

## Alıç Meyvesi ve Yaprağı (*Crataegus Spp.*): Hipertansiyona Karşı Tedavi Edici Potansiyeli Üzerine Bir İnceleme

 Pınar KARAGÜL<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı

\***Sorumlu yazar:** pinarkaragul@duzce.edu.tr

### ÖZET

Hipertansiyon, küresel ölçekte en yaygın görülen kardiyovasküler rahatsızlıklardan biridir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili yapılan bilimsel araştırmalar, birçok sentetik ilacın ciddi yan etkilere yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, doğal terapötik bileşiklerin araştırılmasına olan ilgiyi artırmıştır. Özellikle, insan beslenmesinde önemli yer tutan ve antik dönemlerden bu yana hastalıkların tedavisinde kullanılan yenilebilir ve tıbbi bitkiler, dikkat çeken bir çalışma alanı haline gelmiştir. Bu bitkiler, düşük yan etki profilleri ve geniş biyolojik etkileri nedeniyle günümüzde daha fazla araştırılmaktadır. *Crataegus* (Alıç), Rosaceae ailesine ait önemli bir yenilebilir bitki olup geleneksel tıpta geniş bir kullanım alanına sahiptir. Yapılan çalışmalar, bu bitkinin içeriğindeki çeşitli biyoaktif doğal bileşikler sayesinde farklı fizyolojik ve farmakolojik etkiler sunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bilimsel veriler, alıcın toksisite riskinin oldukça düşük seviyelerde olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle bu derlemede, alıç meyvesi ve yapraklarının biyoaktif bileşenleri ve bunların hipertansiyon üzerindeki olası etkileri bilimsel literatür ışığında ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alıç, Hipertansiyon, Tıbbi bitkiler

## Hawthorn Fruit and Leaves (*Crataegus Spp.*): A Review on Therapeutic Potential Against Hypertension

### ABSTRACT

Hypertension is one of the most common cardiovascular disorders globally. Scientific studies on drugs used in the treatment of hypertension have revealed that many synthetic drugs may cause severe side effects. This has increased interest in researching natural therapeutic compounds. Particularly, edible and medicinal plants, which have been a significant part of human nutrition and used in disease treatment since ancient times, have become a focal point for research. These plants are increasingly studied today due to their low side effect profiles and wide range of biological effects. *Crataegus* (Hawthorn), an important edible plant belonging to the Rosaceae family, has extensive applications in traditional medicine. Studies have demonstrated that this plant provides various physiological and pharmacological effects due to its diverse bioactive natural compounds. Additionally, scientific evidence supports that hawthorn has a very low toxicity risk. For this reason, this review examined the bioactive components of hawthorn fruit and leaves and their potential effects on hypertension in the light of scientific literature.

**Keywords:** Hawthorn, Hypertension, *Crataegus*, Medicinal plants

## 1. Giriş

Hipertansiyon, dinlenme halindeki kan basıncının (BP) normal değerlerin üzerinde seyretmesiyle karakterizedir (Alexander, 2014). Ölçülen kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg olduğu durumlar kalıcı yüksek tansiyon olarak değerlendirilir (WHO, 2013). Hipertansiyon, dünya nüfusunun hemen hemen üçte biri bu hastalıktan mustarıptır ve beraberinde kalp hastalığı, felç ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sorunlara da sebep olabilmektedir (Kazemi ve ark. (2024). Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), 2024 yılı hipertansiyon yönetim kılavuzlarını yayımlamıştır. Bu kılavuzlar, hipertansiyonun tanısı ve yönetimi için güncel bilimsel verileri temel alarak oluşturulmuş ve kan basıncı seviyelerine ilişkin yeni bir sınıflandırma sunmuştur (European Society of Cardiology (ESC) 2024; European Society of Hypertension (ESH), 2024). Ayrıca, dirençli hipertansiyon tedavisinde yeni yaşam tarzı müdahaleleri, ilaçlar ve girişimsel yöntemler gibi yenilikler tartışılmıştır. Kılavuz verilerine göre, hipertansiyon küresel olarak ve kıtamızda kardiyovasküler hastalığın (KVD) ve her türlü nedene bağlı ölümün başlıca önlenbilir nedeni olmaya devam edeceği söylenilmekte ve 2025 yılına kadar hipertansiyonlu insan sayısının %15-20 artarak 1,5 milyara yaklaşacağı tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı değerlendirmelere göre, dünya nüfusunun yaklaşık %80'i yaşamlarında bir noktada geleneksel tıba başvuruyor. Geleneksel tıp; bitkisel ilaçlar, manevî veya şifacı yöntemler ve belirli topluluklarda uzun yıllardır kullanılan uygulamaları içerir (McEwen, 2015). Doğal ürünler, eski çağlardan bu yana hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutmuştur. Geleneksel tıp uygulamalarında tıbbi bitkiler ve bitkisel formülasyonlar, çeşitli insan hastalıklarının önlenmesi ve hafifletilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle son yirmi yılda, bitkisel ilaçlara olan ilgi artmış ve bu ilaçlar, hastalıkların tedavisine yönelik yeni terapötik yaklaşımlar arasında değerlendirilmeye başlanmıştır (Nabavi ve ark. 2012; Nabavi ve ark. 2013; Nabavi ve ark. 2015). Tıbbi bitkilerde bulunan çeşitli biyoaktif bileşiklerin, farmakolojik etkilerinden sorumlu olduğu yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Yenilebilir bitkiler, genellikle düşük yan etki profilleri nedeniyle bu alanda en umut verici seçeneklerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu bitkilerden birisi de *Crataegus* Türkçe adıyla alıç veya geyik diken, gülgiller (Rosaceae) familyasına ait bir bitki türüdür. Avrupa, Batı Asya ve Kuzey Afrika'ya özgü olan bu bitki, tıbbi ve besinsel özellikleri nedeniyle uzun yıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır (Fisher, 2019). Alıç bitkisi, kalp hastalıkları, yüksek tansiyon, yüksek kan lipitleri ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanımı ile tanınır (Sutherland, 2001) ve Avrupa farmakopolarında "resmi ilaç" olarak yer almaktadır (Braun, 2015). Bu bitkinin etkilerine dair araştırmaların çoğu, özellikle alıç yaprağı ve çiçek özleri üzerinde yoğunlaşmıştır (Fisher, 2019). Alıç yaprakları ve çiçeklerinden elde edilen biyoaktif bileşenler arasında, vitexin-2-O-ramnosid, hiperozid, rutin, kuersetin, vitexin ve oligomerik prosiyanidinler (OPC'ler) gibi 33'ten fazla flavonoid yer almaktadır (Fisher,2019). Ayrıca, kateşin ve epikateşin gibi bileşikler de alıçta bulunabilen biyoaktif maddelerdendir. Bu bileşiklerin kalp sağlığı üzerindeki olumlu etkileri, antioksidan, antienflamatuvar ve kardiyovasküler koruyucu özellikleri ile açıklanabilir. Alıç özütüne ilişkin in vitro çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkili olabilecek birçok olumlu etki göstermiştir. Bu etkiler; antioksidan aktivite, vazodilatasyon etkisi, anti inflamatuvar etki, kan lipid düzeylerini düzenleme, kardiyoprotektif etki ve hipolipidemik etkiler sayılabilir (Vibes ve ark.(1994).

Alıç ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar arasında, kimyasal bileşiminin incelenmesi (Lillian, 2011), antioksidan (Bahorun, 2006) ve antibakteriyel aktiviteleri (Martinelli, F.2021), kronik kalp yetmezliği gibi çalışmalar (Guo ve ark. (2008), (Guo ve ark. (2003) olmasına rağmen bu bitkinin hipertansiyonda kullanımı için sistematik bir inceleme belirlenmemiştir. Öte yandan Alıç'ın toksisitesi ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur ve güvenli bir bitkidir (Jalali ve ark. (2012); (Zorniak ve ark. (2017). Kullanımının 24 aya kadar güvenli olduğu bildirilmiştir (Holubarsch ve ark. (2008). Bu çalışmada amaç, alıç meyvesi ve yapraklarının biyoaktif bileşenleri ve bunların hipertansiyon üzerindeki olası etkileri ile ilgili mevcut literatürün eleştirel bir incelemesini sağlamaktır.

## 2. Yöntem

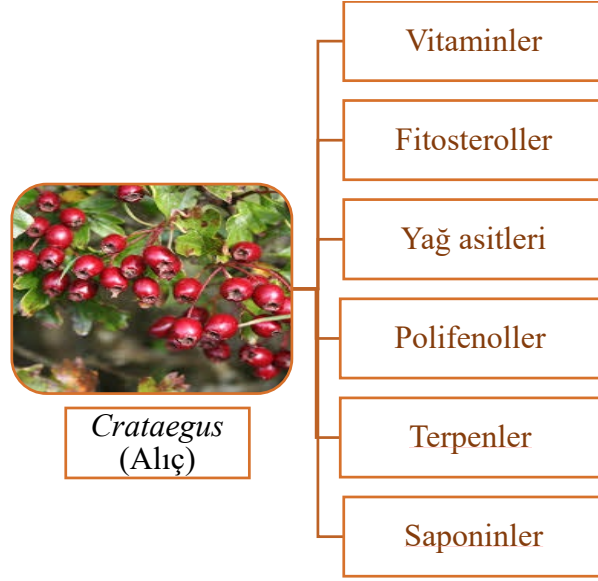
Bu çalışma, Alıç bitkisinin kimyasal bileşenleri, hipertansiyona karşı etki mekanizması ve tıbbi kullanımları hakkında mevcut literatürün güncel bir incelemesini sunmaktadır. İncelenecek materyallerin seçimi için belirli kriterler uygulanmıştır: PubMed veri tabanında "*Crataegus* ve hipertansiyon" anahtar kelimeleri kullanılarak bir tarama yapılmış ve bu süreçte 2024 yılına kadar yayınlanan 137 tane *Crataegus*'un farklı türleri ile ilgili makale vardır bunların içinden sadece 6 tanesi hipertansiyonla ilgili çalışmalar olarak bulunmuştur. Bu makaleler özetlenmiş, analiz edilmiş ve kapsamlı bir değerlendirme yapılmıştır. Ayrıca, ClinicalTrials.gov veri tabanında " hipertansiyon" ve "*Crataegus*" anahtar kelimeleriyle yapılan ikinci bir aramada bu bitkinin yaygın türleri ile ilgili 5 klinik çalışma tespit edilmiş olup, bu çalışmalar genellikle piyasada satılan takviyeler üzerinde yapılmış çalışmalardır.

İlerleyen bölümlerde, Alıç'ın geleneksel tedavi yöntemlerindeki yeri, hipertansiyona karşı etki mekanizması, klinik ve preklinal uygulamaları biyolojik ve farmakolojik etkileri, güvenlik ve olası yan etkileri detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

### 2.1. Alıç Bitkisinin Biyolojik ve Kimyasal Yapısı

**Botanik Özellikleri:** Alıç (*Crataegus* spp.), Rosaceae (gülgiller) familyasına ait dikenli bir çalı veya küçük ağaç formunda büyüyen bitkilerdir. Özellikle Kuzey Yarımküre'de, ılıman bölgelerde yayılım gösterir. Türkiye'de ise doğal olarak yetişen 20'den fazla tür bulunmaktadır. *Crataegus* cinsi, genellikle çalı veya küçük ağaç formunda olan bitkileri içerir. Dünya genelinde 200'den fazla türü bulunur ve Türkiye, bu türlerin birçoğuna ev sahipliği yapar.

**Kimyasal Bileşenler:** Günümüz bilim insanları, *Crataegus*'nın farmakolojik etkilerinin altında yatan kimyasal bileşenleri detaylı bir şekilde incelemiştir. Bitkinin çeşitli bölümlerinden izole edilen ikincil metabolitler, basit yağ asitlerinden başlayarak terpenoidler ve polifenolik bileşikler gibi daha kompleks yapılara kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (Chang, 2002). Bu bileşenler, bitkinin biyolojik aktivitelerinin temelini oluşturarak tıbbi uygulamalarında önemli bir rol oynar.



**Şekil 1.** Alıç bitkisinin başlıca kimyasal bileşenleri

*Crataegus* gibi fitokimyasal bileşikler açısından zengin bir kaynaktır. Prosiyanidinler, epikateşin, hiperozid, izokersitrin, klorojenik asit, ursolik asit ve oleanolik asit gibi moleküller, bitkinin biyolojik etkinliğini artıran önemli biyoaktif bileşiklerdir (Yang, 2012). Epikateşin, aglikonlar ve B tipi oligomerik prosiyanidinlerin glikozitleri ve flavonoller, fenolik asitler ve C -glikozil flavonlar alıçtaki fenolik bileşiklerin başlıca grupları olsa da farklı alıç türlerine göre genotip ve gelişme/olgunlaşma aşamasının farklılıkları sebebiyle prosiyanidin glikozitler ve C -glikozil flavonlar değişkenlik göstermektedir (Yang, 2012). Çin alıç ile yapılan çalışmada, olgunlaşmış meyvelerinde yedi polifenol (epikateşin, prosiyanidin B2, prosiyanidin B5, prosiyanidin C1, hiperozid, izokuersitrin ve klorojenik asit) ve iki triterpen asit (oleanolik asit ve ursolik asit) belirlenmiştir (Cui, 2006). Alıçta en bol bulunan şeker fruktozdur (Edwards, 2012).

## 2.2. Alıç ve Hipertansiyon Üzerindeki Etkisi

Alıç (*Crataegus* spp.), özellikle kalp ve damar sağlığı üzerinde olumlu etkileri ile bilinen bir bitkidir. Alıç meyvesinin hipertansiyon üzerindeki etkileri, geleneksel kullanımı ve modern bilimsel araştırmalarla desteklenmiştir. Hipertansiyon, yani yüksek kan basıncı, kalp hastalıkları ve inme gibi ciddi sağlık sorunlarının risk faktörüdür. Alıç, bu durumu yönetmeye yönelik çeşitli biyolojik mekanizmalarla etki gösterebilir. Alıç meyvesinin hipertansiyon üzerindeki etkilerini anlamak için, özellikle aktif bileşenleri ve bunların biyolojik etkileri üzerinde durulmuştur (Melikoğlu, 2015). Alıç meyvesi, kan damarlarını gevşeterek kan basıncını düşüren etkiler gösterir. Yapılan araştırmalar, alıç ekstresinin, endotelial nitrik oksit (NO) üretimini artırarak damar gevşemesi sağladığını ortaya koymuştur. Nitrik oksit, damarların genişlemesine yardımcı olan güçlü bir vazodilatördür. Bu mekanizma, alıç meyvesinin hipertansiyon tedavisindeki önemini artırmaktadır (Granger, 2006).

### 2.3. Klinik ve Preklinik Çalışmalar

Alıç minimal yan etkileri, klinik ve preklinik yapılan çalışmalarda kayıtlı farmakolojik aktiviteleri nedeniyle birçok bilim insanının dikkatini çekmiş ve insan hastalıklarının tedavisi için araştırılmaya başlanılmıştır.

1939 yılında J.D. Graham tarafından yapılan çalışmada, *Crataegus oxyacantha* (alıç) bitkisinin hipertansiyon üzerindeki potansiyel etkilerini ve bu etkilerin altında yatan mekanizmaları incelemektedir. *Crataegus oxyacantha*'un bitkisel tedavi olarak hipertansiyonu kontrol altına almak için potansiyel bir seçenek olduğunu raporlamıştır (Graham, 1939).

2002 yılında, hafif ve esansiyel hipertansiyon (primer hipertansiyon) hastalarında alıç (hawthorn) özütünün kan basıncını düşürme üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir pilot çalışmada, Alıç özütü alan grupta sistolik ve diyastolik kan basıncında belirgin bir düşüş görülmüştür (Walker, 2002).

*Crataegus tanacetifolia* (kotan alıcı) yaprak özütü ile yapılmış bir çalışmada, L-NAME (L-Nitroarginine Methyl Ester) ile indüklenen hipertansiyon üzerindeki koruyucu etkilerini ve bu etkilerin sıçan dokularındaki morfolojik değişikliklerle ilişkisini incelemiştir. Nitrik oksit sentez inhibitörü kullanılarak yapılan hipertansiyon modelinde elde edilen sonuçlar, L-NAME grubu sıçanlarda kan basıncı belirgin şekilde artmış ve *Crataegus tanacetifolia* yaprak özütü, kan basıncını önemli ölçüde düşürmüştür (Koçyıldız ve ark., 2006).

Bir başka çalışmada, yüksek tuz tüketiminin indüklediği hipertansiyon modelinde alıç meyvesi özütünün koruyucu etkilerini incelemiştir. Elde edilen veriler neticesinde, alıç özütü, yüksek tuz diyeti ile artan kan basıncını önemli ölçüde azaltmış, oksidatif stres belirteçlerini (örneğin, malondialdehit düzeyini düşürme ve antioksidan enzimlerin aktivitesini artırma) iyileştirmiş, yüksek tuz tüketimiyle bozulan lipid ve glikoz metabolizmasını düzenlemiş ve yüksek tuzun neden olduğu böbrek ve kalp hasarını azaltmıştır (Zheng ve ark., 2019).

Christian Ornelas-Lim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, *Crataegus mexicana* yapraklarından standardize edilmiş bir bitkisel ekstrakt geliştirilmesini öncelikle hedeflemişler ve bu ekstraktın damar genişletici (vazodilatör) etkilerinin araştırılmasını amaçlamışlardır. Bitkinin yapraklarından fenolik bileşikler ekstrakte edilerek sıçan aorta dokusu kullanılarak in vitro testleri yapılmış ve vazodilatör etkileri raporlanmıştır. Çalışma sonuçlarında, *Crataegus mexicana* yaprak ekstraktı, nitrik oksit üretimini artırarak damar düz kaslarında gevşemeye neden olduğu endotel bağımlı mekanizmalarla vazodilatasyon sağladığı bulunmuştur. Ekstraktın damar genişletici etkisi, uygulanan dozlarla doğru orantılı olduğu belirtilmiştir (Ornelas ve ark., 2021).

Bir başka çalışmada, alıçta bulunan flavonoidlerin ve C vitamininin, sıçanlarda ısı maruziyetiyle tetiklenen hipertansiyonu önlemedeki etkilerini ve potansiyel mekanizmalarını incelemiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Alıç flavonoidleri ve C vitamini kombinasyonunun, hipertansiyonu anlamlı şekilde azalttığı, oksidatif stres belirteçlerini düşürerek damar fonksiyonlarını iyileştirdiği ve nitrik oksit üretimini

destekleyip damar genişlemesini artırdığı ve endotel hasarını önlediği rapor edilmiştir (Du ve ark., 2022).

2024 yılında yapılmış bir çalışmada, alıç meyvesi ve bileşenlerinden biri olan hiperositin (hyperoside), spontan hipertansif sıçanlar üzerindeki kan basıncını düşürücü etkisini ve bu etkilerin mekanizması incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda alıç meyvesi ve hiperosit, SHR modellerinde kan basıncını anlamlı derecede düşürmüştür (Chi ve ark., 2024).

*Crataegus* ekstraktı içerikli PYRAMIDS (500 mg alıç ekstresi) gıda takviyesi ile yapılan klinik bir çalışmada, prehipertansiyonu olan bireylerde diyet takviyelerinin etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Prehipertansiyon, kan basıncı seviyelerinin normalden daha yüksek ancak hipertansiyon sınırında olmadığı bir durumdur ve gelecekte hipertansiyon gelişme riskini artırabilir. Çalışmada, katılımcılara çeşitli diyet takviyeleri verilmiş ve zaman içinde kan basıncı yanıtları izlenmiştir. Bu takviyeler, oksidatif stresin azaltılması, damar fonksiyonunun iyileştirilmesi ve kardiyovasküler sağlığın desteklenmesi gibi hedeflere yönelikti ve hipertansiyonun önlenmesine yardımcı olabilecek bir önleyici tedavi sunmayı amaçlamıştır. Dahil edilme kriterleri: Prehipertansiyon tanısı almış (sistolik kan basıncı 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg arasında olan) bireyler ve hariç tutulma kriterleri: Mevcut kardiyovasküler hastalığı, ciddi hipertansiyonu veya çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek başka bir durumu olan kişiler olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda, takviyenin ardından kan basıncındaki değişiklikler sistolik ve diyastolik olarak değerlendirilmiş ve ikincil sonuçlarda kardiyovasküler sağlık göstergelerindeki iyileşmeler tespit edilmiştir (Pelliccia, 2013).

Başka bir klinik çalışmada, standardize edilmiş alıç ekstresinin hipertansiyona karşı etkisi incelenmiştir. Nitrik oksit aracılı vazodilatasyon (damar genişlemesi) yanıtına etkisi üzerine odaklanılmıştır. Nitrik oksit, damarların genişlemesine yardımcı olan önemli bir bileşiktir ve kalp-damar sağlığında kritik bir rol oynar. Çalışma, Alıç'ın bu mekanizma üzerindeki etkisini değerlendirerek, kalp sağlığını iyileştirmeye ve hipertansiyonu düşürmeye yönelik potansiyelini araştırmaktadır. Çalışma sonucunda Alıç'ın nitrik oksit üretimini artırarak damar genişlemesi sağladığını ve dolayısıyla kan basıncını düşürme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Ancak, bu sonuçların genellenebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Hill, 2013).

Neo40 Daily® isimli gıda takviyesi ile yapılan klinik çalışmada, alıç ekstresi konsantrasyonu 100 mg'dır. Bu çalışma, gıda takviyesi ürününün, endotelial disfonksiyon ve prehipertansiyonlu yetişkinler üzerindeki etkilerini incelemiştir. Endotelial disfonksiyon, kan damarlarının düzgün çalışmaması durumudur ve hipertansiyonun başlangıcı olarak kabul edilir. Çalışma, gıda takviyesinin, damar sağlığını iyileştirip iyileştiremeyeceğini de araştırmaktadır. Katılımcılar prehipertansiyonlu kişilerden seçilmiştir ve randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda, nitrik oksit takviyesinin, prehipertansiyonlu bireylerde damar fonksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Houston, 2019).

Son yıllarda yapılmış klinik bir çalışma yine standardize 0,16 g alıç özütü içeren Diuripres isimli gıda takviyesi, yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde kan basıncı

modülasyonu üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. Yüksek-normal kan basıncı, hipertansiyona ilerlemeden önceki bir aşamadır ve bu çalışmanın amacı, Diuripres'in bu süreçte kan basıncını düzenlemedeki etkinliğini değerlendirmektir. Elde edilen verilere göre, kan basıncı düzeylerinde olumlu etkiler sergilemiştir (Cicero, 2024).

#### 2.4. Alıç bitkisinin Güvenlik ve Yan Etkileri

Alıç genellikle güvenli bir bitki olarak kabul edilir. 2002 yılında yapılmış çalışmada, Alıç (*Crataegus spp.*) bitkisinin farmakolojisi ve terapötik kullanımları incelenmiştir. Çalışma, Alıç'ın kalp hastalıkları, hipertansiyon ve anksiyete gibi çeşitli sağlık sorunlarına karşı potansiyel terapötik etkilerini değerlendirmektedir. Alıç, tarihsel olarak kalp sağlığını destekleyici özellikleri ile tanınır ve son yıllarda yapılan araştırmalar bu özelliklerin modern tıpta kullanım potansiyelini artırmıştır (Rigelsky ve ark., 2002). Alıç monopreparasyonları üzerine mevcut tüm insan çalışmalarının güvenlik verilerini değerlendiren bir sistematik incelemede, tanımlanan ve 5577 analiz edilen hastayı içeren 24 klinik çalışmadan elde edilen veriler, alıç preparatlarının iyi tolere edildiğini göstermektedir. Yapılan çalışmaların hemen hepsi, iki farklı alıç özütü kullanılarak gerçekleştirilmiştir: %18,75 oligomerik prosiyanidin içeren WS 1442 ve %2,25 flavonoid içeren LI 132. Her iki özütün güvenliği açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır. WS 1442 ve LI 132 ile yapılan çalışmalarda bildirilen yan etkilerin türü ve sıklığı birbirine yakın görünmektedir. En yaygın yan etkiler, baş dönmesi/vertigo, gastrointestinal rahatsızlıklar ve baş ağrısı/migren olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, her iki ekstrakt grubunda görülen yan etkilerin çoğu, plasebo ve kontrol gruplarında da gözlemlenmiştir. Şimdiye kadar ki yapılan klinik çalışmalar alıç tüketimiyle ilişkili önemli bir yan etki olmadığını göstermiştir (Batinelli ve ark. (2006). Alıç'ın diğer ilaçlarla etkileşimine bakıldığında, vazodilatör ilaçlarla etkileşime girme potansiyeline sahip olabilir. Aslında, alıç hipertansiyon, anjin, kalp yetmezliği ve aritmiler için kullanılan ilaçların etkilerini güçlendirebilir veya engelleyebilir (Rigelsky ve ark., 2002).

#### 2.5. Gelecekteki Araştırma Alanları

Alıç, çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle sağlık alanında önemli bir yer tutmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, alıç bitkisinin hipertansiyon tedavisindeki etkinliğini daha derinlemesine incelemeli ve farklı alıç türlerinin karşılaştırmalı çalışmalarını içermelidir. Ayrıca, alıç bitkisinin mekanizmaları daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmalı ve potansiyel yan etkileri üzerinde daha fazla çalışma yapılmalıdır. Alıç bileşiklerinin, diğer farmasötik ajanlarla olan etkileşimleri, kombinasyon tedavileri ve uzun dönemli kullanımın etkileri gibi alanlar da gelecek araştırmalar için önemli konular arasında yer alabilir.

### 3. Bulgular ve Tartışma

Alıç, geleneksel tıpta binlerce yıldır kalp hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olup, modern araştırmalar bu bitkinin etkinliğini ve biyolojik mekanizmalarını doğrulamaktadır. Literatür verileri incelendiğinde özellikle Almanya'da, çiçekli alıç yaprakları içeren preparatlar önemli bir kullanım alanına sahiptir. Genellikle kullanım sebebi kronik kalp yetmezliği içindir. Kronik kalp yetmezliği bulunan hastalarda bu preparatların etkinliğini incelemek amacıyla bir dizi araştırma yapılmıştır. Sunulan bulgular, Alıç'ın genellikle sık veya ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmediğini ortaya koymaktadır. Ancak, güvenlik ile ilgili mevcut veriler oldukça sınırlıdır.

Alıç meyvesi ve yaprakları, içerdiği çeşitli biyoaktif bileşenler sayesinde kardiyovasküler sağlık üzerinde birçok olumlu etki göstermektedir. Bu bileşenler, özellikle flavonoidler, polifenoller ve triterpenler, alıç özütünün farmakolojik etkilerinin temelini oluşturmaktadır.

Öte yandan hipertansiyona karşı etki mekanizmalarını ve hipertansiyona karşı etkinliğini içeren çalışma oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda, alıç ekstraktlarının kan basıncını düşürme, damar sağlığını iyileştirme ve kalp fonksiyonlarını düzenleme gibi etkiler gösterdiği bulunmuştur. Alıç, hipertansiyon tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Alıç meyvesi ve özleri, damar genişlemesi sağlayarak kan basıncını düşürmede etkili olabilir. Yapılan çalışmalarda, alıç ekstresinin, endotelial nitrik oksit (NO) üretimini artırarak damar gevşemesi sağladığı ve bu mekanizmanın kan basıncını düşürmeye yardımcı olduğu ortaya konmuştur (Granger, 2000). Bu durum, alıç meyvesinin hipertansiyon tedavisinde potansiyel bir yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Klinik çalışmalar, alıç meyvesinin hipertansiyon tedavisindeki etkinliğini doğrulamaktadır. Alıç ile yapılan bir dizi klinik çalışma, bitkinin kan basıncını önemli ölçüde düşürdüğünü ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiğini göstermektedir. Örneğin, Graham'ın 1939 yılında yaptığı çalışmada, alıç özütünün hipertansiyon üzerinde pozitif etkiler yarattığı belirlenmiştir (Graham, 1939). Ayrıca, alıç bitkisinin etkili olduğu hipertansiyon tedavileri üzerine yapılan meta-analizler de bu bitkinin kan basıncını düşürmede geleneksel tedavilere yardımcı bir tedavi alternatifi sunduğunu ortaya koymuştur (Jalali ve ark., 2012).

Preklinik araştırmalar da benzer şekilde alıç özütlerinin hipertansiyon üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, alıç ekstraktlarının kan damarlarında vazodilatasyon etkisi gösterdiğini ve buna bağlı olarak kan basıncını düşürdüğünü belirtmektedir (Zorniak ve ark., 2017).

Alıç bitkisi genellikle düşük yan etki profili ile bilinir. Klinik çalışmalarda, alıç kullanımının 24 aya kadar güvenli olduğu bildirilmiştir (Holubarsch ve ark., 2008). Ancak, bazı bireylerde mide rahatsızlıkları veya alerjik reaksiyonlar gibi hafif yan etkiler gözlemlenmiş olabilir (Zorniak ve ark., 2017). Bu nedenle, alıç bitkisinin uzun süreli kullanımı ve dozajı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



#### 4. Sonuç ve Öneriler

*Crataegus*, geleneksel tıpta kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere pek çok rahatsızlığın tedavisinde uzun yıllardır kullanılan, biyoaktif bileşenler bakımından oldukça zengin bir bitkidir. Derlemede incelenen bilimsel literatür, alıç yaprağı, çiçeği ve meyvelerinin antioksidan, anti-enflamatuvar, vazodilatör ve kardiyoprotektif etkilerle hipertansiyon yönetiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu etkiler, flavonoidler, prosiyanidinler, kateşinler ve diğer biyoaktif bileşiklerin sinerjik etkileriyle ilişkilendirilmiştir.

Alıç özütleri ile yapılan prelinik çalışmalar, bu bitkinin antioksidan aktivitesinin serbest radikal oluşumunu azalttığını ve vazodilatör etkilerle kan basıncını düzenleyebileceğini ortaya koymaktadır. Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, alıç kullanımının güvenli olduğunu ve bazı durumlarda geleneksel hipertansiyon tedavisine destekleyici bir alternatif sunabileceğini göstermektedir. Ancak, alıç özütlerinin etkinliği, doza bağımlı olarak değişkenlik göstermektedir ve uzun vadeli etkinliğini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada ayrıca, alıç kullanımına dair toksisite araştırmaları da ele alınmış ve bu bitkinin uygun dozlarda kullanıldığında güvenli bir profil sunduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, hastalarda bireysel farklılıkların göz önünde bulundurulması gerektiği ve alıç özütlerinin diğer antihipertansif ilaçlarla olası etkileşimlerinin daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, Alıç, biyoaktif bileşenleri sayesinde hipertansiyonun önlenmesi ve yönetiminde umut verici bir doğal ürün olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu etkinin daha iyi anlaşılabilmesi ve klinik uygulamaların desteklenmesi için daha geniş çaplı, randomize ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, alıç özütlerinin standardizasyonu ve farmasötik formülasyonların geliştirilmesi, bu bitkinin terapötik potansiyelinin tam olarak kullanılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

#### 5. Kaynaklar

- Bahorun, T., Trotin, F., Pommery, J., Vasseur, J. & Pinkas, M. (1994). Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med.* 60(4), 323-328.
- Bahorun T., Trotin F., Pommery J. et al. (1994). Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main components of *Crataegus oxyacantha*. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 50(4), 173-175.
- Batinelli, L., Daniele, C., Cristiani, M., Bisignano, G., Laija, A. & Mazzanti, G. (2006). In vitro antifungal and anti-elastase activity of some aliphatic aldehydes from *Olea europaea* L. fruit. *Phytomed.* 13, 558-563.
- Birman H., Tamer Ş., Melikoğlu G., & Meriçli A.H. (2015). Hypotensive Activity of *Crataegus tanacetifolia*. *J. Fac. Pharm. Istanbul Univ.* 34(2), 23-26.
- Braun, L. & Cohen, M. (2015). Herbs and natural supplements, Volume 2: An evidence-based guide. *Elsevier Health Sciences*, p. 543-552, Saint Louis.
- Brouwers, S. & Staessen, J.A. (2021). Arterial hypertension. *The Lancet* 398(10296), 249-261.
- Chang, Q., Zuo, Z., Harrison, F. & Chow, M.S.S. (2002). Hawthorn. *J. Clin. Pharmacol.* 42, 605-612.

- Chi, B., Zhang, M., Sun, L., Liu, H. & Tian, Z. (2024). Study on the hypotensive effect and mechanism of hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) fruits and hyperoside in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct.* 15(10), 5627-5640.
- Cicero, A.F. (2024). Food Supplementation With Diuripres for Blood Pressure Modulation in Subjects With High-Normal Blood Pressure (CONDOR), 2021-09-01, 60.
- Cui, T., Li, J.Z., Kayahara, H., Ma, L., Wu, L.X. & Nakamura, K. (2006). Quantification of the polyphenols and triterpene acids in Chinese hawthorn fruit by high-performance liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 54, 4574–4581.
- Hill, C. (2013). Nitric Oxide mediated vasodilatory response to Hawthorn standardized extract. *University of North Carolina*, 2010-05, 45.
- Du, W., Fan, H.M., Zhang, Y.X., Jiang, X.H. & Li, Y. (2022). Effect of flavonoids in Hawthorn and Vitamin C prevents hypertension in rats induced by heat exposure. *Molecules* 27(3), 866.
- Edwards, J.E., Brown, P.N., Talent, N., Dickinson, T.A. & Shipley, P.R. (2012). A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. *Phytochem.* 79, 5–26.
- European Society of Cardiology (ESC) (2024). "<https://www.escardio.org/>", Erişim Tarihi: 25.12.2024.
- European Society of Hypertension, (ESH) (2024). "<https://www.eshonline.org/>", Erişim Tarihi: 25.12.2024.
- Fisher, C. (2009). *Materia Medica of Western Herbs. Vitex Medica*, Nelson, New Zealand.
- Guo, R., Pittler, M.H. & Ernst, E. (2008). Hawthorn extract for treating chronic heart failure (Review). *Cochrane Datab. Syst. Rev.* (Online).
- Guo, R., Pittler, M. H., Schmidt, K. & Ernst, E. (2003). Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Amer. J. Medic.* 114(8), 665-674.
- Graham, J. D. (1939). The Influence of Traditional Remedies on Cardiovascular Health. *Journal of Ethnobotany*, 12(4), 21
- Holubarsch, C. J., Meinertz, W. S. C. T., Gaus, W., & Tendera, M. (2008). The efficacy and safety of Crataegus extract WS® 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur. J. Heart Fail.*, 10(12), 1255-1263.
- Jalali, A. S., Hasanzadeh, S., & Malekinejad, H. (2012). Crataegus monogyna aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: stereological evidences. *Acta Med Iran.*, 50(1), 1-8. PMID: 22267371.
- Joey P. Granger (2006). An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension , *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290: 923–924.
- J. Vibes, B. Lasserre, J. & Gleye, C. (1994). Declume, Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main components of Crataegus oxyacantha (Hawthorn) flower heads, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA), 50(4), 173-175.
- Kazemi, E., Mansoursamaei, A., Bijan, M., Hosseinzadeh, A., Namavar, H., Javedani Masroor, M., & Sheibani, H. (2024). Effect of Crataegus oxyacantha on high blood pressure: A randomized single-blind controlled trial. *Advances in Integrative Medicine*.
- Koçyıldız, Z.C., Birman, H., Olgaç, V., Akgün-Dar, K., Melikoğlu, G. & Meriçli, A.H. (2006). Crataegus tanacetifolia leaf extract prevents L-NAME-induced hypertension in rats: a morphological study. *Phytother Res.* Jan; 20(1),66-70.

- Lillian Barros, Carvalho, A. M., & Ferreira, I. C. F. R. (2011). *Phytochem. Anal.*, 22, 181–188.
- Martinelli, F., Perrone, A., Yousefi, S., et al. (2021). Botanical, Phytochemical, Anti-Microbial and Pharmaceutical Characteristics of Hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.), *Rosaceae. Molecules*, 26, 7266.
- Mark Houston, (2019). Effect of a Nitric Oxide Supplementation Product on Endothelial Dysfunction and Prehypertensive Adults, *Hypertension Institute*, 2017-04-05,42.
- Alexander, M., Sarris, J. & Wardle, J. (Eds.) (2014). *Hypertension and stroke*, Clinical Naturopathy: An Evidence-Based Guide to Practice, Elsevier, Australia, Chatswood, NSW, Australia (2014), pp. 243-256
- McEwen, B.J. (2015). The of herbal medicine on platelet function and coagulation: A narrative review, *Semin. Thromb. Hemost.* 41(3), 300-314.
- Nabavi, S. F., Nabavi, S. M., & Moghaddam, A. H. et al. (2012). Protective effects of *Allium paradoxum* against gentamicin-induced nephrotoxicity in mice. *Food Funct.*, 3, 28–29.
- Nabavi, S. F., Nabavi, S. M., Setzer, W., & Nabavi, S. A., et al. (2014). İnsan miR-17–3p ekspresyonunun metil 3-O-metil gallat tarafından modüle edilmesi. *Mol. Nutr. Food Res.*, 58, 1776–1784.
- Nabavi, S. F., Habtemariam, S., Ahmed, T., Sureda, A., Daglia, M., Sobarzo-Sánchez, E., & Nabavi, S. M. (2015). Polyphenolic Composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: From Chemistry to Medical Applications. *Nutrients*, 7(9), 7708-7728.
- Ornelas-Lim, C., Luna-Vázquez, F.J., Rojas-Molina, A. & Ibarra-Alvarad, C. (2021). Development of a quantified herbal extract of hawthorn *Crataegus mexicana* leaves with vasodilator effect. *Saudi Pharm J.* Nov; 29(11), 1258-1266. doi: 10.1016/j.jsps.2021.10.002. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34819787; PMCID: PMC8596289.
- Pelliccia, F. (2013). Prehypertension and Dietary Supplements - The PYRAMIDS Study (PYRAMIDS), *University of Johannesburg*, 2014-10, 30.
- Rigelsky, J.M, & Sweet, B.V. (2002). Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health Syst Pharm.* 59, 417-422.
- Sarris, J., & Wardle, J. (2014). Hypertension and stroke. In *Clinical Naturopathy: An Evidence-Based Guide to Practice* (pp. 243-256). Elsevier Australia, Chatswood, NSW, Australia.
- Sutherland, J. A. (2001). Selected complementary methods and nursing care of the hypertensive client. *Holist. Nurs. Pract.*, 15(4), 4-11.
- Walker AF, Marakis G, Morris AP, Robinson PA. (2002). Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother Res.* Feb;16(1):48-54. doi: 10.1002/ptr.947. PMID: 11807965.
- World Health Organization (2013). Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. Erişim adresi: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/79059/W?sequence=1>
- Yang, B., & Liu, P. (2012). Composition and health effects of phenolic compounds in hawthorn (*Crataegus* spp.) of different origins. *J. Sci. Food Agric.*, 92, 1578–1590.
- Zheng, X., Li, X., Chen, M., Yang, P., Zhao, X., Zeng, L., OuYang, Y., Yang, Z. & Tian, Z. (2019). The protective role of hawthorn fruit extract against high salt-induced

- hypertension in Dahl salt-sensitive rats: impact on oxidative stress and metabolic patterns. *Food Funct.* Feb 20;10(2), 849-858. doi: 10.1039/c8fo01818a. PMID: 30681096.
- Zorniak, M., Szydło, B., & Krzeminski, T. F. (2017). Crataegus special extract WS 1442: up-to-date review of experimental and clinical experiences. *J. Physiol. Pharmacol.*, 68(4), 521-526. PMID: 29151068.