlu antioksidan aktivitesi, ilaç, kozmetik, temizlik, gıda sektörlerinde kullanılabilme potansiyelini arttırmaktadır. Bu avantajları ve potansiyelleri fenolik bileşikleri çalışılması için cezbedici hale getirmektedir. Bu derleme çalışmasında, trans-sınnamik asit, kafeik asit ve p-kumarik asitin anti-bakteriyel, anti-biyofilm, anti-oksidan, anti-kanser gibi aktiviteleri üzerine yapılan bazı araştırmalardan bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Trans-sınnamik asit, Kafeik asit, p-kumarik asit, Anti-bakteriyel aktivite, Anti-oksidan aktivite, Anti-kanser aktivite

#### **Some Biological Activities of Phenolic Compounds Cinnamic Acid, Caffeic Acid and p-Coumaric Acid**

**ABSTRACT:** Phenolic compounds are a group of secondary metabolites synthesized by plants. It is formed by adding the hydroxyl group (-OH) or groups to a benzene ring. Phenolic acids are derivatives of phenolic compounds. They are divided into hydroxybenzoic acids containing 7 carbon atoms (C6-C1) and hydroxycinnamic acids containing 9 carbon atoms (C6-C3). Hydroxycinnamic acids have been shown to have anti-bacterial, anti-fungal, anti-viral, anti-oxidant, anti-cancer, anti-inflammatory, anti-diabetic, anti-melanogenic activities. These compounds are widely available, natural, and have many biological activities, which provide advantages in terms of studying. In addition to all these, the broad-spectrum antioxidant activity of trans cinnamic acid, caffeic acid and p-coumaric acid increases their potential for use in pharmaceutical, cosmetic, cleaning and food industries. These advantages and potentials make phenolic compounds attractive to study. In this review, some studies on anti-bacterial, anti-biofilm, anti-oxidant and anti-cancer activities of trans-cinnamic acid, caffeic acid and p-coumaric acid are mentioned.

**Keywords:** Trans-cinnamic acid, Caffeic acid, p-coumaric acid, Anti-bacterial activity, Anti-oxidant activity, Anti-cancer activity

<sup>1</sup>Kadriye Aslıhan ONAT ([Orcid ID: 0000-0002-5893-5728](https://orcid.org/0000-0002-5893-5728)), <sup>3</sup>Bekir ÇÖL ([Orcid ID: 0000-0001-8997-4116](https://orcid.org/0000-0001-8997-4116)), Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup> Merve SEZER KÜRKCÜ ([Orcid ID: 0000-0003-0947-2912](https://orcid.org/0000-0003-0947-2912)), Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Araştırma Laboratuvarları Merkezi, Muğla, Türkiye

**\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Kadriye Aslıhan ONAT, e-mail: kadriyeaslihanonat@posta.mu.edu.tr

## GİRİŞ

Bitkilerin iki çeşit metabolit sentezledikleri bilinmektedir. Bunlar, primer ve sekonder metabolitlerdir. Primer metabolitler, her bitkide nerdeyse aynı şekilde sentezlenmektedir. Bu metabolitler bitkilerde büyüme, üreme, metabolizma gibi hayatsal faaliyetlerin sürdürülmesini sağlayan temel yollarda önemli işlevlere sahiptirler. Sekonder metabolitler ise her bitkide aynı şekilde sentezlenmemektedir (Topcu ve Çölgeçen, 2015). Bitki için çoğunlukla abiyotik strese karşı korunmada (örneğin UV-B ışınları gibi) savunma, adaptasyon, iletişim gibi önemli işlevleri gerçekleştirmektedirler (Zaynab ve ark., 2018). Sekonder metabolitlerin çoğu, primer metabolitlerden biyosentez yolu ile sentezlenmektedir (Isah, 2019).

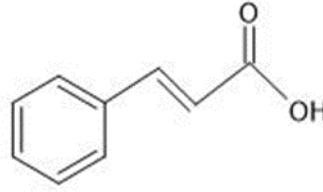
Sekonder metabolitlerin, bitkileri, böcek, hayvan ve patojen organizmalara karşı korudukları bilinmektedir. Bitkiye has kokusunu ve tadını veren sekonder metabolitler olup, bitkilerin çiçek, yaprak, tohum, sap ve gövde gibi yapılarında bulunmaktadır (Letsididi ve ark., 2018). Sekonder metabolitler üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar fenolikler, terpenler ve alkaloidlerdir (Topcu ve Çölgeçen, 2015). Fenolik bileşikler, bir benzen halkasına Hidroksil grubu (-OH) veya grupları eklenmesi ile oluşmakta olup, fenolik bileşikler, fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler, kumarinler, ligninler ve tanenlerden oluşmaktadır.

Fenolik asitler şikimik asit yolağından sentezlenmektedir. Bu bileşikler, 7 karbon atomu (C6-C1) içeren hidrobenzoik (hydroxybenzoic) asitler ve 9 karbon atomu (C6-C3) içeren hidroksisinnamik (hydroxycinnamic) asitler olmak üzere iki ana gruptan oluşmaktadır (Sirichai Adisakwattana, 2017). Sinnamik asit (cinnamic acid), kafeik asit (caffeic acid) ve p-kumarik asit (p-coumaric acid) 9 karbon atomu içeren hidroksisinnamik asitler grubundadır (Kot ve ark., 2015). Hidroksisinnamik asitlerin çoğu, L-fenilalanin'in, fenilalanin amonyum liyaz (phenylalanine ammonia-lyase-PAL) enzimi ile katalizlenmesi sonucu trans-sinnamik asite dönüşmesini takip eden yollar ile sentezlenmektedir (Wen ve ark. 2003). Yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir ki sinnamik asit, kafeik asit ve p-kumarik asit antibakteriyel, antikanser, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antibiyofilm, antioksidan gibi aktivitelere sahiptirler (Tuncel ve ark., 1993; Rastogi ve ark., 2008; Scherer ve ark., 2009; Hafizur ve ark., 2015; Kot ve ark., 2015; Matejczyk ve ark., 2017; Min ve ark., 2018).

Tedavisi zor hastalıklara çözüm olabilecek ilaçlar geliştirilirken, çevreye, insanlara ve diğer tüm canlılara karşı zararı ve yan etkilerinin olmadığı bilinen, doğal ve organik bileşiklerin kullanılması çoğu araştırma gruplarının temel amacı olmaktadır. Çok çeşitli biyolojik aktivitelerinin yanı sıra geniş spektrumlu antioksidan aktivitesiyle, sinnamik asit ve türevleri, ilaç geliştirmek için yüksek potansiyelli bir bileşiktir (Matejczyk ve ark., 2017).

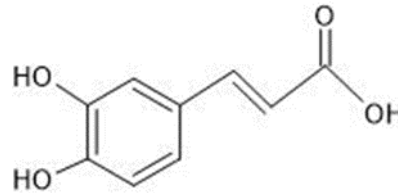
Sinnamik asit çoğu bitkisel kaynaklarda doğal olarak bulunmaktadır (Letsididi ve ark., 2018). Genellikle tarçın veya günlük ağacından elde edilen (storax) balsamlarda karşılaşılmıştır. Sinnamik asit, kahve çekirdekleri, kakao, üzüm, elma, armut, narenciye, ıspanak, enginar, patates, domates, kereviz ve tahıllarda mevcuttur (Guzman, 2014).

Besin maddelerinin içerisinde bulunan bu doğal bileşik, diş macunu, gargara sıvıları ve sakız içerisinde, temizlik malzemelerinde, deterjanlarda, şampuanlarda, parfümlerde ve kozmetikte de kullanılmaktadır (Matejczyk ve ark., 2017; Gunia-Krzyżak ve ark., 2018; Yılmaz ve ark., 2018). Cis ve trans izomeri olmak üzere iki formu vardır. Trans izomeri, doğada daha yaygındır (Scherer ve ark., 2009), çünkü cis izomer trans izomere göre daha kararsızdır (Letsididi ve ark., 2018). Güneş ışığı altında, cis-sinnamik asit, trans-sinnamik asitten dönüşebilmektedir (Chen ve ark., 2011). Trans-sinnamik asit oldukça hidrofobik olduğundan suda az çözünmektedir (Letsididi ve ark., 2018).



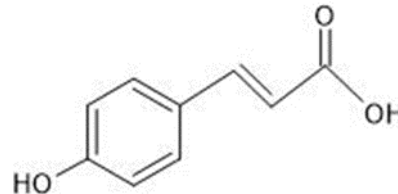
Şekil 1. Trans sınnamik asitin yapısı

Kafeik asit hidroksisınnamik asit sınıfına ait bir organik bileşiktir (Kot ve ark., 2015). Kafeik asit insan diyetinde yaygın olarak bulunmaktadır. Kekik, adaçayı, nane, ayçiçeği tohumu, kahve, çay, kırmızı şarap, kayısı, kuru erik, çavdar, arpa, propolis, zeytin, zeytinyağı, argan yağı, patates, havuç gibi besinlerde sık karşılaşılmaktadır (Prasad ve ark., 2011; Choi ve ark., 2017; Keça ve ark., 2018; Araújo ve ark., 2019). Vücuda alınan kafeik asitin %95'i ince bağırsakta emilmektedir (Olthof ve ark., 2001). Ayrıca, kafeik asit MALDI Mass Spectrometry analizlerinde matris olarak kullanılmaktadır (Beavis ve ark., 1989).



Şekil 2. Kafeik asitin yapısı

p-kumarik asit hidroksisınnamik asit sınıfına ait bir organik bileşiktir. Üç adet izomeri vardır. 1) orto-kumarik asit, 2) meta-kumarik asit, 3) para-kumarik asit (Schultheiss ve ark., 2011). p-kumarik asit esterleşmiş veya serbest asit formunda buğdaygillerin hücre duvarında, tahıllarda, meyvelerde ve sebzelerde bulunmaktadır (Lou ve ark., 2012; Boz, 2015). Mısır, yulaf, buğday, elma, greyfurt, portakal, ıspanak, domates, mantar, yerfıstığı, havuç, üzüm, soğan, patates, şarap, sirke, polen gibi insan diyetinde yaygınca görülmektedir (Konishi ve ark., 2003; Schultheiss ve ark., 2011).



Şekil 3. p-kumarik asitin yapısı

### Anti-Bakteriyel Aktivite

Sınnamik asit, yaygın olarak görülen antibiyotiklere dirençli türler üzerinde bile antibakteriyel aktivite göstermektedir. Zhang ve ark., (2019) antibiyotiklere dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* patojenik bakteri türü ile yaptıkları çalışmada, 13 adet fenolik bileşiğin antibakteriyel aktivitesini test etmişlerdir. Sonuçlara göre sınnamik asitin bakteri membran bütünlüğüne etki ederek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, sınnamik asit nanoemülsiyonlarla daha güçlü antibakteriyel ve antibiyofilm aktivite göstermektedir (Letsididi ve ark., 2018). Cis-sınnamik asit 2,5 µg/mL konsantrasyonda çoklu ilaç direncine sahip tüberküloz basillerinin (MDR-TB) zarında bozulmaya neden olmaktadır (Chen ve ark., 2011).

Matejczyk ve ark., (2018) kafeik asit ve rosmarinik asitin lityum (Li), sodyum (Na) ve potasyum (K) tuzları ile oluşturdukları bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini incelediklerinde; kafeik asit ile kafeik asitin lityum ve sodyum tuzlarının *Escherichia coli*'ye karşı yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Choi ve ark., (2017)'da kafeik asit ile antioksidan özelliklere sahip olan çinko oksit (ZnO) nanopartiküllerinin birlikte kullanımı (ZnO@CA) ile oluşturacakları bileşiğin antimikrobiyal

aktivitesini araştırmışlardır. Yaptıkları konfokal floresan mikroskopu analizleri sonucunda kontrol grubuna ve sadece ZnO muamelesi grubuna kıyasla ZnO@CA muamelesine tabi tutulan grupta güçlü bir antimikrobiyal aktivite gözlemlenmiştir.

Lou ve ark., (2012) p-kumarik asitin Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenik bakterilere karşı etki mekanizmasını araştırmışlardır. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* ve *Salmonella typhimurium* suşlarını kullanmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre p-kumarik asitin hücre zarında geri dönüşümsüz olarak geçirgenlik değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, DNA'nın fosfat anyonuna bağlanarak, patojenik bakteri suşlarını ve hücre fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Yapılan çalışmalarda Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) tekniği ile sınnamik asit, kafeik asit ve p-kumarik asitin antibakteriyel aktivitesi Gram (+) ve Gram (-) bakteri türleri ile test edilmiştir (Çizelge 1).

**Çizelge 1.** Trans-sınnamik asit, kafeik asit ve p-kumarik asitin bazı bakteri türlerine karşı MIC değerleri

Fenolik Asit	Bakteri Türü	MIC	Referanslar	
Trans Sınnamik Asit	<i>Staphylococcus aureus</i>	6,25 (mg/mL) 6,75 mM	(Letsididi ve ark., 2018) (Chang ve ark., 2001)	
	<i>Salmonella typhimurium</i>	12,5 (mg/mL)	(Letsididi ve ark., 2018)	
	<i>Salmonella typhimurium</i> LT2	7,5 mM	(Olasupo ve ark., 2003)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,5 (mg/mL) 6,75 mM	(Letsididi ve ark., 2018) (Chang ve ark., 2001)	
	<i>Escherichia coli</i>	6,75 mM 5 mM >1 mg/mL <sup>-1</sup>	(Chang ve ark., 2001) (Olasupo ve ark., 2003) (Alves ve ark., 2013)	
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	9 mM	(Rastogi ve ark., 2008)	
	<i>Bacillus subtilis</i>	2500(µg/mL <sup>-1</sup> )	(Yilmaz ve ark., 2018)	
	<i>Listeria monocytogenes</i>	13,5 mM	(Wen ve ark., 2003)	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Rv	270 µM 675 µM	(Guzman ve ark., 2014) (Rastogi ve ark., 1998)	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 mg/mL <sup>-1</sup>	(Alves ve ark., 2013)	
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	6,75 mM	(Chang ve ark., 2001)	
	Kafeik Asit	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	125 µg/mL	(Georgiev ve ark., 2013)
		<i>Staphylococcus aureus</i> #917	125 µg/mL	(Parkar ve ark., 2008)
		<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC10657	2.22 mM	(Tuncel ve ark., 1993)
<i>Salmonella typhimurium</i> #450		500 µg/mL	(Parkar ve ark., 2008)	
<i>Salmonella typhimurium</i> NRRL E4463		1,94 mM	(Tuncel ve ark., 1993)	
<i>Escherichia coli</i>		>1 mg/mL <sup>-1</sup> 0,4 mg/mL	(Alves ve ark., 2013) (Rastogi ve ark., 2008)	
<i>Escherichia coli</i> #916		500 µg/mL	(Parkar ve ark., 2008)	
<i>Escherichia coli</i> NCIMB 12210		8,0 mM	(Barber ve ark., 2000)	
<i>Escherichia coli</i> O157:H7		1,94 mM	(Tuncel ve ark., 1993)	
<i>Bacillus subtilis</i> NCIMB 8649		4 mM	(Barber ve ark., 2000)	
<i>Listeria monocytogenes</i>		16,1 mM	(Wen ve ark., 2003)	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		>1 mg/mL <sup>-1</sup>	(Alves ve ark., 2013)	
p-kumarik Asit	<i>Staphylococcus aureus</i> #917	125 µg/mL	(Parkar ve ark., 2008)	
	<i>Salmonella typhimurium</i> #450	500 µg/mL	(Parkar ve ark., 2008)	
	<i>Salmonella typhimurium</i> NRRL E4463	2,44 mM	(Tuncel ve ark., 1993)	
	<i>Escherichia coli</i>	1 mg/mL <sup>-1</sup>	(Alves ve ark., 2013)	
	<i>Escherichia coli</i> #916	500 µg/mL	(Parkar ve ark., 2008)	
	<i>Escherichia coli</i> NCIMB 12210	2 mM	(Barber ve ark., 2000)	
	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	2,74 mM	(Tuncel ve ark., 1993)	
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	490 µM	(Lou ve ark., 2012)	
	<i>Bacillus subtilis</i> NCIMB 8649	2 mM	(Barber ve ark., 2000)	
	<i>Listeria monocytogenes</i>	13,4 mM	(Wen ve ark., 2003)	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Rv	244 µM	(Schmidt ve ark., 2010)	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 mg/mL <sup>-1</sup>	(Alves ve ark., 2013)	

### Anti-Biyofilm Aktivite

Quorum sensing, bakterilerin üretilen salgıladıkları sinyal moleküllerinin konsantrasyon seviyelerine göre koloni içerisinde değişen bakteri miktarını algılayabildikleri, bakteriler arası iletişim sistemidir. Quorum sensing ile antibiyotik üretimi, kolonide bakteri sayısı, patojenik faktörlerin salınımı, biyofilm oluşumu, spor oluşumu, DNA transkripsiyon seviyesi gibi bakteriyel virülans faktörlerinin düzenlenmesi sağlanmaktadır (Miller ve ark., 2001).

Rajkumari ve ark., (2018) *Chromobacterium violaceum* ile yaptıkları agar well tekniği ile sinnamik asitin "violacein" üretimini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Çalışmaya bakıldığında, negatif kontrol olarak DMSO, pozitif kontrol olarak da Biacalein kullanılmıştır. Sonuçlarına göre sinnamik asitin *Chromobacterium violaceum* üzerinde oluşturduğu zon çapı 15 mm ölçülerek anti-quorum sensing aktivitesi bildirilmiştir. Forero-Doria ve ark., (2019) tarafından yapılan çalışmada, sinnamik asit ile fonksiyonelleştirilmiş N-Alkil imidazolium tuzlarının antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitesi incelenmiştir. Sonuçlara göre, sinnamik asitten türetilen tuzun, *Staphylococcus aureus*'a karşı %52 oranında biyofilm inhibisyonu gerçekleştirdiği görülmüştür. Yapılan bir diğer çalışmada trans-sinmamik asitin *Escherichia coli* tarafından üriner kateter üzerinde oluşan biyofilm inhibisyonu incelenmiş ve trans-sinmamik asitin *Escherichia coli* tarafından hali hazırda oluşturulmuş olan biyofilme karşı da yüksek etki gösterdiği bildirilmiştir (Kot ve ark., 2015).

*Pseudomonas aeruginosa*'nın çeşitli hastane kaynaklı enfeksiyonlarda oldukça etkili bir bakteri türü olduğu bilinmektedir (Bodey ve ark., 1983). Rajkumari ve ark., (2018) sinnamik asitin *Pseudomonas aeruginosa* üzerindeki antibiyofilm aktivitesini gözlemek için bir dizi çalışmalar yapmıştır. Lameller üzerinde biyofilm oluşumunu sağlayarak çeşitli mikroskopik gözlemler ve ölçümler ile belirgin sonuçlar elde edilmiştir. DNA'nın A-T zengin bölgeleri ile bağ yapan florasan boya DAPI ile floresan mikroskopu analizinde sinnamik asit varlığında eDNA miktarında gözle görülür bir azalma, kristal viyole ile ışık mikroskopu analizinde biyofilm tabakasında belirgin bir azalma, Acridine Orange ile Konfokal Lazer Tarama Mikroskopu ve Z-Stack analizi ile biyofilm tabakasında belirgin bir inceleme gözlemlendiği bildirilmiştir.

Luís ve ark., (2014) gram (+), biyofilm oluşturan *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı kafeik asit ve başka 2 fenolik bileşiğin daha antibiyofilm aktivitesini test etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, kafeik asit 4 mg/mL-1 konsantrasyonda biyofilm kütlelerinin %80'ini azaltmayı başarmıştır. Kim ve ark., (2018) toksik olmayan biyopolimer kitosana kafeik asit ile aşılamışlar ve bu konjugantın *Pseudomonas aeruginosa* ve *Listeria monocytogenes*'e karşı antibiyofilm aktivitesini incelemişlerdir. Kitosan-kafeik asit konjugatının *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı 0,68 mg/mL *Listeria monocytogenes*'e karşı ise 0,42 mg/mL konsantrasyonlarda antibiyofilm aktivite sergilediğini tespit etmişlerdir.

Kot ve ark., (2015) p-kumarik asitin, *Escherichia coli* tarafından oluşturulan biyofilmler üzerindeki üriner kateterlerin iç yüzeyi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre, p-kumarik asiti sadece biyofilm oluşumunu önlemekle kalmayıp, aynı zamanda mevcut biyofilmlerin yayılmasını da engellediğini göstermişlerdir. Ayrıca, gıda kaynaklı patojenlerden olan *Bacillus cereus* ve *Salmonella typhimurium* bakterileri ile yapılan antibiyofilm çalışmalarının sonuçlarına göre p-kumarik asitin *Bacillus cereus*'a karşı %63,75, *Salmonella typhimurium*'a karşı %52,65 etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Bag ve Chattopadhyay, 2017). Chen ve ark., (2020) *Chromobacterium violaceum* ile yaptıkları çalışmada disk difüzyonu tekniği ile p-kumarik asitin anti-quorum sensing aktivitesini test etmişlerdir. 0,2 mg/mL konsantrasyonda p-kumarik asit içeren disk etrafında 1,10 cm zon ölçmüşlerdir ve p-kumarik asitin güçlü bir anti-quorum sensing aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir.

### Anti-Oksidan Aktivite

Serbest radikaller, DNA, protein, lipidler gibi biyomoleküllere ve hürelere zarar vermektedir (Scherer ve ark., 2009). UVA ışınlarına maruz kalmak reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimine neden olmaktadır ve ciltte yaşlanma gibi etkiler ile sonuçlanmaktadır. Trans sinnamik asit ile tedavi edilen fibroblast Hs68 hücrelerinde UVA ile indüklenen hücre içi ROS üretimi önemli ölçüde inhibe edilmiştir (Hseu ve ark., 2018). Kötü huylu olmayan tümör tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajan olan siklofosfamidin metabolitlerinden akrolein, DNA hasarına yol açmakta ve hücrelerde oksidatif strese neden olmaktadır (Perry ve ark., 1995). Patra ve ark., (2012) yaptıkları çalışmalarında İsviçre albino fareleri, 24 saat boyunca siklofosfamidine maruz bırakıldığında süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitesinde artış, glutatyon S-transferaz (GST) aktivitesinde düşüş gözlemlenmiştir. Sinnamik asit ile muamele sonucunda ise bu anti-oksidan enzimlerinin seviyelerinde önemli ölçüde artış görüldüğü ifade edilmiştir.

Kafeik asit, birincil ve ikincil antioksidan olarak işlev görmektedir. Birincil antioksidan işlevi, başka bir molekülle birlikte zincir reaksiyonlarını inhibe ederek serbest radikal oluşumunu kesintiye uğratmaktadır. İkincil antioksidan olarak işlevi ise metallerle kompleksler oluşturarak, peroksidlerin ayrışmasını inhibe ederek serbest radikallerin oluşmasını engellemektedir. Böylece serbest radikallerin amino asitlere, lipitlere, DNA bazlarına, çoklu doymamış yağ asitlerine bağlanmasını azaltmaktadır (Espíndola ev ark., 2019). Chen ve ark., (1997) yaptıkları çalışmada kafeik asit, kafeik asit fenetil ester (CAPE), ferulik, gibi birkaç tane daha fenolik bileşiğin antioksidatif ve serbest radikal süpürme aktivitelerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada DPPH radikalini kullanmışlardır. Sonuçlara göre kafeik asit ve kafeik asit fenetil ester yüksek radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. 30, 40 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarda HT-1080 hücreleri kafeik asit ile muamele edildiğinde antioksidan enzimlerin aktiviteleri ölçülmüş ve sonuç olarak 50 µg/mL konsantrasyonda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin önemli ölçülerde azaldığı tespit edilmiştir (Prasad ve ark., 2011).

Zang ve ark., (2000) sıçanlar ile yaptıkları çalışmada 10, 21 ve 30 gün boyunca içme sularına p-kumarik asit karıştırarak, LDL oksidasyonunu indirgeyip indirgediği takip edilmiş ve antioksidan aktivitesi test edilmiştir. Sonuç olarak 30 gün boyunca oral yolla günlük 317 mg p-kumarik asit verilen sıçanların kan değerlerinde LDL oksidasyon seviyesinin oldukça düştüğü tespit edilmiştir. Shen ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada p-kumarik asitin DPPH radikaline karşı % 6,99, ABTS radikaline karşı % 14,3 inhibisyon etkisi olduğu ayrıca, 50 µg/mL konsantrasyonda % 52,22 şelatlama etkisi gösterdiğini bildirmişlerdir. Kiliç ve Yeşiloğlu, (2013) yaptıkları çalışmalar sonucu p-kumarik asitin lipid peroksidasyonunu %71,2 inhibe ettiğini, DPPH radikaline karşı %55,6, ABTS radikaline karşı %98,4 oranında süpürme aktivitesi gösterdiği, %78,3 oranında demir iyonlarını şelatlama, %53,2 oranında hidrojen peroksit temizleme aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir. Yüksek konsantrasyonlarında p-kumarik asit, Nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivitesini uyarmakta ve dokularda akut enflamasyona neden olan, endotoksin lipopolisakkarit ile uyarılmış aktiviteyi inhibe etmektedir (Hole ve ark., 2009).

### Anti-Kanser Aktivite

Trans sinnamik asitin farklı konsantrasyonları ve farklı kanserli hücre hatları ile yapılan çalışmalarla antikanser aktivitesi gösterilmiştir. Liu ve ark., (1995) glioblastoma, melanoma, prostat ve akciğer karsinom hücrelerinde sinnamik asitin 1 ve 4,5 mM konsantrasyonları ile yaptıkları çalışmada hücre proliferasyonunu %50 azalttığını göstermişlerdir. Trans sinnamik asitin insan melanom hücre hattı (HT-144) üzerinde yapılan MTT deneylerinde IC50 değerinin 2,4 mM olduğu gözlemlenirken, aktivite-kaspaz 9 deneyleri ile apoptoz tahlili sonuçlarında ise 24 saat 3,2 mM sinnamik asite maruz bırakılması

sonucunda apoptotik kaspaz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla %25 daha fazla olduğu tespit edilmiştir. HT-144 hücreleri 3,2 mM trans sinnamik asite maruz bırakıldığında mikroskopik incelemeler sonucu mikrotübül depolimerizasyonu gözlenmiştir (de Oliveira Niero ve ark., 2013). Siklofosfamidin, kemoterapi ajanlarında sıkça görülen miyelosupresyona neden olmaktadır. Patra ve ark., (2012) yaptıkları çalışmalarının bir diğer ayağında, İsviçre albino fareleri siklofosfamidine maruz bırakıldığında kemik iliği ve dalak hücre sayılarında önemli bir düşüş gözlemlenmiştir. Doza bağlı sinnamik asit muamelesi sonrası kemik iliği ve dalak hücre sayılarında baskılanmanın ortadan kalktığını ve sinnamik asitin siklofosfamidinin miyelosupresif etkilerine karşı koruyucu bir işlev gösterdiğini bildirmişlerdir. Zhu ve ark., (2016) yaptıkları çalışmalarında IC50 değerlerinin HT29 için 1,07mM, MIA PaCa-2 için 1,33mM, H460 için 2,10mM ve A549 3,54 mM olduğunu tespit etmişlerdir. Sonraki histon deasetilazların inhibisyonu (HDAC) çalışmaları ile trans sinnamik asitin apoptozu indüklemesini test etmişlerdir. HT29 ve MIA PaCa-2 hücreleri yaptıkları bu HDAC deneylerinde trans sinnamik asitin apoptoz ile ilgili protein Bax'ın ekspresyon seviyesinde artış gözlemlenmiştir.

MCF-7 meme kanseri hücre hattı, kafeik asite maruz bırakıldığında hücre proliferasyonunda yaklaşık %50 oranında azalma tespit edilmiştir (Rosendahl ve ark., 2015). Bir diğer çalışmada insan akciğer karsinomu hücre hattında bir kemoterapi ilacı (Paklitaksel) ile kafeik asitin sinerjistik etkisini araştırılmış ve sonuç olarak bu kombinasyonun kanserli hücre hattının çoğalmasında önemli ölçüde azalttığını gözlemlenmiştir. Akış sitometrisi (Flow cytometry) ile yapılan çalışmalarında kafeik asitin H1299 hücrelerini G1 fazında durdurduğu ve apoptozu arttırdığı tespit edilmiştir (Min ve ark., 2018). Dziedzic ve ark., (2017), insan skuamöz karsinom hücre hattı (Detroit 562) üzerinde kafeik asit ve kafeik asit fenetil esterinin anti-kanser aktivitesini çalışmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre, MTT hücre canlılığı deneyi sonucunda kafeik asitin 201,43 µM konsantrasyonunda hücre büyümesini %50 oranında inhibe ettiğini ve 50 µM konsantrasyonunda apoptozu indüklediğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise serviks kanseri hücrelerine (HeLa) kafeik asit ile muamele sonucunda tümör baskılayıcı protein p53'ün, konsantrasyona bağlı olarak ekspresyonunu arttırdığı sonucuna varılmıştır. Akış sitometrisi çalışmaları ile 1 mM ve 10 mM konsantrasyonlarda kafeik asite maruziyetten 24 ve 48 saat sonra çekirdek parçalanması gibi apoptotik morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir (Chang ve ark., 2010). Prasad ve ark., (2011)) HEPG2 hücre hattı kafeik asit ve kafeik asit fenetil estere maruz bırakılarak XTT çalışmaları gerçekleştiren araştırmacı grubu, 200 µg/mL konsantrasyonda kafeik asitin %61, 20 µg/mL konsantrasyonda kafeik asit fenetil esterinin %72 oranında hücre canlılığına etki ettiğini gözlemlenmiştir. Kafeik asit ve kafeik asit fenetil esterinin nükleer faktör kapp B (NF-κB) fonksiyonunun inhibe ettiğini bildirerek kanserin ilerlemesi ile ilişkisi olduğu düşünülen MMP-9'un enzimatik aktivitesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Chung ve ark., 2004).

p-kumarik asitin, nöroblastom (N2a), insan akciğeri kanseri hücreleri (A549), kolon kanser hücreleri (HT29-D4) ve kanser kök hücreleri üzerinde canlılıklarını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca ROS seviyesinde yükseliş ile N2a hücrelerinde mitokondriyal membran hasarı gözlemlenmiştir (Shailasree ve ark., 2015; Bouzaiene ve ark., 2015). İnsan kolon kanser hücre hatları p-kumarik asit ile muamele edildiğinde, G1 fazında hücrelerin inhibisyonu, ROS seviyesinde artış, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizlerinde membran sızıntısı ve hücrelerde büzülme gibi apoptozla dair belirtiler hücrelerinde (A375ve B16) poliferasyonu inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği sonucuna varılmıştır (Hu ve ark., 2020). HT-29 ve SW480 kolon kanser hücreleri 600 µmol/L ve 1400 µmol/L konsantrasyonlarında p-kumarik asit ile muamele edildiğinde 48 saat sonra hücre büyümesini %50 oranda inhibe ettiği tespit edilmiştir. Spesifik boyalar kullanılarak p-kumarik asitin membran potansiyeli üzerine etkisi incelendiğinde depolarizasyon gerçekleştiği gözlemlenmiştir (Sharma ve ark., 2018). Janowicz ve ark., (2018) yaptıkları bir çalışmada p-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit ve

chrysin gibi polifenolik bileşikler ile skuamöz hücre karsinoması (CAL-27) üzerinde yaptıkları çalışmalarda göstermişler ki; kullanılan tüm polifenolik bileşikler CAL-27 hücrelerinde kollajen biyosentezinde azalış, P53, aktif kaspaz-3 ve -9'un ekspresyon seviyelerinde artışa sebep olarak apoptozun indüklendiğini bildirmişlerdir.gözlemlenmiştir (Jaganathan ve arjanok., 2013). Bir başka çalışmada p-kumarik asitin 3-5 mM aralığındaki konsantrasyonlarda insan melanom

## SONUÇ

Bugüne kadar yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir ki, doğa birçok hastalığın tedavi imkanını veren, çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ürünleri bünyesinde barındırmaktadır. Bu doğal ürünlerin fenolik bileşikler bakımından zengin içerikleri aydınlatılarak, sahip oldukları biyolojik aktiviteler ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çalışmalar halen daha devam etmektedir. Fenolik bileşiklerin, gram pozitif ve gram negatif bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği, çok çeşitli kanser türlerine karşı antikanser aktivite gösterdiği, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ile sinerjistik etki göstererek aktivitelerini arttırdığı, yaşlanma gibi ve çeşitli hastalıklara neden olan serbest radikallerin temizlenmesinde antioksidan aktivite gösterdiği birçok çalışma tarafından literatüre sunulmuştur. Bu çalışmalar sayesinde fenolik bileşiklerin ilaç, temizlik, kozmetik, gıda vs. gibi sektörlerde kullanılması daha da yaygınlaşabilecektir.

## TEŞEKKÜR

Bu derleme makale çalışmasını Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 21/118/05/1/2 numaralı projesi ile destekledikleri için çok teşekkür ederiz.

## Çıkar Çatışması

Makale yazarları arasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığı beyan olunur.

## Yazar Katkısı

Makaleye yazarlar eşit oranda katkı sağlamışlardır.

## KAYNAKLAR

- Adisakwattana S, 2017. Cinnamic acid and its derivatives: mechanisms for prevention and management of diabetes and its complications. *Nutrients*, 9(2), 163.
- Alves MJ, Ferreira IC, Froufe HJ, Abreu RMV, Martins A, Pintado M, 2013. Antimicrobial activity of phenolic compounds identified in wild mushrooms, SAR analysis and docking studies. *Journal of applied microbiology*, 115(2), 346-357.
- Araújo MO, Freire Pessoa HL, Lira AB, Castillo YP, de Sousa DP, 2019. Synthesis, antibacterial evaluation, and QSAR of caffeic acid derivatives. *Journal of Chemistry*, Article ID 3408315.
- Bag A, Chattopadhyay RR, 2017. Synergistic antibacterial and antibiofilm efficacy of nisin in combination with p-coumaric acid against food-borne bacteria *Bacillus cereus* and *Salmonella typhimurium*. *Letters in applied microbiology*, 65(5), 366-372.
- Barber MS, McConnell VS, DeCaux BS, 2000. Antimicrobial intermediates of the general phenylpropanoid and lignin specific pathways. *Phytochemistry*, 54(1), 53-56.
- Beavis RC, Chait BT, Fales HM, 1989. Cinnamic acid derivatives as matrices for ultraviolet laser desorption mass spectrometry of proteins. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 3(12), 432-435.
- Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V, Jadeja L, 1983. Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Reviews of Infectious Diseases*, 5(2), 279-313.



- Bouzaiene NN, Jaziri SK, Kovacic H, Chekir-Ghedira L, Ghedira K, Luis J, 2015. The effects of caffeic, coumaric and ferulic acids on proliferation, superoxide production, adhesion and migration of human tumor cells in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 766, 99-105.
- Boz H, 2015. p-Coumaric acid in cereals: presence, antioxidant and antimicrobial effects. *International Journal of Food Science & Technology*, 50(11), 2323-2328.
- Celińska-Janowicz K, Zaręba I, Lazarek U, Teul J, Tomczyk M, Pałka J, Miltyk W, 2018. Constituents of propolis: chrysin, caffeic acid, p-coumaric acid, and ferulic acid induce PRODH/POX-dependent apoptosis in human tongue squamous cell carcinoma cell (CAL-27). *Frontiers in Pharmacology*, 9, 336.
- Chang ST, Chen PF, Chang SC, 2001. Antibacterial activity of leaf essential oils and their constituents from *Cinnamomum osmophloeum*. *Journal of ethnopharmacology*, 77(1), 123-127.
- Chang WC, Hsieh CH, Hsiao MW, Lin WC, Hung YC, Ye JC, 2010. Caffeic acid induces apoptosis in human cervical cancer cells through the mitochondrial pathway. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 49(4), 419-424.
- Chen JH, Ho CT, 1997. Antioxidant activities of caffeic acid and its related hydroxycinnamic acid compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(7), 2374-2378.
- Chen X, Yu F, Li Y, Lou Z, Toure SL, Wang H, 2020. The inhibitory activity of p-coumaric acid on quorum sensing and its enhancement effect on meat preservation. *CyTA-Journal of Food*, 18(1), 61-67.
- Chen YL, Huang ST, Sun FM, Chiang YL, Chiang CJ, Tsai CM, Weng CJ, 2011. Transformation of cinnamic acid from trans-to cis-form raises a notable bactericidal and synergistic activity against multiple-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(3), 188-194.
- Choi KH, Nam KC, Lee SY, Cho G, Jung JS, Kim HJ, Park BJ, 2017. Antioxidant potential and antibacterial efficiency of caffeic acid-functionalized ZnO nanoparticles. *Nanomaterials*, 7(6), 148.
- Chung TW, Moon SK, Chang YC, Ko JH, Lee YC, Cho G, Kim CH, 2004. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *The FASEB Journal*, 18(14), 1670-1681.
- de Oliveira Niero EL, Machado-Santelli GM, 2013. Cinnamic acid induces apoptotic cell death and cytoskeleton disruption in human melanoma cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 32(1), 1-14.
- Dziedzic A, Kubina R, Kabała-Dzik A, Tanasiewicz M, 2017. Induction of cell cycle arrest and apoptotic response of head and neck squamous carcinoma cells (Detroit 562) by caffeic acid and caffeic acid phenethyl ester derivative. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Espíndola KMM, Ferreira RG, Narvaez LEM, Silva Rosario ACR, da Silva AHM, Silva AGB, Monteiro MC, 2019. Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, 9, 541.
- Forero-Doria O, Araya-Maturana R, Barrientos-Retamal A, Morales-Quintana L, Guzmán L, 2019. N-alkylimidazolium salts functionalized with p-coumaric and cinnamic acid: a study of their antimicrobial and antibiofilm effects. *Molecules*, 24(19), 3484.
- Georgiev L, Chochkova M, Totseva I, Seizova K, Marinova E, Ivanova G, Milkova T, 2013. Anti-tyrosinase, antioxidant and antimicrobial activities of hydroxycinnamoylamides. *Medicinal Chemistry Research*, 22(9), 4173-4182.

- Gunia-Krzyżak A, Słoczyńska K, Popiół J, Koczurkiewicz P, Marona H, Pękala E, 2018. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. *International Journal of Cosmetic Science*, 40(4), 356-366.
- Guzman JD, 2014. Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. *Molecules*, 19(12), 19292-19349.
- Hafizur RM, Hameed A, Shukrana M, Raza SA, Chishti S, Kabir N, Siddiqui RA, 2015. Cinnamic acid exerts anti-diabetic activity by improving glucose tolerance in vivo and by stimulating insulin secretion in vitro. *Phytomedicine*, 22(2), 297-300.
- Hole AS, Grimmer S, Naterstad K, Jensen MR, Paur I, Johansen SG, Sahlstrøm S, 2009. Activation and inhibition of nuclear factor kappa B activity by cereal extracts: role of dietary phenolic acids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(20), 9481-9488.
- Hseu YC, Korivi M, Lin FY, Li ML, Lin RW, Wu JJ, Yang HL, 2018. Trans-cinnamic acid attenuates UVA-induced photoaging through inhibition of AP-1 activation and induction of Nrf2-mediated antioxidant genes in human skin fibroblasts. *Journal of Dermatological Science*, 90(2), 123-134.
- Hu X, Yang Z, Liu W, Pan Z, Zhang X, Li M, Li D, 2020. The anti-tumor effects of p-coumaric acid on melanoma A375 and B16 cells. *Frontiers in Oncology*, 10.
- Isah T, 2019. Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biological Research*, 52.
- Jaganathan SK, Supriyanto E, Mandal M, 2013. Events associated with apoptotic effect of p-Coumaric acid in HCT-15 colon cancer cells. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(43), 7726.
- Kang NH, Mukherjee S, Yun JW, 2019. Trans-cinnamic acid stimulates white fat browning and activates brown adipocytes. *Nutrients*, 11(3), 577.
- Kępa M, Mikłasińska-Majdanik M, Wojtyczka RD, Idzik D, Korzeniowski K, Smoleń-Dzirba J, Wąsik TJ, 2018. Antimicrobial potential of caffeic acid against *Staphylococcus aureus* clinical strains. *BioMed Research International*.
- Kiliç I, Yeşiloğlu Y, 2013. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of p-coumaric acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 115, 719-724.
- Kim G, Dasagrandhi C, Kang EH, Eom SH, Kim YM, 2018. In vitro antibacterial and early stage biofilm inhibitory potential of an edible chitosan and its phenolic conjugates against *Pseudomonas aeruginosa* and *Listeria monocytogenes*. *3 Biotech*, 8(10), 1-8.
- Konishi Y, Kobayashi S, Shimizu M, 2003. Transepithelial transport of p-coumaric acid and gallic acid in Caco-2 cell monolayers. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 67(11), 2317-2324.
- Kot B, Wicha J, Piechota M, Wolska K, Gruzewska A, 2015. Antibiofilm activity of trans-cinnamaldehyde, p-coumaric, and ferulic acids on uropathogenic *Escherichia coli*. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(4), 919-924.
- Letsididi KS, Lou Z, Letsididi R, Mohammed K, Maguy BL, 2018. Antimicrobial and antibiofilm effects of trans-cinnamic acid nanoemulsion and its potential application on lettuce. *Lwt*, 94, 25-32.
- Liu L, Hudgins WR, Shack S, Yin MQ, Samid D, 1995. Cinnamic acid: a natural product with potential use in cancer intervention. *International Journal of Cancer*, 62(3), 345-350.
- Lou Z, Wang H, Rao S, Sun J, Ma C, Li J, 2012. p-Coumaric acid kills bacteria through dual damage mechanisms. *Food Control*, 25(2), 550-554.
- Luís Â, Silva F, Sousa S, Duarte AP, Domingues F, 2014. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of gallic, caffeic, and chlorogenic acids. *Biofouling*, 30(1), 69-79.

- Matejczyk M, Świsłocka R, Golonko A, Lewandowski W, Hawrylik E, 2018. Cytotoxic, genotoxic and antimicrobial activity of caffeic and rosmarinic acids and their lithium, sodium and potassium salts as potential anticancer compounds. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 14-21.
- Matejczyk M, Swislocka R, Kalinowska M, Widerskp G, Lewandowsk W, Jablonska-Trypua A, Rosochacki SJ, 2017. In vitro evaluation of biological activity of cinnamic, caffeic, ferulic and chlorogenic acids with use of *Escherichia coli* k-12 reca: gfp biosensor strain. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(3), 801-808.
- Miller MB, Bassler BL, 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annual Reviews in Microbiology*, 55(1), 165-199.
- Min J, Shen H, Xi W, Wang Q, Yin L, Zhang Y, Wang ZN, 2018. Synergistic anticancer activity of combined use of caffeic acid with paclitaxel enhances apoptosis of non-small-cell lung cancer H1299 cells in vivo and in vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(4), 1433-1442.
- Olasupo NA, Fitzgerald DJ, Gasson MJ, Narbad A, 2003. Activity of natural antimicrobial compounds against *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Letters in Applied Microbiology*, 37(6), 448-451.
- Olthof MR, Hollman PC, Katan MB, 2001. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *The Journal of Nutrition*, 131(1), 66-71.
- Parkar SG, Stevenson DE, Skinner MA, 2008. The potential influence of fruit polyphenols on colonic microflora and human gut health. *International Journal of Food Microbiology*, 124(3), 295-298.
- Patra K, Bose S, Sarkar S, Rakshit J, Jana S, Mukherjee A, .Bhattacharjee S, 2012. Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid. *Chemico-Biological Interactions*, 195(3), 231-239.
- Perry CS, Liu X, Lund LG, Whitman CP, Kehrer JP, 1995. Differential toxicities of cyclophosphamide and its glutathione metabolites to A549 cells. *Toxicology In Vitro*, 9(1), 21-26.
- Prasad NR, Karthikeyan A, Karthikeyan S, Reddy BV, 2011. Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibrosarcoma cell line. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 349(1), 11-19.
- Rajkumari J, Borkotoky S, Murali A, Suchiang K, Mohanty SK, Busi S, 2018. Cinnamic acid attenuates quorum sensing associated virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Biotechnology Letters*, 40(7), 1087-1100.
- Rastogi N, Domadia P, Shetty S, Dasgupta D, 2008. Screening of natural phenolic compounds for potential to inhibit bacterial cell division protein FtsZ.
- Rosendahl AH, Perks CM, Zeng L, Markkula A, Simonsson M, Rose C, Jernström H, 2015. Caffeine and caffeic acid inhibit growth and modify estrogen receptor and insulin-like growth factor I receptor levels in human breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 21(8), 1877-1887.
- Scherer R, Godoy HT, 2009. Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food Chemistry*, 112(3), 654-658.
- Schmidt E, Bail S, Friedl SM, Jirovetz L, Buchbauer G, Wanner J, Geissler M, 2010. Antimicrobial activities of single aroma compounds. *Natural product communications*, 5(9), 1365-1368.
- Schultheiss N, Roe M, Boerrigter SX, 2011. Cocrystals of nutraceutical p-coumaric acid with caffeine and theophylline: polymorphism and solid-state stability explored in detail using their crystal graphs. *CrystEngComm*, 13(2), 611-619.
- Shailasree S, Venkataramana M, Niranjana SR, Prakash HS, 2015. Cytotoxic effect of p-coumaric acid on neuroblastoma, N2a cell via generation of reactive oxygen species leading to dysfunction of mitochondria inducing apoptosis and autophagy. *Molecular Neurobiology*, 51(1), 119-130.

- Sharma SH, Rajamanickam V, Nagarajan S, 2018. Antiproliferative effect of p-Coumaric acid targets UPR activation by downregulating Grp78 in colon cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 291, 16-28.
- Shen Y, Song X, Li L, Sun J, Jaiswal Y, Huang J, Guan Y, 2019. Protective effects of p-coumaric acid against oxidant and hyperlipidemia-an in vitro and in vivo evaluation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 579-587.
- Soliman MM, Attia HF, El-Shazly SA, Saleh OM, 2012. Biomedical effects of cinnamon extract on obesity and diabetes relevance in Wistar rats. *American Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2(3), 133-135.
- Topcu Ş, Çölgeçen H, 2015. Bitki sekonder metabolitlerinin biyoreaktörlerde üretilmesi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 8(2), 09-29.
- Tuncel G, Nergiz C, 1993. Antimicrobial effect of some olive phenols in a laboratory medium. *Letters in Applied Microbiology*, 17(6), 300-302.
- Wen A, Delaquis P, Stanich K, Toivonen P, 2003. Antilisterial activity of selected phenolic acids. *Food Microbiology*, 20(3), 305-311.
- Yilmaz S, Sova M, Ergün S, 2018. Antimicrobial activity of trans-cinnamic acid and commonly used antibiotics against important fish pathogens and nonpathogenic isolates. *Journal of Applied Microbiology*, 125(6), 1714-1727.
- Zang LY, Cosma G, Gardner H, Shi X, Castranova V, Vallyathan V, 2000. Effect of antioxidant protection by p-coumaric acid on low-density lipoprotein cholesterol oxidation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 279(4), 954-960.
- Zaynab M, Fatima M, Abbas S, Sharif Y, Umair M, Zafar MH, Bahadar K, 2018. Role of secondary metabolites in plant defense against pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 124, 198-202.
- Zhang Y, Wei J, Qiu Y, Niu C, Song Z, Yuan Y, Yue T, 2019. Structure-Dependent Inhibition of *Stenotrophomonas maltophilia* by Polyphenol and Its Impact on Cell Membrane. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2646.
- Zhu B, Shang B, Li Y, Zhen Y, 2016. Inhibition of histone deacetylases by trans-cinnamic acid and its antitumor effect against colon cancer xenografts in athymic mice. *Molecular Medicine Reports*, 13(5), 4159-4166.