Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 8(8): 1734-1746, 2020
DOI: https://doi.org/10.24925/turjaf.v8i8.1734-1746.3484

Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology

Available online, ISSN: 2148-127X | www.agrifoodscience.com | Turkish Science and Technology Publishing (TURSTEP)

Biological Activities of Phytochemicals in Plants

Tuğba Demir[1,a,*], Özlem Akpınar[2,b]

[1]*Department of Food Hygiene and Technology, Faculty of Veterinary Medicine, Sivas Cumhuriyet University, 58140 Sivas, Turkey*
[2]*Department of Food Engineering, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Gaziosmanpaşa University, 60250 Tokat, Turkey*
[*]*Corresponding author*

ARTICLE INFO

Review Article

Received : 02/04/2020
Accepted : 04/05/2020

Keywords:
Antioxidant
Antimicrobial Antidiabetic
Antiinflammatory
Anticancer
Antihypertensive

ABSTRACT

Bioactive compounds, called phytochemicals, are produced as secondary metabolites in plants that have beneficial effects on health when they are consumed as nutrients. Phytochemicals have an effective role in the formation of the color, smell and taste of the plants. As an alternative to the synthetic materials used in the treatment of many chronic diseases, the interest in the use of plants phytochemicals have been increased. This trend has led to the development of a new market. This review includes biological activities of plant phytochemicals including antioxidant, antimicrobial, antifungal, antidiabetic, antiinflammatory, anticancer and antihypertensive properties.

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 8(8): 1734-1746, 2020

Bitkilerde Bulunan Fitokimyasalların Biyolojik Aktiviteleri

MAKALE BİLGİSİ

Derleme Makale

Geliş : 02/04/2020
Kabul : 04/05/2020

Anahtar Kelimeler:
Antioksidan
Antimikrobiyal Antidiyabetik
Antienflamatuar
Antikanser
Antihipertansif

ÖZ

Bitkilerde ikincil metabolit olarak ortaya çıkan ve besin maddesi olarak tüketildiklerinde sağlık açısından yararlı etkileri olan biyoaktif bileşiklere fitokimyasallar denilmektedir. Fitokimyasallar bitkilerin kendilerine özgü olan renk, koku ve tatlarının oluşmasında etkili bir role sahiptir. Birçok kronik hastalığın tedavisinde kullanılan sentetik maddelere alternatif olarak bitki fitokimyasalların kullanımı konusuna olan ilgi giderek arttığından yeni bir pazarın gelişmesini sağlamıştır. Bu derleme; bitkilerde bulunan fitokimyasalların biyolojik aktivitelerinden; antioksidan, antimikrobiyal, antifungal, antidiyabetik, antienflamatuar, antikanser ve antihipertansif özelliklerini kapsamaktadır.

[a] *tugba@cumhuriyet.edu.tr* *https://orcid.org/0000-0002-5195-9372* | [b] *ozlem.akpinar@gop.edu.tr* *https://orcid.org/0000-0001-6593-8495*

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

İnsanlar tarih boyunca, doğadaki bitkileri farklı işlemlerden geçirmiş ve birçok hastalık için tedavi amacıyla kullanmışlardır. Gelişen teknoloji, yeni üretilen tedavi teknikleri beraberinde gelen yeni ilaçlar olsa da, bu ilaçların beraberinde getirdiği tehlikeli yan etkiler göz ardı edilemez bir durum olduğundan, bitkiler üzerlerinde yapılan bilimsel çalışmalara olan ilgi artmış ve biyoaktif özellikleri ile ilgili araştırmalar derinleşmiştir (Kürşat ve Erecevit, 2009). Çeşitli biyoaktif özelliklere sahip fitokimyasal bileşenler içeren bitkilerden sağlık problemlerini tedavi etmek/önlemek amacıyla faydalanan kesim, tüm dünya nüfusunun %64'ü olup, gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran daha fazladır (Sökmen ve Gürel, 2001). "Tamamlayıcı Tıp" olarak isimlendirilen tedavi anlayışı, geçmişten günümüze daha da önem kazanmıştır ve bazı ülkelerde endemik bitki türlerinin keşfi ve medikal özellikleri ile ilgili araştırmalar için devlet teşvikleri de verilmektedir (Kulkarni ve Vijiyanand, 2010; Pehlivan ve Sevindik, 2018). Dünya sağlık teşkilatı (WHO), medikal bitkiler üzerine 91 ülkenin araştırmacıları tarafından yapılmış olan bilimsel çalışmalara dayanarak hazırladığı raporda, hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilerin yaklaşık olarak 20.000 civarında tür olduğunu bildirmiştir (Bayram ve ark., 2010; Sevindik ve ark., 2017). Bu çalışmada; günümüzde halk arasında sıklıkla faydalanılan doğal fitokimyasalların biyolojik aktivitelerinden; antioksidan, antimikrobiyal, antifungal, antidiyabetik, antienflamatuar, antikanser ve antihipertansif özellikleri ve bu konularda yapılan çalışmalar derlenmiştir.

Fitokimyasallar

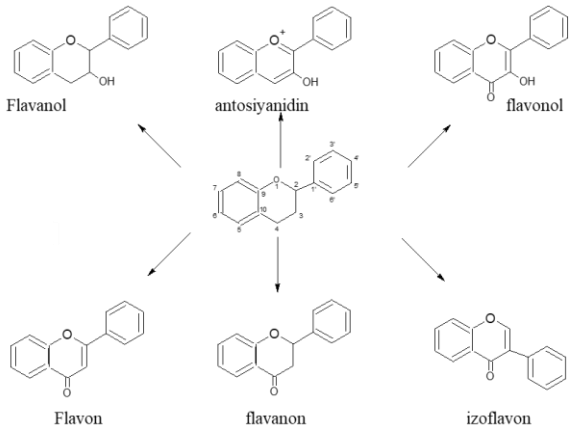
Bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı, ilaç yapımında kullanılan kimyasal bileşiklerin bitki etken maddelerinin benzerlik göstermelerinin keşfedilmesiyle artmıştır. Önceleri bitkisel orjinli ilaçların kullanımı daha yaygınken; kimyasal uygulamaların gelişmesi neticesinde bu oran gittikçe azalmış; ancak son yıllarda bitkilerin tedavi amaçlı yeni kullanım alanlarının araştırılıp geliştirilmesiyle, doğal bitkisel ürünlere talep artmıştır (Bayram ve ark., 2010; Jose ve ark., 2018; Mohammed ve ark., 2018). Bitkilerin kimyasal yapılarının zengin oluşundan dolayı, yeni ve de etkinliği yüksek ilaç formülizasyonlarının geliştirilebilmesi amaçlı yararlanılması, farmakolojinin araştırma alanlarından da birisi olmuştur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, reçete ile satılan ilaçlardan %25'i bitkilerden elde edilen etken maddelerden oluşmaktadır (Kulkarni ve Vijiyanand, 2010; Jose ve ark., 2018; Mohammed ve ark., 2019).

Bitkilerin, ikincil metabolik faaliyetleri sonucunda gelişen, besin olarak tüketilemeyen ancak insan sağlığı için yararlı etkilerde bulunan biyoaktif bileşiklere 'fitokimyasallar' denir (Visioli ve ark., 2000; Sevindik, 2018). İkincil metabolitler olarak adlandırılan bu maddelerin öncül maddeleri, çoğunlukla primer metabolizmanın ürünlerinden oluşan ara maddelerdir; bitki hücresi mevcut olan karbonun tümünü primer aktiviteler için kullandığında bunları oluşturmaktadır. En bilinen fitokimyasal bileşikler fenolik bileşikler (polifenoller), tanenler, saponinler, karotenoidler, kumarinler, tokoferoller, terpenler, izotiyosiyanatlar, sülfitler, sülforafanlar, terpenoidler, alkaloidler, flavonoidler, fitosteroller, fitoestrojenler ve indollerdir (Fidan ve Dündar, 2007) ve diyetlerimizde mikro besin öğesi olarak kabul edilmektedir (Cemeroğlu, 2004). Bu bileşikler günümüzde birçok hastalığa karşı kullanılan başta antioksidan aktiviteye sahip fitokimyasal maddeler açısından zengindir (Vital ve ark., 2010). Antioksidan aktivitelerinin yanında, metal iyonlarını şelatlaştırıcı, detoksifiye enzimleri uyararak tümör gelişimini başlatan ve destekleyen transkripsiyon faktörlerini inhibe edici özelliğe sahiptir (Verma ve ark., 2009). Aynı zamanda dejenaratif hastalıkları önleyici, antialerjenik, antienflamatuar, antimikrobiyal, antitrombotik (kanın pıhtılaşmasını önleyici), antikarsinojen, antiaterojen (damar sertliğini önleyici), antiülser ve vasodilator (kan damarlarını genişletici) ajan olarak görev yapmaktadır (Weisburger, 2000; Cemeroğlu, 2004; Halliwell, 2007). Bu özelliklerinin dışında bitkileri UV ışınlarından korumada ve hücre duvarının yapısal bütünlüğü sağlamada da rol alır. Yapılan çalışmalarda, fitokimyasal bileşiklerin antikarsinojenik aktiviteye sahip olduğu, kanser tedavisinde komplikasyonların azaltılmasını sağladığı ve geleneksel kemoterapötik ajanların oluşturduğu yan etkilere karşı koruyucu bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Benjamin ve ark., 2015; Thi ve Brogger, 2015).

Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, bitkilerde aromatik aminoasit metabolizması sırasında sentezlenen ikincil metabolitlerdir. Bu bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri arasında; seksen monomerli bileşiklere kadar kondanse olabilme, proteinler ile kompleks oluşturarak tortu yapabilme, suda çözünebilme özelikleri bulunmaktadır (Saldamlı, 1998) ve şimdiye kadar yaklaşık 200.000 tanesi izole edilmiştir (Lattanzio, 2013). Mevcutta izole edilebilmiş fenolik bileşiklerin oranı, tüm aromatik bileşiklerle kıyaslandığında bu oran %10 kadardır ve araştırılıp, keşfedilmeyi bekleyen yüzlerce fenolik bileşik bulunmaktadır (Silva ve ark., 2005). Bunlar; farklı seviyelerde bitkilerin bütün kısımlarında bulunmaktadır ve bitkilerin tat, koku ve renk gibi özelliklerine katkıda bulundukları gibi, antimikrobiyal ve antioksidan etki gösterirler ve farklı enzimlerin inhibisyonlarına neden olabilirler. Fenolik bileşikler, metabolizmanın ihtiyacı olan antioksidan gereksiniminin doğal kaynakları olarak nitelendirilmektedirler ve antioksidan aktivitelerini; serbest radikalleri bağlayarak veya metallerle şelat oluşturarak göstermektedirler (Saldamlı, 1998; Verma ve ark., 2009). Bu etkileri yapılarında bulundurdukları fenol halkasındaki OH grubu sayısı arttıkça artmaktadır (Saldamlı, 1998) ve düşük konsantrasyonlarda oksidasyonu geciktirebilme, yavaşlatma veya önleyebilme yeteneğine ve serbest radikale dönüştüğünde stabil bir formda kalabilme özelliklerine sahiptir (Silva ve ark., 2005; Scalbert ve Santos, 2000). Antioksidan özelliklerinin yanında; antialerjen, antimutajen, antikarsinojen, antiglisemik, antikolesterol, antimikrobiyal, antienflamatuar, antitrombotik, vasodilatör ve sakinleştirici özelliklere de sahip olup; kozmetik, ilaç ve gıda sanayinde kullanılmaktadırlar (Wanasundara ve Shahidi, 1998; Naczk ve Shahidi, 2006; Pehlivan ve ark.,

2018; Güzel ve Akpınar, 2019). Yapılan çalışmalarda yüksek fenolik içerikli gıdalara beslenmelerinde yer veren bireylerin, koroner arter hastalık risklerinin azaldığı bildirilmiştir (Skowyra ve ark., 2014). Fenolik bileşikler kanserli hücrelerin inhibisyonundan sorumlu enzimlerin aktivitesini arttırarak, tümör oluşumu ve kanser oluşumunda önemli rolü olan nitrozaminin ortamda gelişmesini engellemektedirler. Ayrıca bağırsak florasında iyon dengesini ve ortamdaki pH'yı düzenlemektedir. İntrasellüler matrikslerin bütünlüğünün korunmasını üstlenerek, hücrenin çevresel etkilere karşı direnç göstermelerini sağlamaktadırlar (Güney ve ark., 2008). Fenolik bileşikler içerdikleri fenol halkalarının sayısına ve bu halkaları birbirine bağlayan yapılara göre sınıflandırılmakta ve genel olarak; flavonoidler (antosiyanidinler, flavonlar ve flavonollar, flavanonlar, flavanoller (kateşinler) ve izoflavonlar), fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar olarak gruplandırılmaktadır (Şekil 1) (Khan ve Dangles, 2014).



Şekil 1. Flavonoid alt sınıf temel yapıları (Saldamlı, 1998)

Figure 1. Basic structures of flavonoids subclasses

Flavonoidler

Fenoliklerin önemli bir grubunu temsil eden flavonoidler, bitkisel florada oransal olarak geniş bir yayılım göstermektedirler. Bu bileşikler, difenilpropan zinciri ile birleşmesi ile oluşmuş olup 15 karbon atomu içeren iskeleti C_6-C_3-C_6 konfigürasyonunda düzenlenmiştir (Saldamlı, 1998). Flavonoidler önemli düzeyde antioksidan aktiviteye ve şelatlama özelliğine sahip ikincil metabolitlerdir (Heim ve ark., 2002; Sivam ve ark., 2010) ve insanlar tarafından sentezlenememektedir (Sivam ve ark., 2010). Doğada 4000'den fazla flavonoid tanımlanmıştır ve bunlar halka yapılarına göre antosiyanidinler, flavonlar ve flavonollar, flavanonlar, flavanoller (kateşinler) ve izoflavonlar gibi isimler almaktadırlar. Flavonoidlerin arasındaki fark, yapılarındaki hidroksil gruplarının sayısı, doymamışlık derecesi ve üçlü karbon segmentinin oksidasyon düzeyinden kaynaklanmaktadır (Saldamlı, 1998). Literatürde flavonoid bileşiklerin antioksidan (Sharma ve ark., 2015; Zhong ve ark., 2017), antienflamatuar (Parhiz ve ark., 2015), antialerjik, antiviral (Seo ve ark., 2016; Liang ve ark., 2017), antiaging (Shebis ve ark., 2013) ve antikarsinojen (sitotoksik) (Moein ve ark., 2007; Ahmed ve ark., 2016; Çağlar ve ark., 2017) gibi çok çeşitli biyoaktif aktiviteleri bildirilmiştir. Beslenmede düzenli olarak tüketilmeleri ile prostat ve meme kanseri gibi bazı hastalıkların insidansındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (Jaganathan ve ark., 2014; Yiannakopoulou, 2014). Aynı zamanda, vitamin P maddeleri olarak da isimlendirilen biyolojik etkili flavonoidlerin; kılcal damarlarda kanama ve çatlamaları engelleyici etkileri olduğu bildirilmiştir (Skowyra ve ark., 2014). Antosiyaninler özellikle meyve ve sebzelerde, ilaveten diğer bitkilerde bulunan suda çözünebilen, doğal pigmentlerdir (Nizamoğlu ve Nas, 2010). Glikozit yapısında olup "aglikon" adı verilen flavilium katyonu yapısında antosiyanindinlerden oluşmaktadır. Aglikon kısmını oluşturan fenolik bileşiklerin molekülünde hidroksil grubu sayısı arttıkça mavi renk, metoksi grubu sayısı arttıkça kırmızı renk artmaktadır (Kong ve ark., 2010). Bu pigmentler, gıdalarda şekerlerle esterleşmiş halde veya farklı moleküllerle (kumarik asit, ferulik asit, kafeik asit, vanilik asit, askorbik asit gibi) birleşmiş halde bulunmaktadırlar. En yaygın antosiyanidinler; siyanidin, delfinidin, malvidin, peonidin, pelargonoidin ve petunidin olarak belirtilmiştir. Antosiyaninlerin antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antienflamatuar, antialerjik, antimutajenik, antikanserojenik ve antidiyabetik etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Ghosh ve Konishi, 2007). Antioksidan aktiviteleri yanında renk ve tat üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle; jöle, içecek, dondurma, yoğurt, şekerleme gibi gıda ürünlerinde doğal renklendirici olarak geniş bir aralıkta kullanılmaktadır (Ghosh ve Konishi, 2007; Kong ve ark., 2010).

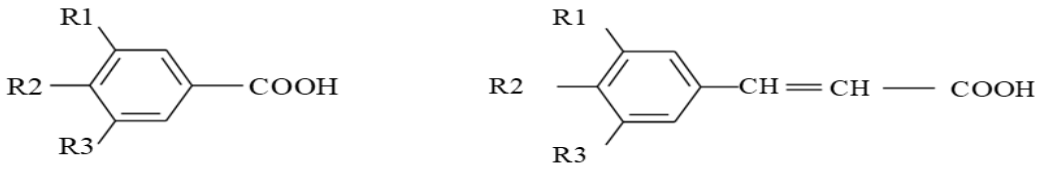
Flavonoidler grubunun temel bileşeni flavonlar olup, en önemli üyeleri; rutin, apigenin, krisin ve luteolindir. Genellikle şarap (kırmızı) ve domateste bulunan rutin, kuarsetinin glikozit formudur. Bunun dışında apigenin; maydanoz ve kerevizde, luteolin; kırmızı acı biberde, krisin ise meyvelerin kabuklarında bulunmaktadır (Fidan ve Dündar, 2007). Flavonoller ise, flavonun 3. karbon atomuna bağlanmış bir hidroksil grubu taşırlar. Bitkilerin yapısında en yaygın bulunan flavonoid grubudur ve kuarsetin, kaempeferol, mirisetin ve fisetin önemli flavonoller arasında sayılmaktadır. Genel olarak soğan, elma ve lahanada bol miktarda mevcutturlar (Saldamlı, 1998; Ghosh ve Konishi, 2007). Flavanon, flavonun dihidroksi türevidir ve naringenin ve hesperetin önemli flavanonlar arasında yer almaktadır. Turunçgillerden greyfurtta hissedilen buruk acılık, naringeninin glikozidi olan naringinden kaynaklanmaktadır. Hesperedin ise yine turunçgillerde fakat kabuk kısımlarda yoğunlaşmış flavanon grubudur (Saldamlı, 1998). İzoflavonlar ise flavonların izomeridir ve yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir. Başlıca izoflavonlar; genistein, daidzein ve bunların glikozidleri olan genistin ve daidzindir, soya fasulyesi ve soya fıstığında mevcuttur (Cemeroğlu, 2004; Pascual ve ark., 2000). Kateşinler, flavan-3-ol'lerin, C_3 atomunda bir hidroksil grubu içeren monomerlerdir ve flavonoidlerin gıdalardaki en yaygın grubunu oluşturmaktadırlar. Yapılanda iki asimetrik karbon atomu bulunduğundan dört farklı izomere sahiptir. Bu izomerler; 2. ve 3. karbon atomunda bulunan hidrojen, trans konfigürasyonda ise (+)-kateşin ve (+)-gallokateşin, cis konfigürasyonda ise (-)-epikateşin ve (-)-epigallokateşin adı verilmektedir (Cemeroğlu, 2004; Pascual ve ark., 2000). *Camilla sinensis*

(siyah çay) bitkisinden elde edilen kateşinlerin %83 gibi yüksek bir oranda hidroksil radikalini yok etme yeteneklerinin olduğu bildirilmiştir (Li ve Xie, 2000). Farklı bitkilerden izole edilen kateşinlerin *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi peridontal (diş eti hastalıkları) patojenlerin üzerinde güçlü antimikrobiyal aktivitesi olduğu rapor edilmiştir (Ho ve ark., 2001; Demir ve ark., 2017). Ayrıca epigallokateşin gallatın antikanser özellikleri incelenmiş ve apoptozu indükleme yeteneği olduğu belirtilmiştir (Azam ve ark., 2004).

Fenolik Asitler

Fenolik asitler; bitkilerde serbest ve bağlı formlarda fenoliklerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Ester, eter veya asetal bağlarla çeşitli bitki bileşenlerine bağlanabilmektedirler (Zadernowski ve ark., 2009). Fenolik asitler, iki alt gruptan oluşmaktadır (Şekil 2). Bunlar hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asitlerdir. Hidroksibenzoik asitler C_6-C_1 fenil metan yapısında olup, bitkilerde değişen miktarda bulunmakta; gallik, vanilik ve şiringik asitler bu grupta yer almaktadır. Hidroksisinamik asitler ise C_6-C_3 fenilpropan yapısındadırlar. Fenilpropan halkasına bağlanan OH grubunun konumu ve yapısına göre farklı özellik göstermektedirler (Skowyra ve ark., 2014).

Bitkilerin yapısında doğal olarak bulunan hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asitlerin fizikokimyasal ve fitokimyasal özellikleri çeşitli araştırmalarda belirtilmiştir. Bunlardan; gallik asit (özellikle yeşil çay olmak üzere) bitkilerden ekstrakte edilebilen doğal bir antioksidandır. Gıda, ilaç ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Curcio ve ark., 2009). Ayrıca gallik asitin antimikrobiyal aktivite ye sahip olduğu bildirilmiştir (Strlic ve ark., 2002). Vanilik asit (4-hidroksi-3 metoksibenzoik asit) çoğunlukla lezzet ajanı olarak kullanılan bir hidroksibenzoik asit türevidir. Aynı zamanda ferulik asitten vanilin üretiminde ara ürün olarak oluşmaktadır (Walton ve ark., 2003). Gıda katkı maddesi olarak kullanımın dışında pıhtılaşmayı önleyici, antioksidan, antimikrobiyal ve ağrı eşiğini azaltarak antienflamatuar etki gösterdiğide araştırmalarda belirtilmiştir (Lv., 2009). Şiringik asit, diğer önemli fenolik asittir. Şiringik ve vanilik asidin oksidatif strese karşı koruyucu, metal şelatlayıcı ajan ve kronik karaciğer hasarında hepatik fibrözü (uyaran geri dönüşü) önleyici özellikleri olduğu belirtilmiştir (Itoh ve ark., 2010). Kafeik asit, ayçiçeği tohumlarında ve ay çekirdeğinde en fazla bulunan hidroksisinnamik asittir (Chen ve Ho, 1997). Kafeik asit ve türevlerinin antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin olduğu saptanmıştır (Gülçin, 2006). Ferulik asitin bitkilerin hücre duvarlarında bulunan, gram(+) ve gram(-) (*Citrobacter koseri, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Helicobacter pylori, Klebsiella pneumonia, Pseudomanas aeruginosa, Shigella*) bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Usal, 2014).



Hidroksibenzoik asit	R_1	R_2	R_3	Hidroksisinamik asit	R_1	R_2	R_3
p-Hidroksibenzoik	H	OH	H	*p*- Kumarik	H	OH	H
Pirokateşik	H	OH	OH	Kafeik	H	OH	OH
Vanilik	CH_3O	OH	H	Ferulik	CH_3O	OH	H
Şiringik	CH_3O	OH	CH_3O	Sinapik	CH_3O	OH	CH_3O
Gallik	OH	OH	OH				

Şekil 2. Fenolik asitlerin genel yapıları (Saldamlı, 1998; Naczk ve Shahidi, 2006)
Figure 2. General structure of phenolic acids

İnfluenza virüsü, respiratuar sinsisyal virüsü ve HIV gibi bazı virüslerin gelişmesinde ve çoğalmasında inhibitör aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Ou ve Kwok, 2004). Ferulik asidin glukozidaz esterleri güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu, bu esterlerin radikal süpürme aktivitesinin ferulik asitten daha fazla olduğu bildirilmiştir (Min ve ark., 2006). Sinamik asit türevi olan kumarik asitin, yapısındaki hidroksil grubu yerine göre orto, para ve meta olmak üzere üç izomeri vardır (Itoh ve ark., 2010). *p*-Kumarik asit genellikle gıda sanayinde antioksidan olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Usal, 2014). Ferulik asit gibi, kumarik asitin de antimikrobiyal ajan olarak mikrobiyal gelişmeyi engelleyebildiği ve ferulik asitten daha etkili olduğu belirtilmiştir (Min ve ark., 2006). *Allium* türlerinden soğan ve sarımsakta bolca bulunan önemli hidroksibenzoik asitlerden pirokateşik asitin antimikrobiyal ve antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir (Yünlü ve Kır, 2016). Tahılların önemli düzeyde sinapik asit içerdiği bildirilmektedir. Çavdarda ferulik asitten sonra en fazla bulunan hidroksisinamik asidin sinapik asit olduğu ve toplam fenolik asit miktarının yaklaşık %10'una tekabül ettiği belirtilmektedir (Bondia ve ark., 2009). Sinapik asidin antimikrobiyal, antikanser ve antienflamatuar etki gösterdiği vurgulanırken, güçlü bir antimutajenik ajan olduğu da bildirilmektedir (Niciforovic ve Abramovic, 2014).

Stilbenler

Stilbenler, bitkilerde oldukça yaygın olan bir polifenol grubudur. En bilinen bileşiği resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben)'dur. Resveratrol, kırmızı şarapta, ayrıca üzümün dış kabuğunda fazla miktarda bulunmaktadır (Espin ve ark., 2007). Stilbenler patojenlere veya çeşitli stres koşullarına bağlı enfeksiyonlara tepki olarak bitkiler tarafından üretilir. Üzüm, çilek ve yer fıstığı başta olmak üzere 70'ten fazla bitki türünde tespit edilmiştir (Skowyra ve ark., 2014). Yapılan bir çalışmada kırmızı şaraptan izole edilen stilbenlerin radikal süpürücü olarak görev yapabilme kabiliyetleri tespit edilmiş ve stilbenlerin önemli bir antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmiş, ayrıca lipid peroksidasyonunu önlediği de bildirilmiştir (Vincenzi ve ark., 2016). Farklı bir çalışmada stilbenlerin (nohut köklerinden izole edilmiş) antimikrobiyal (*Bacillus subtilis ve Pseudomonas syringae)* ve antifungal (*Aspergillus niger, Botrytis cinerea, Cladosporium herbarum* ve *Monilinia aucupariae*) aktiviteleri minimum inhibisyon konsantrasyonu yöntemi ile ölçülmüş ve sonuçların 25-100 µg/mL arasında değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir (Aslam ve ark., 2009).

Lignanlar

Lignanlar, iki fenilpropan biriminin oksidatif dimerizasyonu ile oluşur. Lignanlara ve onların sentetik türevlerine karşı olan ilgi, kanser tedavisinde ve diğer çeşitli farmakolojik alanlarda potansiyel uygulanabilirlikleri nedeniyle artmaktadır (Saleem ve ark., 2005). Yapılan bir araştırmada *Anthriscus sylvestri* (L.) Hoffm bitkisinin sahip olduğu yüksek orandaki lignan bileşiklerinin kanser hücrelerine karşı sitotoksisite gösterdiği, bunun yanında antiviral, antienflamatuar ve antialerjik özelliklerinin de olduğu rapor edilmiştir (Olaru ve ark., 2015). Farklı bir çalışmada ise *Myristica argentea* Warb. bitkisinden izole edilen lignanların önemli ağız patojeni olan *Streptococcus mutans*'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (Kayano ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada *Litchi chinensis* Sonn. bitkisinden izole edilen farklı yapıdaki lignan türlerinin insan kanser hücreleri (HepG2 ve Hela) üzerinde gösterdiği inhibisyon (IC_{50}) sırasıyla 2 µg/mL ve 2.4 µg/mL olarak belirlenmiş ve aynı zamanda sentetik bir antioksidan olan bütillenmiş hidroksi tolüene (BHT) yakın antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Jimenez ve ark., 2018).

Tanenler

Bitkilerde bulunan ve fenolik yapıya sahip bir diğer biyoaktif özellikleri bulunan bileşikler de tanenlerdir. Tanenler kahverengi veya açık sarı renklerde, toz halde bulunabilen, amorf yapıdaki maddelerdir ve elajiitanenler, gallotanenler, kompleks tanenler ve kondanse tanenler olmak üzere dört temel gruba ayrılırlar. Tanenler, metal iyonu şelatlama, proteinleri çöktürme özellikleri olduğu için biyolojik sistemler üzerinde çeşitli etkilere sahiplerdir (Hagerman, 2012; Skowyra ve ark., 2014). Bu bileşikler, belli bir aralıkta ısıya maruz bırakıldıklarında pirogallik aside dönüşmektedirler. Pirogallik asitin DNA'yı mutasyona uğratarak antikanserojen etkisinin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tanenlerin serum lipit düzeyini düşürdüğü ve insülin salgılanmasını düzenleyici etkisinin de bulunduğu rapor edilmiştir (Hagerman, 2012).

Diğer Fitokimyasal Bileşikler

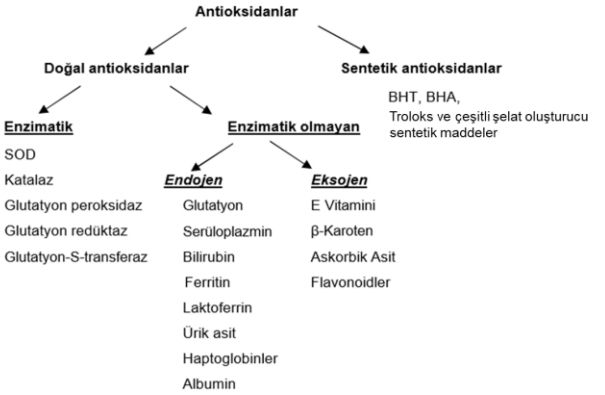
Bitkilerde fenolik bileşiklerin yanında farklı yapılarda ama biyoaktiviteye sahip pek çok bileşik bulunmaktadır. Birçok bitkinin yapısında bulunan saponinler, kolon kanseri ve cilt kanseri tedavilerinde antikanser ajan olarak vurgulanan ve hipolipidemik etkileri olan steroid ya da triterpenoid yapıda bulunabilen, lipofilik, güçlü köpürme özelliğine sahip bileşiklerdir (Doughari, 2012). Yapılan araştırmalarda saponinlerin yüksek dozlarda toksik etkilerinden bahsedilmiştir, kanı hemoliz ederek özellikle büyükbaş hayvanlarda zehirlenmelere neden olabilmektedir (Garza ve ark., 2011). Glikozitler monosakkaritlerin indirgen grubunun, başka bir fonksiyonel gruba glikozidik bağ ile bağlanmasıyla oluşan moleküllerdir (Doughari, 2012). Kardiyak glikozitlerinin antikanser özellikleri olduğu belirlenmiştir (Trenti ve ark., 2014). Glikozit türevleri arasında yer alan iridoit glikozit tıbbi açıdan önemli olup, kan glikoz seviyesini düşürdüğü için antidiyabetik (Jouad ve ark., 2002; Wellington ve Benner, 2006), idrar arttırıcı, baş ağrılarını giderdiği için antienflamatuar (Boutiti ve ark., 2008), patojen inhibisyonu sağladığı için antimikrobiyal (Sesterhenn ve ark., 2007) gibi pek çok aktiviteye sahiptir. Bunun yanında antidiyabetik, antibiyotik, antikanser ve antiviral etki gösterdiği de çalışmalarda rapor edilmiştir (Wellington ve Benner, 2006). Fitokimyasallar içerisinde önemli bir grubu oluşturan terpenoidler, İlaçlara direnç gösteren patojen suşlarda, antimikrobiyal özelliğinden faydalanılmaktadır (Boutiti ve ark., 2008).

Karotenoidler ve tokoferoller de doğal antioksidan özellik gösteren beslenmede önem taşıyan ve sağlık açısından önemli fitokimyasallardandır. Karotenoidler, bitkisel dokularda klorofiller ile birlikte, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunmaktadırlar. Karotenoidlerden β-karoten A vitamininin öncül maddesidir (provitamin) ve ihtiyaç duyulduğunda A vitaminine dönüşür (Samaranayaka ve ark., 2011). Bu bileşiklerin, LDL oksidasyonunu önlediği ve yüksek konsantrasyonlarda prooksidan özellik gösterdiği, tümör gelişimini baskılayıcı, DNA'yı peroksidasyondan koruyucu, immunomodulator ve antikanserojen etkileri bulunduğu belirtilmektedir (Tapiero ve ark., 2004; Yeum ve ark., 2009). Bunun yanı sıra α-tokoferol (Vitamin E), vücuttaki serbest radikalleri nötralize eden ve bağışıklık sistemini güçlendiren güçlü bir antioksidan görevi görmektedir (Çaylak, 2011). Bunun yanında antihiperglisemik, antienflamatuar, antikanser ajanı olarak ve çeşitli gıda takviyeleri şeklinde kullanım alanları araştırmalar da mevcuttur (Reddy ve Couvreur, 2009). Bitkilerde bulunan diğer bir fitokimyasal bileşik ise kinondur, doğal ve yapay renklendirici olarak kullanımının yanında (Sousa ve ark., 2015), antikanser, antiviral, antifungal, antibakteriyal, antitümör ve sitotoksik aktivite gösteren bileşikler arasında yer almaktadır (Dongmo ve ark., 2015). Fitokimyasal özelliklere sahip bir diğer bileşik askorbik asittir (Vitamin C). Hem beslenmede hem de antioksidan özellikleri nedeniyle önem taşımaktadır. Kalp-damar hastalıklarından, sinirsel hastalıklara ve hatta bazı kanser türleri üzerinde tedavi sürecinde etkili olabileceği araştırmalarda gösterilmiştir (Sousa ve ark., 2015).

Fitokimyasalların Antioksidan Özellikleri

Antioksidanlar, gıda maddelerini ve bu gıdaları tüketen canlıları reaktif oksijen ve nitrojen türü gibi serbest radikal moleküllerinin oksidatif zararlarına karşı koruyan kimyasallardır (Lo ve ark., 2002; Sevindik, 2019). Serbest radikaller, organizmada metabolik enerji üretiminde elektron transferi sırasında da oluşur ve ortaya reaktif oksijen ve nitrojen çeşitleri çıkar. Organizmada serbest radikallerin oluşumunu kontrol altında tutabilen ve bu radikallerin zararlı etkilerine karşı, antioksidan savunma sistemleri hâlihazırda bulunmaktadır; fakat bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemleri, serbest radikallerin etkisini tamamen önleyememekte ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkabilmektedir. Oksidatif stres, kanser, kalp, damar, göz, beyin, eklem, cilt, böbrek ve akciğer rahatsızlıklarına, bunun yansıra günümüzde sıklıkla rastlanan Tip2 diyabete de neden olabilmekte, histon deasetilaz aktivitesini azaltarak enflamatuar genlerin ekspresyonunu artırabilmektedir (Lippmann ve ark., 2007; Samaranayaka ve ark., 2011; Halifeoğlu ve ark., 2015).

Oksijenli solunum yapan organizmalar, serbest radikallerin neden olduğu hasarı önlemek için antioksidan savunma sistemlerini geliştirmiştir. Bu sistemler doğal ve sentetik antioksidanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Doğal antioksidanlar da enzimatik veya enzimatik olmayan olmak üzere iki gruba ayrılır (Şekil 3) (Chae ve ark., 2004).



Şekil 3. Antioksidanların sınıflandırılması (Chae ve ark., 2004)

Figure 3. Classification of antioxidants

Enzimatik olan doğal antioksidan savunma sistemleri süper oksit distumutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon-S-transferaz iken, enzimatik olmayan doğal antioksidan sistemler, endojen ve eksojen faktörlerdir. Bu bileşikler indirgen ajan, serbest radikal bağlayıcı ve singlet oksijen tutucu mekanizmalardan birisi veya birkaçı ile kombinasyonlar oluşturarak antioksidan etkilerini göstermektedirler (Lee ve ark., 2010).

İnsan vücudundaki antioksidan dengesi yaş ilerlemesi ve çevre kirliliği, yorgunluk, aşırı kalori alımı ve yüksek yağlı diyetler gibi diğer faktörler nedeniyle değişebilmektedir. Oksidanlar lehine gelişen bu sürecin gerek engellenmesi, gerekse geciktirilebilmesi için vücut fenolik bileşikler, karotenoidler, C ve E vitaminleri gibi eksojen kaynaklı antioksidanlara ihtiyaç duymaktadır (Samaranayaka ve ark., 2011). Bu maddeler, canlılarda serbest radikalleri nötralize ederek, hücrelerin bu radikallerden etkilenmesini engeller, hücre zararını ve tümör gelişimini de önlerler. Böylece sağlıklı ve yaşlılık etkilerinin en az seviyelerde olduğu kaliteli bir yaşam sağlamaktadırlar (Baysal ve Yıldız 2003).

Literatürde birçok çalışmada farklı bitkilerden izole edilen fenolik bileşikler ve onların antioksidan kapasiteleri araştırılmıştır ve yapılarına göre yüksek oranda antioksidan aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir (Husein ve ark., 2014; Liu ve ark., 2014; Tan ve Lim, 2015; Joubert ve Gelderblom, 2016; Demir ve ark., 2019a). Ayrıca bitkilerde bulunan çeşitli fitokimyasalların sentetik antioksidanlara eşdeğer seviyelerde bulunduğu belirtilmiştir (Beer ve ark., 2017).

Fitokimyasalların Antimikrobiyal Özellikleri

Antimikrobiyal maddeler; hastalık etmeni ajanların kontrolünü sağlayan mikroorganizmaların ortamda çoğalmalarını, belli bir düzeyde sınırlandırılmasını, durdurulmasını en önemlisi öldürülmelerini sağlayan kimyasal ya da biyolojik maddeler olarak ifade edilmektedir (Canales ve ark., 2005). Tüm dünyada antibiyotikler, küçük ve orta derecede oluşan enfeksiyonlarda başvurulan tedavilerin ilk basamağı olarak kullanılmaktadır; ancak son yıllarda antibiyotikler bilinçsizce kullanılmaya başlamıştır. Özellikle iyileşme periyodunda antibiyotik kullanımının yarıda kesilmesi; bu süreçte metabolizmada var olan insan patojeni bakterilerin, bir sonraki hastalıkta olmasa da takibindeki hastalıklarda direnç kazanmasına neden olmaktadır (Çelik ve ark., 2010). İlaçlara karşı direnç kazanan patojen karakterli mikroorganizmalar özellikle immün sistemi zayıflatan AIDS, kanser gibi hastalıkların ve diğer enfeksiyon hastalıklarının tedavisinin zorlaştırdığı görülmüştür (Canales ve ark., 2005). Ayrıca bu tip mikroorganizmalar özelliklerini yeni tür ve suşlarına aktarmakta, ilaçların kullanım ömrünü sınırlamakta, bu durum da yeni antimikrobiyal ajan arayışını sürekli kılmaktadır (Raza, 2006). Enfekte hastalıklarla savaşta önemli bir kaynak olmaya devam eden antimikrobiyal aktiviteye sahip bitkiler, hastalıkların tedavisinde modern ilaçlarla dahi karşılaştırılabilecek potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Canales ve ark., 2005; Samy ve Gopalakrishnakone, 2010).

Fenolik bileşiklerin yapılan in vitro çalışmalarında ortamda bulunan çeşitli bakteri ve küf türlerinin gelişmesini engellediği açıklanmış ve bu mikroorganizmalardan kaynaklanabilecek çeşitli enfeksiyon hastalıklarının önüne geçilebileceği ve patojenlerin kontrolünde etkili olabileceği saptanmıştır (Samy ve Gopalakrishnakone, 2010; Demir ve ark., 2019b). Literatürde pek çok bitkinin antimikrobiyal etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. *Calendula officinalis* L. bitkisinin 15 farklı mikroorganizma arasından en yüksek inhibisyonu *P. aeruginosa* 'a karşı gösterdiği belirlenmiştir (Larçin ve ark., 2015). Capsaisin içeren bitkilerin (*Capsicum* L.*)* farklı patojenler üzerine antimikrobiyal etkisinin Amoxicillin, Imipenem, Cefoxitin gibi ticari olarak kullanılan antibiyotiklere yakın olduğu bildirilmiştir (Baldemir ve

ark., 2015). Bitkilerdeki antimikrobiyal bileşenlerin etki mekanizmaları, sentetik antimikrobiyallerden farklı olarak bir seri metabolik reaksiyonla bakteriyel gelişimi inhibisyona uğratmaktadır (Joubert ve Gelderblom, 2016; Rempe ve ark., 2017). Yapılarında yaygın olarak bulunan organik asitler (malik asit, süksinik asit, sitrik asit ve tartarik asit) hücre içi veya ortamın pH'sını düşürerek veya mikroorganizmaların yaşamı için gerekli bazı metallerle şelat oluşturarak veya hücre membranının geçirgenliğini değiştirip substrat taşınımını bozarak antimikrobiyal etki göstermektedirler. Fenolik bileşiklerin antimikrobiyal etki mekanizması kendi içinde farklılık göstermektedir (Rempe ve ark., 2017). Örneğin; klorojenik asitin *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, B subtilis, E. coli, Shigella dysenteriae* ve *Salmonella typhimurium* mikroorganizmalarının hücre zarını parçalayarak antimikrobiyal etkisini gösterdiği belirtilmektedir (Li ve ark., 2014). Kuarsetinin *E. coli,* ve *Helicobacter pylori*'nin hücre zarını parçalayarak ve DNA interkolasyonuna (DNA interkalasyonu; DNA giraz inhibisyonu, Tip III salgı inaktivasyonu) yol açarak antimikrobiyal etki mekanizması gösterdiği belirtilmiştir (Wu ve ark., 2013). Başka bir çalışmada, apigeninin *H. pylori* ve *S. aureus* bakterilerine karşı antimikrobiyal etkisi protein kinaz inhibisyonu ile açıklanmıştır (Li ve ark., 2014).

Fitokimyasalların Antidiyabetik Özellikleri

Diyabet, insülinin tamamen ya da belli bir düzeyde eksikliğinde gelişebilen, tanısında yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile ayırt edilebilen bir hastalıktır. Günümüzde diyabet tedavisinde, insülin (Tip1 ve gerektiğinde Tip2) ve oral yoldan alınan antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. İdeal bir antidiyabetik ilacın taşıması gereken özellikler, plazma glukoz değerini normal aralığa çekmeli, doku hasarı gelişimine karşı engel teşkil etmeli ve yan etkisi de olmamalıdır. Bununla beraber bu özelliklerin hepsini birden içeren bir ilaç bulunamamakta, genellikle tekli veya ikili kombinasyonlar şeklinde kullanılmaktadır (Başak ve Candan, 2010).

Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral antidiyabetik ajanların etki yolları genel olarak; insülin sekresyonunu arttırma, insüline duyarlılığı arttırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma şeklindedir. Diyabette kullanılan antidiyabetik ilaçlar ve etki şekilleri Çizelge 1'de sunulmuştur. İnkretin bazlı ajanların glukagonu (DPP-4) baskılayıcı etkileri de bulunmaktadır. Gıdalar ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince bağırsak hücrelerinden salgılanmakta ve pankreastan insülin salınımını arttırmakta ve kan şeker seviyesini düzenlemektedirler (Inzucchi, 2002). Sülfonilüreler insülin salgılama kapasitesi olan bir pankreasa ihtiyaç duyduklarından Tip1 diyabet tedavisinde kullanılmamaktadır. Açlık plazma glukozunda %1-2 oranında düşme sağladıklarından hipoglisemi risklerinin olduğu rapor edilmiştir (Gardner ve Shoback, 2007). Glinidler, sülfonilürelerden farklı reseptörlere bağlanarak insülin salınımını artırmaktadırlar. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar grubunda yer alan biguanidler ve tiazolidindionların insülin direncini azalttıkları belirtilmiştir. Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Çizelge 1) içeren ilaçlar sindirim sisteminde α-glukozidaz ve α-amilaz gibi karbonhidratları hidroliz eden enzimleri inhibe ederek glukozun sindirimini ve emilimini geciktirmekte ayrıca yemek sonrası (postprandiyal) hiperglisemiyi azaltmaktır (Kumar ve ark., 2012; Aquino ve ark., 2003). α-Amilazlar (EC;3.2.1.1, endo-1,4-α-D-glukan glukohidrolaz), uzun amiloz zinciri içindeki glikoz üniteleri arasındaki 1,4-α-D-glikozidik bağlarını hidrolizleyen enzimlerdir. α-Glukozidazlar (EC;3.2.1.20, α-D-glukozit glukohidrolaz, ekzo-α-1,4-glukozidaz) ise nişasta parçalanmasının son basamağını gerçekleştiren enzimlerdir (Aquino ve ark., 2003).

Çizelge 1. Oral antidiyabetik ilaçların sınıflandırılması ve etki mekanizmaları (Longo, 2010; Lavelli ve ark., 2000)
Table 1. Classification of oral antidiabetic drugs and their mechanism of action

Sınıflandırma	Etki Mekanizması
İnsülin Salgılatıcı İlaçlar • Sülfonilüreler • Glinid grupları	Pankreas β-hücrelerinden insülin salınımını arttırırlar
İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar; • Biguanidinler • Tiazolidinedionlar	Periferik dokuların insüline duyarlılığını arttırırlar
Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri; • Akarboz	İnce barsakta, α-glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler
İnkretin Mimetik İlaçlar • DPP-4 inhibitörleri	Pankreasın α-hücrelerinden glukagon salgılanmasını baskılamakta ve böylece hepatik glukoz üretimini azaltmaktadırlar

Diyabetin tedavisi amacıyla bitkilerin kullanımı çok eskiye dayanmaktadır ve 800 üzerinde bitkinin diyabet hastalığının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Başak ve Candan, 2010). Çeşitli in vitro çalışmalar, çoğu bitki fenoliklerinin karbonhidrat yıkımında görevli enzimleri inhibe etme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Yeşil çayda sukrazı ve α-glukozidazı, patateste α-glukozidazı, dutta α-glukozidazı ve α-amilazı inhibe eden fenolik bileşikler olduğu araştırmalarda bildirilmiştir (Aquino ve ark., 2003). Alkaloidler, terpenoidler, saponinler, ksantonlar, polisakkaritler gibi bitkilerin içerdiği diğer bileşiklerin de α-glukozidazı inhibe edebildikleri ve diyabet tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2012).

Fitokimyasalların Antienflamatuar Özellikleri

Antienflamatuar etkili ajanlar; kısmen enflamasyon oluşan bölgede aktiflik gösteren oksijen radikallerini bağlayarak veya bu radikallerin oluşmalarını inhibe ederek

etkilerini göstermektedirler. Lipoksigenaz ve ksantin oksidaz enzimleri vücutta enflamasyona sebebiyet vererek, kanda serum düzeyini artırmaktadır (Lavelli ve ark., 2000; Chen ve ark., 2017). Lipoksigenazlar (LOX, EC;1.13.11.12) linoleik ve araşidonik asitler gibi çoklu doymamış yağ asitleri tarafından hidroperoksitlerin oluşumunu katalize eden, demir içeren dioksigenaz ailesidir. Araşidonik asidin 5-, 12- veya 15- karbon atomuna moleküler oksijen ekleme yeteneklerinden dolayı genelde 5-, 12- ve 15-LOX olarak adlandırılırlar (Wisastra ve Dekker, 2014). Lipoksigenaz enzimleri (LOX), cis-l, 4-pentadien yapısındaki doymamış yağ asitleri ile oksijen arasındaki reaksiyonu katalizlemekte ve bu reaksiyon sonucu oluşan serbest radikaller, enflamasyon sürecinde önemli rolü olan hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETE) ve hidroksieikozatetraenoik asit (HETE) gibi bileşiklere dönüşmektedir (Wisastra ve Dekker, 2014; Ben-Nasr ve ark., 2015). Dolayısıyla, enflamasyondan sorumlu lipoksigenaz enzimlerini inhibe eden antioksidan savunma sistemleri aynı zamanda antienflamatuar özelliklere de sahiptirler (Ben-Nasr ve ark., 2015). LOX enzimleri, artrit (eklem iltihabı), astım, koroner kalp ve damar, böbrek, alerjik hastalıklar, alzaymır gibi nöro-dejeneratif hastalıklar ve kanser (Mashima ve Okuyama, 2015) gibi bir çok enflamasyon ile ilişkili hastalıkların oluşumunda etkilidirler (Souleymane ve ark., 2016). Kullanılan LOX inhibitörlerinden bazıları yüksek yan etkileri nedeniyle, yasaklanmış veya sınırlandırılmıştır. Bu tür olumsuzluklar nedeniyle, minimum yan etkileri olan yeni LOX inhibitörü ilaçlarının geliştirilmesi için sürekli çalışılmaktadır (Tomy ve ark., 2014).

Yapılan çalışmalarda, farklı bitkilerin içerdiği fenolik bileşikler nedeniyle LOX inhibe etme kapasiteleri olduğu rapor edilmiştir (Werz, 2007; Tomy ve ark., 2014). Fenolik bileşiklerin yanında bitki uçucu yağlarının da lipoksigenaz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Demirci ve ark., 2011). Reaktif oksijen türleri tarafından üretilen ve enflamasyona sebebiyet veren diğer bir enzim de ksantin oksidazdır. Ksantin oksidazlar (XO, EC;1.2.3.2) ksantin'in oksidasyonunu katalize eder ve ürik aside dönüştürür. Ürik asidin aşırı üretimi ve birikmesi, hiperürisemiye, guta ve enflamasyona neden olur. Bu sebepten, vücutta ürik asit sentezini bloke eden ksantin oksidaz inhibitörlerinin kullanımı hiperürisemi kökenli hastalıkların tedavisinde önemli bir yaklaşımdır (Wisastra ve Dekker, 2014). Allopurinol (lH-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-ol), ksantin oksidazın güçlü bir inhibitörüdür ve son yıllarda gut hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Tamta ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda allopurinolün, hastalarda aşırı duyarlılık sendromu ve Stevens-Johnson sendromu (cilt ve mukoza zarının ilaç veya enfeksiyona karşı ciddi şekilde reaksiyon gösterdiği bir rahatsızlıktır) oluşturabileceğini gösterilmiştir (Hammer ve ark., 2001). Bu nedenle, enflamasyon tedavisinde, birçok bitkinin ksantin oksidaz inhibisyon etkisi incelenmektedir ve bazı fenolik bileşiklerin ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek, antienflamatuar etki gösterdiği çalışmalarda bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2004; Kim ve ark., 2014). Araştırmalarda, bitkilerden elde edilen ekstraktların, enflamasyondan sorumlu enzimleri inhibe etme kapasitelerinin, kullanılan bitkinin dozuna bağlı olarak da değiştiği, bitkinin artan seviyelerdeki konsantrasyonunun enzim inhibisyonu üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (Demirci ve ark., 2011).

Fitokimyasalların Antikanser (Sitotoksik) Özellikleri

Günümüzde her geçen yıl milyonlarca insana kanser teşhisi konulmaktadır. Amerikan Kanser Derneği'nin düzenlediği raporda, tüm dünyada yıl içerisindeki ölümlerin yaklaşık %2-3'ünün kanser kaynaklı olduğu ve yılda yaklaşık 3,5 milyon insanın kanserden öldüğü bildirilmektedir (Kathiresan ve ark., 2006). Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi, farklılaşması ve farklılaşmasını etkileyen mutasyonlar sonucu oluşan ölümcül bir hastalıktır. Kontrolsüz büyüme genlerde bir seri mutasyon olmasına sebep olur. Mutasyonlar sonunda, kontrolsüz bölünmeye uğrayan bir hücrenin meydana getirdiği primer tümör hücreleri farklı şekillerde fenotipik özellikler kazanırlar (Rohrbeck ve Borlak, 2009). Tümörün metastaz yapmadığı durumda; oluşan kanserin tipine, sıçrama yerine ve hastalığın derecesine bağlı olarak; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, biyolojik tedaviler ya da hormonal tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (Memorial, 2020). Kemoterapi kanser tedavisinde kullanılan yaygın yöntemlerden biridir ve kullanılan ilaçlar hücre çoğalmasını durdurarak, apoptozu aktiflemektedirler (Liang ve ark., 2012). Bununla beraber, antikanser ilaçlarının pek çok dezavantajından dolayı yeni nesil antikanser ajanlar geliştirilmesi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Gerek sentetik, gerekse de doğal ürünlerin sitotoksik etkileri sürekli araştırılmaktadır (Cenic-Milosevic ve ark., 2013).

Yapılan araştırmalar son yıllarda birçok kanser türünün tedavisinde, ilgili kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılamak için kullanılan modern ilaçların yaklaşık olarak %50'sinin bitkilerden elde edildiğini bildirmektedir (Cenic-Milosevic ve ark., 2013). Bitki kökenli bu bileşikler, birçok ilacın bileşiminde yer almaktadır. Örneğin "Paklitaksel" ilacı porsuk ağaç kabuklarından elde edilen paklitaksel bileşiğini içeren bir ilaçtır ve meme, akciğer, yumurtalık ve pankreas kanseri başta olmak üzere birçok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Vinka alkoloidleri ise kan kanseri, lenf bezi kanserleri, akciğer ve meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlarda bulunan bir bileşiktir. Bu ilaç bir tür menekşe bitkisinin yapısında bulundurduğu "vinkristin" ve "vinblastin" bileşiklerini içermekte ve "Vinblastine" (Richter-10 mg) ve "Vinblastine Sulphate" (Koçak-1 mg/ml) adı altında ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır. Ciddi risk taşıyan kanser, koroner kalp damar ve nörolojik hastalıklarda ölüm oranının ve tümör oluşumunun diyetteki yüksek fenolik içerikli besin kaynaklarının tüketimiyle ters orantılı olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda fenolik bileşiklerin antikanser etkide önemli rol oynadığı ve sitotoksik etkilerinin yüksek olduğu vurgulanmıştır (Kulkarni ve Vijayanand, 2010). Sitotoksisite genel olarak hücrelerde biyolojik ve kimyasal maddelerin hücre üzerinde oluşturduğu toksik etkinin değerlendirilmesine dayanan, antikanser aktivitenin belirlenmesinde kullanılan yaygın bir yöntemdir (Szymanowska ve ark., 2018). Elajik asit ve kurkumimin sitotoksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, söz konusu bileşiklerin tümör proliferasyon (çoğalma) kinetiği üzerinde (>%50) etkili olduğunu rapor etmişlerdir (Hayeshi ve ark., 2017). *Dianthus carmelitarum* Reut. ex Boiss bitkisinin farklı konsantrasyonlardaki ekstraktlarının, insan serviks (HeLa), akciğer (A549), meme (MCF-7) ve prostat (PC-3)

kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Turan ve ark., 2010), ayrıca *D. carmelitarum* bitkisinden izole edilen kaempeferol bileşiğinin insan kolon kanseri (HCT-8) hücre serisinde antiproliferatif etkisi rapor edilmiştir (Martineti ve ark., 2010). Bitkisel fenoliklerden galangin (Zhang ve ark., 2013), limonen (Chidambara ve ark., 2012) puerarin (Xiao ve ark.,2011) ve ursolik asitin (Messner ve ark., 2011) antikanser aktivitelerinin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

Fitokimyasalların Antihipertansif Özellikleri

Hipertansiyon, yalnızca bir hastalık değil, birçok durumun bir arada olduğu bir sendromdur. Ülkemizde yaklaşık olarak 12 milyon hipertansif kişinin bulunduğu tahmin edilmektedir (Üstü ve Uğurlu, 2018) ve dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içinde bir numaralı risk faktörüdür. Hipertansiyon hastalarının %53'üne ilaç tedavisine başlanmakta ve tanı konulan hipertansiyon hastalarının yalnızca %27'sinde yüksek tansiyon kontrol altında (140/90 mmHg altında) tutulabilmektedir (Turkhipertansiyon, 2020). Yakın geçmişte ve günümüzde de, hipertansiyon tedavisinde geleneksel yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bitkilerin, farklı birçok fitokimyasal özelliklerinin yanında antihipertansif özellikleride yapılan in-vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (Lobay, 2015; Uluwaduge ve Thabrew, 2018). Örneğin sarımsağın (*Allium sativum L.*) yüksek kan basıncı, kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (Asdaq ve Inamdar, 2011; Athar ve ark., 2019). Hindistan'da koroner kalp hastaları üzerine yapılan bir çalışmada (432 hasta) sarımsak verilen grubun diğer gruba kıyasla tansiyon ve kandaki kolesterol seviyesi daha düşük olması sebebiyle kalp krizi geçirme oranının düştüğü tespit edilmiştir (Karasaki ve ark., 2001; Erol ve Alpsoy, 2007). Ayrıca melisa (*Melissa officinalis L.*), hünnap (*Ziziphus zizyphus*), kara hurma *(Diospyros lotus L.)*, yeşil çay *(Camellia sinensis)* (Erdemir, 2001), ginko biloba, alıç, cüce palmiye, kırmızı adaçayı, meyan, Amerikan ginseng ve sığır kuyruğu gibi bitkilerin kan basıncını azaltarak antihipertansif özellik gösterdikleri çalışmalarda belirtilmiştir (Chrysant, 2016).

Sonuç

İnsan sağlığı açısından önem arz eden bitki fitokimyasallarının biyoaktif özellikleri birçok çalışma ile incelenmiştir ve hala incelenmektedir. Bu bileşiklerin antioksidan özellikleri ile sentetik antioksidanların yerine, antimikrobiyal özellikleri ile patojen mikroorganizmaların gelişimini engellemede, antidiyabet özellikleri ile kan glukoz seviyesini dengelemede, antienflamatuar özellikleri ile enflamasyonda, antikanser özellikleri ile kanser tedavisi ve riskini azaltmada, antihipertansif özellikleri ile tansiyonu kontrol etmede, yaşamın ilerleyen süreçlerinde oluşabilecek serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemede ve bu şekilde insanların daha sağlıklı bir yaşam sürebilmesini sağlayabilecek potansiyelleri bulunduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Fitokimyasal içerikli beslenmenin; özellikle günümüzde yaşam tarzından kaynaklanan hastalıkların azaltılmasında önemli rol oynayabileceği ve tüketicinin daha sağlıklı ürünleri tüketme isteğine cevap verebileceği görülmektedir.

Kaynaklar

Ahmed SI, Hayat MQ, Tahir M, Mansoor Q, Ismail M, Keck K, Bates RB. 2016. Pharmacologically active flavonoids from the anticancer, antioxidant and antimicrobial extracts of *Cassia angustifolia* Vahl. BMC complementary and alternative medicine, 16(1): 460.

Aquino ACMM, Jorge JA, Terenzi HF, Polizeli MLTM, 2003. Studies on a thermostable α-amylase from the thermophilic fungus *Scytalidium thermophilum*. Applied Microbiology and Biotechnology, 61(4): 323-328.

Asdaq SMB, Inamdar NM. 2011. The potential benefits of a garlic and hydrochlorothiazide combination as antihypertensive and cardioprotective in rats. Journal of Natural Medicines. 65: 81-88.

Aslam SN, Stevenson PC, KokubunT, Hall DR. 2009. Antibacterial and antifungal activity of cicerfuran and related 2-arylbenzofurans and stilbenes. Microbiological Research, 164(2): 191-195.

Athar Y, Khan MI, Rakha A, Sameen A. 2019. Antihypertensive effect of garlic honey tea to modulate blood pressure. Pakistan Journal of Food Sciences, 29(1): 1-6.

Azam S, Hadi N, Khan NU, Hadi SM. 2004. Prooxidant property of green tea polyphenols epicatechin and epigallocatechin-3-gallate: Implications for anticancer properties. Toxicology in vitro, 18(5): 555-561.

Baldemir A, Köngül E, Ildız N, İlgün S. 2015. Investigations on *Capsicum annuum* L. samples purchased from Kayseri province of Turkey. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 12(3):1-15.

Başak SŞ, Candan F. 2010. *Myrtus communis* L., uçucu yağı ve ana bileşenlerinin α-amilaz üzerine etkileri, 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29 Haziran-2 Temmuz, Zonguldak.

Bayram E, Kırcı S, Tansı S, Yılmaz G, Arabacı O, Kızıl S, Telci İ. 2010. Tıbbi ve aromatik bitkiler üretiminin arttırılması olanakları. Türkiye Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi, Ankara, 437-454.

Baysal T,Yıldız H. 2003. Bitkisel fenoliklerin kullanım olanakları ve insan sağlığı üzerine etkileri. Gıda Mühendisliği Dergisi, 7(14): 29-35.

Beer D, Miller N, Joubert E. 2017. Production of dihydrochalcone-rich green rooibos (*Aspalathus linearis*) extract taking into account seasonal and batch-to-batch variation in phenolic composition of plant material. South African Journal of Botany, 110: 138-143.

Benjamin S, Pradeep S, Josh MS, Kumar S, Masai E. 2015. A monograph on the remediation of hazardous phthalates. Journal of Hazardous Materials, 298: 58-72.

Ben-Nasr S, Aazza S, Mnif W, Miguel MDGC. 2015. Antioxidant and anti-lipoxygenase activities of extracts from different parts of *Lavatera cretica* L. grown in Algarve (Portugal). Journal Pharmacognosy Magazine,11(41): 48-54.

Bondia-Pons I, Aura AM, Vuorela S, Kolehmainen M, Mykkanen H, Poutanen K. 2009. Rye phenolics in nutrition and health. Journal Cereal Science, 49(3): 323-336.

Boutiti A, Benguerba A, Kitouni R, Bouhroum M, Benayache S, Benayache F. 2008. Secondary metabolites from Globularia alypum. Chemistry of Natural Compounds, 44(4): 543-544.

Canales M, Hernandez T, Caballero J, De Vivar AR, Avila G, Duran A, Lira R. 2005. Informant consensus factor and antibacterial activity of the medicinal plants used by the people of San Rafael Coxcatlan, Puebla, Mexico. Journal of Ethnopharmacology, 97(3): 429-439.

Cemeroğlu B. 2004. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi 1. Cilt. Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 35: 77-88 s, Ankara.

Cenic Milosevic D, Tambur Z, Bokonjic D, Ivancajic S, Stanojkovic T, Grozdanic N, Juranic Z. 2013. Antiproliferative effects of some medicinal plants on HeLa cells, Archives of Biological Sciences, 65(1): 65-70.

Chae S, Kim JS, Kang KA, Bu HD, Lee Y, Hyun JW, Kang SS. 2004. Antioxidant activity of jionoside D from *Clerodendron trichotomum*. Biological and pharmaceutical bulletin, 27(10): 1504-1508.

Chen JH, Ho C. 1997. Antioxidant activities of caffeic acid and its related hydroxycinnamic acid compounds. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 45(7): 2374-2378.

Chen PX, Zhang H, Marcone MF, Pauls KP, Liu R, Tang Y, Tsao R. 2017. Anti-inflammatory effects of phenolic-rich cranberry bean (*Phaseolus vulgaris L*.) extracts and enhanced cellular antioxidant enzyme activities in Caco-2 cells. Journal of Functional Foods, 38(B): 675-685.

Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Patil BS. 2012. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. Life Sciences, 91 (11): 429-439.

Chrysant SG. 2016. The clinical significance and costs of herbs and food supplements used by complementary and alternative medicine for the treatment of cardiovascular diseases and hypertension. Journal of Human Hypertension, 30: 1-6.

Curcio M, Puoci F, Iemma F, Parisi OI, Cirillo G, Spizzirri, UG, Picci, N. 2009. Covalent insertion of antioxidant molecules on chitosan by a free radical grafting procedure. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57: 5933-5938.

Çağlar HO, Süslüer SY, Kavaklı Ş, Gündüz C, Ertürk B, Özkınay F, Haydaroğlu A. 2017. Meme kanseri kök hücrelerinde elajik asit ile indüklenmiş mRNA'ların ifadesi ve elajik asidin apoptoz üzerine etkisi. Ege Tıp Dergisi. 56: 183-192.

Çelik A, Nur Herken E, Arslan İ, Zafer Özel M, Mercan N. 2010. Screening of the constituents, antimicrobial and antioxidant activity of endemic *Origanum hypericifolium* O. Schwartz ve P.H. Davis. Natural Product Research, 24: 1568-1577.

Demir T, Demir H, Görler O, Özden S, Doğan DÖ, Tuğut F, Saygın AG, Ülgey M, Muslu Z. 2017. The effects of some drinks on saliva pH. Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science, 5: 2-4.

Demir T, Akpınar Ö, Kara H, Güngör H. 2019a. Nar kabuğundan antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip fenolik bileşiklerin ekstraksiyon koşullarının optimizasyonu. Gıda, 44: 369-382.

Demir T, Akpınar Ö, Kara H, Güngör H. 2019b. Nar (*Punica granatum L*.) kabuğunun in vitro antidiyabetik, antienflamatuar, sitotoksik, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesi. Akademik Gıda, 17: 61-71.

Demirci B, Temel HE, Portakal T, Kırmızıbekmez H, Demirci F, Başer KHC. 2011. Inhibitory effect of *Calamintha nepeta subsp*. glandulosa essential oil on lipoxygenase. Turkish Journal of Biochemistry, 36: 290-295.

Dongmo S, Witt J, Wittstock G. 2015. Electropolymerization of quinone-polymers onto grafted quinone monolayers: a route towards non-passivating, catalytically active film. Electrochimica Acta, 155: 474-482.

Doughari JH. 2012. Phytochemicals: Extraction Methods, Basic Structures and Mode of Action as Potential Chemotherapeutic Agents, Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health, Dr Venketeshwer Rao (Ed.), ISBN: 978-953-51-0296-0.

Erdemir AD. 2001. Şifalı bitkiler: doğal ilaçlarla geleneksel tedaviler. İstanbul: Alfa Yayınları.

Erol A, Alpsoy HC. 2007. Sarımsak (*Allium sativum*) ve geleneksel tedavide kullanımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 31: 145-149.

Espín JC, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA. 2007. Nutraceuticals: facts and fiction. Phytochemistry, 68: 2986-3008.

Fidan AF, Dündar Y. 2007. Yucca schidigera ve içerdiği saponinler ile fenolik bileşiklerinin, hipokolesterolemik ve antioksidan etkileri. Lalahan H. A. Enstitü Dergisi, 47: 31-39.

Gardner DG, Shoback D. 2007. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. 8th ed, Mc Graw Hill Medical, 661-747p, New York.

Garza AL, Milagro FI, Boque N, Campion J, Martinez JA. 2011. Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment. Planta Medica, 77: 773-785.

Ghosh D, Konishi T. 2007. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. Asia Pacific Journal Clinic Nutrition, 16: 200-208.

Gülçin İ. 2006. Antioxidant activity of caffeic acid (3, 4-dihydroxycinnamic acid). Toxicology, 217: 213-220.

Güney Y, Yılmaz S, Türkçü ÜÖ, Kurtman C. 2008. Diagnosis and treatment of metastatic bone disease. Acta Oncologica Turcica, 41: 1-6.

Güzel M, Akpınar Ö. 2019. Meyve ve Sebze Kabuklarının Fitokimyasal ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9: 768-780.

Hagerman AE. 2012. Fifty years of polyphenol-protein complexes. Recent Advances in Polyphenol Research, 3: 71-97.

Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. 2005. Tip II diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidant ve antioksidan durum. Fırat Tıp Dergisi, 10: 117-122.

Halliwell B. 2007. Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health. Cardiovascular Research, 73: 341-347.

Hammer B, Link A, Wagner A, Böhm M. 2001. Hypersensitivitatssyndrom unter Therapie mit Allopurinol bei asymptomatischer Hyperurikemie mit tödlichem Ausgang. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 126: 1331-1334.

Hayeshi R, Mutingwende I, Mavengere W, Masiyanise V, Mukanganyama S. 2017. The inhibition of human glutathione S-transferases activity by plant polyphenolic compounds ellagic acid and curcumin. Food and Chemical Toxicology, 45: 286-295.

Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. The Jounal of Nutritional Biochemistry, 13: 572-584.

Ho KY, Tsai CC, Huang JS, Chen CP, Lin TC, Lin CC. 2001. Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea L*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 53: 187-191.

Husein AI, Ali-Shtayeh MS, Jondi WJ, Zatar NA, Abu-Reidah IM, Jamous RM. 2014. In vitro antioxidant and antitumor activities of six selected plants used in the Traditional Arabic Palestinian herbal medicine. Pharmaceutical Biology, 52: 1249-1255.

Inzucchi SE. 2002. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific Review. 287: 360-372.

Itoh A, Isoda K, Kondoh M, Kawase M, Watari A, Kobayashi M, Tamesada M, Yagi K. 2010. Hepatoprotective effect of syringic acid and vanilic acid on CCl_4-induced liver injury. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 33: 983-987.

Jaganathan SK, llayappan MV, Narasimhan G, Supriyanto E. 2014. Role of pomegranate and citrus fruit juices in colon cancer prevention. World Journal of Gastroenterology, 20: 4618-4625.

Jiménez M, Domínguez JA, Pascual-Pineda LA, Azuara E, Beristain CI. 2018. Elaboration and characterization of O/W cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) and black pepper (*Piper nigrum*) emulsions. Food Hydrocolloids, 77: 902-910.

Jose J, Raju D, Nayak P. 2018. Microspheres-Novel Drug Delivery Carrier for Plant Extracts for Antibacterial Activity. Research Journal of Pharmacy and Technology, 11: 1681-1684.

Jouad H, Maghrani M, Eddouks M. 2002. Hypoglycaemic effect of *Rubus fructicosis L*. and *Globularia alypum L*. in normal and streptozotocin- induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology, 81: 351-356.

Joubert E, Gelderblom W. 2016. Value of antioxidant capacity as relevant assessment tool for "health benefits" of fruit-understated or inflated. South African Journal of Clinical Nutrition, 29: 4-6.

Karasaki Y, Tsukamoto S, Mizusaki K, Sugiura T, Gotoh S. 2001. A garlic lectin exerted an antitumor activity and induced apoptosis in human tumor cells. Food Research International, 34: 7-13.

Kathiresan K, Boopathy NS, Kavitha S. 2006. Coastal vegetation-an underexplored source of anticancer drugs. Indian Journal of Natural Products and Resources, 5: 115-119.

Kayano SI, Kikuzaki H, Hashimoto S, Kasamatsu K, Ikami T, Nakatani N. 2014. Glucosyl terpenates from the dried fruits of *Prunus domestica L*. Phytochemistry Letters, 8: 132-136.

Khan MK, Dangles O. 2014. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. Journal of Food Composition and Analysis, 33: 85-104.

Kim DW, Curtis-Long MJ, Yuk HJ, Wang Y, Song YH, Jeong SH, Park KH. 2014. Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of Angelica keiskei by HPLC–ESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition. Food Chemistry, 153: 20-27.

Kong FL, Zhang MW, Kuang RB, Yu SJ, Chi JW, Wei ZC. 2010. Antioxidant activities of different fractions of polysaccharide purified from pulp tissue of litchi (*Litchi chinensis Sonn.*). Carbohydrate Polymers, 81: 612-616.

Kulkarni SG, Vijayanand P. 2010. Effect of extraction conditions on the quality characteristics of pectin from passion fruit peel (*Passiflora edulis f. flavicarpa L.*). Food Science and Technology, 43: 1026-1031.

Kumar S, Kumar V, Rana M, Kumar D. 2012. Enzymes inhibitors from plants: An alternate approach to treat diabetes. Pharmacognosy Communications, 2: 18-33.

Kürşat M, Erecevit P. 2009. The antimicrobial activities of methanolic extracts of some lamiaceae members collected from Turkey. Turkish Journal of Science and Technology, 4: 81-85.

Larçin Ö, Körpe DA, İşeri ÖD, Şahin Fİ. 2015. Phenolic composition and antibacterial activity of crude methanolic Calendula officinalis flower extract against plant pathogenic bacteria. IUFS Journal of Biology, 74: 25-33.

Lattanzio V. 2013. Phenolic compounds. In Natural Products, Springer, 1543-1580 p, Berlin.

Lavelli V, Peri C, Rizzola A. 2000. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. Journal Agricultural and Food Chemistry, 48: 1442-1448.

Lee Y. H, Charles AL, Kung HF, Ho HF, Huang TC. 2010. Extraction of nobiletin and tangeretin from Citrus depressa Hayata by supercritical carbon dioxide with ethanol as modifier. Indian Crops and Products, 31: 59-64.

Li C, Xie B. 2000. Evaluation of the antioxidant and pro-oxidant effects of tea catechin oxypolymers. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48: 6362-6366.

Li G, Wang X, Xu Y, Zhang B, Xia X. 2014. Antimicrobial effect and mode of action of chlorogenic acid on Staphylococcus aureus. European Food Research and Technology, 238: 589-596.

Liang CH, Wang GH, Chou TH, Wang SH, Lin RJ, Chan LP, So EC, Sheu JH. 2012. 5-epi-sinuleptolide induces cell cycle arrest and apoptosis through tumor necrosis factor/mitochondria-mediated caspase signaling pathway in human skin cancer cells. Biochimica et Biophysica Acta, 1820: 1149-1157.

Liang Q, Chen H, Zhou X, Deng Q, Hu E, Zhao C, Gong X. 2017. Optimized microwave-assistant extraction combined ultrasonic pretreatment of flavonoids from *Periploca forrestii Schltr*. and evaluation of its anti-allergic activity. Electrophoresis, 38: 1113-1121.

Lippmann M, Bress A, Nemeroff CB, Plotsky PM, Monteggia LM. 2007. Longterm behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. European Journal of Neuroscience, 25: 3091-3098.

Liu X, Zhu L, Tan J, Zhou X, Xiao L, Yang X, Wang B. 2014. Glucosidase inhibitory activity and antioxidant activity of flavonoid compound and triterpenoid compound from Agrimonia Pilosa Ledeb. BMC Complementary and Alternative Medicine, 14: 1-10.

Lo, AH, Liang, YC, Lin-Shiau, SY, Ho, CT, Lin, JK. 2002. Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-KB in mouse macrophages. Carcinogenesis, 23: 983-991.

Lobay, D. 2015. Rauwolfia in the treatment of hypertension. Integrative Medicine: A Clinician's Journal, 14(3):40.

Longo, R. 2010. Diabetes under control: Understanding oral antidiabetic agents. The American Journal of Nursing, 110: 49-52.

Lv PC, Li HQ, Xue JY, Shi L, Zhu HL. 2009. Synthesis and biological evaluation of novel luteolin derivatives as antibacterial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 44: 908-914.

Martineti V, Tognarini I, Azzari C, Sala SC, Clematis F, Dolci M, Lanzotti V, Tonelli F, Brandi ML, Curir P. 2010. Inhibition of in vitro growth and arrest in the G0/G1 phase of HCT8 line human colon cancer cells by kaempferide triglycoside from Dianthus caryophyllus. Phytotherapy Research, 24: 1302-1308.

Mashima, R, Okuyama, T. 2015. The role of lipoxygenases in pathophysiology; New insights and future perspectives. Redox Biology, 6: 297-310.

Memorial. 2020. https://www.memorial.com.tr/saglik-rehberleri/radyoterapi/

Messner B, Zeller I, Ploner C, Frotschnig S, Ringer T, Steinacher-Nigisch A, Ritsch A, Laufer G, Huck C, Bernhard D. 2011. Ursolic acid causes DNA-damage, p53-mediated, mitochondria- and caspase-dependent human endothelial cell apoptosis, and accelerates atherosclerotic plaque formation in vivo. Atherosclerosis, 219: 402-408.

Min J.Y, Kang SM, Park DJ, Kim YD, Jung HN, Yang JK, Seo WT, Kim SW, Karigar C, Choi MS. 2006. Enzymatic release of ferulic acid from *Ipomoea batatas L.* (sweet potato) stem. Biotechnology and Bioprocess Engineering, 11: 372-376.

Moein S, Farzami B, Khaghani S, Moein MR, Larijani B. 2007. Antioxidant properties and prevention of cell cytotoxicity of *Phlomis persica Boiss*. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 15: 83-88.

Mohammed FS, Akgul H, Sevindik M, Khaled BM T. 2018. Phenolic content and biological activities of *Rhus coriaria* var. *zebaria*. Fresenius Environmental Bulletin, 27: 5694-5702.

Mohammed FS, Karakaş M, Akgül H, Sevindik M. 2019. Medicinal Properties of Allium calocephalum Collected from Gara Mountain (Iraq). Fresen Environ Bull, 28: 7419-7426.

Naczk M, Shahidi F. 2006. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 41: 1523-1542.

Niciforovic N, Abramovic H. 2014. Sinapic acid and its derivatives: natural sources and bioactivity. Comprehensive Reviews. Food Science and Food Safety, 13: 34-51.

Nizamlıoğlu MN, Nas S. 2010. Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler yapıları ve önemleri. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi, 5: 20-35.

Olaru OT, Nitulescu GM, Ortan A, Dinu-Pirvu CE. 2015. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological profile of Anthriscus sylvestris as an alternative source for anticancer lignans. Molecules, 20:15003-15022.

Ou S, Kwok K. 2004. Ferulic acid: Pharmaceutical functions, preparation and applications in foods. Journal of the Science of Food and Agriculture, 84: 1261-1269.

Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. 2015. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. Phytotherapy Research, 29: 323-331.

Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Rivas-Gonzalo JC. 2000. Quantitative analysis of flavan-3-ols in Spanish foodstuffs and beverages. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48: 5331-5337.

Pehlivan M, Sevindik M. 2018. Antioxidant and antimicrobial activities of *Salvia multicaulis*. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 6: 628-631.

Pehlivan M, Mohammed FS, Sevindik M, Akgul H. 2018. Antioxidant and oxidant potential of Rosa canina. Eurasian Journal of Forest Science, 6: 22-25.

Phillipson JD, Wright CW. 1991. Medicinal plants against protozoal diseases. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 85: 18-21.

Rasouli H, Farzaei MH, Khodarahmi R. 2017. Polyphenols and their benefits: A review. International Journal of Food Properties, 20: 1700-1741.

Raza M. 2006. A role for physicians in ethnopharmacology and drug discovery. Journal of Ethnopharmacology. 104: 297-301.

Reddy LH, Couvreur P. 2009. Squalene: A natural triterpene for use in disease management and therapy. Advanced Drug Delivery Reviews, 61: 1412-1426.

Rempe CS, Burris KP, Lenaghan SC, Stewart Jr CN. 2017. The potential of systems biology to discover antibacterial mechanisms of plant phenolics. Frontiers in Microbiology, 8: 422-429.

Rohrbeck A, Borlak J. 2009. Cancer genomics identifies regulatory gene networks associated with the transition from dysplasia to advanced lung adenocarcinomas induced by c-Raf-1. PLoS One, 4: 7315-1717.

Saldamlı İ. 1998. Gıda Kimyası. Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği, 489-495 s, Ankara.

Saleem M, Kim HJ, Ali MS, Lee YS. 2005. An update on bioactive plant lignans. Natural Product Reports, 22: 696-716.

Samaranayaka AGP, Li-Chan ECY. 2011. Food-derived peptidic antioxidants: A review of their production, assessment, and potential applications. Journal of Functional Food, 3: 229-254.

Samy PR, Gopalakrishnakone P. 2010. Therapeutic potential of plants as antimicrobials for drug discovery. Evidence Based Complementary Alternative Medicine, 7: 283-294.

Scalbert A, Santos-Buelga C. 2000. Proanthocyanidins and tannin-like compoundnature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. Journal of the Science of Food and Agriculture, 80: 1094-1117.

Seo DJ, Jeon SB, Oh H, Lee BH, Lee SY, Oh SH, Choi C. 2016. Comparison of the antiviral activity of flavonoids against murine norovirus and feline calicivirus. Food Control, 60: 25-30.

Sesterhenn K, Distl M, Wink M. 2007. Occurrence of iridoid glycosides in in vitro cultures and intact plants of Scrophularia nodosa L. Plant Cell Reports, 26: 365-371.

Sevindik M, Akgul H, Pehlivan M, Selamoglu Z. 2017. Determination of therapeutic potential of *Mentha longifolia* ssp. *longifolia*. Fresen Environ Bull, 26: 4757-4763.

Sevindik M. 2018. Pharmacological Properties of Mentha Species. J Tradit Med Clin Natur, 7: 259-263.

Sevindik M. 2019. Wild Edible Mushroom *Cantharellus cibarius* as a Natural Antioxidant Food. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 7: 1377-1381.

Sharma K, Ko EY, Assefa AD, Ha S, Nile SH, Lee ET, Park SW. 2015. Temperature-dependent studies on the total phenolics, flavonoids, antioxidant activities, and sugar content in six onion varieties. Journal of food and drug analysis, 23: 243-252.

Shebis Y, Iluz D, Kinel-Tahan Y, Dubinsky Z, Yehoshua Y. 2013. Natural antioxidants: Function and sources. Food and Nutrition Sciences, 4: 643-649.

Silva BA, Ferreres F, Malva JO, Dias AC. 2005. Phytochemical and antioxidant characteristics of Hypericum perforatum alcoholic extracts. Food Chemistry, 90: 157-167.

Sivam AS, Sun-Waterhouse D, Quek S, Perera CO. 2010. Properties of bread dough with added fiber polysaccharides and phenolic antioxidants: a review. Journal of Food Science, 75: 163-174.

Skowyra M, Falguera V, Gallego G, Peiro S, Almajano MP. 2014. Antioxidant properties of aqueous and ethanolic extracts of tara (*Caesalpinia spinosa*) pods in vitro and in model food emulsions. Journal of the Science of Food and Agriculture, 94: 911-918.

Souleymane F, Charlemagne G, Moussa OE, Eloi PE, Baptiste NJ, Pierre GI, Jacques S. 2016. DPPH radical scavenging and lipoxygenase inhibitory effects in extracts from *Erythrina senegalensis* (Fabaceae) DC. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 10: 185-191.

Sousa TE, Cardosa MP, Silva LA, De Andrade JB. 2015. Direct determination of quinones in fine atmospheric particulate matter by GC-MS. Microchemical Journal, 118: 26-31.

Sökmen A, Gürel E. 2001. Sekonder Metabolit Üretimi. Bitki Biyoteknolojisi, 221-224, Konya.

Strlic M, Radovic T, Kolar J, Pihlar B, 2002. Anti- and prooxidative properties of gallic acid in Fenton-type systems. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50: 6313-6317.

Szymanowska U, Baraniak B, Bogucka-Kocka A, 2018. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Postulated Cytotoxic Activity of Phenolic and Anthocyanin-Rich Fractions from Polana Raspberry (*Rubus idaeus L.*) Fruit and Juice In Vitro Study. Molecules, 23: 1812.

Tamta H, Kalra S, Mukhopadhyay AK. 2006. Biochemical characterization of some pyrazolopyrimidine-based inhibitors of xanthine oxidase. Biochemistry, 71: 49-54.

Tan JBL, Lim YY. 2015. Critical analysis of current methods for assessing the in vitro antioxidant and antibacterial activity of plant extracts. Food Chemistry, 172: 814-822.

Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. 2004. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. Biomedicine & Pharmacotherapy, 58: 100-110.

Thi Quynh Doan N, Brogger Christensen S. 2015. Thapsigargin, origin, chemistry, structure-activity relationships and prodrug development. Current Pharmaceutical Design, 21: 5501-5517.

Tomy MJ, Sharanya CS, Dileep KV, Prasanth S, Sabu A, Sadasivan C, Haridas M. 2014. Derivatives form better lipoxygenase inhibitors than piperine: in vitro and in silico study. Chemical Biology and Drug Design, 85: 715-721.

Trenti A, Grumati P, Cusinato F, Orso G, Bonaldo P, Trevisi L. 2014. Cardiac glycoside ouabain induces autophagic cell death in non-small cell lung cancer cells via a JNK-dependent decrease of Bcl-2. Biochemical Pharmacology, 89: 197-209.

Turan M, Sökmen A, Karadayı K, Polat ZA, Şen M. 2010. Sivas yöresine özgü bazı bitki özütlerinin antineoplastik etkileri. Cumhuriyet Tıp Dergisi, 32: 9-18.

Turkhipertansiyon. 2020. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu, 28, 2018. http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/ESC-ESH-Guidelines-2018.pdf

Uluwaduge DI, Thabrew MI. 2018. Safety profile of an antihypertensive traditional herb: Oldenlandia auricularia. Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology, 4: 865-869.

Usal G. 2014. Buğday Tarlası Atıklarından Alkali Hidroliz ile Fenolik Maddelerin Üretimi ve Üretim Koşullarının Optimizasyonu. (Yüksek Lisans Tezi), Gazisosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

Üstü Y, Uğurlu M. 2018. Hipertansiyona Pratik Yaklaşım. Ankara Medical Journal, 18: 447-453.

Verma B, Hucl P, Chibbar RN. 2009. Phenolic acid composition and antioxidant capacity of acid and alkali hydrolysed wheat bran fractions. Food Chemistry, 116: 947-954.

Vincenzi S, Tomasi D, Gaiotti F, Lovat L, Giacosa S, Torchio F, Segade SR, Rolle L. 2016. Comparative study of the resveratrol content of twenty-one Italian red grape varieties. South African Journal of Enology and Viticulture, 34: 30-35.

Visioli F, Galli C, Plasmati E, Viappiani S, Hernandez A, Colombo C, Sala A. 2000. Olive phenol hydroxytyrosol prevents passive smoking-induced oxidative stress. Circulation, 102: 2169-2171.

Vital PG, Lasco JRN, Demigillo JM, Rivera WL. 2010. Antimicrobial activity, cytotoxicity and phytochemical screening of Ficus septica Burm and Sterculia foetida L. leaf extracts. Journal of Medicinal Plants Research, 4: 58-63.

Walton NJ, Mayer MJ, Narbad A. 2003. Vanillin. Phytochemistry, 63: 505-515.

Wanasundara UN, Shahidi F. 1998. Antioxidant and prooxidant activity of green tea extracts in marine oils. Food Chemistry, 63: 335-342.

Weisburger JH. 2000. Eat to live, not live to eat. Nutrition, 16: 767-773.

Wellington KW, Benner SA. 2006. Synthesis of aryl C-glycosides via the heck coupling reaction. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 25: 1309-1333.

Werz O. 2007. Inhibition of 5-lipoxygenase product synthesis by natural compounds of plant origin. Planta Medica, 73: 1331-1357.

Wisastra R, Dekker FJ. 2014. Inflammation, cancer and oxidative lipoxygenase activity are intimately linked. Cancers, 6: 1500-1521.

Wu T, Zang X, He M, Pan S, Xu X. 2013. Structure-activity relationship of flavonoids on their anti-Escherichia coli activity and inhibition of DNA gyrase. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 61: 8185-8190.

Xiao C, Li J, Dong X, He X, Niu X, Liu C, Zhong G, Baufer R, Yang D, Lu A. 2011. Antioxidative and TNF-alpha suppressive activities of puerarin derivative (4AC) in RAW264.7 cells and collagen-induced arthritic rats. European Journal of Pharmacology, 666: 242-250.

Yeum KJ, Aldini G, Russell RM, Krinsky NI. 2009. Antioxidant/pro-oxidant actions of carotenoids. In Carotenoids (pp. 235-268). Birkhauser Basel.

Yiannakopoulou EC. 2014. Effect of green tea catechins on breast carcinogenesis: a systematic review of in-vitro and in-vivo experimental studies. European Journal of Cancer Prevention, 23: 84-89.

Yünlü S, Kır E. 2016. Soğan (*Allium cepa*) ve sarımsaktaki (*Allium sativum*) bazı fenolik bileşiklerin HPLC yöntemiyle tayin edilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 20(3): 566-574.

Zadernowski R, Czaplicki S, Naczk M. 2009. Phenolic acid profiles of mangosteen fruits (*Garcinia mangostana*). Food Chemistry, 112: 685–689.

Zhang H, Li N, Wu J, Su L, Chen X, Lin B, Lou H. 2013. Galangin inhibits proliferation of HepG2 cells by activating AMPK via increasing the AMP/TAN ratio in a LKB1-independent manner. European Journal of Pharmacology, 718: 235-244.

Zhong S, Yang X, Jing LI, Yongmei LI, Xingshan LI. 2017. Study on the Total Flavonoids Content and Antioxidant Activity in Different Parts of Eucommiae ulmoides. China Pharmacy, 28: 1787-1790.

Zhu JX, Wang Y, Kong LD, Yang C, Zhang X. 2004. Effects of Biota orientalis extract and its flavonoid constituents, quercetin and rutin on serum uric acid levels in oxonate-induced mice and xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activities in mouse liver. Journal of Ethnopharmacology, 93: 133-140.