MUHAMMED ZEKİ BABA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2023

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

İSTANBUL' DA AKTARLARDA SATILAN PROSTAT HASTALIKLARINDA KULLANILAN BİTKİLERİN FİTOTERAPİ YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMASI.

MUHAMMED ZEKİ BABA

DANIŞMAN
PROF.DR.GÜLAY MELİKOĞLU

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2024

TEZ ONAYI

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

MUHAMMED ZEKİ BABA

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez dönemimde bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, her zaman hoşgörü ve anlayışla yaklaşan tez danışmanım Prof. Dr. Gülay MELİKOĞLU'na;

Her zorluğumda yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, cesaretimi her daim besleyen aileme; Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İ
BEYAN ..... İİ
TEŞEKKÜR ..... İİİ
İÇİNDEKİLER ..... İV
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Prostat 2
2.2. Prostat rahatsızlıkları 2
2.2.1. İyi Huylu Prostat Büyümesi (BPH) 3
2.2.2. BPH sebepleri ve belirtileri 3
2.2.3. BPH Tedavi Yöntemleri 4
3. İNCELENEN BİTKİLER 6
3.1. *Urtica diocia* L. 6
3.1.1. Botanik Özellikleri 6
3.1.2. Kimyasal içeriği 7
3.1.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli 8
3.1.5. Uyarılar ve Yan etkiler 8
3.1.6. Kontrendikasyonlar 8
3.1.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmlar 9
3.2. *Serenoa repens*(W.Bartram) Small. 18
3.2.1. Botanik Özellikleri 18
3.2.2. Kimyasal içeriği: 18
3.2.3. Endikasyonlar 19
3.2.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli 19
3.2.5. Uyarılar ve Yan etkiler 20

3.2.6. Kontrendikasyonlar....20
3.2.7. Prostat Rahatsızlıklarında Yapılan Çalışmlar....21
3.3. *Equisetum arvense* L.....23
3.3.1. Botanik Özellikleri....23
3.3.2. Kimyasal içeriği....24
3.3.3. Endikasyonlar:....25
3.3.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli....25
3.3.5. Uyarılar ve Yan etkiler....26
3.3.6. Kontrendikasyonlar....26
3.3.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmlar....26
3.4. *Epilobium angustifolium* L. 29
3.4.1. Botanik Özellikleri....29
3.4.2. Kimyasasl içeriği....30
3.4.3. Endikasyonlar....30
3.4.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli....31
3.4.5. Uyarılar ve Yan etkiler....31
3.4.6. Kontrendikasyonlar....31
3.4.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmlar....31
3.5. *Lavandula stoechas* L. 39
3.5.1. Botanik Özellikleri....39
3.5.2. Kimyasal İçeriği:....40
Endikasyonlar....41
3.5.3. Pozoloji ve Uygulama Şekli....41
3.5.4. Uyarılar ve Yan etkiler....41
3.5.5. Kontrendikasyonlar....41
3.5.6. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmalar....41
3.5.7. Farmakoloji Etkiler....42
3.6. *Apium graveolens* L. 48
3.6.1. Botanik Özellikleri....48
3.6.2. Kimyasal içeriği....49
3.6.3. Endikasyonlar....50
3.6.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli....50
3.6.5. Uyarılar ve Yan etkiler....51

3.6.6. Kontrendikasyonlar....51
3.6.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmalar....51
3.7. *Peganum harmala* L. 55
3.7.1. Botanik Özellikleri....55
.3.7.2 Kimyasal içeriği....55
3.7.3. Endikasyonlar....56
.3.7.4 Pozoloji ve Uygulama Şekli....56
.3.7.5 Uyarılar ve Yan etkiler....56
3.7.6. Kontrendikasyonlar....57
3.7.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmalar....57
4. GEREÇ VE YÖNTEM....60
4.1. Gereç....60
4.1.1. Bitkisel Materyal....60
4.2. Yöntem....61
4.2.1. Avrupa Farmakope'sine Göre Yöntemin Uygulanması....61
4.2.1.1.Makroskopik Analiz....61
5. BULGULAR....63
5.1. Makroskobik Analiz....63
5.2. Mikroskobik Analiz....69
5.3. Kurutmada Kayıp....82
5.4. Bütün Kül Miktarı....83
5.5. İnce Tabaka Kromatografisi....84
5.5.1. *Urtica diocia* L.....85
5.5.2. *Equisetum arvense* L.....86
5.5.3. *Apium graveolens* L. 87
5.5.4. *Lavandula stoechas* L. 88
5.5.5. *Serenoa repens (W.Bartram)Small* 89
5.5.6. *Peganum harmala* L....90
5.5.7. *Epilobium angustifolium* L....91
6. SONUÇ VE TARTIŞMA....92
KAYNAKLAR....101
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI....109
ÖZGEÇMİŞ....110

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo Adı Sayfa No

Tablo 3.4.7. 1.*E. angustifolium* bitkisi üzerinde yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar . 33
Tablo 4.1. 1.Kullanılan bitkiler..... 60
Tablo 5.1.1.Bitkilerin makroskobik İnceleme Sonuçları..... 63
Tablo 5.2.1.Bitkilerin mikroskobik İnceleme Sonuçları..... 70
Tablo 5.3.1.Kurutmada Kayıp Deney Sonuçları..... 82
Tablo 5.4.1.Bütün Kül Miktar Tayini Deney Sonuçları 83

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil Adı Sayfa No

Şekil 2.1.1.Normal prostat ve üretra ile, büyümüş prostat ve rahatsız üretra 2
Şekil 3.1.1.*Urtica diocia* L. 6
Şekil 3.1.2.*Urtica dioica'*nın yapraklarında bulunan başlıca flavonoidlerin ve fenolik asitlerin yapıları. 7
Şekil 3.2.1. *Serenoa repens* (W.Bartram)Small..... 18
Şekil 3.3.1.*Equisetum arvense* L. 23
Şekil 3.4.1.*Epilobium angustifolium* L. 29
Şekil 3.5.1.*Lavandula stoechas* L. 39
Şekil0.5.2. *Lavandula stoechas* L.'in en sık tanımlanan terpenik bileşikleridir…….40
Şekil 3.6.1.*Apium graveolens L.* 48
Şekil *3.6.2.Apium graveolens* L. 'ın içerdiği bazı fitokimyasallar 50
Şekil 3.7.1.Şekil 3.7. *Peganum harmala* L. 55
Şekil 5.1.1.Makroskobik Görüntüler 67
Şekil 5.1.2.Makroskobik Görüntüler Devam 68
Şekil 5.5. 1.*Urtica dioica* mikroskop görüntüleri 73
Şekil 5.5. 2. *Serenoa repens* (W.Bartram)Small mikroskop görüntüleri..... 74
Şekil 5.5. 3.*Equisetum arvense* L. mikroskop görüntüleri..... 75
Şekil 5.5. 4.*Apium graveolens* L. mikroskop görüntüleri 76
Şekil 5.5. 5.*Lavandula stoechas* L. mikroskop görüntüleri 77
Şekil 5.5. 6.*Epilobium angustifolium* L. mikroskop görüntüleri 79
Şekil 5.5. 7.*Peganum Harmala* L. mikroskop görüntüleri 80
Şekil 5.5.2.*Toz edilmiş Equisetum arvense* L. *yapraklarından metanol ile hazırlanan test çözeltisi ve şahit maddelerle birlikte yapılmış İTK kromatogramı* 86
Şekil 5.5.3.Toz edilmiş *Apium graveolens* L. meyvelerinden metanol ile hazırlanan test çözeltisi ve şahit madde ile birlikte yapılmış İTK kromatogramı. 87
Şekil 5.5.4.Toz edilmiş *Lavandula stoechas* L. çiçeklerinden n-hekzan ile hazırlanan test çözeltisi ile yapılmış İTK kromatogramları. (UV 254 ve 365 nm Kromatogramı) 88
Şekil 5.5.5.Toz edilmiş *Serenoa repens (W.Bartram)*Small meyvelerinden metanol ile hazırlanan test çözeltisi ve şahit madde ile birlikte yapılmış İTK kromatogramı. 89

Şekil 5.5.6.Toz edilmiş *Peganum harmala* L. tohumlarından metanol ile hazırlanan test çözeltisi ile yapılmış İTK kromatogramı (Reaktiften sonra UV 365 nm ışık altındaki görüntüsü). 90
Şekil 5.5.7.Toz edilmiş *Peganum harmala* L. tohumlarından metanol ile hazırlanan test çözeltisi ile yapılmış İTK kromatogramı (UV 254 ve 365 nm Kromatogramı) 91

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
ATP	Adenozin Trifosfat
AUA Skor	Amerikan Üroloji Birliği Skoru
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
CBP	Kronik Bakteriyel Prostatit
CI	Güven Aralığı
CPSI	Kronik Prostatit Semptom İndeksi
CRP	Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
E.A.	*Epilobium angustifolium*
EAE	*Epilobium angustifolium* Ekstresi
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EP	Avrupa Farmakopesi
EPIC	Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi
ESI	Elektrosprey İyonizasyonu
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
HDAC	Histone Deasetilaz
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IPSS	Uluslararası Prostat Semptom Skoru
LUTS	Alt Üriner Sistem Semptomları
MD	Ortalama Farkı
MDA	Malondialdehit
NBP	Bakteriyel Olmayan Prostatit
NF-B	Nükleer Faktör-kappa B
NF-kB	Nükleer Faktör-kappa B

PARP	Poli (ADP-Riboz) Polimeraz
PCa	Prostat Kanseri
PDA	Fotodiyot Dizisi
PSA	Serum Prostat Özgü Antijen
PVR	İşeme Sonrası Rezidüel İdrar Hacmi
QOL	Yaşam Kalitesi
Qmax	Maksimum İdrar Akış Hızı
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
SOD	Süperoksit Dismutaz
SR	*Serenoa repens* (W.Bartram)Small
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TRAMP	Transgenik Adenokarsinoma Fare Prostatı
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
UD	*Urtica dioica*
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Baba, M.Z. (2023). "İstanbul Aktarlarında Satılan Prostat Hastalıklarında Kullanılan Bitkilerin Fitoterapi Açısından Değerlendirilmesi." Yüksek Lisans Tezi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), Prostatit ve Prostat Kanseri dahil olmak üzere prostat hastalıkları, özellikle 50 yaş üstü milyonlarca erkeği etkileyen önemli bir küresel sağlık sorununu temsil etmektedir. Bu durumların etkisi, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve çeşitli tedavi yaklaşımlarını gerektirebilir. Bu bağlamda, özellikle konvansiyonel ilaçların yan etkilerinden kaçınmak isteyenler için, geleneksel tıp uzun süredir çözümlerin bir kaynağı olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışma, *Urtica diocia* L. (Isırgan otu), *Serenoa repens* (W.Bartram)Small (Cüce palmiye), *Equisetum arvense* L. (Atkuyruğu otu), *Epilobium angustifolium* L. (Yakı otu), *Lavandula stoechas* L. (Karabaş otu), *Apium graveolens* L. (Kereviz) ve *Peganum harmala* L. (Üzerlik otu) gibi Istanbul aktarlarından temin edilen bitkilerin prostat hastalıklarının yönetimindeki potansiyel faydalarını fitoterapi açısından değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler : Prostat, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), Prostatit , Prostat Kanseri, , farmakope analizi

ABSTRACT

Baba, M.Z. (2023). "Evaluation of Medicinal Plants Used for Prostate Diseases Sold in Herbalists Stores in Istanbul from a Phytotherapeutic Perspective." Master's Thesis, Department of Pharmacognosy, Istanbul University Institute of Health Sciences, Istanbul.

Prostate diseases, including Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Prostatitis, and Prostate Cancer, represent a significant global health issue affecting millions of men, particularly those aged 50 and above. The impact of these conditions can substantially diminish the quality of life for affected individuals, necessitating various treatment approaches. In this context, traditional medicine has long served as a source of solutions, particularly for those seeking to avoid the side effects associated with conventional medications.

This study systematically evaluates the phytotherapeutic potential of several plants, namely *Urtica diocia* L. (Nettle), *Serenoa repens* (W.Bartram)Small (Saw Palmetto), *Equisetum arvense* L. (Horsetail), *Epilobium angustifolium* L. (Fireweed), *Lavandula stoechas* L. (Spanish Lavender), *Apium graveolens* L. (Celery), and *Peganum harmala* L. (Syrian Rue), which are sold in Herbalists stores in Istanbul and commonly used in the management of prostate diseases.

Keywords: Prostate, Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Prostatitis, Prostate Cancer, pharmacopoeia analysis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumların nüfus yapısının değişimi ile birlikte, özellikle gelişmiş ülkelerde, Prostat rahatsızlıkları, yaşlanan erkek bireylerde öne çıkan kritik bir sağlık problemi haline gelmiştir. Bu yaklaşımda kullanılan tedavi yöntemlerin temel hedefi, şikayetlerin azaltılması ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu amaca hizmetle 'Fitoterapötikler' uzun zamandır prostat hastalıkların hafifletilmesinde halk arasında ve klinik uygulamalarda yer almaktadır.

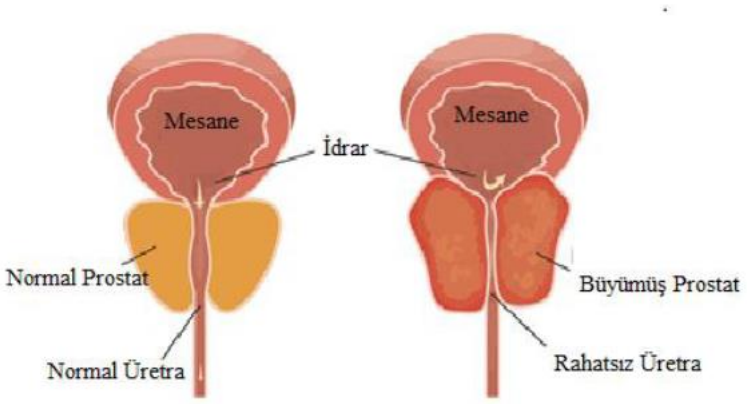
Bu tez çalışmasının amacı İstanbul'da faaliyet gösteren aktarların vitrinlerinde sunulan ve prostat hastalıklarıyla mücadelede kullanılan *Urtica diocia* L. (Isırgan otu), *Serenoa repens* (W.Bartram)Small (Cüce palmiye), *Equisetum arvense* L. (Atkuyruğu otu), *Epilobium angustifolium* L. (Yakı otu), *Lavandula stoechas* L. (Karabaş otu), *Apium graveolens* L. (Kereviz) ve *Peganum harmala* L. (Üzerlik otu) bitkilerinin fitoterapi açısından sistemli bir değerlendirmesini hedeflemektedir.

Çalışmanın bulguları, bu bitkilerin prostat sağlığını desteklemedeki potansiyel katkılarını kapsamlı bir şekilde anlamaya yönelik bir katkı sağlamayı amaçlamaktadır ve geleneksel tıbbın prostatla ilgili sağlık sorunlarıyla başa çıkma sürecindeki rolünü vurgulamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat

Prostat, erkek üreme sisteminde önemli role sahip olan bir organdır. İdrar torbasının hemen altında, rektuma komşu bir konumda yer alır ve temelde bir salgı bezi işlevi görür. Üretrayı saran yüzük şeklindeki yapısı (Şekil 1), mesaneden penise idrarın aktarılmasında kritik bir rol oynar. Prostatın yapısı kas, bağ ve salgı bezi dokularından oluşur ve bu organın salgıladığı sıvı, semenin önemli bir bileşenidir. Prostat bezinin ürettiği bu alkali, sütümsü sıvı, spermin korunması ve beslenmesinde hayati bir işlev görür ve toplam semen hacminin yaklaşık %14-30'unu oluşturur (Çalışkan, Ufuk, Gökşen, & Memiş, 2019).



Şekil 2.1.1.Normal prostat ve üretra ile, büyümüş prostat ve rahatsız üretra. (Çalışkan ve arkadaşları,2019)

2.2. Prostat rahatsızlıkları

Prostat hastalıkları, esas olarak üç temel kategori altında sınıflandırılabilir. Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanma ile birlikte erkeklerde yaygın olarak görülen ve prostatın iyi huylu büyümesiyle karakterize bir sağlık sorunudur. Prostat kanseri (PCa) ise, erkek sağlığını ciddi şekilde tehdit eden ve erken teşhis ile tedavi gerektiren bir durumdur; Prostat kanserinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, yaşlanma ve diyet gibi çeşitli etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Erken teşhis, PSA testi ve biyopsi gibi yöntemlerle yapılır. Tedavi seçenekleri arasında

cerrahi, radyoterapi, hormon tedavisi ve bazı durumlarda aktif izlem yer alır. Prostatit, enfeksiyon kaynaklı prostat iltihabı olarak tanımlanır. Akut ve kronik olmak üzere iki ana türü vardır ve dünya genelinde üroloji kliniklerine yapılan ziyaretlerin yaklaşık %25'ini oluşturan özellikle orta yaş grubu üzerinde yüksek bir etkiye sahip bir hastalıktır.(Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019; Khan et al., 2017)

2.2.1. İyi Huylu Prostat Büyümesi (BPH)

BPH, epitelyal hücre sayısındaki artışla karakterize edilir. Prostat urethra'yı çevrelediğinden, prostatın büyüklüğündeki artış idrar akışını engelleyebilir ve bu da artan frekansta idrara çıkmada zorlanmaya yol açmaktadır (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), genellikle 45 yaş ve üzeri erkeklerde görülen, yaşlanmayla bağlantılı bir prostat büyümesidir. BPH, prostatın periüretral bölgesindeki androjen bağımlı stromal ve epitelyal hücrelerin sayısındaki artışla karakterize edilir. Bu durum, prostatın stromal ve glandüler yapısının büyümesine yol açar, bu da mesane çıkışında tıkanıklığa ve idrar depolama ve boşaltım sorunlarına neden olur. Üretra (idrar borusu), prostatın ortasından geçtiği için, prostatın büyümesi, üretrada yüzük şeklinde bir daralmaya ve idrar yaparken rahatsızlığa yol açabilir (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

BPH ile ilişkili alt üriner sistem hastalıkları, erişkin erkeklerin günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, tedavinin amacı sadece semptomları hafifletmekle kalmayıp, aynı zamanda yaşam kalitesini artırmak üzerine de yoğunlaşır. Avrupa Üroloji Derneği'nin kılavuzlarına göre, BPH için cerrahi dışı medikal tedavi seçenekleri arasında α-adrenerjik blokörler, 5-α redüktaz enzim inhibitörleri, muskarinik reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, vazopresin analogları ve bunların monoterapileri veya kombinasyon tedavileri, ayrıca fitoterapötik yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu tedaviler, hastalığın semptomlarını hafifletmeye ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanır (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

2.2.2. BPH sebepleri ve belirtileri

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), yaygın bir sağlık sorunu olmasına rağmen, etiyolojisi hala tam olarak bilinmemekte birlikte gelişiminde çevresel ve genetik nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Hastalığın gelişiminde çok sayıda faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler arasında seks hormonları, stromal ve epitelyal hücreler arasındaki etkileşimler, büyüme hormonları, insülin ve prolaktin bulunur. Ancak, bu faktörler içerisinde seks hormonlarının özel bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, kolesterol ve metabolitleri, androjen reseptörlerinin sayısını artırarak BPH'nin gelişiminde rol oynayabilir (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

BPH'nin etiyolojik temelleri arasında, yaşa bağlı seks hormonal dengesizliklerin önemli bir yeri olduğu belirtilmektedir. Bu kapsamda, dihidrotestosteron (DHT) birikimiyle ilişkili iki temel hipotez öne sürülmektedir: DHT'nin prostat dokusunda birikmesinin hücresel hiperplaziye yol açtığı ve yaşlanmayla birlikte artan prostatik östrojen seviyelerinin hastalığın gelişimini ve ilerlemesini etkilediği düşünülmektedir (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ile ilişkili en sık rastlanan şikayetler arasında idrar tutmakta zorlanma, sık idrara çıkma gereksinimi duyma (üriner inkontinans), ani idrar kaçırma, idrar yapmaya başlamada güçlük, idrar akımının zayıf olması, çatallı idrar boşaltımı, idrar yapma sonrası damlama, idrarın tam olarak boşaltılamamasından kaynklanan rahatlayamama hissi. BPH'nin yol açtığı idrar kanalı daralması nedeniyle, hastalarda idrar kesesinin tam olarak boşaltılamaması sonucu idrar yolu enfeksiyonlarına yakalanma riski de artmaktadır (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

2.2.3. BPH Tedavi Yöntemleri

BPH'nin tedavisi üç ana kategoride incelenir:

Konvansiyonel İlaçlarla Tedavi: BPH tedavisinde kullanılan ilaçlar, 5-Alfa Redüktaz İnhibitörleri, Alfa Blokörler ve Antimuskarinikler olmak üzere üç ana sınıfa ayrılır. Bu ilaçlar, prostat büyüklüğünü azaltma, idrar akışını kolaylaştırma ve mesane kaslarını gevşetme gibi etkiler gösterir (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

Cerrahi Girişimler: İlaç tedavisi yetersiz kaldığında veya semptomlar şiddetliyse tercih edilen cerrahi yöntemler, küçük ve büyük cerrahi girişimler olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar arasında Transüretral Mikrodalga Termoterapi, Transüretral İğne Ablasyonu, Transüretral Prostat İnsizyonu ve Açık Cerrahi gibi yöntemler bulunur (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

Fitoterapötiklerle Tedavi: ABD ve Avrupada popüler olan bu yöntem, özellikle cerrahi müdahale istemeyen hastalar veya cerrahi müdahale öncesi tedavi olarak tercih edilmektedir. Özellikle ilaç tedavisinden kaynaklanan rahatsızlıkları yaşayan hastalar için avantajlı bir seçenek sunmaktadır. Bu tedavi yöntemi, geleneksel medikal tedavilerle birlikte veya alternatif olarak kullanılabilir (Bozkurt et al., 2019; Çalışkan et al., 2019).

Her tedavi yönteminin kendine has avantajları ve riskleri vardır, bu nedenle tedavi seçimi hastanın genel sağlık durumu, semptomların şiddeti ve yaşam tarzı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir.

3. İNCELENEN BİTKİLER

Bu çalışmada *Urtica diocia* L. *(Isırgan otu), Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(Cüce palmiye), Equisetum arvense* L. *(Atkuyruğu otu), Epilobium angustifolium* L. *(Yakı otu), Lavandula stoechas* L. *(Karabaş otu), Apium graveolens* L.*(Kereviz) ve Peganum harmala* L. *(Üzerlik otu)* bitkileri üzerinde farmakope analizleri ve literatür çalışmaları yapılmıştır.

3.1. *Urtica diocia* L.



Şekil 3.1.1.*Urtica diocia* L.

(https://gobotany.nativeplanttrust.org/species/urtica/dioica/) Erişim Tarihi: 01.10.2023

Familya: Urticaceae

Türkçe Adı: Isırgan

Kullanılan Kısmı: Yaprak, Toprak üstü kısımları, Kök

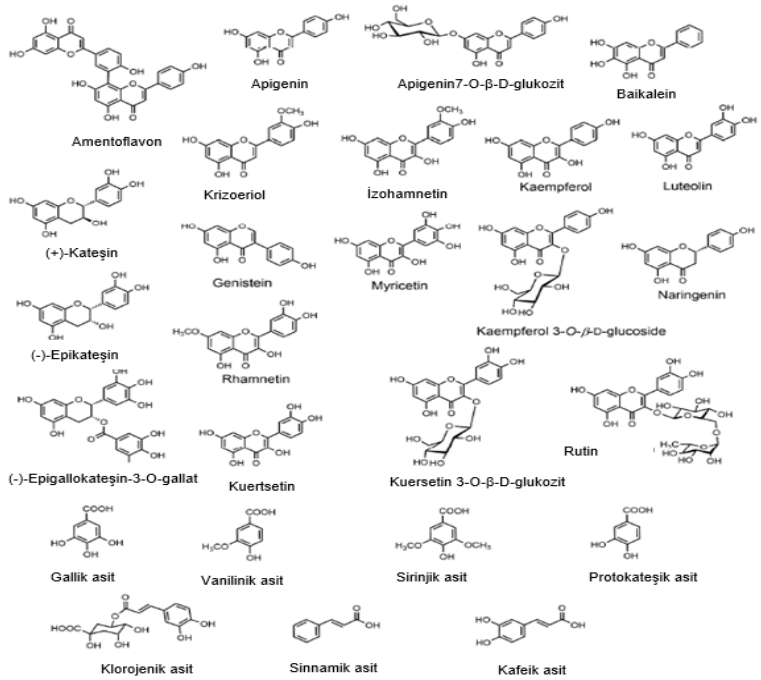
3.1.1. Botanik Özellikleri

30-150 cm boylarında, sürünücü köklü ve tüm bitki yakıcı tüylerle kaplıdır. Yapraklar dekusat dizilişli, tabanda kordat, oblong veya ovat şeklinde, kenarları dişli, üst yüzü koyu yeşil, alt yüzü daha açık renkli. (Demirezer ve ark., 2011)

Çiçekler yeşil, çiçek durumu eksensi, yalancı başak, rasemoz veya nadiren küresel başlı demetler halinde simoz. Meyve veren periant parçaları tüm yüzeyde tüylü *Urtica urens*'in *Urtica dioica*'dan farkı tek yıllık ve monoik olmasıdır. Bunun dışında botanik özellikleri aynı olmakla beraber 30 cm uzunlukta olan bitkide meyve veren dişi periant parçalarının kenarlar boyunca tüylü olması da ayrılan özelliklerindendir (Demirezer ve ark., 2011).

3.1.2. Kimyasal içeriği

Bitkinin toprak üstü kısımları %20 oranında mineral tuzlar içerir; bunlar arasında özellikle kalsiyum, potasyum, silisyum ve nitratlar bulunur. Ayrıca, histamin, asetilkolin, betain, kolin, serotonin ve lesitin gibi aminler; kafeoilmalik asit, kafeik asit, klorojenik asit gibi fenolik asitler; kersetin, izokersitrin, rutin, kemferol ve izoramnetin gibi flavonoidler; asetik, butirik, sitrik, formik ve fumarik asitler; karotenoidler (B-karoten, likopen); lökotrienler; steroller (B-sitosterol) ve uçucu yağlar içerir. Vitaminler açısından zengin olan bitki, A, B2, C, K1 vitaminleri ile folik asit ve pantotenik asit barındırır. Kök kısımlarında ise steroller, fenilpropanlar (lignanlar), polifenoller(tanenler), monoterpen dioller, polisakkaritler ve lektinler içermektedir.(Devkota et al., 2022)



Şekil 3.1.2.*Urtica dioica'*nın yapraklarında bulunan başlıca flavonoidlerin ve fenolik asitlerin yapıları.(Devkota et al., 2022)

3.1.3. Endikasyonlar

Urtica dioica, üriner sistem hastalıklarında antiinflamatuar özellikleriyle, böbrek taşı oluşumunu önleyici ve tedavi edici olarak etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, bu bitki romatizmal rahatsızlıkların tedavisinde de destekleyici bir role sahiptir. Hipoglisemik etkileri nedeniyle, *Urtica dioica*'nın topraküstü kısımlarından yapılan çay, diyabet tedavisinde de kullanılmaktadır. Kökleri, tek başına veya Saw Palmetto ekstresi ile birleştirilerek, iyi huylu prostat büyümesinin tedavisinde yaygın olarak tercih edilir. (EMEA/HMPC/508013/2007, 2010; Gruenwald J, 2000)

Harici kullanımlarda ise, *Urtica dioica* yapraklarından yapılan topikal kompresler veya kremler, gut, siyatik, tendonit ve hemoroid gibi durumların tedavisinde kullanılır. Bunun yanı sıra, bu bitki, burkulmalar, yanıklar ve böcek ısırıklarında da etkilidir. Ayrıca, kafa derisindeki kan dolaşımını artırma ve saçtaki yağlanmayı ve kepeklenmeyi azaltma özellikleri sayesinde, saç dökülmesinin tedavisinde ve kozmetik şampuan bileşenlerinde kullanılır. (EMEA/HMPC/508013/2007, 2010; Gruenwald J, 2000)

3.1.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Galenik preparatlar olarak hazırlanan infüzyonlarda, topraküstü kısımlar veya kökler toz haline getirilerek kullanılır. Bu tür preparatlarda, günde 8-12 gr. arası topraküstü kısımlar veya günde 4-6 gr. arası kök kısımlar tercih edilir. Harici kullanımda ise, taze ısırgan yaprakları, ağrılı bölgeye günde bir kez, yaklaşık 30 saniye süresince uygulanır.(Demirezer ve ark., 2017; Gruenwald J, 2000)

3.1.5. Uyarılar ve Yan etkiler

Dahlien kullanımda nadiren alerjik reaksiyonlar, ödem, oliguri ve gastrik iritasyon görülebilir.(Demirezer ve ark., 2017; Gruenwald J, 2000)

3.1.6. Kontrendikasyonlar

Kalp ve böbrek rahatsızlıkları sonucu oluşan ödemlerin varlığında bu bitki kullanılmamalıdır. Ayrıca, 12 yaşın altındaki çocuklarda bu bitkinin kullanımı önerilmez.(Demirezer ve ark., 2017; Gruenwald J, 2000)

3.1.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmlar

3.1.7.1. *In vitro* Çalışmalar

3.1.7.1.1 5α -redüktaz inhibisyonu

Testesteronun dihidrotestesterona dönüşümünü katalize eden 5α-redüktaz enzimi, Benign prostat hiperplazili hastalarda normal kişilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu enzimin blokajının iyi huylu prostat hiperplazisinin farmakoterapisi için değerli bir hedef olabileceği düşünülmektedir. (Hartmann, Mark, & Soldati, 1996; Nahata & Dixit, 2012)

2012 yılında hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak yapılmış çalışmada, 28 gün boyunca subkutan olarak testosteron uygulanan sıçanlarda hiperplazi indüklenmiştir. Deneyde prostatın vücut ağırlığına oranı, haftalık idrar çıkış miktarı ve serum testosteron ve serum prostata özgü antijen seviyeleri (PSA) ölçülmüş, ayrıca histolojik incelemeler yapılmıştır. (Nahata & Dixit, 2012)

Petrol eteri, etanol ve sulu *Urtica dioica* ekstresi ile BPH tedavisinde konvansiyonel olarak kullanılan finaseterid isimli ilacın karşılaştırıldığı çalışmada, α-redüktaz enzimi ve Spesifik Prostat Antijen (SPA) inhibe edici etkisi *in vitro* olarak araştırılmıştır. Isırgan otunun α-redüktaz enzimi inhibe edici bir etkisi olması ile birlikte, finasterid ile kıyaslandığında bu etki 10 kat daha düşük bulunmuştur. (Nahata & Dixit, 2012)

Çalışmada *U. dioica*'nın SPA'yı finasteride ile aynı oranda inhibe ettiği görülmüştür, en yüksek aktivite sırasıyla petroleum eter ve etanol ekstrelerinde gözlenmektedir. (Nahata & Dixit, 2012)

Ekstrelerdeki en etkili aktif olduğu düşünülen bileşen β-sitosterol'un ekstrelerdeki UDP ve UDE oranları sırasıyla 27.28% ve 19.96% olarak tespit edilmiştir, buna ek olarak β-sitosterol'den tek başına uygulandığında aynı etki elde edilemediği için aktivitenin sadece β-sitosterol'den kaynaklanmadığı, ekstredeki diğer bileşenlerin sinerjik etki göstererek etki ettiğini düşündürmüştür. (Nahata & Dixit, 2012)

U. dioica ekstresinde tespit edilen bir diğer bileşik olan skopoletin' in, daha önce yapılmış çalışmalarda antienflamatuvar etkileri olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle BPH'de faydalı olabileceği düşünülmektedir. (Nahata & Dixit, 2012)

Histolojik bulgular, prostat hiperplazisinin yönetiminde UD kullanımının prostat histomimarisinde önemli bir iyileşme gösterdiğine işaret etmektedir. (Nahata & Dixit, 2012)

Pygeum africanum, *Urtica dioica*'nın ekstreleri ve kombinasyonlarını içeren tescilli ürünün (Prostatonin) 5 α-redüktaz ve aromataz inhibe edici etkisi araştırılmıştır. (Hartmann et al., 1996)

Çalışmada *U. dioica* ekstresinin yüksek konsantrasyonlarda (~12 mg/ml) 5 α-redüktaz enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiş, aromataz enzim inhibe edici etkisinin (ED50 = 3.58 mg/ml) konsantrasyona bağlı olduğu ortaya konulmuştur. (Hartmann et al., 1996)

İki bitkinin ekstrelerinin kombinasyonu (Prostatonin) sadece *U. dioca* ile kıyaslandığında 5 α-redüktaz enzim aktivitesi üzerinde önemli bir fark göstermezken, aromataz enzimin inhibisyonunda sinerjik bir etki göstererek 0.1 mg/ml (ED50 0.24 mg/ml) gibi düşük konsantrasyonlarda bile aktiviteyi önemli ölçüde ($p = 0.05$) arttırmıştır. (Hartmann et al., 1996)

3.1.7.1.2 Anti-Androjen Aktivite

1995 yılında yapılmış *in vitro* bir çalışmada, İyi huylu prostat hipertrofisi olan hastalardan ameliyatta elde edilen, insan prostat zarlarının SHBG'ye bağlanması incelenmiştir. Isırgan otunun sulu ekstraktı ve alkollü ekstraktının yanı sıra *U. dioica* aglutinin ve stigmasta-4-en-3-one bileşenlerinin SHBG üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda sadece sulu ekstraktın SHBG'nin reseptörüne bağlanmayı inhibe ettiği kaydedilmiştir. Doza bağlı İnhibisyon, 0.6 mg/ml'de dozlarda rastlanmıştır ve 10 mg/ml'de reseptörlere bağlanmayı tamamen engellediği gözlenmiştir.(Hryb, Khan, Romas, & Rosner, 1995)

1997'de Schottner ve ark. Isırganın köklerindeki lignanlar ve metabolitlerinin SHBG bağlanmasını incelemişlerdir. Isırgan otu kökünün, testosteronun seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanmasını doğrudan veya dolaylı olarak (bağırsak florası tarafından üretilen metabolitler yoluyla) bileşiminde bulunan lignanlar aracılığıyla önlediği gözlenmiştir (Schöttner, Ganßer, & Spiteller, 1997).

U. dioica'nın, esas olarak seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG)'nin testosterona bağlanmasını ve SHBG'nin prostat üzerindeki reseptörlere bağlanmasını önleyerek etki ettiği bildirilmektedir (Schöttner et al., 1997).

3.1.7.1.3 Aromataz inhibisyonu

Aromataz enzimi androjenlerin (testosteron ve androstenedion) östrojenlere (estradiol ve estron) aromatizasyonunu katalize eden enzimdir. Östrojenlerin BPH'nin gelişmesinde ve büyümesinde önemli bir katkısı olduğu için BPH tedavisinde hedef alınmaktadır. (Hartmann et al., 1996)

Dietmar ve arkadaşlarının yaptığı *in vitro* bir çalışmada *U. dioica*'nın sekoisolarikiresinol, oleanolik ve ursolik asit, (9Z, 1 1E)-1 3-hidroksi-9, 11-oktadekadienoik asit ve 14-oktakosanol maddelerinin aromataz inhibe edici etkisi sentetik aromataz ile kıyaslandığında çok daha düşük olsa da tespit edilmiştir. En yüksek inhibe edici etki ursolik asit ve 14-oktakosanol'de gözlenmiştir.(Ganßer & Spiteller, 1995)

Bununla birlikte, zayıf etki gösteren aktif maddelerin birlikte bulunmasının, sinerjik bir etkiye yol açabileceğini düşünmek gerekir (Ganßer & Spiteller, 1995; Hartmann et al., 1996).

3.1.7.1.4 Nat, K-ATPaz inhibasyonu

BPH hastalarından alınan prostat dokusu üzerinde yapılan *in vitro* bir çalışmada, *U. dioica*'nın organik-çözücü ekstraksiyonlarının prostat dokusunda Na, K, ATP'az enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir. (Hirano, Homma, & Oka, 1994).

Isırgan otu köklerindeki stigmast-4-en-3-one, stigmasterol ve kampesterol gibi steroidal bileşenler, 10^-3 -10^-3 M konsantrasyonlarda enzim aktivitesini %23.0 - 67.0 oranında inhibe etmiştir (Hirano et al., 1994).

3.1.7.1.5 Antioksidan ve antienflamatuvar etkisi

BPH etiyolojisi ve ilerlemesi hem Nükleer Faktör-kappa B (NF-B) aktivasyonu hem de reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi tarafından indüklenen enflamatuvar olaylar ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle tedavi yaklaşımları değerlendirilirken antienflamatuvar etkenler önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmada, insan BPH *in vitro* modelinde (BPH-1 hücre hattı) BPH tedavisi için onaylanmış SR/UD içeren ilacın antioksidan ve antienflamatuvar aktivitesi araştırılmıştır.

Serenoa repens ve *Urtica dioica*'nın patentli kombinasyonunun, BPH gelişimi ve ilerlemesinde proinflamatuar yolların inhibisyonunda rol oynayan NF-kB üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

SR/UD hem serbest radikal türlerin ROS üretimini engelleyerek hem de çekirdek içinde NF-B'in translokasyonuna olumsuz etki etmiş ve sonuç olarak interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve sitokinlerin üretimini azaltmıştır (Saponaro et al., 2020).

3.1.7.2. *In vivo* Çalışmalar

Polisakkaritlerin antiproliferatif etkinliğini aydınlatan bir çalışmada, 5 farklı ekstresi test edilmiş, protein ve polisakkarit içeriğinden zengin, α-sitosterol ve skopoletin içeriği düşük olan *U. dioica* kökünün %20 metanol ekstresinin indüklenmiş hücre büyümesi üzerinde en fazla inhibitör edici etki sağladığı gösterilmiştir (Lichius & Muth, 1997).

3.1.7.3. Klinik Çalışmalar:

3.1.7.3.1. BPH'de Sadece *Urtica dioica* üzerine yapılan klinik çalışmalar

Mohammed Reza ve arkadaşlarının 620 hasta üzerine yaptıkları çift kör, randomize, kısmi çapraz geçişli, plasebo ile karşılaştırmalı klinik çalışmada, hastalara 6 ay boyunca günde 3 kez ml'de 100 mg *U. dioica* içeren standardize edilmiş ekstreden 120'şer mg verilmiştir. Çalışmada, Uluslararası Prostat Semptom Skoru BPH'de tedavi etkinliğini değerlendirmek için artık standart olarak kabul edilen Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), maksimum idrar akış hızı (Qmax), işeme sonrası rezidüel idrar hacmi (PVR), Serum Prostat Özgü Antijen (PSA), testosteron seviyeleri ve prostat boyutu değerlendirilmiştir. (%90) oranında tamamlanan çalışmanın 6 ayı sonunda *U. dioica* grubundaki 287 hastanın 232'si (%81) plasebo grubundaki ise 271 hastanın sadece 43'ünde (%16) IPSS skorunda iyileşme kaydedilmiştir (P <0,001). Qmax sonucunda Isırgan otu alan grupta da daha iyi bir iyileşme gözlenmiştir. IPSS, *U. dioica* ile 19.8'den 11.8'e ve plasebo ile 19.2'den 17.7'ye bir düşüş (P = 0.002) göstermiştir. Pik akış hızları, plasebo alan hastalar için 3.4 mL/s ve ısırgan otu ekstresi ile tedavi edilen

hastalar için 8.2 mL/s değerlerde bir artış göstermiştir ($P < 0.05$). *U. dioica* grubunda, PVR başlangıç değerini 73 ml'den 36 mL'ye düşürdüğü görülürken ($P < 0.05$) plasebo grubunda kayda değer bir değişiklik görülmemiştir. Her iki grupta da serum PSA ve testosteron seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir. Plasebo alan hastaların prostatların hacminde hiç bir azalma gözlemlenmemiş iken *U. dioica* grubunda (başlangıçta 40.1 cc'den 36.3 cc'ye; $P < 0.001$) transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçüldüğünde prostat hacminde hafif bir azalma tespit edilmiştir(Safarinejad, 2005).

2004 yılında, 459 mg ısırgan otu kökü kuru ekstresi içeren Bazoton® uno preparatı, 246 hastaya 1 yıl boyunca verilmiştir. Çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli olarak yapılan klinik çalışmada, *U. dioica* ekstresi kullanan hastaların IPSS skorunda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkla 18,7±0,3'ten 13,0±0,5'e azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada ısırgan otunun özellikle antiflojistik ve antiproliferatif etkileri nedeniyle BPH'nin tahriş edici semptomları ve ilişkili komplikasyonları azaltmak için kullanabileceği ileri sürülmüştür. Diğer taraftan plasebo ile karşılaştırıldığında Qmax veya rezidüel idrar hacmi üzerindeki etkisi ile ilişkili istatiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir(Schneider & Rübben, 2004).

2011 yılında, 100 BPH hastası üzerine yapılmış randomize çift kör bir klinik çalışmada, 8 hafta boyunca hastalara günde 2 kapsül 300 mg *U. dioica* ekstresi veya plasebo verilmiştir. Hastalarda demografik bilgiler, IPSS skoru veya AUA skoru ile değerlendirilmiştir. Isırgan otu kullanan grubun Amerikan Üroloji Birliği (AUA) Semptom indeksi ortalama puanında 26.511 ± 0.264'dan 2.118 ± 0.431'e önemli bir azalma kaydedilmiştir. Plasebo kullanan hastalarda ise AUA skorunda 27.854 ± 0.744'den 27.853 ± 0.766'e anlamlı olmayan bir değişiklik gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucun da BPH semptomlarının hafifletmesinde Isırgan otunun plaseboya kıyasla daha etkili olduğu ileri sürülmektedir. Her iki grupta da demografik bilgiler ile BPH semptomları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir(Ghorbanibirgani, Khalili, & Zamani, 2013).

2020 yılında 12 hafta boyunca 60 hastaya günde 450 mg kurutulmuş *U. dioica* kök ekstresinden hazırlanan tablet veya plasebo vererek çift kör randomize klinik bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada primer indeks olarak IPSS skoru, ayrıca çok hassas reaktif protein (hs-CRP), malondiyaldehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) biyokimyasal parametrelerini ölçerek ısırgan otunun etkisi değerlendirilirmiştir.

Çalışma sonucunda ısırgan otu alan hastalarda IPSS skoru 11.8'den 8.8'e düşerek orta düzey bir etki gözlenmiş iken plasebo kullanan hastalarda 11.6'den 10.7 ye hafif bir düşüş olduğu görülmüştür. Öte yandan hs-crp'de hafif, MDA'da orta - şiddetli, SOD'de güçlü bir etki gözlenmesi Isırganın Prostat üzerindeki olumlu etkisinin antienflamatuvar ve antioksidan etkilerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.(Karami et al., 2020).

U. dioica'nın farklı dozlarını içeren üç grup (3g, 5g ve 7g) ve kontrol grubu olarak prazosin 1mg verilmiş toplamda dört gruba rastgele ayrılarak yapılmış klinik çalışmada klinik semptomlar, hastaların yaşam kalitesi ve serum prostat özgül antijen (PSA) seviyeleri ölçülmüştür (Hosseinabadi, Heidari, Anbari, & Pournia, 2014).

Çalışmanın sonuçları, *U. dioica*'nın daha yüksek dozlarının (7 g/gün'e kadar) prazosin ile birlikte kullanılmasının, prazosin' in tek başına kullanımına göre BPH'nin klinik semptomlarında önemli düzelmelere neden olduğunu göstermiştir. Elde edilen sonuçlara göre, klinik semptomlardaki azalma oranları kontrol grubunda %10,6 (2 skor), *U. dioica* 3 g/gün grubunda %24,1 (5,22 skor), *U. dioica* 5 g/gün grubunda %34,6 (6,78 skor) ve *U. dioica* 7 g/gün grubunda %48,2 (10,46 skor) olarak bulunmuştur. (Hosseinabadi et al., 2014)

Ayrıca, boşaltma semptomlarında görülen iyileşme oranları kontrol grubunda %7,59 (1,07 skor), *U. dioica* 3 g/gün grubunda %21,5 (2,11 skor), *U. dioica* 5 g/gün grubunda %29,2 (2,47 skor) ve *U. dioica* 7 g/gün grubunda %47,3 (4,73 skor) olmuştur. Ancak, tedavi sonrası yapılan analizler, boşaltma semptomları, depolama semptomları, toplam IPSS (p=0,0001) ve hastaların yaşam kalitesi skorları (p=0,001) açısından dört grup arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiş, serum PSA seviyelerindeki değişim skorları arasındaki farklılıklar anlamlı görülmemiştir (p=0,258). *U. dioica*'nın 5 g/gün dozunda prazosin ile eşzamanlı kullanımı, yalnızca prazosin kullanımına kıyasla BPH'nin klinik belirtilerini daha etkili bir şekilde iyileştirdiğini ve dozun 7 g/gün'e yükseltilmesinin belirtilerdeki iyileşme hızını artırdığını gösterilmektedir. (Hosseinabadi et al., 2014)

3.1.7.3.2. BPH'de *U.dioica*'nın başka bitki kombinasyonlu Klinik Çalışmaları

160 mg sabal (Saw Palmetto) meyvesi ve 120 mg Urtica kökü ekstresi kombinasyonu içeren kapsülleri üzerinde yapılan bir klinik çalışmada BPH I-II evreli 257 hastaya kombinasyon uygulanmıştır. Çalışmanın başlangıcındaki değerler: I-PSS

(Uluslararası prostat semptom skoru) 14 ≥ I-PSS, Yaşam Kalitesi (QoL) ≥ 4 ve maksimum idrar akış hızı (Qmax) <15 ml/s. Çalışmanın ilk iki haftasında tüm hastalara plasebo verilmiş, sonraki 28 haftada hastaları iki gruba ayırarak 2 ´ 1 kapsül PRO 160/120 ve 2 ´ 1 plasebo verilmiştir. Ardından 24 haftalık açık bir kontrol periyodunda ise tüm hastalara 2 ´ 1 kapsül PRO 160/120 verilmiştir. Deneyin bitimini takip eden 48 haftalık açık takip periyodunda hastalara 2 ´ 1 kapsül PRO 160/120 verilmiştir. Çift kör tedavi dönemi sırasında, Kontrol grubunda I-PSS'sindaki görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. (PRO 160/120: –6 puan, plasebo: –4 puan; p = 0.0055). Kontrol periyodunun sonunda, her iki tedavi grubu I-PSS'de skorun başlangıç değerine göre 7 puanlık bir azalma görülmüştür. Kontrol dönemin bitiminde, plasebo grubundaki hastaların PRO 160/120 ile tedavi edilmesi sonucunda, I-PSS'in de ilaveten iki puanlık bir düşüş gözlenmiştir, deney başında PRO 160/120 ile tedavi edilen hastalarda ise ek 1 puanlık azalma kaydedilmiştir. İki tedavi grubu arasındaki bu fark da istatistiksel olarak anlamlı (p = 0.0270, iki taraflı tabakalı U testi) bulunmuştur. Sonuç olarak BPH I-II evreli olan hastalarda semptomların düzeltilmesinde Saw palmetto ve Urtica kökü kullanılmasında plasebo'ya göre önemli bir fark saptanmıştır(Dhouibi et al., 2020; Lopatkin et al., 2005).

Yine Pro 160/120 kullanıldığı ancak bu seferde BHT tedavisinde kullanılan antiadrenerjik etkisi olan tamsulosin ilaca karşı yapılmış,prospektif, randomize, çift kör, çift taraflı, çok merkezli çalışmada semptomatik BPH'li hastalarda PRO 160/120 ile tamsulosin'e karşı etkinlik ve tolere edilebilirliği karşılaştırılmıştır (Bondarenko ve ark. 2002). Toplamda 140 hasta (yaşları ≥ 50, I-PSS ≥ 13, QoL ≥ 3, Q max < 12 ml/sn) 2 haftalık bir plasebo çalışma fazından sonra iki gruba ayrılarak PRO 160/120 ve plasebo verilmiştir. 1´ 1 kapsül PRO 160/120 (n = 71) veya 1 ´ 1 kapsül tamsulosin (n = 69)verilmiş ve 60 haftalık tedavi sırasında, I-PSS, her iki grupta (medyan) 20 puanlık başlangıç değerleriyle başlayan hastalarda 9 puan azalmıştır. Çalışmanın sonunda PRO 160/120 ile tedavi edilen hastaların 22'si (%32.4) ve tamsulosin ile tedavi edilen hastaların 19'unda (%27.9) sadece hafif semptomlar görülmüştür (yani I-PSS ≤ 7). Hastaların yaşam kalitesi PRO 160/120 grubunda 2 puan ve tamsulosin verilmiş olan hastalarda 1 puanlık artış göstermiştir (temel değerler: 4 puana karşılık 3 puan; medyanlar). Advers olaylar PRO 160/120 gruba kıyasla tamsulosin grubunda küçük oranda daha sık görülmüştür (Bondarenko, Walther, Funk, Schlafke, & Engelmann, 2003).

BHT'li hastalarda Sabal ve Urtica kombinasyonu kullanımın sunduğu sinerjik etkisi gösteren çalışmalar mevcuttur.

Öte yandan, Melo E. ve arkadaşları (2002) BPH olan 49 hasta üzerinde yaptıkları randomize-çift kör çalışmada hastalara 6 ay boyunca günde bir kez 25 mg *Pygeum africanum* ve 300 mg ısırgan otunun kombinasyonu içeren preparat veya plasebo verilerek tedavi sonundaki skorları incelenmiştir. Plasebo grubuna göre fitoterapötik kombinasyonunda klinik iyileşme potansiyelinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir. Fitoterapi grubundaki %21,6'lık IPSS düşüş yüzdesi, plasebo grubunda elde edilen %19,7'ye benzer (p=0,928) bir değerde kaydedilmiştir(Melo, Bertero, Rios, & Mattos Jr, 2002).

Hayat Kalitesinde (QoL) İyileştirme skorunda da Fitoterapi (%9,26) ve plasebo (%5,98) grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark (p=0,530) gözlenmemiştir(Melo et al., 2002).

Qmax skorunda fitoterapi (%17,2) ve plasebo (%13,3) oranda artış gösterirken iki grup arasında önemli bir fark (p=0,463) tespit edilememiştir(Melo et al., 2002).

320 mg *Serenoa repens,* 120 mg *Urtica dioica* ve 5mg *Pinus pinaster* kombinasyonu 1 ay - 1 yıl'a kadar kullanan 320 hasta üzerinde yapılan çalışmada, vakaların %46'sında BPH, %43 kronik prostattit sendromu, %7 kronik genital-pelvik ağrı ve %4 başka prostat rahatsızları tespit edilmiştir. İdrar akış hızında ve prostat hacminde herhangi bir değişiklik gözlenmemişken, ancak değerlendirilebilir vakaların %85'inde, özellikle ağrı ve tahriş edici semptomlar açısından, AÜSS'de belirgin bir azalma gözlenmiştir(Pavone et al., 2010).

Şiddetli LUTS (Alt İdrar Yolu Semptomları) olan 120 hasta 6 ay boyunca iki gruba ayrılmış birinci gruba *Serenoa repense, Urtica dioica*, soya ve avokado içeren Pluvio adlı preparat verilirken (Grup A), ikinci grup hiç tedavi almadan kontrol grubu olarak kullanılmıştır (Grup B).

Tedavi ilk 3 ay boyunca günde 2 kapsül olarak başlanmış ve sonraki 3 ayda günde 1 kapsüle düşürülmüştür. Bu süreçte IPSS skoru, serbest ve total PSA dozu, idrar akış hızı (Qmax), ultrasonla ölçülen prostat hacmi, işeme sonrası idrar hacmi ve noktüri (gece idrara çıkma) epizot sayısı ölçülmüştür.

Sonuçlara göre, bitkisel karışım kullanan hastaların IPSS skoru 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla %25.027 ve %48,39 oranında azalma gösterirken tedavi almayan hastalarda hafif bir artış gözlemlenmiştir. İdrar akış hızı değerlendirmesinde Grup A'da 9.39'dan 14.696'ya bir artış kaydedilirken, Grup B'de 11.519'den 9.43'e bir azalma görülmüştür. Ultrason ölçümlerinde bitkisel preparat kullanan hastaların ortalama prostat hacmi 56.206'dan 52.675'e azalmıştır, tedavi almayan grupta ise prostat hacminde tam tersine hafif bir artış kaydedilmiştir. İşeme sonrası kalan ortalama idrar hacmi, Grup A'da deneyin sonunda %66,56 oranda azalmıştır. Son olarak gece idrara çıkma değerlendirmesinde başlangıçta ortalama 3.783 epizot/gece olan değer, 3 ay sonra %61,73 azalarak 2.325 epizot/geceye düşmüş ve takip döneminin sonunda %37.879 azalarak 1.433 epizot/geceye ulaşmıştır (s.d.±0.967; s.e.±0.124). Elde edilen sonuçlara göre prostatın tedavinde bitkisel tedavinin önemi ortaya çıkmaktadır (Bercovich & Saccomanni, 2010).

3.1.7.3.3. Bakteriyel prostatit tedavisinde *Urtica dioica* + *Serenoa repens* (W.Bartram)Small Kombinasyonun kullanımı

Kronik bakteriyel prostatit (CBP) hastalarında 160 mg *Serenoa repens,* 120 mg *Urtica dioica* (ProstaMEV®) ile 100 mg kuersetin ve kurkumin içeren 200 mg kuru *Curcuma longa* (FlogMEV®) ekstrelerinin protatit tedavisinde kullanılan anitibiyotik olan prulifoksasin ile birleştirilerek terapötik etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma yaşam kalitesi (QOL), Ulusal Kronik Prostatit Semptom İndeksi (CPSI) ve Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) anketleri kullanılarak ölçülmüştür. Tedaviden 1 ay sonra, prulifoksasin ile birlikte ProstaMEV® ve FlogMEV® alan hastaların %89.6'sı CBP ile ilgili herhangi bir semptom bildirmemiştir, ancak sadece antibiyotik tedavisi alan hastaların %27'si nüks yaşamamıştır ($P < 0.0001$). Semptomlar ve yaşam kalitesi açısından gruplar arasında önemli farklar bulunmuştur (her ikisi için de $P < 0.0001$). Tedaviden 6 ay sonra kombinasyon tedavisi gören hastaların hiçbirinde hastalığın nüksü olmamıştır, ancak sadece antibiyotik alan grupta iki hastada nüks yaşanmıştır. Anket sonuçları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir (tümü için $P < 0.001$). *S. repens, U. dioica* (ProstaMEV®), kuersetin ve kurkumin (FlogMEV®) ekstrelerinin prulifoksasin ile birleştirildiği çalışmada CBP hastalarında prulifoksasinin klinik etkinliği arttırabildiği gösterilmiştir(Cai et al., 2009).

3.2. *Serenoa repens*(W.Bartram) Small.



Şekil 3.2.1. *Serenoa repens* (W.Bartram)Small

(https://gardeningsolutions.ifas.ufl.edu/plants/trees-and-shrubs/palms-and-cycads/saw-palmetto.html)
Erişim Tarihi: 01.10.2023

Familya: Arecaceae

Türkçe Adı: Cüce Palmiye

Kullanılan Kısmı: Meyveleri

3.2.1. Botanik Özellikleri

Serenoa repens (W.Bartram)Small Yaklaşık 6 m kadar yükselebilen ağaçlardır. Büyük, sarı-yeşil yapraklar tepede 20 kadar bileşik yapraktan taç oluşturur. Meyveleri koyu mordan siyaha kadar değişen renkte; bir tohum taşıyan drupadır. Soluk kahverengi, süngerimsi pulpası sert fakat kırılabilir bir perikarpla örtülüdür. Endokarp ince ve kağıdımsıdır. Meyve yüzeyi hafifçe kırışık, 1.25'den 2.5 cm'ye kadar değişen uzunlukta ve 1.25 cm çaptadır. 3- Sert tohumlar soluk kahverengi, oval veya küremsidir ve tabana yakın kısımda bir hilum bulunur. Tüm çiçek durumu yaklaşık 4 kg ağırlıktadır. (Gruenwald J, 2000)

3.2.2. Kimyasal içeriği:

Kaprik, kaproik, kaprilik, laurik, miristik, oleik, linoleik, linolenik, stearik ve palmitik asitler gibi serbest yağ asitleri ile bu yağ asitlerinin etil esterleri ve gliseritlerini (özellikle iki monoaçilgliserit; 1-rnono-laurin ve 1-monomiristin) taşımaktadır. p-Sitosterol, 3-sitosterol-3-0-glukozit, p-sitosterol-3-0-diglukozit ile bunların yağ asitleri

ile oluşturduğu esterler; P-si-tosterol-3-0-miristat, p-sitosterol-3-0-(6-0-miristil--glukozit), kampesterol ve stigmasterol gibi steroller de bulunmaktadır.Ayrıca, galaktoz, arabinoz ve uronik asit içeren yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritler; izokersetin, kemferol-3-O-glukozit, roifolin gibi flavonoitler; yaklaşık %1.5 oranında uçucu yağ; kafeik, klorojenik ve antranilik asit gibi organik asitler taşıdığı da bulunmuştur.(DEMİREZER, 2007; EMA/HMPC/137250/2013, 2015; Gruenwald J, 2000)

3.2.3. Endikasyonlar

İyi huylu prostat hiperplazisinin (BPH) ilk iki evresinde gözlemlenen çeşitli idrar problemleri (idrara çıkarken zorlanma, sık idrar kaçırma, idrarın gecikmeli başlaması, idrar akışının zayıf olması, mesanede idrarın tam boşalmaması ve anormal sıklıkta idrara çıkma) gibi semptomlar üzerinde belirgin bir etki gösterilmiştir. (DEMİREZER, 2007; Gruenwald J, 2000)

Geleneksel tıpta, solunum yolu iltihapları, ürogenital sistem enfeksiyonları (özellikle sistit gibi), mesane, testis ve memeli bezlerinde görülen iltihaplar, prostatik hiperplazi, cinsel organların fonksiyon kaybı ve cinsel performansı arttırıcı (afrodizyak) amaçlar yer almaktadır. Ayrıca, inatçı öksürük ve egzama gibi durumların giderilmesinde de etkili olduğu kaydedilmiştir. (DEMİREZER, 2007; EMA/HMPC/137250/2013, 2015; Gruenwald J, 2000)

Bunun yanı sıra, lipidosterolik ekstresi, androjen hormonuna bağlı saç dökülmesi sorunlarına karşı kullanılmaktadır. Bu ekstresin, saçlı derinin beslenmesine katkıda bulunduğu ve bu yolla saç sağlığının iyileştirilmesine yardımcı olduğu gözlemlenmiştir. (DEMİREZER, 2007; EMA/HMPC/137250/2013, 2015; Gruenwald J, 2000)

3.2.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Kullanım süresi ile ilgili herhangi bir kayıt bulunmamakla beraber 2 ay dan fazla kullanılması uygun değildir.(Gruenwald J, 2000)

Oral olarak alınan tedavi, genellikle 1-2 gram meyve veya 320 mg lipofilik meyve ekstresi şeklinde yapılır, ya da bu miktarlara eşdeğer oral preparatlar tercih edilir. Lipofilik ekstrelerin hazırlanmasında, hekzan, %90 etanol veya süperkritik sıvı ekstraksiyonu kullanılmaktadır.(Gruenwald J, 2000)

Tedavi yöntemleri arasında sıvı ekstreler de bulunmakta olup, bunlar 1:1 (g/ml) oranında ve günde iki kez 1-2 ml alınarak kullanılır. Yumuşak doğal ekstre formu, 10:1 ile 14:1 arasında değişen oranlarda hazırlanır ve bu ekstreler yaklaşık %85-95 yağ asidi içerir. Günde iki kez 160 mg olarak kullanılır. Kuru ekstre formunda ise, 4:1 (a/a) oranında hazırlanır ve yaklaşık %25 yağ asidi içeriğine sahiptir. Bu form, günde iki kez 400 mg olarak tüketilir.(Gruenwald J, 2000)

Klinik çalışmalarda, *Serenoa repens* liposterolik ekstresinin kullanımı, 160 mg'lık bir dozda günde iki kez veya 320 mg'lık bir dozda günde bir kez olacak şekilde gerçekleşmiştir. Bu ekstreler, yaklaşık 10:1 drog-ekstre oranı ile hazırlanmış ve içerdiği %70-95 oranındaki yağ asitleri ile standarize edilmiştir.(Gruenwald J, 2000)

3.2.5. Uyarılar ve Yan etkiler

Tedavi sürecinde, bazı hastalarda belirli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Özellikle, tedavinin başlangıcından sonra, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal sistemle ilgili hafif rahatsızlıklar gözlemlenebilir. Ayrıca, bazı durumlarda hastaların diyare yaşadığı da bildirilmiştir.(DEMİREZER, 2007)

Hasta, idrarında kan görülmesi veya idrar yapamama gibi akut durumlarla karşılaştığında derhal bir doktora başvurmalıdır. İyi huylu prostat hiperplazisi tedavisine başlamadan önce, özellikle *Serenoa repens* kullanmayı düşünen hastalar için, prostat kanserinin önlenmesi amacıyla kapsamlı bir ürolojik ve tıbbi değerlendirme yapılması önemlidir. (DEMİREZER, 2007)

Hormona bağlı kanser öyküsü olan hastaların, *Serenoa repens'*in antiöstrojenik, östrojenik ve anti-androjenik etkileri göz önünde bulundurularak, bu tedaviyi kullanmadan önce doktorlarına danışmaları gerekmektedir. Potansiyel hormonal etkileri nedeniyle, hamilelik ve emzirme döneminde kullanımı tavsiye edilmez.(DEMİREZER, 2007)

3.2.6. Kontrendikasyonlar

Bilinen klinik olarak herhangi bir kontrendikasyon tespit edilmemiştir. Buunla birlikte, bitkinin diğer ilaçlarla birlikte kullanımı söz konusu olduğunda, potansiyel endokrin etkileşimleri veya alfa-adrenerjik reseptörleri bloke edebilecek etkileri dikkate almak önemlidir.(DEMİREZER, 2007)

3.2.7. Prostat Rahatsızlıklarında Yapılan Çalışmlar

3.2.7.1. *In vitro* Çalışmalar

1996 yılında *Sereona repens* ekstresinin sabunlaşabilir 5-redüktaz üzerindeki inhibitör etkiden sorumlu olduğu rapor edilmiştir. (Weisser, Tunn, Behnke, & Krieg, 1996).

Serenoa repens'in etanol özütünün, doza bağlı olarak antiproliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Hostanska, Suter, Melzer, & Saller, 2007).

3.2.7.2. *In vivo* Çalışmalar

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Saw Palmetto ekstesinin androjen metabolizması üzerinden etki ettiği kaydedilmiştir. Başka bir çalışmada ise, finasterid'in sıçan prostat büyümesi üzerinde ki etkisi yalnızca androjen inhibitör edici etkisinden kaynaklanırken, Saw palmetto, sıçan lateral PH'sinde prolaktinin hem androjenik, hem de trofik etkisini inhibe ettiği ortaya konulmuştur.

Öte yandan 2000 yılında Barasanti ve arkadaşları tarafından 20 köpek üzerinde yapılmış kontrollü bir hayvan çalışmasında, *S. repens*'in 91 günlük tedavi sonrasında prostat bezini belirgin şekilde etkilemediği görülmüştür (Barsanti et al., 2000; Talpur, Echard, Bagchi, Bagchi, & Preuss, 2003; Van Coppenolle et al., 2000).

3.2.7.3. Klinik Çalışmalar:

2020 yılında Benign prostat büyümesi nedeniyle alt üriner sistem semptomları (LUTS) olan hastaların *S. repens*'in, tek başına veya diğer fitoterapi drogları ile birlikte kullanılmasının, plaseboya karşı etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan meta analiz bir çalışmada toplam 4.853 katılımcıyı içeren 27 randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda *S. repens'* in tek başına, hem kısa süreli (2 ila 6 ay, MD -0.84, %95 CI -1.65 ila -0.03) hem de uzun süreli (12 ila 17 ay, MD 0.01, %95 CI -0.58 ila 0.59) kullanımında idrar semptomlarında veya yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağlamadığı kaydedilmiştir. Bunun yanında, yan etki riski değerlendirildiğinde önemli bir etki gözlemlenmemiştir (2 ila 17 ay, RR 1.04, %95 CI 0.80 ila 1.34). *S. repens'*in diğer fitoterapi drogları ile birlikte, kısa süreli kullanımlarda idrar semptomları üzerinde hafif bir azalıcı etki gözlenmiştir. Buna ek olarak hem kısa süreli (MD -0.15, %95 CI -0.30 ila -0.01) hem de uzun süreli (MD -0.12, %95 CI -0.37 ila 0.13) analizlerde yaşam

kalitesinde hafif bir azalma kaydedilmiş ancak bu sonuçların kesinliği zayıf kalmıştır Kısa süreli takiplerde maksimum idrar akış hızında (Qmax) potansiyel bir artış gözlemlenmiştir (MD 1.16, %95 CI 0.47 ila 1.84), ancak bu etki uzun süreli takipte kaybolmuştur (MD 0.26, %95 CI -0.22 ila 0.74). Akut idrar retansiyonu insidansı iki çalışmada karışık bulgular sunmuş, ve LUTS için cerrahi müdahaleler hakkındaki veriler rapor edilmemiştir. Bu nedenle, bu analizde yer alan önemli sayıda çalışma ve katılımcı göz önüne alındığında, *S. repens*'in tedavi amaçlı kullanımının belirsizliklerini ortadan kaldırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Trivisonno et al., 2021).

2018 yılında yapılan başka bir sistemik inceleme ve meta-analizde, araştırmacılar alfa-adrenerjik agonistler ve plasebo ile karşılaştırılan *S. repens*'in heksanik ve heksanik olmayan ekstrelerini (HESr ve nHESr olarak adlandırılan) değerlendirmişlerdir. Çalışmada IPSS ve Qmax skorleri değerlendirilmiştir. HESr ve nHESr için 12 hafta süren tedavi sonrası Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) açısından minimal iyileştirmeler olduğu gözlenmiş ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Plasebo ile HESr arasındaki MD değeri -0.47 (95% CI -2.69 ila 1.74) ve nHESr ile plasebo arasındaki MD değeri -1.69 (95% CI -4.36 ila 0.98) olarak kaydedilmiştir. nHESr ile HEsr arasında yapılan karşılaştırmada HEsr kullanan grupta IPSS skorunda hafif bir üstünlük görülmüştür (MD -2.16, 95% CI -5.64 ila 1.30). Qmax sonuçlar plasebo ile karşılaştırıldığında nHESr +2.4 artış gösterirken, HESr plaseboya karşı +1.04'lük bir artış göstermiştir(Russo et al., 2021).

2017 yılında yapılan 13 klinik çalışmayı inceleyen meta analizde, *S. repens'* in alt üriner sistem tedavisinde tek başına kullanımının plasebo'ya göre üstün olmadığı gösterilmiştir. Ancak *S. repens*'in lycopene , selenyum veya *S. repens'* in *Urtica dioica* ile birlikte kullanıldığında daha fazla bir etki gösterdiği gözlenmiştir(Ooi & Pak, 2017).

3.3. *Equisetum arvense* L.



Şekil 3.3.1.*Equisetum arvense* L.

(https://gobotany.nativeplanttrust.org/species/equisetum/arvense/) Erişim Tarihi: 01.10.2023

Familya: Equisetaceae (TİTCK 2022 Ekim)

Türkçe Adı: At kuyruğu (TİTCK 2022 Ekim)

Kullanılan Kısmı: Toprak üstü kısımları (TİTCK 2022 Ekim)

3.3.1. Botanik Özellikleri

100 cm'e kadar uzayan otsu ve çiçeksiz, sporlarla çoğalan rizomlu çok yıllık bir bitkidir. Yapraklar oldukça küçük ve pulsudur. Gövde silindir biçiminde, dallı veya dalsız, yeşil veya esmer yeşil renkli, sert ve içi boştur (Baytop, 1999), Gövde iki tiptir, önce yeşil olmayan verimli,sonra yeşil verimsiz sürgün olmak üzere iki çeşit sürgün meydana getirir. Verimsiz bireyler dallanmış yeşil renkli, hafif pürüzlü, 20-80 cm, 6-19 derin oluklu, Kın yeşil, dişler oluk sayısı kadar, 1 damarlı, akut ve uçları siyahımsıdır.(Demirezer ve ark., 2017)

Ortası boş, boşluk gövde çapının yarısından daha az. Dallanma yaygın, 3-4 oluklu ve en alt internodyum gövde kınından daha uzundur. Verimli sürgünler 25 cm'e kadar boylanır. dallanma basit, kahverengimsi renkli, yaprak kını 4-6, konik baş kısım 1-4 cm. Bitki boş arazilerde ve dere kenarlarında deniz seviyesinden 1700 m yüksekliğe kadar yayılış gönsterir.(Demirezer ve ark., 2017)

3.3.2. Kimyasal içeriği

Avrupa farmakopesine (EP7) göre, minimum %0,3 oranında izokuersitrozit üzerinden hesaplanmıs total flavonoit içermektedir . Asya ve Kuzey Amerika varyeteleri yüksek miktarlarda kaempferol ve kuersetin glikozitleri ile bunların malonil esterlerini içermektedir, Avrupa varyetelerinin bileşiminde başlıca, kuersetin-3-0-soforozit, genkwanin ve kaempfcrol türevleri bulunmakla birlikte, bu bileşikler yanında protogenkwanin 4'-0-D-glukopiranozit içermektedir. (EMA/HMPC/278089/2015, 2016; Gruenwald J, 2000)

E. arvense bileşiminde % 1 kafeik asit esterleri (di-E-kafeoil-mezo-tartarik asit ve klorojenik asit) bulunmaktadır. Bu bileşiklerden di-E-kafeoil-mezo-tartarik asit *E. arvense* de çok küçük miktarlarda (% 0.008) bulunsa da, diğer *Equiselum* türlerinde bulunmadığından her iki kemotip için de işaretleyici bileşik olmaktadır. Eser miktarda bulunan alkaloitler arasında nikotin, spermidin tipi buzlar, palustrin ve palustrinin taşıdığı rapor edilmiştir. Saponin yapısında ekuisetonin (hidroliz edildiğinde ekuise-togenin ve arabinoz, fruktoz) tespit edilmiştir. (EMA/HMPC/278089/2015, 2016; Gruenwald J, 2000)

İnorganik bileşenler *Equisetum arvense* L.,'ın toprak üstü kısımlarının önemli bir içeriğini oluşturur, bunlar arasında %5-7,7 silisik asit, %1,5 alüminyum klorür, potasyum klorür ve mangan bulunmaktadır. Bununla birlikte, düşük miktarlarda altın (0.03-0.075 ppm), gümüş (0.23 ppm) ve lantanitler de bulunur. *E. arvense*" gövdelerinden elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşiminde hekza hidrofamesil aseton (% 18.34), cis-geranil aseton (% 13.74), titnol (% 12.09) ve from-fitol (% 10.06) majör bileşikler olarak tespit edilmiştir. (EMA/HMPC/278089/2015, 2016)

Ayrıca, apigenin-5-O-glikozit, genkwanin-5-O-glikozit gibi flavonoitler ve klorojenik asit ve dikafeoil-meso-tartarik asit içeren kafeik asit esterleri (%1 oranda) bitkinin kimyasal profilini oluşturan bileşenler arasındadır. (EMA/HMPC/278089/2015, 2016)

Mono-O-kafeoil-mezo-tartarat ve kafeik asitlerin metil esterleri ile 5-kafeoilşikimik asit, bu bitkinin kimyasal profilini zenginleştiren organik asitler arasındadır. Ayrıca, polienik asitler, nadir dikarboksilik asitler (örneğin, ekuisetolik asit) ve diğer organik asitler (akonitik, arabinonik, sitrik, fumarik, gallik, glukonik, gliserik, malik, malonik, protokateşik, treonik, p-kumarik, 4-hidroksibenzoik, vanilik asit ve

kinik asit) içerdiği bildirilmiştir. Fitosterol olarak, kolesterol, epikolestanol, 24-metilenkolesterol, izofukosterol (% 5.9), kampesterol (% 32.9) ve /3-sitostcrol (% 60). taşıdığı bildirilmiştir. Bitkide karotenoitler ve rodoksantin de bulunmaktadır. (EMA/HMPC/278089/2015, 2016)

3.3.3. Endikasyonlar:

Equisetum arvense, Alman Komisyon E Monografları'nda belirtilen kullanımları arasında, post travmatik ve statik ödemler, bakteriyal ve enflamatuvar alt üriner sistem hastalıkları, böbrek taşları ve zor iyileşen yaraların tedavisi bulunmaktadır.(Gruenwald J, 2000)

Bununla birlikte menapoz döneminde hormonal ödeme karşı kullanılmaktadır. Bileşiminde bulunan flavonoitlerin ve silisik asitin astrenjan etkisinden dolayı, çocuklarda idrar kaçırmaya karşı etkili olduğu da bildirilmiştir. Antihermorajik olarak, ağız,burun,barsak ve vajina kanamalarında, ayrıca diyare ve dizanterinin kontrolünde de kullanılmaktadır.(Gruenwald J, 2000)

Halk arasında kullanımları arasında tüberküloz ,kırılgan tırnaklar ve saç kaybı için, romatizmal hastalıklar, gut, zor iyileşen yaralar ve ülserler, şişlik ve kırıklar, ve soğuk ısırıkları yer almaktadır.(Gruenwald J, 2000)

3.3.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Dahilen kullanımlarda önerilen ortalama günlük doz, 6 g bitki materyali veya buna eşdeğer bir preparattır. Dekoksiyon veya infüzyonlar için (1:5 oranında) doz üçe bölünerek alınır.

İnfüzyon: 1 fincan su ile 1.5 g bitki materyalinden hazırlanır ve günde 3 kez 2-4 g alınır.

Çay: 2-3 g bitki materyali, 200 ml kaynamış su ile 5 dakika kaynatılır, ardından 10-15 dakika demlenmeye bırakılır. Süzülerek gün boyunca yemek aralarında alınır. Maserasyon: 1 çay kaşığı (1.0 g) bitki materyali, soğuk suda 10-12 saat bekletilerek hazırlanır. Gün içinde yemek aralarında alınır.

Sıvı Ekstre: %25'lik alkol ile 1:1 oranında hazırlanır ve günde 3 kez 1-4 ml alınır.

Sıvı Etanollü Ekstre: 1:1 (g/ml) oranında hazırlanır ve günde 2 kez yarım çay kaşığı (2 ml) alınır.

Tentür: 1:5 (g/ml) oranında hazırlanır ve günde 3 kez 10 ml alınır. Haricen kullanımında kompres olarak 1 litrede 10 g drog ile hazırlanır.(Gruenwald J, 2000)

3.3.5. Uyarılar ve Yan etkiler

Tedavi edici dozlarda sağlık riski veya yan etkisi rapor edilmemiştir. Ancak, hafif derecede deri döküntüsü gibi allerjik reaksiyonlar gözlemlenebilir. Bunula birlikte taze veya kurutulmuş bitkiyi çiğnemenin diş minelerine zarar verebileceği rapor edilmiştir.(Gruenwald J, 2000)

3.3.6. Kontrendikasyonlar

Kalp ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasından dolayı ödemi olan hastalarda irregasyon tedavisinde kulllanılması sakıncalıdır. Aşırı duyarlılık reaskyonları gözlendiğinde bitki kullanılmamalıdır. Toz edilmiş halde uzun süre (genellikle 1 aydan fazla) kullanımı yüksek inorganik silisyum dioksit içeriği ve tiyamninaz aktivitesinden dolayı zararlı ve çocuklarda kullanılması önerilmez.(Gruenwald J, 2000)

3.3.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmlar

3.3.7.1. Etnobotanik çalışmalar

Kökenleri birkaç bin yıl öncesine dayanan, bitkisel tedavi yöntemleri içinde yer alan, Hindistan'ın geleneksel sağlık sistemi, Ayurveda At kuyruğu bitkisinin prostat iltihabı ve hipertrofisi ile nocturnal enuresis tedavisinde kullanımını önermiştir (Jain, Kosta, & Tiwari, 2010).

3.3.7.1. *İn vitro* çalışmalar

Bir çalışmada, *Equisetum arvense* toprak üstü kısımları ekstresi ve esansiyel yağının prostat kanseri hücre hattı üzerindeki anti-kanser etkisi ve antioksidan aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada, prostat kanseri hücre hattı üzerinde esansiyel yağ ve ekstraktın sitotoksik etkisini değerlendirmek için 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi kullanılmış ve apoptozu akış sitometresi ile analiz edilmiştir. Esansiyel yağın ana bileşenleri olarak timol asetat, trans-karveol, timol ve δ-elemene belirlenmiştir. Çalışma, bitki ekstraktının önemli bir serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğunu ve prostat kanseri hücreleri üzerinde potansiyel

anti-kanser etkisine sahip olduğunu göstermiştir ve 72 saat sonra IC50 değeri 25.2 ± 0.3 µg/mL olarak bulunmuştur. En yüksek apoptoz oranı bitki ekstraktı için %31.6 olarak gözlemlenmiş ve *E. arvense*'nin prostat tümörlerinin büyümesini önlemede potansiyel bir etkili madde olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Gu, Yi, Lin, & Hu, 2022).

Yapılan başka bir çalışmada, bening prostat hiperplazisi (BPH) hastalığında yaygın olan inflamasyonun tedavisi için Amerika ve Almanya'da kullanılan eviprostat bitkisel ilacının etkileri incelenmiştir. Eviprostat, *Chimaphila umbellata, Populus tremula, Pulsatilla pratensis* ve *Equisetum arvense* bitkilerinden elde edilen dört bileşen ile *Triticum aestivum* cinsi buğdayın yağını içermektedir. Eviprostat bileşenlerinin insan nötrofillerinde reaktif oksijen türleri (ROS) ve farelerde karragenan ile indüklenmiş pati ödemi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda, EVI-4 bileşenleri, ksantin/ksantin oksidaz sisteminde oluşan süperoksit anyon (O2-) ,fenton tipi reaksiyon sisteminde oluşan hidroksil radikalleri (OH*) ve insan nötrofillerinde ROS seviyesini azaltarak ROS'ların baskılanmasına katkıda bulunmasıyla anti-enflamatuvar etkisine neden olabileceğini ve bu etkinin BPH tedavisindeki terapötik etkisi ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Çalışma, *Equisetum arvense*'nin serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğunu ve eviprostatın anti-enflamatvuar etkisine katkıda bulunabilecek bir O2 temizleyici olarak hareket ettiğini göstermektedir (Oka et al., 2007).

3.3.7.2. *In vivo* çalışmalar (Prostatit üzerinde etkisi)

Sadece *Equisetum arvesne* bitkisinin üzerine yapılan bir *in vivo* çalışmaya rastlanmamış, ancak, Evirprostat gibi Equisetum ekstresi ve başka bitki ekstreleri içeren ürünler ile ilgili birkaç çalışma tespit edilmiştir. Eviprostat üzerinde yapılmış bir *in vivo* çalışmada, kısmi mesane çıkış tıkanıklığı olan farelerdeki prostat hücrelerin iltihabının nükleer faktör jB (NF-jB) artışı ve proinflamatuar sitokin indüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmaların sonucunda, Evirprostatın prostatta morfolojik değişimlerin gelişimini engellediğini, kemokin ligandları, interlökinler, araşidonik asit kaskad enzimleri, malondialdehit ve gen ve yolakların ekspresyonunu modifiye ettiği görülmüştür. Enflamasyon mekanizmanın transkripsiyonel düzeyde baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (Oka, Ueda, Oyama, Kyotani, & Tanaka, 2009; Tagaya et al., 2009). Başka bir çalışmada, Eviprostat'ın bakteriyel olmayan prostatit NBP'li sıçanların prostatında stromal-epitelyal (S/E) oranını, makrofaj infiltrasyon seviyesini,

Mic1 gen ekspresyonunu ve pro-enflamatuvar sitokin/kimokinlerini önemli ölçüde bastırdığı gösterilmiştir (Tsunemori et al., 2011) . Bu çalışmalarda, *E. arvense* ekstresi içeren Eviprostatın antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitelerin kronik prostatitin ve BPH tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür.

3.3.7.3. Klinik Çalışmalar

2012 yılında yine Eviprostat üzerinde yapılan bir çalışmada, prostat kanseri hastalarında 125I prostat brakiterapisi sonrası ortaya çıkan akut alt üriner sistem semptomları (LUTS) azaltmak için Eviprostat'ın olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Çalışma, 37 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar Eviprostat (n = 18) ve kontrol grubu (n = 19) olarak iki gruba ayrılmıştır. Eviprostat tedavisi gören gruba, operasyondan 3 hafta öncesinden 3 ay sonrasına kadar profilaktik olarak verilmiştir. Semptom skorları ve idrarla ilgili yaşam kalitesi Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) ve Genişletilmiş Prostat Kanser İndeks (EPIC) ölçeği kullanılarak preoperatif 1. gün ve postoperatif 1, 3 ve 6. aylarda değerlendirilmiştir. Bu çalışma, Eviprostat tedavisi gören hastaların 6 ay sonrasındaki iyileşmesinin, EPIC'teki toplam skoru, işeme fonksiyonu ve idrar tahrişi/tıkanıklık alt grupları açısından Eviprostat tedavisi görmemiş kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha avantajlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Eviprostat tedavisi gören grupta IPSS'deki tam boşalamama hissi ve EPIC'teki idrar tahrişi/tıkanıklık alt grubu, postoperatif 1. aydaki en yüksek bozulmadan 3 ay sonraki değerlendirmede anlamlı şekilde iyileşmiştir. Çalışma, Eviprostat'ın brakiterapinin neden olduğu postoperatif LUTS'yi hafifletme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir(Tanaka et al., 2012).

3.4. *Epilobium angustifolium* L.



Şekil 3.4.1.*Epilobium angustifolium* L.

(https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:92411-2) Erişim Tarihi: 01.10.2023

Familya: Onagraceae

Türkçe Adı: Yakıotu, Irazyakıotu, küçük çiçekli yakıotu

Kullanılan Kısmı: Topraküstü kısımları

3.4.1. Botanik Özellikleri

Çiçek açan, bir ya da iki yıllık otsu bir bitkidir. Çiçeğin taç ve çanak yaprakları dört parçalıdır. Tohumların tepesinde tüylerden oluşan bir kısım vardır. Çok yıllık bir bitki olan ‘’Yakı Otu (*Epilobium angustifolium*)’’ tohumlarıyla yayılır, tohumları rüzgarda pamuksu bir kapsül içinde saçılır. Yakı Otu’nun tohumları küme halinde beyaz-kahverengi pamuksu tüycüklü bir tabaka ile kaplanmıştır. Bu durum bitki tohumlarının rüzgarla birlikte çok uzaklara savrulmasını sağlar. Gövde üzerinde dallar uzanabilir. Yaprakları dağınıktır, düzdür ve gövde kısmının kenarlarında bulunur. Yapraklar damarlı bir yapı göstermektedir. Çiçekleri de uç kısımlarda bulunur. Gösterişli çiçekleri vardır. Çiçeklerinde dört yarık ve dört taç yaprak bulunur. Çiçekleri genelde pembe olmasına rağmen; koyu lila-mor, pembe, gül beyazı da olabilir. Temmuz ve Ağustos’da çiçek açar. Yakı Otu (*Epilobium angustifolium*), Fuşya bitkisi ile aynı zamanda hasat edilir. Yaprakları düzdür ve gövdeden dalgalı bir şekilde uzanır. Çiçekleri salkım şeklindedir ve gösterişlidir, bitkinin uç kısımlarında bulunur. Yakı Otu’nun kökleri fiberli bir sistemdedir. (SAYIK, 2007)

Yakı Otu'nun yüksekliği 30 cm ile 2 m arasında değişir hatta bazen 3 m'ye kadar ulaşabilir. Yapraklarının uzunluğu da 5 - 15 cm arasında değişir. Yaprakları dardır ve gövdeye yapışıktır. Yapraklardaki damarlar belirgin şekildedir. Çiçekleri 2 cm civarındadır. Meyvesi 7 cm'e kadar ulaşır, mordan yeşile giden renkleri vardır. Sayısız ipeksi tüycüklü tohumu olur ve yaz sonunda olgunlaşır. (SAYIK, 2007)

3.4.2. Kimyasasl içeriği

Tanenler ve ilgili bileşikler (%4-14): ör. oenothein B, oenothein A, tri-, tetra- ve penta-O-galloilglikoz bileşiklerini içerdiği bildirilmiştir.(EMA/HMPC/615965/2022, 2022)

Flavonoitler (%1-2): ör. kaempferol, kaempferol 8-O-metil-eter, kaempferol-3-O-ramnosid, kaempferol 3-O-arabinosid, kaempferol-3-O-glurukonid, kaempferol-3-O-(6"-p-kumaroil)- glukozit, kersetin, kersetin-3-O-ramnosid, kersetin-3-O-glukozit, kersetin-3-O-galaktosid, kersetin-3-O-arabinosid, kersetin-3-O-glukuronid, kersetin-3-O- (6"-galloil)-galaktosid, mirisetin, mirisetin-3-O-ramnosid, mirisetin-3-O-glukozit, mirisetin-3-O-galaktosid, mirisetin-3-O-arabinosid, mirisetin-3-O- glukuronid içerdiği tespit edilmiştir. (EMA/HMPC/615965/2022, 2022)

Fenolik asitler ve türevleri: ellagik asit, valoneik asit dilakton, klorojenik asit, neoklorojenik asit, kumaroilkinik asitler, feruloilkinik asitler, gallik asit, sinamik asit, protokatekuik asit, kafeik asit, ferulik asit, steroidler (yaklaşık %0,4) ve triterpenler (yaklaşık %1,5): kolesterol, kampesterol, stigmasterol, ß-sitosterol, ursolik asit, korosolik asit, oleanolik asit. Diğer bileşenler: ör. linoleik asit, palmitik asit, stearik asit, eikosenoik asit, behenik asit, araşidik asit bulunmaktadır.(EMA/HMPC/615965/2022, 2022)

3.4.3. Endikasyonlar

Epilobium angustifolium halk arasında prostat hiperplazisine bağlı işeme problemlerinde (Aşama I ila II), mide-bağırsak bozukluklarında ve ağızdaki mukoza zarı lezyonlarında dahili olarak kullanılır. Yerli Amerikalılar drogu rektal kanama için kullanmışlar; Çinliler menstrüel bozukluklar için kullanmışlardır. Sulu ekstresi, yaraların iyileşmesini iyileştirmek için harici olarak kullanılır.(Gruenwald J, 2000)

3.4.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Epilobium angustifolium'in dozajları iyi belirlenmemiş olmakla birlikte geleneksel olarak 2 ila 3 çay kaşığı bitki ile 1 bardak kaynar su kullanılarak standart bir infüzyon halinde uygulanır ve gerektiğinde alınır. Sulu/alkollü tentür için önerilen doz günde üç kez 2 ila 6 mL'dir.(Gruenwald J, 2000)

Sulu/alkollü tentürlerin, yüksek alkol konsantrasyonuna sahip tentürlerden daha etkili olduğu görülmektedir. (Gruenwald J, 2000)

3.4.5. Uyarılar ve Yan etkiler

Yakı otunun bilinen hiçbir toksik etkisi tespit edilmemiş ve toksisitesinin olmadığı, dünya çapında hem gıda hem de yem olarak kullanılmasıyla vurgulanmaktadır. Farelerde enjekte edilen etanol ekstraktının ortalama öldürücü dozu 1,4 g/kg'dır.(Gruenwald J, 2000)

3.4.6. Kontrendikasyonlar

Yakı otunun literatürde kaydedilmiş kontrendikasyon bulunmamaktadır.

Source: Text book of Natural Medicine, Chapter:89, 735-737 Joseph E. Pizzorno, Michael T. Murray

3.4.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmlar

3.4.7.1. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar

Yapılan bir *in vitro* çalışma Willow herb (*Epilobium angustifolium* L.) özlerinin prostat kanserinde nötral endopeptidaz enzimler üzerinde inhibisyon etkisi gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle oenothein B adlı ellajitannin bileşiği, nötral endopeptidazları doza bağımlı olarak (IC =20 uM) inhibe etmektedir. Bu bulgular, Epilobium özlerinin geleneksel tıpta kullanımını kısmen desteklemekte ve açıklamaktadır[9].

Epilobium angustifolium L. (EAE) ekstrelerinin benign prostat hiperplazisi (BPH) için güvenli ve etkili bir tedavi alternatifi olarak potansiyelini araştırmayı amaçlayan çalışmada. ≥ 15% oenothein B standardize içeriğe sahip bir ticari EAE ekstresi kullanılmıştır.

Çalışmada RP-HPLC-PDA-ESI-MSn analizi kullanılarak EAE ekstresinde bulunan 20 farklı bileşik belirlenmiştir. Bununla birlikte, hem orogastrik hem de

duodenal sindirim proseslerinde EAE ekstresindeki polifenollerin bozulmaya uğradığı saptanmıştır. Sindirim sırasında biyoaktif bileşenlerin bozulmasını önlemek için gastrorezistan kaplama ajanlarına ihtiyaç duyulduğu gösterilmektedir.

CD1 fareler üzerinde yapılan *in vivo* deneylerde, urolitinlerin yalnızca uzun süreli tedaviden sonra kanda bulunduğu tespit edilmiştir, bu da bağırsak fermantasyon sürecinin urolitinlerin üretimi için en az 24 saat gerektirdiğini göstermektedir.

Ayrıca, EAE ile ön işlenmiş LNCap hücre model sistemi kullanılarak yapılan *in vitro* deneyler, endojen bir antioksidan savunma olan Süperoksit Dismutaz-1 (SOD-1) seviyesinde artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, EAE ekstresinin antioksidan aktivitesinin olduğunu göstermektedir.

Genel olarak, bu çalışma sindirim sırasında EAE ekstresinin metabolik profilini ve kimyasal bozulmasını, uzun süreli tedaviden sonra urolitinlerin *in vivo* biyoyararlanımını ve EAE ekstresinin antioksidan aktivitesini vurgulamıştır. Bu bulgular, EAE ekstrelerinin BPH tedavisi için bir seçenek olarak potansiyelini desteklemektedir, ancak terapötik etkilerini en üst düzeye çıkarmak için formülasyonlarının optimize edilmesi amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. [10]

Aşağıdaki tablo'da (Tablo 3.4.7.1.) *E. angustifolium* bitkisi üzerinde yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yer almaktadır. Çalışmaların çoğu prostat kanseri hücrelerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların bir kısmında bitki ekstreleri, bir kısmında ise bitkinin içeriğinde bulunan bileşenler test edilmiştir. Çalışmaların sonuçları, bitki ekstrelerinin ve bileşenlerinin prostat kanseri hücrelerinin büyümesini azalttığını ve anti-androjenik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bitki ekstrelerinin nötr endopeptidaz (NEP) aktivitesini artırdığı ve aromataz ve 5α-redüktaz enzimlerini inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 3.4.7. 1.*E. angustifolium* bitkisi üzerinde yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar

Test edilen bitki	**Pozoloji**	**Deneysel model**	**Referans**	**Çalışma sonucu**
E. angustifolium'un standardize edilmiş 15% Oentothein B içeren ekstresi.	Akut tedavi rejimi: farelere günde 0.6 mg EAE oral yoldan verilmiş uzatılmış teadavi rejimi: farelere 2 hafta boyunca 0.6 mg oral yoldan verilmiş	*In vivo* CD1 (Harlan-Nossan) erkek fareler	(Dacrema et al., 2020)	Oethothein B metabolitleri olan urolitinler farelerin kanında 24 saat sonra tespit edilmiştir. Bu oenthothein B metabolizasyonunda bağırsak bakterilerinin önemini vurgulamaktadır.
E. angustifolium'un standrize edilmiş 15% Oentothein B içeren ekstresi.	LNcap hücrelere 2 saat boyunca 32.5 µg/mL konsantrasyonda EAE çözeltisi uygunlanmış.	*İn vitro* LNCap hücre hatları	(Dacrema et al., 2020)	Süperoksit Dismutaz (SOD) enzimin konsantrasyonu EAE ile muamele edilmiş hücrelerde 111.81 ± 32.39 ng/mg' den 157.24 ± 10.43 ng/mg seviyelere artış gözlenmiştir.
E. angustifolium Etil asetat ve N-butanol ekstrakları.	BPH-1 hücrelere 100 µg/mL EAE ve BUE ekstrakları uygulanmış.	*In vitro*,iyi huylu prostat hiperplazisi epitel-1 (BPH-1) hücreleri.	(Deng et al., 2019)	BPH-1 hücre büyümesini BUE ve EAE hücre canlılığı sırasıyla (%37,21 ± %9,51 ve %56,91 ± %8,08) oranlarda inhibe etmiştir.
E. angustifolium Etil asetat ve N-butanol ekstraktları	BUE ve EAE, 40 µg/mL'de	Hormon bağımlı prostat kanseri hücreleri (LNCaP).	(Deng et al., 2019)	LNCap hücrelerinde prostata özgü antijen (PSA) salgılanmasını önemli ölçüde inhibe etmiş, PSA konsantrasyonu BUE ve

				EAE uygulaması sırasıyla %36,12 ± 3,65 (P < 0,01) ve %65,74 ± 8,66'ya düşmüş.
E. angustifolium N-butanol ekstraktı	Sıçanlara N-BUE 100, 200 and 400 mg/kg oral olarak uygulanmıştır.	Testesteron Propionat ile indüklenmiş Sprague-Dawley sıçanlar	(Deng et al., 2019)	BUE, androjen seviyesinin düşmesi, NF-κB ekspresyonunun baskılanması, enflamatuar yanıtların ve oksidatif stresin azalmasına yol açmıştır.
E. angustifolium sulu ekstresi	Sıçanlara 50–200mg/kg sulu *E. angustifolium* ekstresi verilmiştir.	Hormon bağımlı PZ‐HPV‐7 and LNCaP hücreleri	(Piwowarski et al., 2017)	prostat adenomu oluşumu %13'e kadar azalmıştır.
E. angustifolium, *E. parviflorum* ve *E. hirsutum* sulu ekstreleri	Hücreler 20, 50 ve 70 ug/ml liyofilize sulu ekstraktlara maruz bırakılmış (DER 4-5:1, 40°C'de ekstraksiyon)	*In vitro*, hormon bağımlı prostat kanseri hücreleri (LNCaP)	(Stolarczyk, Naruszewicz, & Kiss, 2013)	Mitokondriyal yolu aktivasyonu yoluyla apoptotik hücrelerin seviyesinde önemli artış görülmüştür.
E. angustifolium, *E. parviflorum* ve *E. hirsutum* sulu ekstreleri	Hücreler 20, 50 ve 70 ug/ml liyofilize sulu ekstraktlara maruz bırakılmış (DER 4-5:1, 40°C'de ekstraksiyon)	*In vitro*, hormon bağımlı prostat kanseri hücreleri (LNCaP)	(Stolarczyk et al., 2013)	32,2 – 44,6 µg/ml IC50 konsantrasyonlarda LNCaP proliferasyonunun inhibisyonu, PSA'da istatistiksel olarak anlamlı azalma ve arginaz aktivitesinin inhibisyonu kaydedilmiştir.
E. angustifolium	Bitkisel içerik :	*Prostat kanseri*	(A Kiss,	Prostat kanseri

sulu ekstresi	ekstraksiyon solvanı: 1:10; 25, 50 ve 100 µg/ml'lik konsantrasyonlar test edilmiş.	*hücrelerinde (PC-3) in vitro, nötr endopeptidaz (NEP)*	Kowalski, & Melzig, 2006)	hücrelerinde nötr endopeptidaz aktivitesi NEP indüksiyonu, hücre proliferasyonunun zayıf fakat anlamlı inhibisyonu sağlanmıştır.
E. angustifolium sulu ekstresi	Bitkisel içerik : ekstraksiyon solvanı: 1:10; 25, 50 ve 100 µg/ml'lik konsantrasyonlar test edilmiş.	*in vitro, Prostat kanseri hücrelerinde nötr endopeptidaz (NEP) (n SK-N-H yüksek ekspresyonuna karş düşük PC-3 ekspresyonu)*	(A Kiss et al., 2006)	Prostat kanseri hücrelerinde NEP indüksiyonu, SK-N-H hücreleri çok daha belirgin.
E. angustifolium sulu ekstresi	Bitkisel içerik : ekstraksiyon solvanı; 1:15; Dozaj: 20 gün boyunca 40 mg/kg/gün Uygulama yolu: p.o.	*In vivo*; sağlıklı erkek Wistar fareleri ve testosteron ile uyarılan hadım edilmiş erkek Wistar fareleri üzerinde anti-androjen etkisi.	(Hiermann & Bucar, 1997)	*E.angustifolium*'un ekstresi Wistar farelerin ikincil cinsel organların büyümesi üzerindeki etki gözlemlenmiş: sağlıklı seminal veziküllerin ağırlığı üzerinde önemli inhibitör etki görülmüş (antiandrojen etkisi)
E. angustifolium sulu ekstresi	Hücreler, ml ortam başına 19, 190 ve 1900 ug kuru ekstrakta maruz bırakılmış.	*In vitro*, insan prostat epitel hücreleri (PZ-HPV-7), MTT testi	(Vitalone et al., 2001)	Antiproliferatif etki en yüksek konsantrasyonda 24 ve 48 saat sonra gözlenmiş.
E. rosmarini folium, *E. spicatum, E. tetragonum* ve *E.*	çeşitli *Epilobium* türlerinin taze topraküstü kısımlarının altmış mililitre etanolik	*In vitro*, insan prostat epitel hücreleri (PZ-	(Vitalone, McColl, Thome, Costa, &	*Epilobium angustifolium* ekstresi, prostat hücrelerinde belirgin bir antiproliferatif etki göstermiş.

angustifolium etanollü ekstresi	ekstresi hazırlanmış.	HPV-7), ve İnsan prostat kanser hücreleri (LNCaP).	Tita, 2003)	*E. angustifolium* ekstresi, diğer *Epilobium* bitki türlerin ekstreleri ile kıyasla -7 prostat hücrelerinde DNA sentezini inhibe etmede on kat daha etkili olduğu gösterilmiş.
Oenothein B	Hücreler 10, 20 ve 40 uM'lik çözeltilere maruz bırakılmış.	*In vitro,* hormon bağımlı prostat kanseri hücreleri (LNCaP)	(Stolarczyk et al., 2013)	7.8 µM IC50 konstrasyon ile LNCaP proliferasyonunun inhibisyonu, PSA'da istatistiksel olarak anlamlı azalma ve arginaz aktivitesinin inhibisyonu
Oenothein B	Hücreler 10, 20 ve 40 uM'lik çözeltilere maruz bırakılmış.	*In vitro,* prostat kanseri hücrelerinde (PC-3) nötr endopeptidaz (NEP)	(A Kiss et al., 2006)	Prostat kanseri hücrelerinde NEP indüksiyonu, hücre proliferasyonunun zayıf fakat anlamlı inhibisyonu
Oenothein B	PC-3 hücreleri 10, 20 ve 40 uM'lik çözeltilere ve SK-N-H hücreleri 5, 10 ve 20 uM'lik çözeltilere maruz bırakılmış.	*In vitro,* prostat kanseri hücrelerinde nötr endopeptidaz (NEP) (yüksek SK-N-H ekspresyonun'a karşı düşük PC-3 ekspresyonu)	(A Kiss et al., 2006)	Prostat kanseri hücrelerinde NEP indüksiyonu, SK-N-SK hücreleri çok daha belirgin.
Oenothein B	*Epiolobium angusti folium*'un 70%	*In vitro,* nötr endopeptidaz	(Anna Kiss, Kowalski, &	oenothein B, nötral endopeptidazları doza

	metanol, etil asetat, butanol ve kloroform ekstrelerin 200 ve 25 ug / ml konsantrasonlarına NEP'ye uygulanmıştır	(NEP)inhibasyonu	Melzig, 2004)	bağımlı olarak inhibe etmiş ve IC50 değeri 20 µM olarak belirlenmiştir.
Oenothein A		*In vitro,* aromataz,5a-redüktaz	(Ducrey, Marston, Göhring, Hartmann, & Hostettmann, 1997)	50 uM'de %70 aromataz inhibisyonu; IC50 1,24 µM'de 5α-redüktaz inhibisyonu
Oenothein B		*In vitro,* aromataz, 5a redüktaz	(Ducrey et al., 1997)	50 uM'de %33 Aromataz inhibisyonu; IC50 0.44 uM 5a- Redüktaz inhibisyonu
Oenothein B		*In vitro,* 5a redüktaz	(Lesuisse et al., 1996)	5α-redüktaz inhibisyonu: IC50 0,22 µM"
Urolithins A, B, ve C (oenothein B'nin metabolitleri)	Hücreler 10, 20 ve 40 uM'lik çözeltilere maruz bırakılmış.	*In vitro,* hormon bağımlı prostat kanseri hücreleri (LNCaP)	(Stolarczyk et al., 2013)	35.2-40 µM IC50 konsantrasyonu ile LNCaP proliferasyonunun inhibisyonu - PSA'da istatistiksel olarak anlamlı azalma ve arginaz aktivitesinin inhibisyonu

3.4.7.2. Klinik çalışmalar

E. angustifolium bitkisi üzerinde yapılan sadece bir klinik çalışma ile karşılaşılmıştır. Çalışma, benign prostat hiperplazisi (BPH) olan bireyler üzerinde

yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada 15% oranda oenothein B bileşiği içeren standardize *E. angustifolium* bitkisinin toprak üstü hidroalkollü ekstresi (EAE) kullanılmıştır.

Çalışmada, EAE ve plasebo gruplardaki hastaların IPSS, PVR ve gece idrara çıkma sıklık sayısı ölçerek değerlendirilmiştir. IPSS skoru EAE grubunda azalırken, plasebo grubunda hafif bir artış gözlenmiştir. PVR değerleri ise deneyin başlangıcı ve bitişi arasında veya tedavi grupları arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir, ancak katılımcıların yaşına bağlı olarak değişiklik gözlenmiştir.

EAE grubunda gece idrar yapmayan katılımcıların sayısı artarken, gece bir defadan fazla idrara çıkanların sayısı önemli ölçüde azalmıştır. Plasebo grubunda ise bu değişiklikler gözlenmemiştir. Biyokimyasal değişkenler üzerinde yapılan analizlerde, EAE nin çoğu değişkende önemli bir etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir, ancak EAE grubunda plasebo grubuna göre düşük nötrofil-lenfosit oranı (N/L) gözlenmiştir.

Çalışmada, *E. angustifolium*' nin iyi tolere edildiği ve tedaviye bağlı olarak herhangi bir advers etki rapor edilmediği belirtilmektedir. Karaciğer veya böbrek toksisitesi gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, BPH tedavisinde *E. angustifolium* bitkisinin potansiyel bir seçenek olduğunu düşündürmektedir ve üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir (Esposito et al., 2021).

3.5. *Lavandula stoechas* L.



Şekil 3.5.1.*Lavandula stoechas* L.

(https://pflanzenbestimmung.info/lavandula-stoechas/) Erişim Tarihi: 01.10.2023

Familya: Lamiaceae (Labiatae)

Türkçe Adı: Karabaş

Kullanılan Kısmı: Çiçekleri ve çiçeklerinden elde edilen uçucu yağ (Demirezer ve ark. 2019)

3.5.1. Botanik Özellikleri

45 cm veya daha uzun olabilen, tüylü, çalı formunda bir bitkidir. Bitkinin üst yaprakları, eliptik ile dar eliptik arası, mızrak şeklinde, lanseolat 14-40x1-5 mm büyüklügünde, biraz aşağıya doğru kıvrılmış durumda; koltuklarında ve gövde tabanında fazlasıyla aşağıya doğru kıvrılmış , huni şeklinde çok sayıda küçük yaprak bulunur. Spikası pedunküllü, 1.5-4.5 cm büyüklüğünde, oblong oval arası şekilli, yoğun, aralıksızdır. (Demirezer ve ark., 2011)

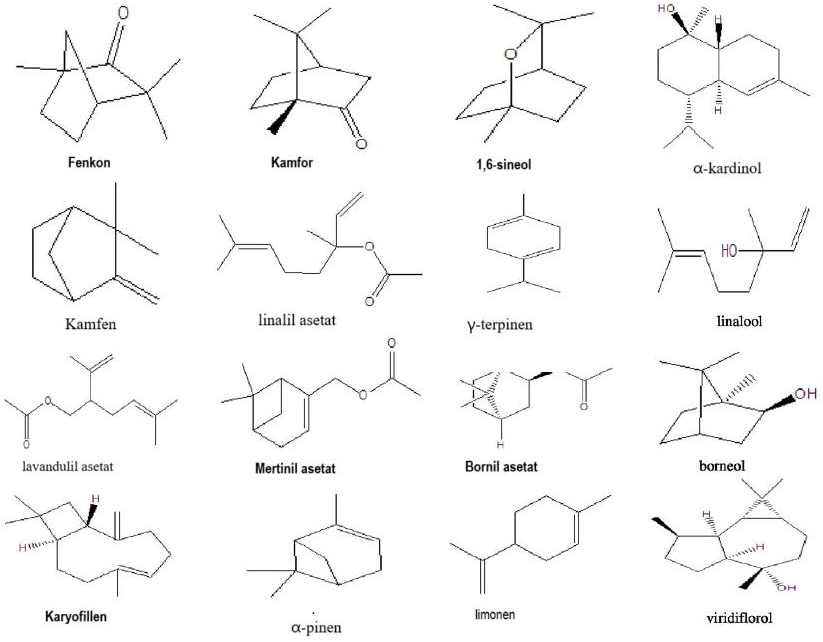
Fertil brakteleri 4-7x 2-8 mı büyüklüğünde, rombik-kordat şekilli ve tüylüdür. Üstteki brakteleri mor veya beyaz, 7-30 x2-8 mm obovat veya dar oblong, koltuklarında çiçeksizdir. Vertisillatlar 6-10 çiçeklidir. Kaliks 4-6 mm, 13 damarlı, üst dişi mahmuz şeklinde, enine oblong, tam veya biraz loblu, saplı eklenti 0.5x1-2 mm büyüklüğündedir. Korolla siyahımsı mor (4.5) 5-8.5 mm uzunluğundadır. (Demirezer ve ark., 2011)

Mart ve haziran ayları arasında çiçeklenme gösterir. Türkiye florasında *stoechas* ve *cariensis* isimli iki alt türü bulunmaktadır. *Lavandula angustifolia* 35 cm'e kadar uzunlukta, çıplak pedunkülleri; dar, aralıklı, spikalanın altında uzak, tek vertisillatlar; tamamen benzer braktelerine rağmen koltuklarında meyve veren, püskülsüz çiçekleri; ekli obkordat şeklinde, belirsiz kaliksi; 10-12 mm mor korollası ile *Lavandula stoechas* türünden farklılık göstermektedir. (Demirezer ve ark., 2011)

3.5.2. Kimyasal İçeriği:

Yapılan fitokimyasal çalışmalarda *Lavandula stoechas* bitkisinin toprak üstü kısımlarının glikozit ve saponinler, oleanolik asit, ursolik asit, vergatik asit, β-sitosterol, α-amirin, α-amirin asetat, lupeol, eritrodiol, flovonoitler (luteolin, akasetin ve viteksin) longipin türevleri, 7-metoksi kumarin ve lavanol içerdiği tespit edilmiş. Bunun yanı sıra % 0.77 oranında uçucu yağ içeren *lavandula stoechas'*ın uçucu yağ ana bilşenleri olarak % 18-11 fenkon, %30-23 kafur, pinokarvil asetat, %5.3- 4 ökaliptol, % 2-1,5 linalol ve linalil asetat ve mirtenol olarak bildirilmiştir.(Ez zoubi, Bousta, & Farah, 2020)

Stoechas alt türünün kökünden 18-hidroksi-27- norolean-12,14-dien-30-a1-28-oik asit ve 3 β-hidroksi-l-oxo-olean-12-ene-30-a1-28-oik asit isim-li 2 yeni triterpenin de dahil olduğu 11 triterpen izole edilmiştir. (Demirezer ve ark., 2011)



Şekil 3.5.2.Fenkon, kafur ve 1,8-sineol bileşikleri *Lavandula stoechas* L.'in en sık tanımlanan terpenik bileşikleridir. (Ez zoubi et al., 2020)

Endikasyonlar

Safra salgısmı arttırması, migren, kramplar ve astım tedavisinde, haricen liniment olarak romatizmada ve zayıf yara iyileştirici olarak kullanılmıştır. Oral kullanımda diüretik ve adet söktürücü olarak; ishal, başağrısı ve boğaz ağrısı tedavisinde; yanığın topikal tedavisinde kullanımı bildirilmiştir. Uçucu yağı antimikrobiyal, fungusidal ve insektisidal etki göstermektedir.(Demirezer ve ark., 2017)

Uçucu yağ droğunun anksiyete, huzursuzluk tedavisinde ve gevşemenin sağlanmasında inhalasyon yoluyla kullanımı klinik çalışmalarla desteklenmektedir. Ayrıca iştah kaybında, dolaşım rahatsızlıklarında, dispeptik şikayetlerde, sinirlilik ve uykusuzlukta kullanılmaktadır.(Demirezer ve ark., 2017)

3.5.3. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Infüzyonu günde 3-4 bardak veya 3-4 damla uçucu yağ bir tane şekere damlatılarak tüketilebilir. Uçucu yağ, inhalasyon yoluyla günde 3 kez 0.06-0.2 ml alınabilir.Çayı yapmak için, 1 fincan için 1-2 çay kaşığı bitki materyali kullanılabilir. Harici kullanım için, 20-100 g lavanta çiçeği 20 litre suya eklenerek hazırlanabilir.(Demirezer ve ark., 2017)

3.5.4. Uyarılar ve Yan etkiler

Uçucu yağ droğunun kullanımı sonrasında kontakt dermatit vakaları bildirilmiştir. Çiçek droglarının kullanımına bağlı alerjiler de gözlenmiştir. Uçucuu yağ içeren yastıkların kullanımına bağlı olarak gelişen fasiyal dermatit olduğunu bildiren iki adet olgu sunumu bulunmaktadır. Lamiaceae familyası üyeleri arasında da çapraz alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir.(Demirezer ve ark., 2017)

3.5.5. Kontrendikasyonlar

Allerjik yapıdaki kişilerde kullanılmaması gerekir.(Demirezer ve ark., 2017)

3.5.6. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Yapılan liteatür taramasında, *Lavandula stoechas'*ın prostat rahatsızlıkları ile ilgili üzerinde yapılmış bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır.

3.5.7. Farmakoloji Etkiler

3.5.7.1. Antimikrobiyal ve Antifungal Etki

Türkiye'de yetiştirilen *L. stoechas* uçucu yağının gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkisini belirlemek üzere yapılan çalışmada; Antibiyotik dirençli *Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Streptococcus mutans, Escherichia coli, Pseudomonas stutzeri, Stenotrophomonas maltophilia, Micrococcus luteus ve Bacillus subtilis,* uçucu yağa karşı en duyarlı bakteriler olduğu tespit edilmiştir. (Bouyahya et al., 2017; Sarac & Ugur, 2009) Fas'ta yetişen *L. stoechas* uçucu yağının gram pozitif bakterilere karşı gram negatiflere göre üstün antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu yağın *E. coli, Listeria monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı sırasıyla 16.2, 32.0 ve 28.0 mm inhibisyon çaplarıyla en yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. (Ez zoubi et al., 2020)

Kuzey Cezayir'in on bir farklı bölgesinden toplanan yabani *L. stoechas* bitkisinin toprak üstü ve çiçek durumu kısımlarından elde edilen uçucu yağın bileşimi ve biyolojik aktivitelerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirildiği bir çalışmada. *L. stoechas* uçucu yağının 16 farklı bakteri, mantar ve maya suşuna karşı etki gösterdiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada *L. stoechas* esansiyel yağının önemli bir antimikrobiyal etki gösterdiği ve minimum inhibisyon konsantrasyonlarının (MIK) 0.16 ile 11.90 mg/ml arasında değiştiği gözlemlenmiştir (Miraj, 2016)

2002 ve 2005 yılında gerek Türkiye'den gerekse Tunus'tan toplanan *L. stoechas* bitkisinin seskiterpenden zengin uçucu yağının güçlü bir antimikrobiyal etki gösterdiği gözlenmiştir. (Bouzouita et al., 2005; Gören et al., 2002)

Başka bir çalışmada *L. stoechas*'ın uçucu yağı , *E. coli, L. monocytogenes, S. aureus, Proteus mirabilis, P. aeruginosa* ve *B. subtilis* dahil olmak üzere sekiz patojen bakteri suşuna karşı antimikrobiyal aktivitesi mikrotitrasyon testi ile test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, en yüksek inhibisyonun *L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı olduğu belirtilmiştir.(Bouyahya et al., 2017)

L. stoechas yağının ana bileşenlerinden olan kamfor ve 1,8-sineolün, özellikle *S. aureus, E. coli* ve *L. monocytogenes*'e karşı antimikrobiyal etkileri olduğu kaydedilmiştir. (Mahboubi & Kazempour, 2009)

2018 yılında yapılan bir çalışmada, *L. stoechas* uçucu yağının, gram-negatif bakteriler olan *S. typhimurium* ve *P. vulgaris*'e karşı önemli antimikrobiyal etkiler gösterdiği kaydedilmiştir. *L. stoechas* uçucu yağı, *E. coli, P. aeruginosa, Enterobacter aerogenes, S. epidermidis* ve *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bakteri türü ve konsantrasyonlarına bağlı olarak uçucu yağın hücre duvarına ve hücre zarı proteinlerine nüfuz etme ve bozunma hızının değiştiği belirtilmiştir.(Raghu et al., 2018)

L. stoechas subsp. *stoechas* bitkisinin toprak üstü kısımlarından distilasyon yoluyla %1,1 uçucu yağ elde edilmiştir. GC-MS analizinde belirlenen 26 bileşenin 8'i, uçucu yağın %91,63'ünü oluşturan ve %43,47'si kamfor olarak tanımlanmıştır. Uçucu yağın toplam antioksidan kapasitesi (TAC), spektrofotometrik fosfomolibdenum yöntemi ile 13,316 mmol olarak belirlenmiş ve α-tokoferol asetat ile eşdeğer olduğu bulunmuştur. Uçucu yağın antimikrobiyal etki çalışmaları disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. *P. vulgaris'*e karşı standart antibiyotiklere göre daha güçlü bir antimikrobiyal etki gösterdiği ve *Candida albicans*'a karşı nistatin'e yakın bir antifungal etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Miraj, 2016).(Miraj, 2016)

L. stoechas uçucu yağının filamentöz mantarlar (*Aspergillus niger* ve *Fusarium oxysporum*) ve mayalara (*Candida albicans*) karşı antifungal etkisini araştırmak üzere bir çalışma yapılmıştır. Fenkon, limonen ve myrtenal bileşenleri test edilerek R. solani'nin büyümesini inhibe etmede etkili olduğu bildirilmiştir. *L. stoechas* uçucu yağının antifungal etkisinin, kamfor, 1,8-sineol ve fenkon gibi antifungal bileşiklerin varlığı ve bu yağın ana ve minör bileşenlerinin sinerjik etkisinin bir sonucu olduğu rapor edilmiştir.(Benabdelkader et al., 2011; Ez zoubi et al., 2020; Zuzarte et al., 2013)

Başka bir çalışma, *L. stoechas*'ın organik domateslerden izole edilen *Verticillium dahliae*'ye karşı bir biyofungisit olarak da işlev gördüğünü göstermiştir. Ayrıca, *L. stoechas* uçucu yağının, domateslerde gri küf hastalığına neden olan *Botrytis cinerea'*ya karşı önemli bir antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir.(Raghu et al., 2018)

L. stoechas'ın patojen *Candida* türlerine karşı antifungal etkisini inceleyen bir çalışmada, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinden izole edilen *C. albicans, C. krusei, C. tropicalis, C. guilliermondii* ve *C. glabrata* gibi test mikroorganizmaları kullanılmıştır. Bitkinin etanol, kloroform ve etil asetat ekstraktları kullanılmış, kontrol grubu olarak standart antifungal ilaçlar ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, *L.*

stoechas'tan elde edilen ekstraktların standart antifungal ilaçlara göre çok daha yüksek antifungal etkililik gösterdiği kaydedilmiştir. (Gedik, 2015). (GEDİK & DÜLGER, 2015)

Başka Bir çalışmada, bitkinin dallarından ve yapraklarından elde edilen uçucu yağın *B. subtilis, S. aureus, P. mirabilis, E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı oldukça etkili olduğu anlaşılmıştır. Bitkinin kloroform ekstraktı sadece *C. albicans*'a karşı orta düzeyde etki göstermiş; diğerlerine etki göstermemiştir. Bitkinin metanol ekstraktı *S. aureus*'a karşı orta düzeyde etki göstermiş ve *P. mirabilis* ile *E. feacalis*'e karşı güçlü etki göstermiştir. β-sitosterol sadece *S. aureus*'a karşı yoğun etki göstermiş, *S. epidermidis* ve *P. mirabilis*'e karşı ise zayıf bir etki göstermiştir. β-sitosterol asetat *Klebsiella pneumonia, P. aeruginosa, E. feacalis* ve *C. albicans*'a karşı dikkate değer bir etki göstermiştir. (Ayral, 1997)

3.5.7.2. Antioksidan Etkisi

*Lavandula stoechas'*ın antioksidan özellikleri üzerine gerçekleştirilen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır, özellikle fenolik bileşenlere odaklanarak derinlemesine incelenmiştir. Ez zoubi ve ark. (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışma, diyabetik sıçanlarda ve malatyon ile maruz kalmış genç erkek farelerde gözlenen hepatoprotektif ve renoprotektif etkileri, *L. stoechas*'ın serbest radikal temizleme yetenekleri ile ilişkilendirmiştir. (Ez zoubi et al., 2020) Ceylan ve ark. (2015) tarafından yapılan başka bir çalışmada, *L. stoechas*'ın metanolik özütün 300 µg/mL'lik bir IC50 değeri ile sentetik antioksidanlar BHT ve BHA ile kıyasla benzer bir etki elde edilmiştir(Ceylan, Usta, Usta, Maltas, & Yildiz, 2015). Sariri ve ark. (2009) ise tirosinaz inhibitör kapasitelerini inceleyerek, *L. stoechas*'ın 12.5 µg/mL'lik bir radikal temizleyici etkiye sahip olduğunu belirtmiştir.(Sariri, Seifzadeh, & Sajedi, 2009)

Sebai ve ark. (2015), radikal temizleme aktivitesi ve DPPH yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarında, *L. stoechas* uçucu yağının yüksek antioksidan kapasitesini (IC50 = 221.43 µg/mL) askorbik asit ile karşılaştırarak göstermiştir (Sebai, Selmi, Rtibi, Gharbi, & Sakly, 2015). Messaoud ve ark. (2012) ve Barkat & Laib (2012) tarafından rapor edilen farklı IC50 değerleri, farklı bölgelerden elde edilen *L. stoechas* uçucu yağlarının antioksidan potansiyelindeki çeşitliliği yansıtmaktadır. Genel olarak, bu kapsamlı araştırmalar, özellikle fenolik bileşenlerin ve flavonoitlerin, *L. stoechas*'ın

antioksidan etkilerine önemli bir katkı sağladığını ortaya koymaktadır. (BARKAT, LAIB, & ne, 2012; Messaoud, Chograni, & Boussaid, 2012)

3.5.7.3. Böcek ve Larva Öldürücü Etki

Lavandula stoechas kaynaklı birçok molekül ve özütlerin böceklere ve larvalara karşı etkileri, kimyasal larvasitlere alternatif olarak değerlendirilmektedir.

Lalami ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, *L. stoechas*'ın uçucu yağının 500 mg/ml konsantrasyonunda (LC50 = 112.51 mg/L; LC90 = 294.51 mg/L), sıtma taşıyıcısı *Anopheles labranchiae'*ye karşı ölümcül olduğu rapor edilmiştir. Bouyahya ve ekibi (2017), *L. stoechas* uçucu yağının üç Leishmania türü üzerindeki etkilerini inceleyerek LC50 değerlerini sırasıyla *L. major, L. infantum* ve *L. tropic* için 0.9, 7.0 ve 10.0 µg/mL olarak belirlemiştir (Ez zoubi ve diğerleri, 2020).(Ez zoubi et al., 2020)

L. stoechas uçucu yağının ana bileşenlerinden biri olan kamforun insektisidal aktivitesi üzerine yapılan bir çalışma, kamforun *L. major* (IC50 = 5.55 µg/mL) ve *L. infantum* (IC50 = 7.90 µg/mL)'a karşı önemli anti-leishmanial aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Mazyad & Soliman, 2001; Maia & Moore, 2011)(Maia & Moore, 2011; Mazyad & Soliman, 2001). Aynı zamanda, *L. stoechas* uçucu yağının ana bileşenleri olan kamfen ve 1,8-sineol'ün, birçok böcek türü üzerinde toksik etkilere sahip olduğu literatürde yer almaktadır(Mazyad & Soliman, 2001; Yeh et al., 2009). Ek olarak, 1,8-sineol'ün *Aedes aegypti'*ye karşı yüksek derecede larvisidal aktivite sergilediği tespit edilmiştir (Ez zoubi et al., 2020). Wells ve arkdaşları (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, *L. stoechas*'tan elde edilen uçucu yağın tarlalardaki yetişkin *Tetranychus cinnabarinus*'a karşı insektisidal etkisinin olduğu gözlemlenmiştir. (Wells, Truong, Adal, Sarker, & Mahmoud, 2018)

3.5.7.4. Antispasmodic ve Sedatif Etkisi

L. stoechas ekstraktının antispazmodik etkileri tavşan jejunumu üzerinde incelenmiş bir çalışmada, su metanolik ekstraktın 0.1 mg/mL ile 1.0 mg/mL doz aralığında jejunum dokularında herhangi bir olumsuz etki gözlenmeden belirgin bir antispazmodik etki sergilemiştir. Bu antispazmodik aktivite, düz kas gevşetici olarak bilinen 7-metoksi kumarin içeriği ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte *L. stoechas* ekstraktının 600 mg/kg dozunda sedatif özellikler de gözlenmiş, çalışmada

Pentobarbitalın uyku süresini 39.4 dakikadan 65.4 dakikaya uzatarak, standart bir sedatif olan diazepama benzer bir etki sergilemiştir. Bu bulgular, bitkinin geleneksel olarak sedatif olarak kullanımını desteklemektedir(Gilani et al., 2000)

3.5.7.5. Hepatoprotektif ve Nefroprotektif Etkiler

L. stoechas uçucu yağı ile genç erkek farelerde malatiyon nedenli oksidatif stresin yol açtığı karaciğer ve böbrekler üzerindeki koruyucu etkilerini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır. Uçucu yağ tedavisiyle malatiyonun sebep olduğu toplam vücut ağırlığı kaybı, karaciğer ve böbreklerin göreceli ağırlık artışı, hemodinamik ve metabolik bozukluklar, karaciğer ve böbrek oksidatif stresi ortadan kaldırılmıştır. Farelerde malatiyon kaynaklı oksidatif stres karşısında *L. stoechas* uçucu yağının potansiyel hepatoprotektif ve nefroprotektif etkilerini gösterdiği tespit edilmiştir. Bu olumlu etkinin, uçucu yağın antioksidan özellikleri ile kısmen ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kültür ve diğerleri, 2018).(Kültür[1], Altınbaşak[1], Anıl, & Melikoğlu, 2017)

Farklı bir çalışmada ise farelere 30 gün boyunca çeşitli dozlarda uçucu yağ ve malatiyon uygulanarak malatiyon tarafından tetiklenen karaciğer hasarı üzerindeki *in vivo* etkiler test edilmiştir. Malatiyon kaynaklı hepatotoksisitenin plazma albumin düzeyinde azalmaya ve plazma bilirubin, AST, ALT, ALP, ACP, LDH ve p-GT seviyelerinde belirgin artışa neden olduğu gözlenmiştir. Önemli bir şekilde, bu parametrelerin seviyeleri, uçucu yağın hayvanlara doza bağlı bir şekilde uygulanmasıyla azalmıştır. Sonuç olarak, *L. stoechas* uçucu yağının sıçan karaciğer ve böbreğinde malatiyon kaynaklı hasara karşı koruyucu etkiler gösterdiği ve bu korumanın kısmen antioksidan özelliklerden kaynaklandığı saptanmıştır (Selmi ve diğerleri, 2015).(Selmi, Jallouli, Gharbi, & Marzouki, 2015)

3.5.7.6. Antihiperglisemik Etki

Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda yapılan bir *in vivo* deneyde, linalool'ün periferik glukoz kullanımını artırdığı bulunmuştur. Bu çalışma, obez olmayan dişi diyabetik farelerin kamforun otoimmün diyabet gelişimini baskıladığını göstermiştir (Gülmen, 2018).(Gülmen, 2018)

Araştırmacılar tarafından yürütülen bir çalışmada, alloksan (220 mg/kg) ile oluşturulan diyabetli sıçanlarda karaciğer ve böbrek dokularında Katalaz (CAT) ve

Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim aktivitelerinde bir azalmaya, *L. stoechas* uçucu yağı uygulaması ile birlikte, bu enzim aktivitelerinde tekrar bir artış ve kan glukoz seviyelerinde belirgin bir azalmaya neden olmuştur.(Sebai et al., 2013) Başka bir çalışmada *L. stoechas* subsp. stoechas ve *Rosmarinus officinalis* uçucu yağları, alloksan (160 mg/kg) ile oluşturulan diyabetli sıçanlara ayrı ayrı 15 gün boyunca uygulanmıştır. Bu müdahale, testis, epididim ve sperm dokularında artmış antioksidan enzim aktivitesine (SOD, CAT ve GPX) ve düşmüş Malondialdehit (MDA) seviyeleri ile kan glukoz seviyelerine eşlik etmiştir. Çalışma sonucunda, *L. stoechas* subsp. *stoechas* uçucu yağının diyabete bağlı oksidatif stres karşısında koruyucu etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Sebai et al., 2015).(Sebai et al., 2015)

3.5.7.7. Antikanser Etkisi

L. stoechas bitkisinin sitotoksik aktivitesi üzerine yapılan çalışmalar, kanser hücrelerine karşı etkili bileşenler içerdiğini göstermektedir. Bu bileşenler arasında uçucu yağ ve özellikle 18 hidroksinorolean 12-14-dien-30-al-28-oik asit ile 11-oxo-β-amirin bulunmaktadır. Ayrıca, kloroform kök ekstrelerinin, fare epidermoid kanser hücrelerine karşı yüksek etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. (Ayral, 1997).(Ayral, 1997)

Aynı zamanda, *L. stoechas* uçucu yağının insan pankreas adenokarsinomu üzerindeki sitotoksik etkisini değerlendiren bir başka çalışma, önemli sonuçlar ortaya koymuştur. Uçucu yağın 1.0 µg/ml konsantrasyonunda kanser hücrelerini etkili bir şekilde öldürdüğü gözlemlenmiştir. Bu etkinin yanı sıra, uçucu yağın pankreas adenokarsinomunun patogenezinden sorumlu genlerin ifadelerini düzenlediği belirlenmiştir. (Kalhan, 2019).(Kalhan, 2019)

3.6. *Apium graveolens* L.



Şekil 3.6.1.*Apium graveolens L.*

(https://gobotany.nativeplanttrust.org/species/apium/graveolens/) Erişim Tarihi: 01.10.2023

Familya: Apiaceae (Umbelliferae)

Türkçe Adı: Kereviz

Kullanılan Kısmı: Yaprak, meyve ve kök

3.6.1. Botanik Özellikleri

Apium graveolens iki yıllık, 25-100 cm'ye kadar uzayabilen dik, çok dallı, tüysüz bir bitkidir; kuvvetli karakteristik kokuludur. Gövde, çoğunlukla içi boş delik şeklinde dallanmıştır. Yapraklar pürüzsüz parlak yeşildir. Taban yaprak sapları aşağı doğru eğilmiş durumda ve az ya da çok uzun saplıdır. Alt yaprak sapları bazen karşılıklı, sapsız, üç parçalıdır. Alttaki yapraklar yuvarlağımsı, körleşmiş, tabanı geniş, baklava seklinde, uçları testere gibi girintili çıkıntılı, uç kısımlarda kısa dikenlidir. Alt yaprak sapları sıkışmış durumda ve uçları sivri, üç loplu veya pinnat ya da lanseolat veya parçalanmamıştır. Umbella (şemsiye) seklindeki çiçekleri yeşilimsi beyaz renkli, küçük 6-12 parçalı, geniş yayvan ve yıldız şeklindedir. Tabanda yaprak sapları birleşerek koni çiçeğin biçimini oluşturur Çiçek durumlarının baş kısımları ağır, kısa saplı veya sapsız, terminal çok ya da az uzun sağlı ve başsızdır. Petaller genellikle 0.5 mm, beyaz veya yeşilimsi sarı tabanı yürek şeklinde uçları girintili çıkınıtılıdır (dişli). Doğal olarak yetişenlerinin kökleri ağ şeklinde 5-7 mm kalınlığında, dallanmış ve ikinci yılda odunsulaşmıştır. Kültürü yapılan varyeteler ise etli, yuvarlak 15 cm çapında

yumruludur. Meyveler yuvarlak küre şeklinde,bazen yanlardan basık, şizokarp tipinde, yaklaşık 1.3 mm boyunda, kahverengi ve oval şekilli, her bir merikarp tek tohum taşır.(Demirezer ve ark., 2017; Gruenwald J, 2000)

3.6.2. Kimyasal içeriği

Yapılan fitokimyasal ön incelemede, kereviz tohumlarının metanol ekstraktının flavonoidler, glikozitler, steroidler, alkaloitler ve karbonhidratlar içerdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer fenolik bileşikler olarak furokoumarinler içermektedir. Furokoumarinler arasında apigravrin, selereosid, bergapten, ostenol, apiumosid, izoimperatorin, celerin, izopimpinellin, apiumetin, 5-hidroksi metoksipsoralen ve 8-hidroksi metoksipsoralen bulunur. Fenoller arasında izokersitrin, apiin, tanen, apigenin, Graurobioside A, Graurobioside B ve fitik asit bulunur. Kereviz tohumları, yaprakları ve saplarındaki yağ, yağ asitleri ve alkolik seskiterpenler içerir; izole edilen bileşikler arasında kampen, limonen, terpinolen, simen, selenin, sabinen, α-pinen, α-thuyene ve β-phellendrene bulunur. pinen, γ-terpinen, p-simen, stearik asit, palmitik, linoleik, petroselinik, miristik, oleik, miristik, miristoleik, palmitoleik, α-eudesmol, sant eudesmol, sedanenolid, ftalid ve 3-n-bütil ftalid bulunur. Kereviz yumruları ise şunları içerir: 5-metoksipsoralen, ve metoksalen (8-metoksipsoralen). Kerevizde bulunan bileşiklerin bazıları Şekil 2'de gösterilmiştir(Khairullah et al., 2021).

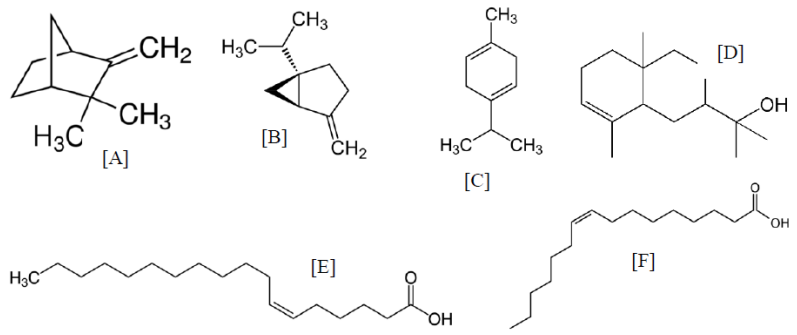
Kereviz %15 yağ asiti içerir; petroselenik (%64,3), oleik (%8,1), linoleik (%18), linolenik (%0,6) ve palmitik asitler. Meyveler (tohumlar) terpenlerden oluşan %2-3 oranında yağ içerir; ayrıca daha az miktarda sedanonik asit anhidriti, sedanolik asit laktonu ve fenoller de bulunmaktadır. Limonen ve selinen, tohumlardaki yağ asitlerin sırasıyla %60 ve %20'sini oluşturur.(Akbar & Akbar, 2020)

Toprak üstü kısmından izole edilen triterpenoitler: 11,21-diokso-2b,3b,15a-trihidroksiurs-12-ene-2-O-b-D-glukopiranosid, 11,21-diokso-3b,15a,24-trihidroksiurs-12-ene-24-O-b-D- glikopiranozit ve 11,21-diokso-3b,15a,24-trihidroksiolean-12-en-24-O-b-D glukopiranosit, flavonoidler: apigenin-7-O-[2''-O-(5'''-O-feruloil)- b-D-apiofuranosil]-b-D-glukopiranosit ve krisoeriol-7-O-[2''-O-(5'''-O-feruloil)-b-D-apiofuranosil]-b-D-glukopiranosit.

Tohumlarda beş seskiterpenoid glikozit (seleriosid A-E), üç ftalid glikozit (seleftalit A-C), altı aromatik bileşik glikozit, iki norkarotenoid glikozit ve bir lignan glikozit rapor edilmiştir. (Akbar & Akbar, 2020)

Ayrıca tohumundan Kumarin glikozitleri, apiumosid, celerin (kumarin), selerosid, dihidrofurokumarin glikozidi ve izokersitrin izole edilmiştir.

Bütün bitkinin metanol ekstraktından üç furokoumarin, bergapten, ksantotoksin ve izopimpinellin izole edilmiştir. Bergapten konsantrasyonu en yüksek seviyeye (145 ug/10 g kurutulmuş bitki) Temmuz ayında ulaşmış; oysa ksantotoksin ve isopimpinellin Eylül ayında toplanan örneklerde maksimum konsantrasyonda (sırasıyla 183 ve 122 ug/10 g kurutulmuş bitki) olarak tespit edilmiştir. (Akbar & Akbar, 2020)



Şekil *3.6.2*. A.Kamfen; B. Sabinen, C. y-terpinen; D.a-eudesmol; E. Petroselinik; F. Palmitoleik asit gibi *Apium graveolens* L. 'ın içerdiği bazı fitokimyasallar. (Akbar & Akbar, 2020)

3.6.3. Endikasyonlar

Kereviz bitkisi ve preparatları geleneksel tıpta idrar söktürücü olarak, bağırsakları düzenlemek amacıyla, romatizmal şikayetlerde, gut, safra ve böbrek taşları için kullanılmaktadır. Diğer geleneksel kullanımlar arasında sinirsel gerginlik için koruyucu olarak, iştah kaybı ve yorgunluğa karşı kullanım yer almaktadır. Kereviz aynı zamanda öksürük tedavisi ve helmintik (parazit solucanlarını atma veya öldürme) amacıyla kullanılmışıtr. (Gruenwald J, 2000)

3.6.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Genellikle oral olarak kullanılan tablet ve kapsül formlarında ve antiromatizmal olarak haricen kullanımı mevcuttur. Tip 2 diyabette yaprakların dekoksiyonu ya da

infüzyonu haftada 2 kere 1 fincan içilir. Hiper tansiyon ve gut tedavisinde için yapraklarından hazırlanan dekoksiyon haftada 1 fincan içilir.(Gruenwald J, 2000)

Kapsül - 450 ve 505 mg

Sıvı ekstresi — 1:1

Hazırlama şekli: Sıvı ekstresini hazırlamak için 1 kg tohumu 1 litre sıvı ile ekstre edilir ve filtre edilir. Esansiyel yağ, alkole batırılmış kağıtla süzüldükten sonra uzaklaştırılır.(Gruenwald J, 2000)

İnfüzyon için, 1 g sıkılmış drog üzerine kaynar su dökülür, 5 ila 10 dakika karıştırarak süzülür.(Gruenwald J, 2000)

Dekoksiyonlar 1:5 oranında hazırlanır.(Gruenwald J, 2000)

Günlük Dozu: Tohumların günlük dozu 1.2 ila 4 g olup, infüzyon halinde 1 g drog kullanılır. (Gruenwald J, 2000)

3.6.5. Uyarılar ve Yan etkiler

Bitki akut irritan kontakt dermatite debep olur. Uçucu yağının ve bitkinin bileşiminde bulunan furanokumarinler ışığa hassasiyeti arttırmaktadır. Kereviz, Avrupa'da tanınan bir gıda alerjenidir. Yapısındaki alerjenler ısıtma ile bozulmayabilir. (Demirezer ve ark., 2017)

3.6.6. Kontrendikasyonlar

Hamilelerin kullanması sakıncalıdır. Düşük riskini arttırabilir.İçerdiği uçucu yağlar böbrek irtiasyonuna yola açabilir ve bu nedenle, böbrek enfeksiyonu olan hastalarda kullanımı önerilmez (kontraendikedir). (Demirezer ve ark., 2017)

3.6.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.6.7.1. Etnobotanik çalışmalar

2012-2014 yılları arasında Hasan Akan ve arkadaşlarının yöre insanı ile birebir görüşerek yaptıkları etnobotanik çalışmada *Apium graveolens* L.'in prostata iyi geldiği rapor edilmiştir (Akan, 2015).

Balıkesir, Edremit bölgesinde yapılan başka bir etnobotanik çalışmada, yöre halkının prostatitis tedavisinde tüm bitkiyi dekoksiyon yöntemiyle hazırlayarak kullandıkları rapor edilmiştir(Polat & Satıl, 2012).

Polat tarafından 2010 yılında yapılan bir etnobotanik çalışmada, kerevizin iştah açıcı ve gaz giderici etkilerinden dolayı kullanıldığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada kereviz tohumlarının prostat hastalığına karşı çay olarak kullanıldığı da kayıtlıdır (Polat, 2010).

3.6.7.2. Prostat Kanser Hücreleri üzerinde Yapılan *In vivo* ve *In vitro* Çalışmalar

Apium graveolens' in İnsan prostat kanseri hücre hatları (LNCaP) üzerindeki etkilerini inceleyen *in vitro* bir çalışmada, araştırmacılar, *Apium graveolens*'in insan prostat kanseri hücre hattı olan LNCaP hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini göstermişlerdir. LNCaP hücreleri artan konsantrasyonlarda *Apium graveolens* 'in etanolik ekstresi ile muamele edilerek hücre canlılığı hücre proliferasyon testi (XTT) kullanılarak belirlenmiştir. Apoptozun en iyi biyo belirteçlerinden biri olan parçalanmış poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) seviyeleri analiz edilmiştir. Bunun yansıra, anjiyogeneze önemli bir katkısı olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gen ekspresyon analizi gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak yapılmıştır. Deneyin sonunda, *Apium graveolens* özütü prostat kanseri hücrelerinin canlılığını hem zamana hem de doza bağlı olarak inhibe etmiştir. Parçalanmış PARP analizlerinden elde edilen veriler, *Apium graveolens* 'in bu hücrelerde apoptoz indüksiyonuna neden olduğunu ve VEGF ekspresyonunda baskılanmaya yol açtığını göstermiştir(Köken et al., 2016).

Yine insan prostat kanseri hücresi olan LNCaP üzerinde yapılan başka bir çalışmada, *Apium graveolens* özütlerinin epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (ERBB2) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada *Apium graveolens* özütünün prostat kanseri hücrelerdeki EGFR ve ERBB2 düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Bu bulgular, EGFR ve ERBB2 yollarını modüle ederek kanser hücrelerinin göç ve invazyonunu düzenlemede *Apium graveolens* özütlerinin potansiyel bir rolü olabileceğini göstermektedir.

EGFR ve ERBB2 (ayrıca HER2/neu olarak da bilinir), epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesine ait transmembran tirozin kinazlarıdır. Hücre büyümesi, farklılaşma, hayatta kalma ve göç gibi çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan faktörlerdir. EGFR ve ERBB2, metastatik prostat tümörleri de dahil olmak üzere birçok insan kanser türünde vücutta yüksek miktarda olduğu ve çeşitli sinyal

yolları aracılığıyla hücre göçü ve invazyonunu teşvik ederek kanser ilerlemesinde rol aldığı gösterilmiştir (Koca, Sadi, Köken, & Koca, 2018).

Başka bir *in vitro* çalışmada kerevizin (*A. graveolens*) karaciğer, kolon ve meme kanseri hücrelerine karşı antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, kerevizin toprak üstü kısımlarının ve köklerinin etanol ekstraktlarının yanı sıra bunların yeşil sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerinin etkileri analiz edilmiştir. Nanopartiküllerin başta olmak üzere ekstrelerin de kanser hücre hatlarına karşı inhibe edici aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. Bir metabolomik analizde, ekstraktlarda hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan düzenleyici protein siklin G ile ilişkili kinaza bağlanma afiniteleri olan flavonoidler, fenilpropanoitler, fitalitler, kumarinler ve seskiterpenler dahil olmak üzere çeşitli ikincil metabolit gruplarının varlığı tespit edilmiştir (Ahmed et al., 2022).

Apigenin (4′,5,7,-trihydroxyflavon), Kereviz tohumlarında bulunan flavonoit yapısında bir bileşiktir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Apigenin'in antikanser özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Apigenin'in kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebileceği ve kanser hücrelerinde apoptozis adı verilen programlanmış hücre ölümünü tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, Apigenin'in kanser hücrelerinde DNA hasarını onarma sürecini de etkileyebileceği düşünülmektedir. (Pandey et al., 2012)

Apigenin üzerinde yapılan bir *in vitro* ve *in vivo* çalışmada, Apenin'in HDAC1 ve HDAC3 enzim aktivitesini inhibe ederek, prostat kanseri hücrelerindeki büyüme engelleyici yanıtları tetikleyebileceği gösterilmiştir. Apigenin, HDAC inhibitörü trikostatin A gibi hareket ederek, p21/waf1 ve bax proteinin mRNA ekspresyonunu arttırması, kanser hücrelerinde hücre döngüsü duraksaması ve apoptozis oluşumuna neden olan olaylara yol açmıştır. (Pandey et al., 2012)

Bu çalışmada farelerde 20 ve 50μg/fare/gün dozlarında 8 haftalık bir süre boyunca Apigenin alımının, Apigenin dozlarında tümör büyümesinde, HDAC aktivitesinde ve HDAC1 ve HDAC3 protein ekspresyonunda belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Apigenin ile beslenen farelerde, kontrol grubuna kıyasla p21/waf1 ekspresyonunda bir artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, apigenin alımı bcl2 ekspresyonunda önemli bir azalmaya ve bax'ta bir artışa neden olarak, apoptoza doğru bax/bcl2 oranını değiştirmiştir (Pandey et al., 2012).

Gerek *in vivo* gerekse *in vitro* modeller kullanılarak Apigenin üzerinde yapılan başka bir çalışmada, apigeninin PI3K/Akt/FoxO sinyal yolunu hedef alarak prostat kanseri ilerlemesini engellediği gösterilmiştir. Apigenin tedavisi, tümör hacmi ve prostat ağırlığı ile proliferasyonda azalmaya ve FoxO-duyarlı proteinlerin yükseltilmesine yol açmıştır. Bulgular, apigeninin PI3K/Akt/FoxO sinyal yolundaki inhibe edici etkileri sayesinde prostat kanseri tedavisinde etkili bir terapötik ajan olabileceğini göstermiştir.(Shukla et al., 2013)

Bu çalışmalar, kerevizin kanser hücre hatları üzerinde antiproliferatif etkileri olabileceğini göstermektedir. Ancak, daha fazla çalışma ve araştırma gereklidir ve bu bulguların klinik uygulamalarla doğrulanması için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

3.6.7.3. Prostat Kanser Hücreleri üzerinde Yapılan Klinik Çalışmalar

Apium graveolens üzerinde yapılan klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

3.7. *Peganum harmala* L.



Şekil 3.7.1.Şekil 3.7. *Peganum harmala* L.

(https://www.cal-ipc.org/plants/profile/peganum-harmala-profile/) Erişim Tarihi: 01.10.2023

Familya: Nitrariaceae

Türkçe Adı: Üzerlik otu

Kullanılan Kısmı: Meyve, tohum ve kök

3.7.1. Botanik Özellikleri

Orta Anadolu' da çok yaygın olan, 30-50 cm yüksekliğinde, çok yıllık otsu bir step bitkisidir.Yaprakları çok parçalı, parçalar linear, çiçekleri tek, büyükçe ve beyazımsı renkli, meyveleri çok tohumlu, toparlak şekilde, lokulisit bir (Baytop, 1996)

3.7.2. Kimyasal içeriği

Peganum harmala bitkisi birçok biyoaktif madde içeren zengin bir bileşen profiline sahiptir. Bu bileşenler arasında en belirgin olanlar, harmin, harmalol ve harmalin gibi alkaloidlerdir. Bu bileşenler çoğunlukla tohumlarda bulunur.

Ayrıca, bitkinin kök, çiçek, yaprak, gövde ve meyveleri üzerinde yapılan çalışmalarda peganin, deoksipeganin ve peganin glikozit gibi bileşenler izole edilmiştir. Ayrıca, tohumlardan elde edilen etanol ekstresi, galantamin, harmin, harmol, harman, 1-hidroksi-7-metoksi-β-karbolin, asetilnorharmin, (1S)2-aldehit-tetrahidroharmin, tetrahidroharmin, harmalanin, harmin N-oksit, 6-metoksiindolin, deoksivasisin, vasisin, vasisinon, 2-karboksil-3,4-dihidrokuinazolin, pegamin, şiringin, 1-O-β-D-ksilopiranoz

sinapil alkol gibi bileşenleri içermektedir. Metanol ekstresinden elde edilen flavonoitler arasında asasetin 7-O-ramnozit, 7-O-[6″-O-glukozil-2″-O-(3‴-asetilramnosil)glukozit], 7-O-(2‴-O-ramnozil-2″-O-glukozilglukozit), glikoflavon 2‴-O-ramnozil-2″-O-glukozilsitisozit bulunur.(Hürkul & Köroğlu, 2019; Kuru, 2010)

Yağ asitleri profili, hekzadekanoik asit ve oktadekanoik asitin yüksek miktarlarda bulunduğunu gösterirken, doymamış yağ asitleri arasında (Z,Z)-9,12-oktadekadienoik asit ve (Z,Z,Z)-9,12,15-oktadekatrienoik asitin öne çıktığını belirtir. Bu zengin bileşen profili, *Peganum* bitkelerinin farmakolojik ve tıbbi etkileri üzerine daha fazla araştırma gerektirdiğini göstermektedir.(Hürkul & Köroğlu, 2019; Kuru, 2010)

3.7.3. Endikasyonlar

Peganum harmala'nın meyve ve tohumlarının, sindirim kolaylaştırıcı, halüsinojen, diüretik, ateş düşürücü, antispazmodik, kusturucu, narkotik ve rahim uyarıcı özelliklere sahip olduğu bilimsel literatürde yer almaktadır. Bitkinin yapraklarının ise, astım, kolik, dismenore, hıçkırık, nevralji, histerya ve romatizma gibi çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir.(Shahrajabian, Sun, & Cheng, 2021)

Geleneksel tıpta *Peganum harmala*, kardiyovasküler, gastrointestinal, sinirsel, endokrin ve neoplastik sorunların tedavisi gibi çeşitli terapötik amaçlar için kullanılmıştır.(Shahrajabian et al., 2021)

Yapılan çalışmalar, bitkinin özellikle anti-candidiasis, antienflamatuvar, anti-kolineraz, antibakteriyel, antimikrobiyal, antiparaziter, antitümör, anjiyogenezin inhibisyonu etkileri üzerinde vurgulanmıştır. (Shahrajabian et al., 2021)

3.7.4. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Resmi kaynklardan standart terapötik doz tespit edilmemekle birlikte BPH tedavisinde *Peganum harmala' nın* 1 gram tohum içeren kapsülleri kullanılmıştır. (Shirani-Boroujeni, Heidari-Soureshjani, & Hafshejani, 2017)

3.7.5. Uyarılar ve Yan etkiler

*Peganum harmala'*nın yüksek dozlarının neden olduğu insan üzerinde toksik etkileri değerlendiren çeşitli çalışmaların sonuçları aşağıda verilmiştir;(Li, Cheng, & Wang, 2017)

- Karboline alkaloitlerini içeren *P. harmala* preparatlarının tüketimi ile solunum yetmezliği ile sonuçlanabilen toksik etkiler saptanmıştır.
- Yüksek dozlarda *P. harmala* tüketimi, bradikardi, gastrointestinal bozukluklar, nöbetler, bilinç kaybı gibi çeşitli semptomları içeren toksik etkilere yol açtığı kaydedilmiştir.
- Amenore tedavisi için *P. harmala* tohumları tüketen bireylerde, iç kanama nedeniyle hafif anemi ve diğer toksik etkiler gözlemlenmiştir.
- Yüksek dozlara maruz kalan kişlerde, reversibl bir aksiyon tremoru ortaya çıktığı bildirilmiştir.
- *P. harmala* içeren sıcak içeceklerin tüketimi sonrasında bilinç kaybı, hipertansiyon, taşikardi ve taşipne gibi akut toksik etkiler görülmüştür.

3.7.6. Kontrendikasyonlar

Mutajenik etkisi ve düşüğa yol açabildiği için hamilikte kullanımı kontrendikedir. (Li et al., 2017)

3.7.7. Prostat Rahatsızlıkları Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.7.7.1. *In vitro* Çalışmalar

P. harmala tohumlarından elde edilen ekstraktların sitotoksik ve antitümör özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, tohum ekstresinin *Artemia salina* üzerinde LC50 değerinin 61.547 ug/mL önemli bir sitotoksik etkisi olduğu, ayrıca antitümör aktivitesinin LC50 değerinin ise 52.278 ug/mL olduğu ortaya konulmuştur.

Bununla birlikte, tohum ekstresinden izole edilen, spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle teşhis edilen PH-HM-16 adı verilen bir alkaloit biyoaktif bileşik olarak karakterize edilmiştir. PH-HM-16 ile MTT hücre büyüme inhibisyon testi uygulanmıştır. Çalışmada, ekstre çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı önemli derecede antikanser etkiler gösterirken en yüksek etkinlik LC50= 17.63 ug/mL ile prostat kanser hücreleri üzerinde gözlenmiştir. Bu bulgular, *P. harmala* tohumlarının ve izole edilen PH-HM-16 bileşiğinin potansiyel antikanser ajanlar olarak umut vadettiğini göstermektedir. Bunun için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır [28].

Kurutulmuş *P. harmala* yaprak ekstresi üzerinde yapılan bir *in vitro* çalışmada, ekstrenin prostat kanser hücreleri üzerinde apoptotik etkisi araştırılmıştır. Çalışma, *P. harmala* bitkisinin IC50 değerinin 174 g/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda PC3 hücreleri üzerinde toksik etkisi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, *P. harmala*

özütünün 250 g/ml'lik konsantrasyonda apoptozis indüksiyonunun belirgin olduğu görülmüştür. Toksik olmayan 62 g/ml konsantrasyonunda ise hücrelerin %30'unun apoptotik olduğu gözlenmiştir (Sawaftah, 2013).

3.7.7.2. In vivo Çalışmalar

P. harmala'nın erkek sıçan üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada. üreme organlarının ağırlıklarının azaldığını, spermatogenezin farklı aşamalarında bozulmaları, sperm hareketliliği ve yoğunluğunun azaldığını, testosteron ve FSH seviyelerinde hormonal bozulmaları, sonuç olarak da *P. harmala* ile tedavi edilen erkek sıçanlar tarafından döl veren dişi sıçanlarda azalmış verimliliği ortaya konulmuştur. Bu bulgular, *P. harmala* özütünün erkek sıçan üreme işlevi üzerinde olumsuz sonuçları olduğunu göstermekte olup, özellikle üreme yaşındaki erkekler arasında kullanımıyla ilgili potansiyel endişelere dikkat çekilmektedir(El-Dwairi & Banihani, 2007).

3.7.7.3. Klinik Çalışmalar

Benign prostat hiperplazisi teşhisi konulmuş 90 hastanın katıldığı çift kör klinik bir çalışma, farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmiştir. Bu çalışma, Uluslararası Prostat Standart Anketi (IPSS) Kurallarına uygun olarak yürütülmüş ve prostat büyüklüğü, prostat özgü antijen (PSA) düzeyleri, tıbbi geçmiş ve önceki cerrahi geçmiş gibi faktörleri dikkate almıştır. Gruplar arasında hastaların ultrasonla ölçülen prostat büyüklüğü ve PSA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($P > 0.05$).

Hastalar üç farklı gruba ayrılmıştır. İlk grup, 32 hastadan oluşan ve içinde 1 gram *P. harmala* tohumunu içeren oral kapsüllerle tedavi edilmiştir. İkinci grup, 29 hastadan oluşan ve alfa blokerler (tamsulosin) ile oral *P. harmala* kullanımını içeren geleneksel tedaviye tabi tutulmuştur. Üçüncü grup ise yine 29 hastadan oluşan ve sadece standart alfa bloker tedavisi (tamsulosin) almıştır.

Sonuçlar, *P. harmala* ve tamsulosin grubu ile sadece tamsulosin grubu arasında IPSS (International Prostate Symptom Score) ortalamaları açısından anlamlı farklar olduğunu göstermiştir. Üç grup içinde müdahale öncesi ve sonrası ortalama skorlar arasında anlamlı farklar belirlenmiştir ($P < 0.001$). Ayrıca, üç grup arasında idrar sıklığı

ve gece idrara kalkma gibi semptomların iyileştirilmesi açısından önemli farklılıklar olduğu görülmüştür (sırasıyla P = 0.002 ve P = 0.001).

P. harmala grubundaki prostatın ortalama büyüklüğü 25.81 ± 14.8 cm3, *P. harmala* ve tamsulosin grubunda 25.71 ± 11.3 cm3 ve tamsulosin grubunda ise 75.03 ± 13.65 cm3 olarak ölçülmüştür. Serum PSA düzeyinin en düşük miktarı *P. harmala* grubunda 1.37 ± 0.98 ng/mL tespit edilmiştir, *P. harmala* ve tamsulosin grubunda 1.64 ± 0.70 ng/mL ve tamsulosin grubunda 1.18 ± 0.77 ng/mL olarak belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar, *P. harmala'*nın tamsulosin ile kullanıldığında, idrar semptomlarının diğer gruplara kıyasla daha fazla iyileştirilmesine yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, *P. harmala* grubundaki hastaların müdahale sonrası idrar semptomlarında tamsulosin grup ile kıyasla daha fazla azalma yaşadığı tespit edilmiştir.

Çalışma, *P. harmala*'nın etki mekanizmasını detaylı olarak incelememiştir. Ancak semptomların hafiflemesi, *P. harmala*'nın damar genişletici etkisinin semptomların iyileştirilmesine katkıda bulunmuş olabileceğine, *P. harmala*'nın anti-enflamatuar özelliklerinin, β-karbolin alkaloidinin varlığına bağlı olarak iltihapla ilişkili faktörleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmış olabileceğine, bu bitkinin anti-enflamatuar özellikleri, prostaglandin E2 (PGE2) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) gibi bazı enflamatuar mediatörleri inhibe ederek oluşturabileceğini düşündürmektedir (Shirani-Boroujeni et al., 2017).

Sonuç olarak, *P. harmala'*nın benign prostat hiperplazisi semptomlarını hafifletmede etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bitkinin terapötik özellikleri, özellikle kanser ve benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan harmalol, harmalin ve harmin gibi alkaloit bileşiklerine dayandırılmaktadır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde *Urtica diocia* L. *(Isırgan otu), Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(Cüce palmiye), Equisetum arvense* L. *(Atkuyruğu otu), Epilobium angustifolium* L. *(Yakı otu), Lavandula stoechas* L. *(Karabaş otu), Apium graveolens* L.*(Kereviz) ve Peganum harmala* L. *(Üzerlik otu)* isimli bitkiler üzerinde gerçekleştirilen farmakope analizlerine yer verilmektedir.

4.1. Gereç

4.1.1. Bitkisel Materyal

Deneysel çalışmalarımızda kullanılan bitkisel materyaller; *Urtica diocia* L. *(Isırgan otu), Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(Cüce palmiye), Equisetum arvense* L. *(Atkuyruğu otu), Epilobium angustifolium* L. *(Yakı otu), Lavandula Stoechas L.* L. *(Karabaş otu), Apium graveolens* L.*(Kereviz) ve Peganum harmala* L. *(Üzerlik otu)* İstanbul ilinde bulunan bazı aktarlardan 100g alınmış ve tez gereçlerimiz oluşturulmuştur. Satın alınan droglar ile ilgili bilgiler Tablo 4.1.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. 1.Kullanılan bitkiler

Bitki	Kullanılan Kısım	Miktar
Urtica diocia L.	Herba	100 gram
Serenoa repens (W.Bartram)Small	Meyve	100 gram
Equisetum arvense L.	Yaprak	100 gram
Epilobium angustifolium L.	Toprak üstü	100 gram
Lavandula stoechas L.	Çiçek	100 gram
Apium graveolens L.	Tohum	100 gram
Peganum harmala L.	Tohum	100 gram

4.2. Yöntem

4.2.1. Avrupa Farmakope'sine Göre Yöntemin Uygulanması

4.2.1.1.Makroskopik Analiz

İstanbul ilindeki çeşitli aktarlardan temin edilmiş *Urtica diocia* L. *(Isırgan otu), Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(Cüce palmiye), Equisetum arvense* L. *(Atkuyruğu otu), Epilobium angustifolium* L. *(Yakı otu), Lavandula stoechas* L. *(Karabaş otu), Apium graveolens* L.*(Kereviz) ve Peganum harmala* L. *(Üzerlik otu)* isimli bitkilere ait droglarda Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre makroskobik incelemeler yapılmıştır.

Makroskopik incelemeler sırasında "Lup" isimli cihaz kullanılmış ve görüntüler Samsung Galaxy M 20 ile çekilmiştir.

4.2.1.2.Mikroskobik Analiz

Aktarlardan temin edilmiş drogların 1 gramı toz haline getirilmiştir. Toz edilen bu numuneler toplu iğne yardımıyla lam ve lamele alınmıştır. Lam üzerine 1 damla reaktif damlatılmıştır. Reaktif olarak kloralhidrat ve sartur reaktifleri kullanılmıştır.

Mikroskobik analiz için mikroskop olarak Olympus marka elektron mikroskobu kullanılmış olup, hazırlanan numuneler 10 x 10 ve 10 x 40 mikroskobik büyütme gücü ile bakılmış ve görüntüler Samsung Galaxy M20 ile çekilmiştir.

4.2.1.3.Kurutmada Kayıp

Sabit ağırlığa getirilmiş cam krozelerin içine her drogtan yaklaşık 5 g olacak şekilde toz edilmiş 2 paralel örnek hazırlanmıştır. 105°C'lik etüvde 2 saat boyunca bekletilmiştir. Etüvden çıkartılıp desikatöre alınmış, soğutulmuş ve tartılmıştır. Sabit ağırlığa gelinceye kadar işleme devam edilmiş, numunelerdeki miktar üzerinden kurutmada kayıp hesaplanmıştır.

4.2.1.4.Bütün Kül Tayini

Sabit ağırlığa getirilmiş porselen krozelerin içine her drogtan 2 g olacak şekilde toz edilmiş 2 paralel örnek hazırlanmıştır. 500°C'lik fırında 2 saat boyunca yakma işlemi gerçekleştirilmiştir. Fırından çıkartılıp desikatöre alınmış, soğutulmuş ve tartılmıştır. Sabit ağırlığa gelinceye kadar işleme devam edilmiş, numunelerdeki miktar üzerinden % kül miktarları hesaplanmıştır.

4.2.1.5. İnce Tabaka Kromatografisi

Urtica diocia L.,*Serenoa repens* (W.Bartram)Small (cüce palmiye), *Lavandula stoechas* L.(Karabaş) , *Equisetum arvense* L. (atkuyruğu), *Epilobium angustifolium* L. (yakı otu), *Peganum harmala* L.(üzerlik otu), ve *Apium graveolens* L. (kereviz) isimli bitkilere ait 7 adet numunenin farmakopede tarif edildiği şekilde hazırlanan metanol ekstreleri için farklı çözücü sistemlerinde İTK analizi yapılmıştır.

UV lamba altında (254 nm ve 364 nm) belirgin lekeler gözlenmemiştir. Belirteç olarak anisaldehit-sülfürüik asit reaktifi ile NA (Difenil borik asit β-aminoetil eternin %'lik metanol içindeki çözeltisi) R kullanılmıştır.

5. BULGULAR

İstanbul ilinde bulunan bazı aktarlardan temin edilen *Urtica diocia* L. (Isırgan otu), *Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(Cüce palmiye), Equisetum arvense* L. (Atkuyruğu otu), *Epilobium angustifolium* L. (Yakı otu), *Lavandula Stoechas* L. (Karabaş otu), *Apium graveolens* L.*(*Kereviz) *ve Peganum harmala* L. (Üzerlik otu*)* isimli bitkilere ait droglar üzerinde yapılan tayinler sonucunda elde edilen bulgular bu bölümde verilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular aşağıdaki sıra ile sunulmuştur.

1. Makroskobik analiz
2. Mikroskobik analiz
3. Kurutmada Kayıp
4. Bütün Kül
5. İnce Tabaka Kromatografisi

5.1. Makroskobik Analiz

Makroskobik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi için *Urtica diocia* L. (Isırgan otu), *Serenoa repens* (W.Bartram)Small (Cüce palmiye), *Equisetum arvense* L. *(*Atkuyruğu otu), için Avrupa Farmakopesi'nden*; Epilobium angustifolium* L.*, Lavandula Stoechas* L.*, Apium graveolens* L. *ve Peganum harmala* L. için FFD monograflarından yararlanılmıştır. Yapılan makroskobik analizde söz konusu bitkilere ait örneklere ait gözlemler aşağıdaki Tablo 5.1.'de belirtilmiştir.

Tablo 5.1.1.Bitkilerin makroskobik İnceleme Sonuçları

Bitki Adı	Gözlenen Yapılar	Belirtilen Yapılar
Urtica diocia L.	- Yaprakların üst yüzeyi koyu yeşil renkte, alt yüzey ise daha soluk yeşil renkte. - Her iki yüzeyde batıcı tüyler bulunur, ayrıca alt yüzeyde damarların kenarlarında küçük dikenler mevcuttur. - Lamina oval-uzun, kenarları dişli	- Yaprakların üst yüzeyi koyu yeşil, koyu grimsi yeşil veya kahverengimsi yeşil, alt yüzeyi ise daha soluktur -Her iki yüzeyde de dağınık, yakıcı tüyler bulunur kenarlarda ve alt yüzeydeki damarlarda daha çok sayıda olan küçük örtücü trikomlar

	(serrate), tabanı kalp şeklinde (kordat) ve en büyük olanların boyutları yaklaşık olarak 100 mm x 50 mm kadardır. - Damar deseni ağ şeklinde (retikulat) ve özellikle alt yüzeyde belirgin bir şekildedir. Yaprak sapı yeşil renkte, düz ve yaklaşık 1 mm genişliğindedir; ayrıca üzerinde batıcı tüyler ve küçük dikenler bulunur.	bulunur. - Yaprağın Lamina kısmı, küçülmüş, oval veya dikdörtgen, 100 mm uzunluğa ve 50 mm genişliğe kadar, kaba tırtıklı kenarlı ve kordat veya yuvarlak tabanlıdır. - Damarlanma ağ şeklindedir ve alt yüzeyde belirgindir. -Yaprak sapı yeşil veya kahverengimsi yeşil, yuvarlak veya düzleştirilmiş, yaklaşık 1 mm genişliğinde, uzunlamasına çatlaklı ve bükülmüş; batan tüyleri ve örtücü trikomları var
Serenoa repens (W.Bartram) Small	- Morumsu-siyah renkte buruşuk olgun meyveler. - 1-2 cm çapında yuvarlak veya oval bir şekle sahiptir. -Epikarp kısmen soyulan ve kolayca ayrılabilen ince, sert kahverengi renkte. - endokarpı ince, kırılgan bir tabakası var.	-Meyve, koyu kahverengi veya siyahımsı, kabaca buruşmuş bir yüzeye ve çok hafif bakırımsı parlaklığa sahip, 2,5 cm uzunluğa ve 1,5 cm çapa kadar oval veya yarı küresel bir tohum taşıyan drupadır. -Tepesi bazen stil ve 3 dişli boru şeklindeki kaliksin kalıntılarını taşır ve tabanda sapın izinin bulunduğu küçük bir çöküntü bulunur. -Epikarp ve alttaki mezokarp, kısmen soyulan, lifli ve kolayca ayrılabilen ince, sert, soluk kahverengi endokarpı ise ince, kırılgan bir katman oluşturur. -Tohum düzensiz küresel veya

		ovaldir, en fazla 12 mm uzunluğunda ve 8 mm çapındadır; sert, pürüzsüz veya ince çukurlu bir yüzeye sahip küremsidir ve tabana yakın kısımda bir hilum bulunur.
Equisetum arvense L.	Yapraklar dar, düz, dişli bir kılıf oluşturarak gövdenin etrafında birleşir. Gövde üzerindeki oluklarla uyumlu olarak kahverengi üçgen şeklinde dişler taşırlar. Her dalın alt boğumu, gövde kılıfından daha uzundur.	- Yapraklar küçük, doğrusaldır, her düğümde dikeydir, tabanda birleşir, gövdenin etrafında dişli bir kılıf oluştururlar; gövde üzerindeki oluk sayısına karşılık gelen diş sayısı ile. Genellikle kahverengi olan her diş mızrak şeklinde üçgen şeklindedir. Her dalın en alt boğum arası, ait olduğu gövdenin kılıfından daha uzundur.
Lavandula stoechas L.	- Çiçeğin saplı spike, oblong-oval arası şekle sahiptir ve 2-4 cm uzunluğunda. - Fertil brakteler, 4x3 mm boyutlarında, kordat şekilli ve üstteki brakteler mor veya beyaz renkte obovat veya dar oblong şekildedir. - Kaliks, 4-6 mm uzunluğunda, damarlıdır; üst dişi kaliks, mahmuz şeklinde, yatay olarak oblong, tam veya hafifçe loblu, ve saplı. Korolla siyahmsı mor renktedir.	Çiçeğin spikası pedunküllü, 1.5-4.5 cm büyüklüğünde, oblong oval arası şekilli, yoğun, aralıksızdır. Fertil brakteleri 4-7x 2-8 mm büyüklüğünde, rombik-kordat şekilli ve tüylüdür. Üstteki brakteleri mor veya beyaz, 7-30 x2-8 mm obovat veya dar oblong, koltuklarında çiçeksizdir. Vertisillatlan 6-10 çiçeklidir. Kaliks 4-6 mm, 13 damarlı, üst dişi mahmuz şeklinde, enine oblong, tam veya biraz loblu, saplı eklenti 0.5x1-2 mm büyüklüğündedir. Korolla siyahımsı mor (4.5) 5-8.5 mm

		uzunluğundadır.
Epilobium agnustifolium L.	Yapraklarının uzunluğu 5 - 15 cm arasında değişir. Yaprakları düz, dar ve gövdeye yapışıktır.	Yaprakları düzdür ve gövde kısmının kenarlarında bulunur. Yapraklar damarlı bir yapı göstermektedir.
Peganum Harmala L.	Meyveler genellikle üçgen şekilli, koyu kahverengi-siyah renkli, yüzeyi pürüzlü, kenarları ise sarımsı renkli, 3-4 mm uzunluğunda, 0.5-1.5 mm genişliğindedir	Meyve mor, kırmızı veya sarı etli drupa ve kemiksi tohumdan meydana gelebilir (Nitraria), etli ve yumuşak meyve (Malacocarpus) veya kuru, üç veya dört gözlü kapsula (Peganum, Tetradiclis) görülebilir.
Apium graveolens L.	- Merikarp tek bir tohum taşıyan şizokarp tipinde, yaklaşık 1.1 mm uzunluğunda. - Kahverengi renkli, hafif yuvarlak şekilli ve yüzeyi pürüzsüzdür. -Lup altında incelendiğinde tohumu eşit olmayacak şekilde 2 parçaya ayıran bir bölünme bulunmaktadır.	Tohum yuvarlak küre şeklinde, bazen yanlardan baskürdür. -Kereviz meyveleri şizokarp tipinde, yaklaşık 1.3 mm boyunda, kahverengi ve oval şekilli, her bir merikarp tek tohum taşır.

Şekil 5.1.1.Makroskobik Görüntüler



***Lavandula stoechas* L.**



***Apium graveolens* L.**



***Epilobium angustifolium* L.**



***Peganum harmala* L.**

Şekil 5.1.2.Makroskobik Görüntüler Devam



***Equisetum arvense* L.**



***Serenoa repens*(W.Bartram) Small**



***Urtica diocia* L.**

5.2. Mikroskobik Analiz

Mikroskobik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi için *Urtica diocia* L., *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, *Equisetum arvense* L. *ve Lavandula stoechas* için Avrupa Farmakopesi 7.0'nden; *Apium graveolens* L. için Atlas of Microscopy of Medicinal Plants, Culinary Herbs and Spices isimli kitaptan, *Epilobium angustifolium* L. için Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis (No. Ed. 3) isimli kitaptan ve *Peganum harmala* L. İçin Investigation of Peganum harmala L. (Üzerlik) fruits sold in the market from the view of pharmaceutical botany isimli makaleden yararlanılmıştır. Yapılan mikroskobik analizde söz konusu bitkilere ait gözlemler Bitkisel Drogların Makroskobik ve Mikroskobik Özellikleri(Gökalp İşcan ve ark. 2019) isimli kitaptan yararlanılarak Tablo 5.2.'de belirtilmiştir.

Tablo 5.2.1.Bitkilerin mikroskobik İnceleme Sonuçları

Bitki Adı	Gözlenen Yapılar	Belirtilen yapılar
Urtica diocia L.	Anomositik stoma ve Salgı tüyü (A) İletim demetleri (B) Örtü tüyleri (C,D) Örtü tüyü tabanı ve uç kısmı (E) Sistolit (F)	Yaprak: 2 mm uzunluğunda tek hücreli batıcı tüyler; sapı 1-2 hücreli, başı 2-4 hücreli salgı tüyleri; tek hücreli, düz, tabanda genişlemiş örtü tüyleri; büyük sistolitler; alt epidermada kıvrımlı ve dalgalı duyarlı hücreler; anomositik veya anizositik stomalar görülür.
Serenoa repens(W.Bartram) Small	Endosperma (A) Mezokarpta iletim demetleri ve yağ damlaları (B) Aleuron taneleri (C) Endokarp (D) İletim demetleri (E) Testa İç Tabakası (F)	Kırmızı-kahve, pigmentli, ince duvarlı epikarp parçaları; büyük ve yağ damlacıklar ile dolu veya küçük silika nodülleri içeren mezokarpta iletim demetleri. Mezokarpta dağınık taş hücreleri. ince duvarlı ve kahverengi içerikli testa ve aleuron taneleri görülür.
Equisetum arvense L.	Epiderma Hücreleri (A) İki hücreli papilli epiderma hücreleri (B) İletim demetleri (C) Epiderma hücreleri (D) Parasitik stoma (E)	- Mumsu çeperli dikdörtgen şeklinde 2-4 sıralı, epiderma ile aynı hizada ikincil hücreli, koruma hücreleri ile çevrili, bu hücrelerin kenarı belirgin ışınsal olan parasitik stoma taşıyan epiderma parçaları. - İkincil hücrelerin yüzeyinde dağınık küçük silika cisimcik. - Geniş ve dörtgen şeklinde, 2 hücreli papiller. - Uzamış hücrelerden oluşan ana gövdeye ait epiderma. - Sekonder dalların epiderması daha büyük hücrelerden ayrılan ve küçük

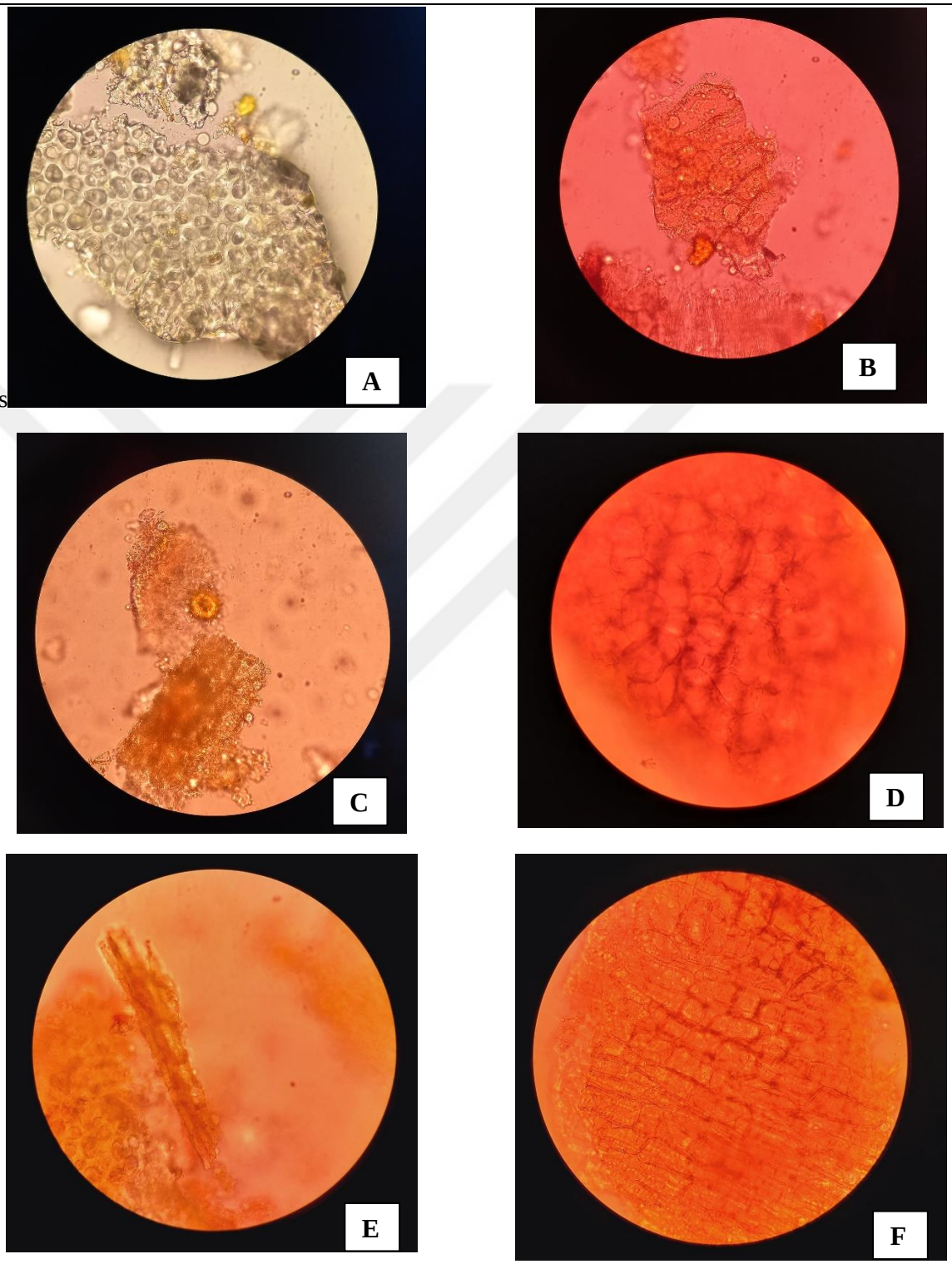
		hücre çiftlerine dönüşen, 2 hücrelidir, papillerden oluşur. - Büyük hücrelerden oluşan parenkima parçaları. - Uzun, dar lümenli odunlaşmamış sklerenkima lifleri. - Spiral veya halka şeklinde kalınlaşmış odun boruları.
Apium graveolens L.	Kalsiyum oksalat kristalleri taşıyan endosperma (A) Mezokarp ve salgı kanalı (B) Mezokarp ve altında endokarp (C) Odun borusu (D) Stoma (E) Vitta (F)	- Mezokarpın taş hücreleri - Endokarpın yüzeysel kesiti - Epikarpın yüzeysel kesitinde stoma ve çizgili kütiküla - Mezokarpın iç tabakası ile alttaki endokarptan yüzeysel kesit - Çıkıntılı epikarpın yandan görünümü ve enine bölmeleri gösteren vittanın bir kısmı - Vitta bir parça - Kalsiyum oksalat kristalleri içeren endospermin en iç tabakasını gösteren enine kesitten perikarp ve tohumun bir kısmı - Fibrovasküler dokudan bir grup
Lavandula stoechas L.	Örtü tüyleri (A,B) Salgı tüyleri (C,D) Basit Billurlar (E) Endotesyum (F) Polen taneleri (G)	- Bir ya da daha fazla seviyede ikiye çatallanmış örtü tüyleri. - Kısa saplı ve başı 8 hücreli Lamiaceae tipi salgı tüyleri yandan görünüş. - Tek veya çok hücreli saplı ve tek hücreli başlıklı salgı bezlerine ait tüyler. - Düz kütikulalı aradaki hücreler tarafından saptan ayrılan başı tek

		hücreli, tırtıklı (pürüzlü) uzun saplı salgı tüyleri. - Petallerin iç yüzeyinde kabarcıklı epiderma parçaları - Sinüs-çeperli hücreler ve prizmatik kalsiyum okzalat kristalleri taşıyan kaliks epiderma parçaları - küremsi polen taneleri -Diastik tipte stomalı yaprak epiderma parçaları - Bazı hücrelerinde küçük druz şeklinde kalsiyum oksalat kristalleri bulunan parenkima hücrelerini taşıyan helezonik şekilde kalınlaşmış odun boruları ile iletim dokusu parçaları.
Epilobium angustifolium L.	Kütikülası çizgili, stoma taşıyan epiderma (A) Cidarı dalgalı parenkima hücreleri (B) Müsilaj taşıyan hücreler (C) Polen taneleri (D)	- Uzun sivri kaplamalı trikomlar ve boru şeklindeki trikomlar, genellikle küçük bir çıkıntıya sahiptir - Müsilaj hücrelerin tamamını ve bir kısımını doldurur rafitler. - Tohum testasının epidermisi
Peganum harmala L.	Endosperma (A) Epikarp parenkiması (B,C) Nişasta taşıyan parenkima hücreleri (D) Endospermada yağ damlaları (E) Müsilaj hücreleri (F)	- Tohum kabuğunda (testa) sklerenkima demeti - Perikarp taş hücreleri - Tohumda endosperma - Perikarpta mezokarp ve endokarp tabakası

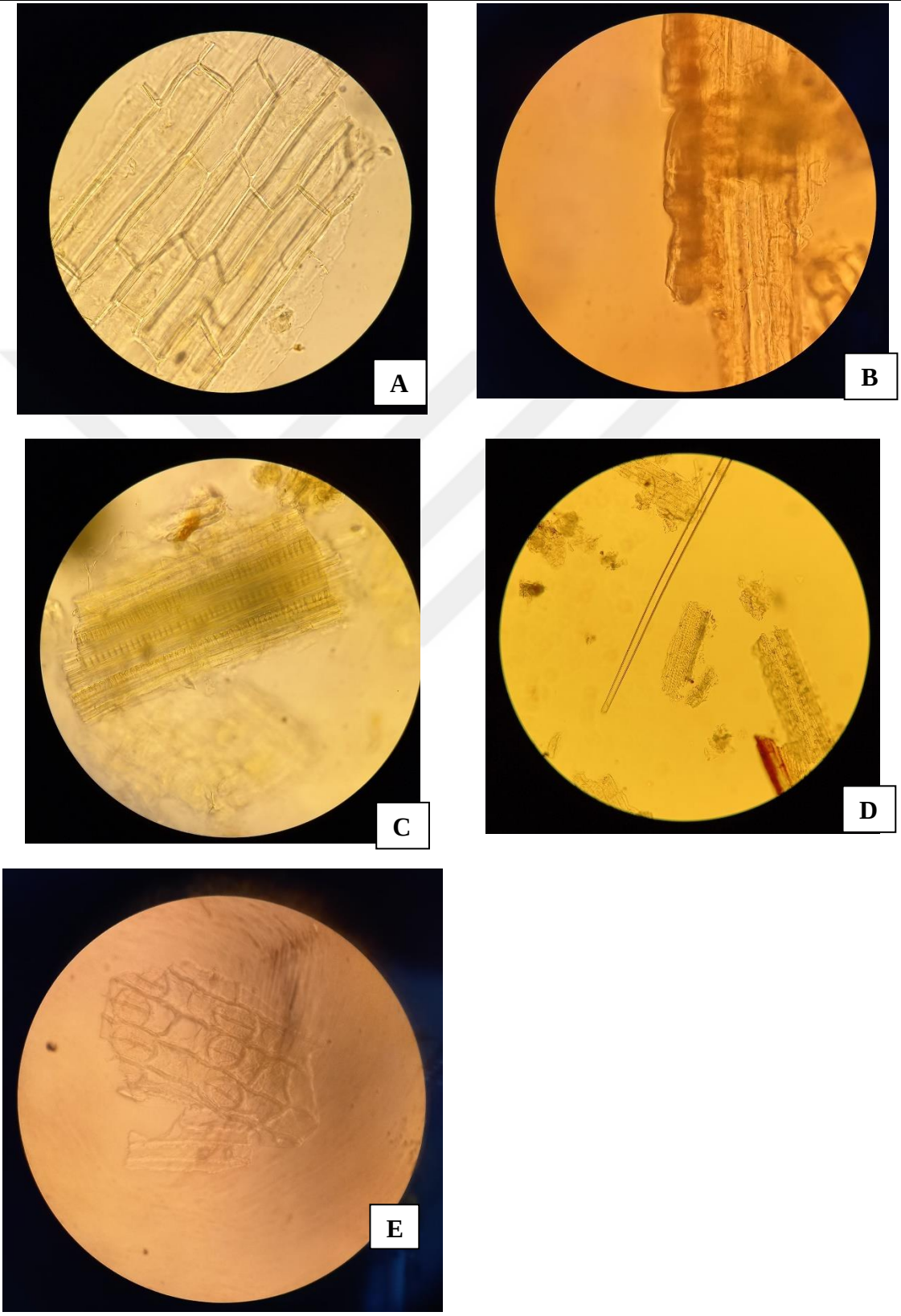
Şekil 5.5. 1.*Urtica dioica* mikroskop görüntüleri



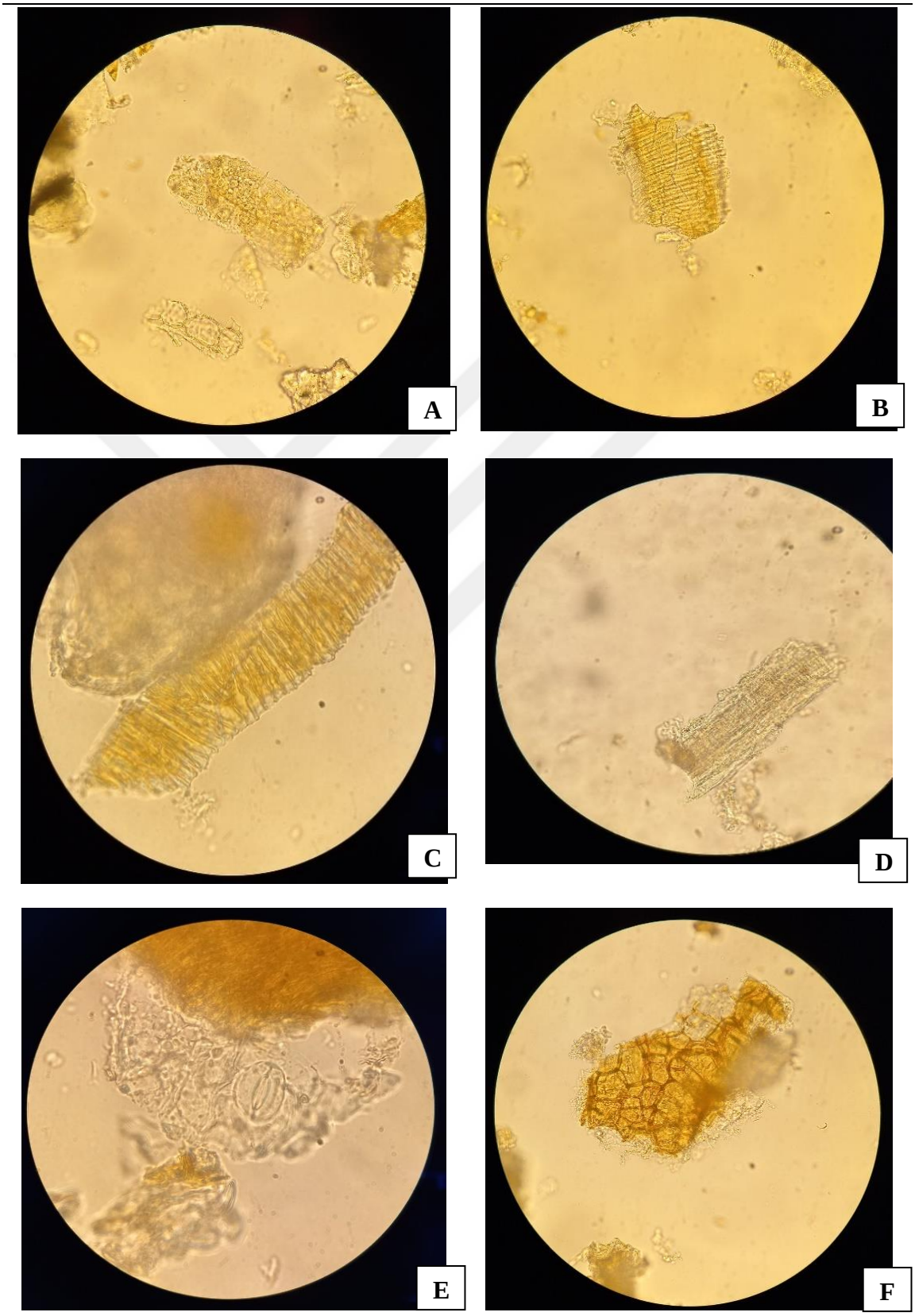
Şekil 5.5. 2. *Serenoa repens* (W.Bartram)Small mikroskop görüntüleri



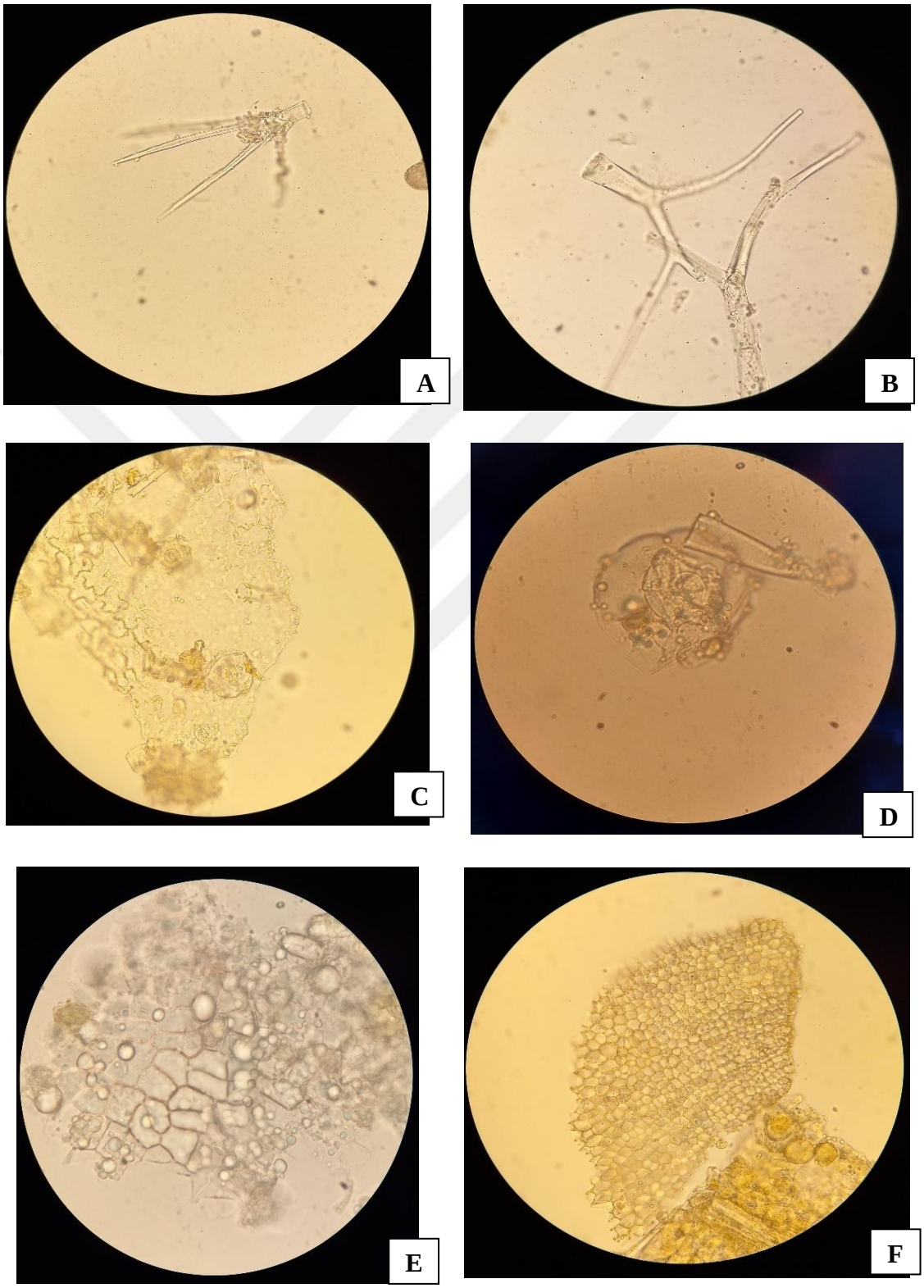
Şekil 5.5. 3.*Equisetum arvense* L. mikroskop görüntüleri

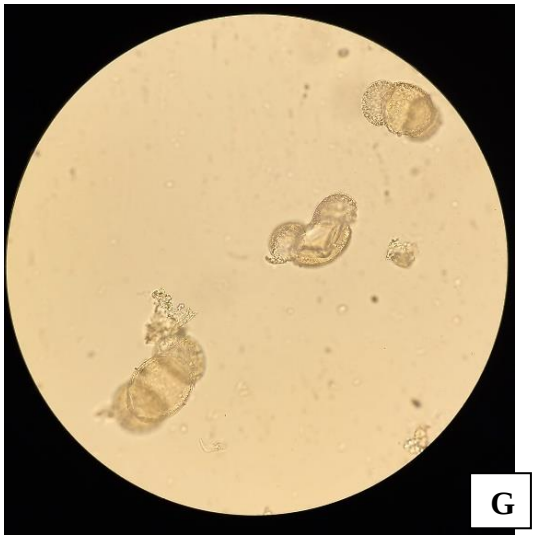


Şekil 5.5. 4.*Apium graveolens* L. mikroskop görüntüleri

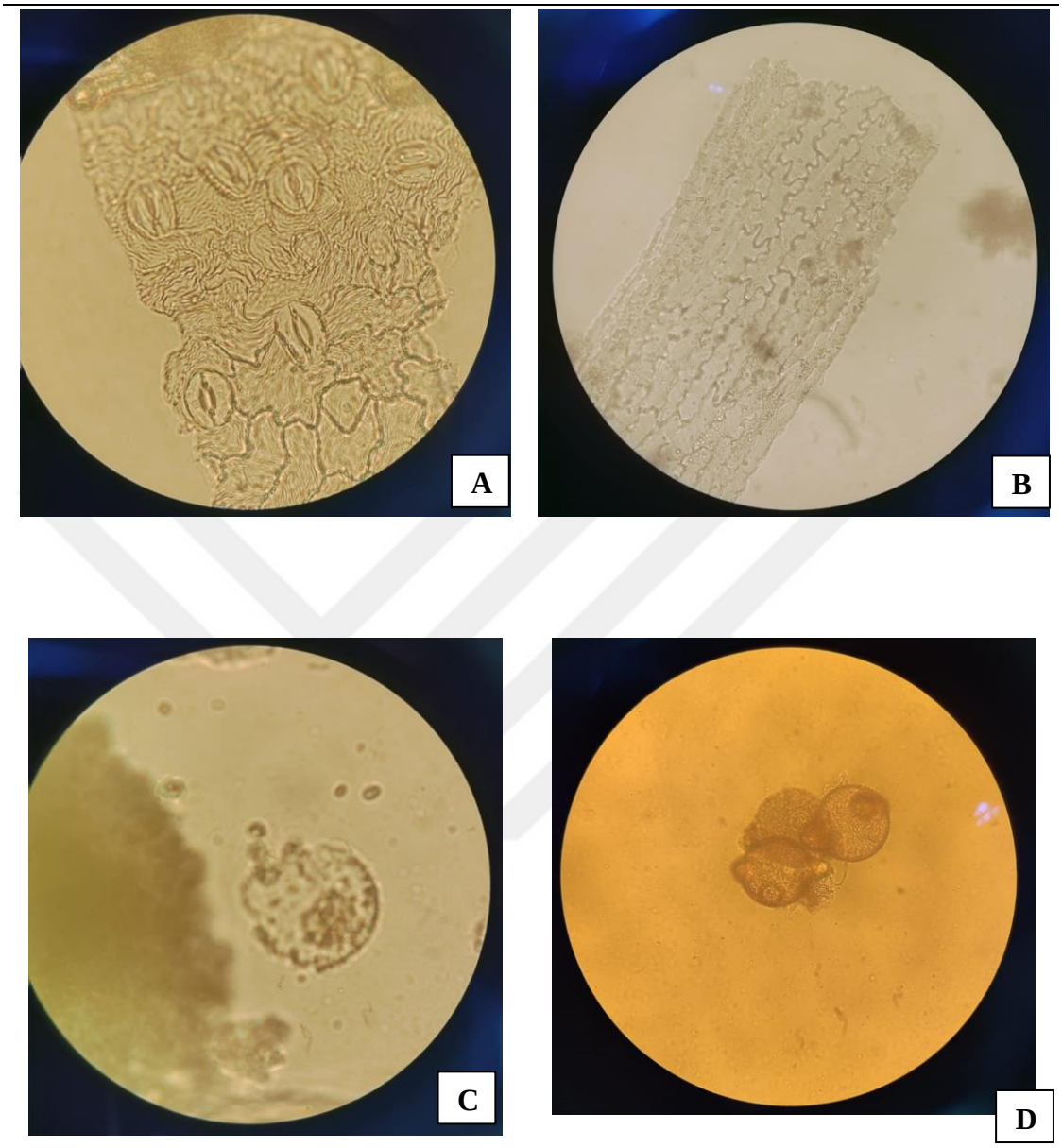


Şekil 5.5. 5.*Lavandula stoechas* L. mikroskop görüntüleri

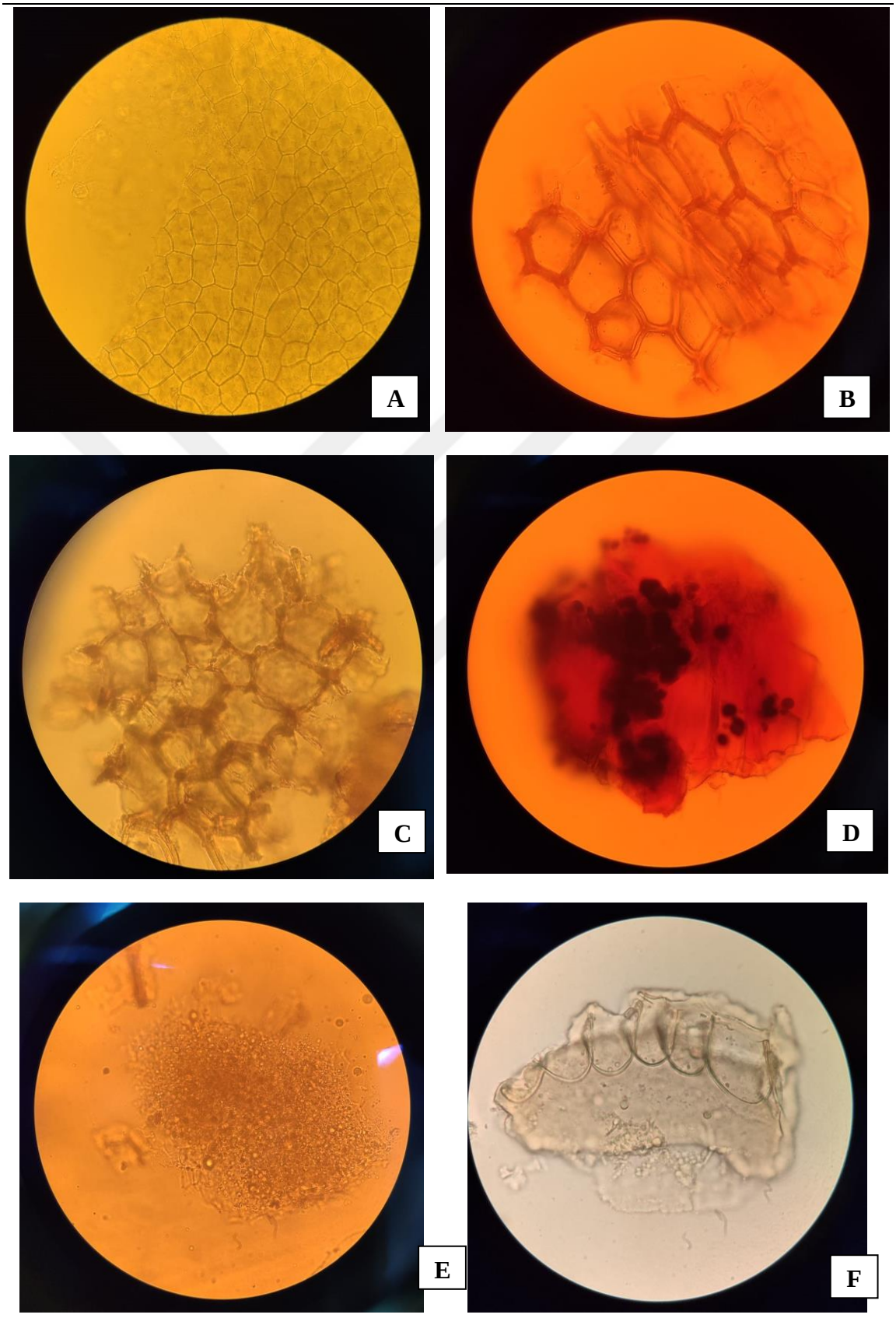


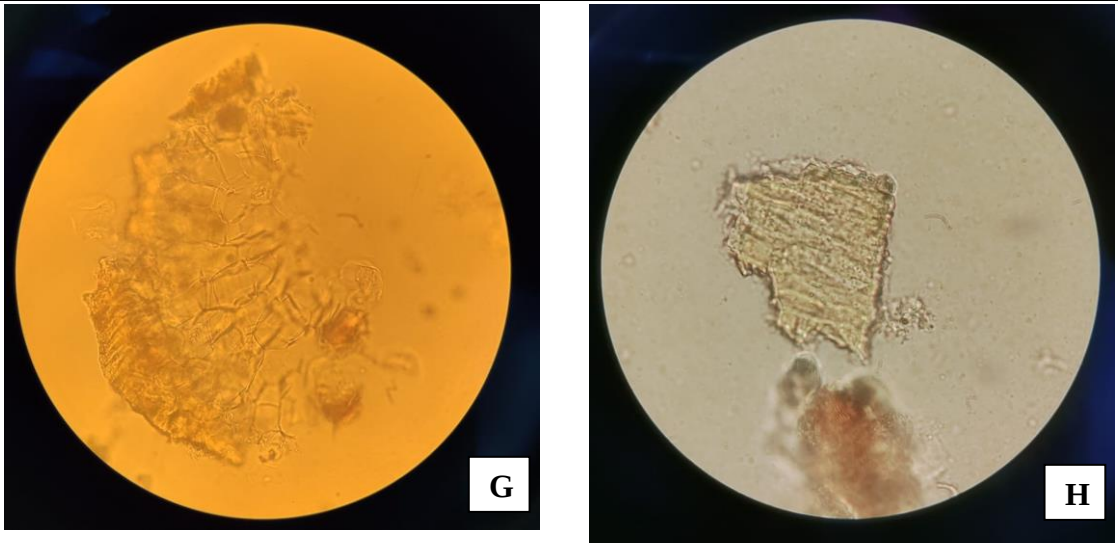

G

Şekil 5.5. 6.*Epilobium angustifolium* L. mikroskop görüntüleri



Şekil 5.5. 7.*Peganum Harmala* L. mikroskop görüntüleri




G
H

5.3. Kurutmada Kayıp

Urtica diocia L., *Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(cüce palmiye), Lavandula stoechas* L.*(Karabaş) , Equisetum arvense* L. *(atkuyruğu), Epilobium angustifolium* L. *(yakı otu), Peganum harmala* L.*(üzerlik otu),* ve *Apium graveolens* L. *(kereviz)* isimli bitkilere ait droglar üzerinde yapılan 2 ayrı ölçüm sonucunda hesaplanan kurutmada kayıp miktarlarının ortalamaları hesaplanarak Tablo 5.3.'de verilmiştir.

Tablo 5.3.1.Kurutmada Kayıp Deney Sonuçları

Bitki	*Örnek*	*P*	*P1*	*P2*	*P1-P*	*P1-p2*	*Kurutmada Kayıp %*	*Ortalama*	*Belirtilen Miktar*
Urtica diocia L.	*1*	*34.4229*	*36.7800*	*36.5874*	2.3571	0.1926	8.1711	8.1571	*En fazla % 12*
	2	*33.3980*	*35.4083*	*35.2446*	2.0103	0.1637	8.1431		
Serenoa repens (W.Bartram)Small	*1*	*33.5708*	*36.5871*	*36.3102*	3.0163	0.2769	9.1801	9.2048	*En fazla % 12*
	2	*32.9658*	*36.2899*	*35.9831*	3.3241	0.3068	9.2296		
Lavandula stoechas L.	*1*	*28.6424*	*30.6589*	*30.4756*	2.0165	0.1833	9.0900	8.8432	*En fazla %10*
	2	*61.6637*	*63.6145*	*63.4468*	1.9508	0.1677	8.5965		
Epilobium angustifolium L.	*1*	*42.0668*	*44.1687*	*43.9806*	2.1019	0.1881	8.9490	8.5459	-
	2	*33.1544*	*35.1574*	*34.9943*	2.0030	0.1631	8.1428		
Peganum harmala L.	*1*	*29.6152*	*32.6350*	*32.4117*	3.0198	0.2233	7.3945	7.3732	-
	2	*33.5965*	*37.1575*	*36.8957*	3.5610	0.2618	7.3519		
Apium graveolens L.	*1*	*53.8782*	*56.0955*	*55.9427*	2.2173	0.1528	6.8913	6.9422	-
	2	*56.4589*	*59.5934*	*59.3742*	3.1345	0.2192	6.9931		
Equisetum arvense L.	*1*	*26.4141*	*28.5422*	*28.3610*	2.1281	0.1812	8.5146	8.4130	*En fazla % 10*
	2	*35.7934*	*37.8328*	*37.6633*	2.0394	0.1695	8.3113		

Paralel sonuçlar kendi aralarında karşılaştırılarak ortalama değer hesaplanmıştır. *Epilobium angustifolium* L.,*Peganum harmala* L., *Apium graveolens* L. ile ilgili Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen herhangi bir değer bulunmamaktadır; Deney sonucunda *Urtica diocia* L.,*Serenoa repens* (W.Bartram)Small ,*Lavandula stoechas* L.,*Equisetum arvense* L.*'nin* farmakope monograflarına uygun olduğu gözlenmiştir.

5.4. Bütün Kül Miktarı

Tablo 5.4.1.Bütün Kül Miktar Tayini Deney Sonuçları

Bitki	*Örnek*	*P*	*P1*	*P2*	*P1-P*	*P2-P*	*%KÜL*	*Ort. %Kül*	*AF/İF Belirtilen Miktar*
Urtica diocia L.	*1*	*20.7631*	*21.8553*	*20.9544*	*1.0922*	*0.1913*	*17.5151*	*17.3502*	*En fazla %20*
	2	*30.0906*	*31.1252*	*30.2684*	*1.0346*	*0.1778*	*17.1854*		
Serenoa repens	*1*	*19.5932*	*20.6528*	*19.6294*	*1.0596*	*0.0362*	*3.4164*	*3.5970*	*En fazla %5*
	2	*20.4269*	*21.5334*	*20.4687*	*1.1065*	*0.0418*	*3.7777*		
Lavandula stoechas L.	*1*	*27.9642*	*29.0043*	*28.0054*	*1.0401*	*0.0412*	*3.9612*	*4.6917*	*En fazla %9*
	2	*30.0902*	*31.1617*	*30.1483*	*1.0715*	*0.0581*	*5.4223*		
Epilobium angustifolium L.	*1*	*20.1776*	*21.1108*	*20.2377*	*0.9332*	*0.0601*	*6.4402*	*6.4889*	
	2	*19.8555*	*20.9201*	*19.9251*	*1.0646*	*0.0696*	*6.5377*		
Peganum harmala L.	*1*	*20.4186*	*21.4640*	*20.4737*	*1.0454*	*0.0551*	*5.2707*	*5.3093*	
	2	*20.6277*	*21.6169*	*20.6806*	*0.9892*	*0.0529*	*5.3478*		
Apium graveolens L.	*1*	*29.9154*	*31.0168*	*30.0242*	*1.1014*	*0.1088*	*9.8783*	*9.9065*	*BHP 1990'e göre En fazla %10*
	2	*19.5928*	*20.7242*	*19.7052*	*1.1314*	*0.1124*	*9.9346*		
Equisetum arvense L.	*1*	*20.6658*	*21.7812*	*20.9285*	*1.1154*	*0.2627*	*23.5521*	*23.3713*	*En az %12.0, En fazla %27.0 dır*
	2	*17.8964*	*19.0210*	*18.1572*	*1.1246*	*0.2608*	*23.1905*		

Urtica diocia L.,*Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(cüce palmiye), Lavandula stoechas* L. *(Karabaş) , Equisetum arvense* L. *(atkuyruğu), Epilobium angustifolium* L. *(yakı otu), Peganum harmala* L.*(üzerlik otu),* ve *Apium graveolens* L. *(kereviz)* isimli bitkilere ait droglar üzerinde yapılan 2 ayrı ölçüm sonucunda hesaplanan bütün kül miktarı yüzdelerinin ortalamaları hesaplanarak Tablo 5.4'de verilmiştir.

Paralel sonuçlar kendi aralarında karşılaştırılarak ortalama değerler hesaplanmıştır. *Peganum harmala* L. *ve Epilobium angustifolium* L. ile ilgili Avrupa ve İngiliz farmakopesi'nde kayıtlı herhangi bir değer bulunmamaktadır; Deney sonucu *Urtica diocia* L., *Serenoa repens (W.Bartram)*Small, *Lavandula stoechas* L. ve *Equisetum arvense* L.' nin bütün kül % değerlerinin Avrupa Farmakopesi 7.0'ye; *Apium graveolens* L.*'nin* ise İngiliz farmakopesinde verilen değerlere uygun olduğu gözlenmiştir.

5.5. İnce Tabaka Kromatografisi

İnce tabaka Kromatografisi analiz sonuçlarının değerlendirilmesi; *Urtica diocia* L., *Serenoa repens* (W.Bartram)Small *(cüce palmiye)* ve *Equisetum arvense* L. *(atkuyruğu)* için Avrupa Farmakopesi 7.0'dan yararlanılmıştır. *Lavandula stoechas* L.' nin değerlendirilmesi Zeynep O.'in "Bitkisel Drog Monografı Hazırlanması: *Lavandula stoechas* L. Yüksek Lisans Tezi'ne" göre yapılmıştır. *Apium graveolens* L.' nin "Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis (No. Ed. 3)" isimli kitaba göre, *Peganum harmala* L.için Gu, L. H., ve arkadaşlarının hazırladıkları "A thin-layer chromatography-bioautographic method for detecting dipeptidyl peptidase IV inhibitors in plants" isimli kaynağa göre yapılmıştır. Metanol ve n-hekzan ile hazırlanan ekstreler için farklı çözücü sistemlerinde İTK analizleri yapılmış ve UV lamba altında (254 nm ve 364 nm) belirgin lekeler gözlenmiştir. Belirteç olarak anisaldehit-sülfürüik asit reaktifi ile Difenil borikasit β-aminoetil ester R kullanılmıştır. *Epilobium angustifolium* L.bitkisinin İnce tabaka kromagrafisi ile ilgili değerlendirme yapabileceğimiz herhangi bir kaynak tespit edilememiştir.

5.5.1. *Urtica diocia* L.

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog üzerine 5 mL metanol eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit maddeler: Skopoletin, Klorojenik asit (Metanolde ki çözeltileri)

Plak: İTK Silika jel F254+366

Uygulama:10 µL yuvarlak leke

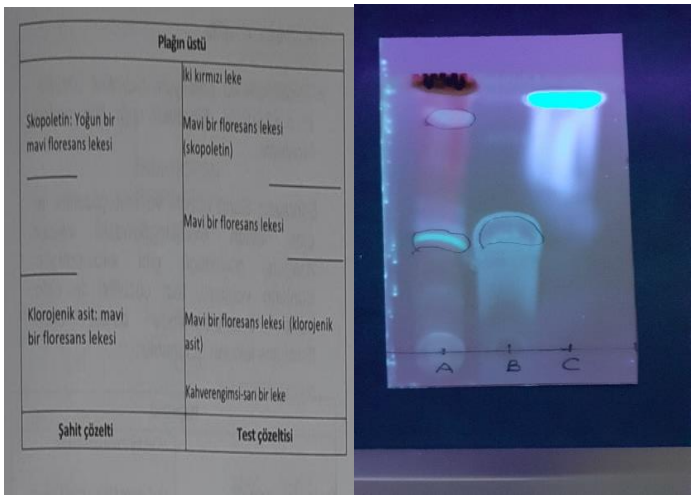
Sürüklenme: 10 cm plak üzerinde ilerleme

Kurutma: açık havada

Hareketli Faz: Susuz formik asit, Glasiyel asetik asit, Su, Etil asetat (2,5:4:4:50)

Tespit: Plak üzerine difenil borik asit β- aminoetil ester R püskürtülür. 365 nm'de UV ışık altında incelenir.

Sonuçlar: Şahit çözeltiler ile elde edilen kromatogramda orta kısımda aşağıdan yukarı doğru sırasıyla mavi floresan leke (B:Klorojenik asit) ve mavi floresans leke (C:Skopoletin) tespit edilmiştir. Test çözeltisiyle(A) elde edilen kromatogramda en altta mavi lekeler,orta kısımda klorojenik asit, ve önün üstünde skopoletin'e ait mavi floresans lekeler görülmüştür . (Şekil 5.1) Plağın front çizgisine yakın görülen turuncu-kahve lekelerin monoterpene hidrokarbonlara ait olduğunu düşündürmüştür. Avrupa farmakopesine uygundur.



Şekil 5.5.1. ***Toz edilmiş Urtica dioica* L. *toprak üstü kısımlarından metanol ile hazırlanan test çözeltisi ve şahit maddelerle birlikte yapılmış İTK kromatogramı.***

5.5.2. *Equisetum arvense* L.

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog üzerine 5 mL metanol eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit maddeler: Kafeik asit, Rutin (Metanolde ki çözeltileri)

Plak: Silika jel F254+366

Hareketli Faz: Susuz formik asit, Glasiyel asetik asit, Su, Etil asetat (2,5:4:4:50)

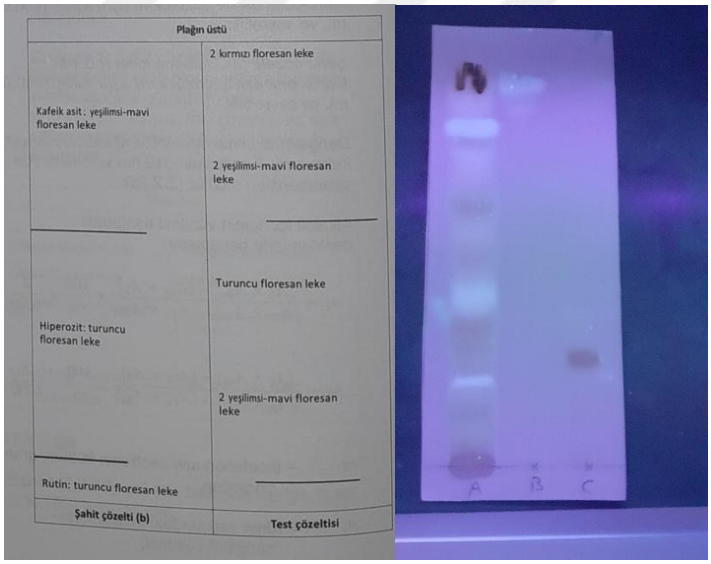
Uygulama:10 µL yuvarlak leke

Sürüklenme: 10 cm plak üzerinde ilerleme

Kurutma: Açık havada

Tespit: Difenil borik asit β-aminoetil ester R püskürterek 365 nm'de UV ışık altında incelenir.

Sonuçlar: Şahit çözelti ile elde edilen kromatogramın orta kısımda turuncu floresan leke (C:Hiperozit) ve üstte yeşilimsi-mavi floresan leke (B:Kafeik asit) görülür. Test çözeltisiyle (A) elde edilen kromatogramın alt kısmında turuncu floresan leke (Rutin), orta kısımda turuncu floresan leke (C:Hiperozit) ve üstte yeşilimsi-mavi floresan leke (Kafeik asit) görülür (Şekil 5.2). Avrupa farmakopesine uygundur.



Şekil 5.5.2. ***Toz edilmiş Equisetum arvense* L. *yapraklarından metanol ile hazırlanan test çözeltisi ve şahit maddelerle birlikte yapılmış İTK kromatogramı***

5.5.3. *Apium graveolens* L.

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog üzerine 5 mL metanol eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit madde: Rutin (Metanolde ki çözeltisi)

Plak: Silika jel F254+366

Uygulama:10 µL yuvarlak leke

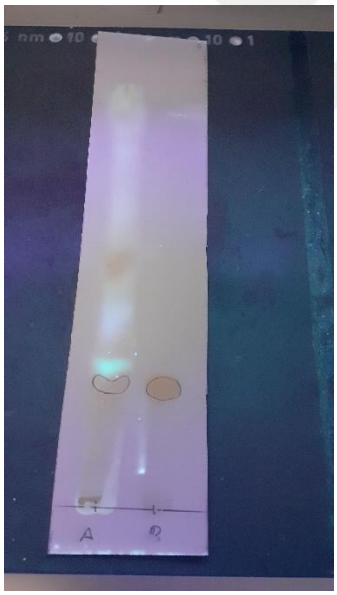
Sürüklenme: 10 cm plak üzerinde ilerleme

Kurutma: Açık havada

Hareketli Faz: Susuz formik asit, Glasiyel asetik asit, Su, Etil asetat (2,5:4:4:50)

Tespit: Difenil borik asit β- aminoetil ester R püskürtülür. 365 nm' de UV ışık altında incelenir.

Sonuçlar: Şahit çözelti ile elde edilen kromatogramda orta kısımda görülen turuncu floresan leke (B) rutine aittir (Şekil 5.3).



Şekil 5.5.3.Toz edilmiş *Apium graveolens* L. meyvelerinden metanol ile hazırlanan test çözeltisi ve şahit madde ile birlikte yapılmış İTK kromatogramı.

5.5.4. *Lavandula stoechas* L.

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog üzerine 5 mL n-hekzan eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit maddeler: kafur, bornilasetat, fenkon (Elimizde bulunmamaktadır)

Plak: Silika jel F254 +366

Uygulama:10 µL yuvarlak leke

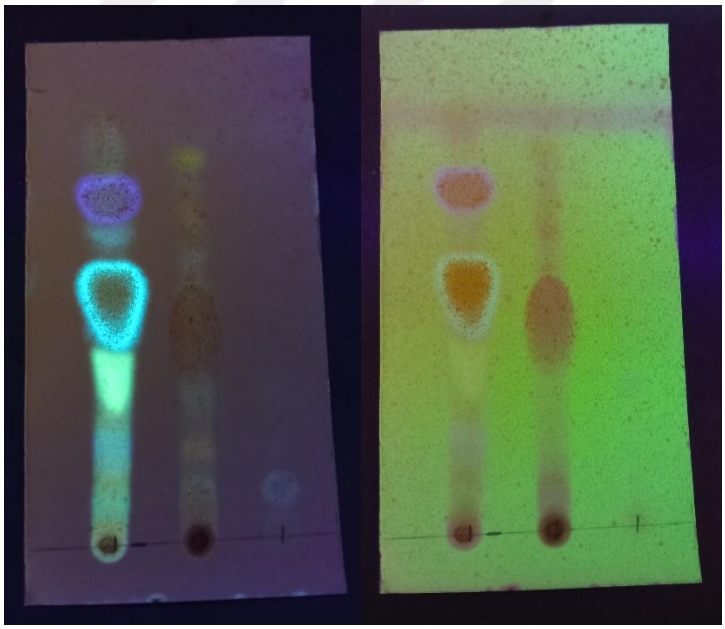
Sürüklenme: 10 cm plak üzerinde ilerleme

Kurutma: 100-105 C'de 5-10 dk ısıtıp incelenir

Hareketli Faz: n-Hekzan: Etil asetat (90:10)

Tespit: 100° C'de 5 dk ısıtılıp, henüz sıcak iken difenilborik asit β-aminoetil ester ile muamele edilir. Takiben makrogol 400 R'nin metanol R'deki 50 g/L çözeltisi ile muamele edilir. Açık havada 30 dk kurutulup UV 254 ve 365 nm'de incelenir.

Sonuçlar: Test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda aşağıdan yukarı doğru sırasıyla açık mavi leke (Kafur) ve Turuncu leke (bornil asetat) tespit edilmiştir. Test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda aşağıdan yukarı doğru sırasıyla sarı-kahve, pembe, açık mavi (kafur), pembe-mor, turuncu (Fenkon) ve mor-kahve (Bornil asetat) lekeler görülmüştür. (Şekil 5.4).



Şekil 5.5.4.Toz edilmiş *Lavandula stoechas* L. çiçeklerinden n-hekzan ile hazırlanan test çözeltisi ile yapılmış İTK kromatogramları. (UV 254 ve 365 nm Kromatogramı)

5.5.5. *Serenoa repens (W.Bartram)Small*

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog üzerine 5 mL metanol eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit maddeler: β-sitosterol

Plak: Silika jel F254+366

Uygulama:10 µL yuvarlak leke

Sürüklenme: 10 cm plak üzerinde ilerleme

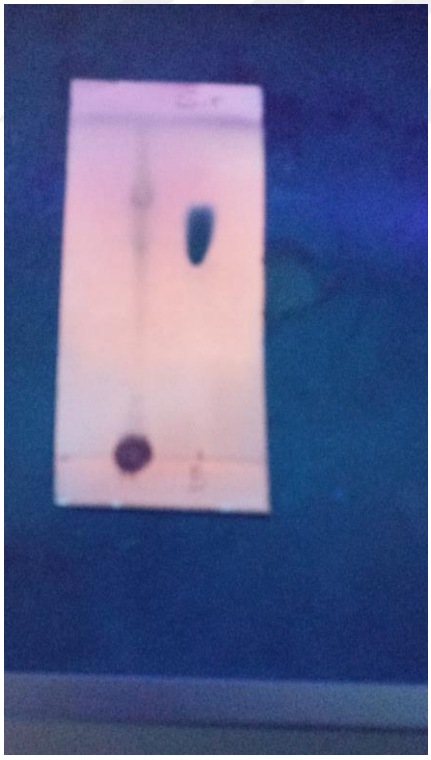
Kurutma: 100-105 C'de 5-10 dk ısıtılır.

Hareketli Faz: Asetik asit, Etil asetat, Toluen (1:30:70)

Tespit: Anisaldehit R püskürtülür, 100-105 C'de 5-10 ısıtıp gün ışığında incelenir.

Şahit çözelti ile elde edilen kromatogramda ortanın biraz üst kısmında β-sitosterole ait mavi leke görülür.

Sonuçlar: Tes çözeltisi ve Şahit çözelti ile elde edilen lekeler (Şekil 5.5.5.)'de görünmektedir.



Şekil 5.5.5.Toz edilmiş *Serenoa repens (W.Bartram)*Small meyvelerinden metanol ile hazırlanan test çözeltisi ve şahit madde ile birlikte yapılmış İTK kromatogramı.

5.5.6. *Peganum harmala* L.

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog üzerine 5 mL metanol eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit maddeler: Bulunamamıştır.

Plak: Silika jel F254+366

Uygulama:10 µL yuvarlak leke

Sürüklenme: 10 cm plak üzerinde ilerleme

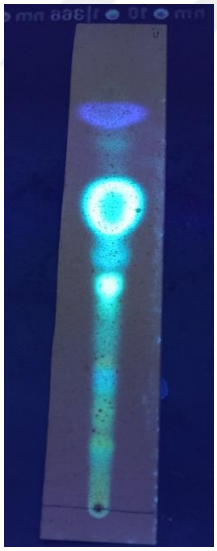
Kurutma: Açık havada kurutulur.

Hareketli Faz: Etil asetat, Metanol, Amonyak (7:1:0.2)

Tespit: Anisaldehit R püskürtülür 100-105 C'de 5-10 ısıtıp gün ışığında ve UV 365 nm' de incelenir.

Sonuçlar: *Peganum* L. cinsinin alkaloit, flavonoit, triterpenoit, antrakinonlar, yağ asitleri, steroller ve uçucu yağ taşıdığı bilinmektedir. (Hürkul & Köroğlu, 2019)

Test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda reaktiften önce ve sonra aşağıdan yukarı doğru zengin flavonoit, steroller ve uçucu yağlara ait sırasıyla yeşil-kahve, açık mavi-pembe, yeşilimsi sarı, açık mavi, mavi- mor lekeler görülür.



Şekil 5.5.6.Toz edilmiş *Peganum harmala* L. tohumlarından metanol ile hazırlanan test çözeltisi ile yapılmış İTK kromatogramı (Reaktiften sonra UV 365 nm ışık altındaki görüntüsü).

5.5.7. *Epilobium angustifolium* L.

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog üzerine 5 mL metanol eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit maddeler: Kersetin.

Plak: Silika jel F254+366

Uygulama:10 µL yuvarlak leke

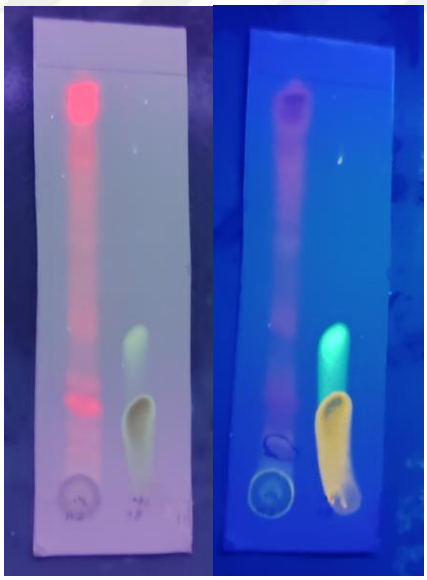
Sürüklenme: 10 cm plak üzerinde ilerleme

Kurutma: Açık havada kurutulur.

Hareketli Faz: Toulen, Etil Asetat, Metanol (7:3:1)

Tespit: Anisaldehit R püskürtülür ve kurutulur. Gün ışığında ve UV 365 nm' de incelenir.

Sonuçlar: Flavonoitler: mirisitrin, izokersitrin, kuersitrin, guaiaverin, kuersetin3-o-beta-glukuronit, steroidler: beta-sitosterol esteri, beta-stitosterol kaproat ve tanenler içerdiği bilinmektedir. Tes çözeltisi ve Şahit çözelti ile elde edilen ait lekeler (Şekil 5.5.7.)'de görünmektedir.



Şekil 5.5.7.Toz edilmiş *Peganum harmala* L. tohumlarından metanol ile hazırlanan test çözeltisi ile yapılmış İTK kromatogramı (UV 254 ve 365 nm Kromatogramı)

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Prostat, erkek üreme sisteminde bulunan ceviz büyüklüğündeki önemli bir bezdir ve seminal sıvının üretiminde kilit bir rol oynar. Prostat hastalıkları üç ana kategoriye ayrılabilir: prostat iltihabı, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri.

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH): BPH, prostatın kanser olmayan bir şekilde büyümesini ifade eder ve genellikle yaşlanma ile ilişkilidir. Bu durum, idrar sıklığı ve aciliyetinde artış gibi idrar semptomlarına neden olarak yaşam kalitesini etkileyebilir. Tedavi seçenekleri, durumun ciddiyetine bağlı olarak ilaçlardan cerrahi müdahaleye kadar değişmektedir.

Prostat İltihabı: Prostatit, prostatın iltihaplanmasıyla karakterize edilen, genellikle şişme ve rahatsızlıkla kendini gösteren bir durumdur. Semptomlar arasında idrar yaparken ağrı, pelvik rahatsızlık bulunmaktadır; bu durum genellikle özel olarak belirlenmiş bir antibiyotik tedavisi gerektirir.

Prostat Kanseri: Prostat kanseri, prostat bezindeki hücrelerin malign büyümesini temsil eder. Erkekler arasında yaygın bir kanser türü olup, genellikle erken evrelerinde belirti vermez. Düzenli taramalar, erken teşhisin önemini vurgular; tedavi yöntemleri, kanserin evresine ve agresifliğine bağlı olarak cerrahi, radyoterapi ve hormon terapisi gibi çeşitli seçenekleri içerir.

Isırgan otu, cüce palmiye, atkuyruğu otu, yakı otu, karabaş otu, kereviz ve üzerlik otu gibi bitkiler Türkiye'de olduğu gibi dünya çapında halk arasında özellikle prostat rahatsızlıklarının etkili bir şekilde yönetimi için tercih edilen destekler arasında öne çıkmaktadır. Bu bitkilerin etkinliğe dair bilimsel çalışmaları incelenmiştir.

Urtica dioica BPH üzerindeki etkisi anlamak için gerçekleştirilen *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, 5α-reduktaz inhibisyonu, anti-androjen aktivite, aromataz inhibisyonu, Na, K, ATPaz inhibisyonu, antioksidan ve antienflamatuvar etkisi gibi çeşitli etki mekanizmaları ele alınmıştır.

5α-reduktaz inhibisyonu etkisi incelendiği *in vivo* ve *in vitro* çalışmada serum testosteron, PSA ve histolojik ölçümler yapılmış, 5α-reduktaz inhibatör ilaç olan finasteride ile kıyaslandığında daha az bir etki olmasına rağmen 5α-reduktaz inhibisyon

edici etkisi kaydedilmiştir . Ayrıca, *Urtica dioica*'nın sulu ekstaktının, SHBG reseptörüne bağlanmayı inhibe ederek anti-androjenik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu etkinin, ısırgan köklerindeki lignanlar ve metabolitlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. *Urtica dioica* içinde bulunan ursolik asit ve 14-oktakosanol'ün aromataz inhibisyonunu gerçekleştirdiği kaydedilmiştir. Isırgan otu köklerindeki steroidal bileşenlerin, stigmast-4-en-3-one, stigmasterol ve kampesterol gibi, dokusunda Na, K, ATPaz enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir.SR/UD kombinasyonu, serbest radikal türlerin ROS üretimini engelleyerek çekirdek içinde NF-B'in translokasyonuna olumsuz etki etmiş ve sonuç olarak interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve sitokinlerin üretimini azaltarak antienflamatuar etki gösterilmiştir.

Urtica dioica tek başına veya farklı bitki ekstre kombinasyonu ile kullanılarak toplamda yapılan 12 klinik çalışma incelenmiştir, plasebo veya prostat tedavisinde kullanılan konvasiyonel ilaçlar ile karşılaştırıldığı çalışmaların değerlendirme parametreleri arasında Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), Amerikan Üroloji Birliği (AUA) Semptom indeksi ,maksimum idrar akış hızı (Qmax), işeme sonrası rezidüel idrar hacmi (PVR), Serum Prostat Özgü Antijen (PSA), testosteron seviyeleri ve prostat boyutu bulunmaktadır.Elde edilen bulgulara göre, *U. dioica* ekstresi kullanan hastalarda IPSS skorlarında anlamlı düşüş, Qmax değerlerinde artış ve prostat boyutunda azalma gözlenmiştir. Ayrıca, ısırgan otunun antiinflamatuar ve antioksidan etkileri, BPH semptomlarını hafifletmede etkili olabileceğini düşündürmektedir. Biy okimyasal parametrelerde yapılan ölçümler, ısırgan otu alan hastalarda olumlu etkilerin belirgin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları, ısırgan otunun BPH semptomlarını hafifletmede etkili olduğunu ve antiinflamatuar özelliklerinin bu etkide rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmayan durumlar da gözlemlenmiştir. Bu durum, tedavi gruplarındaki etkilerin bazı parametrelerde belirginleşmediği anlamına gelebilir. Bu noktada, çalışmalardaki örneklem büyüklükleri ve tedavi süreleri göz önüne alınmalıdır. kronik bakteriyel prostatit (CBP) üzerinde etkisi incelemek üzere *Serenoa repens, Urtica dioica*, kuersetin ve kurkumin ekstreleri ile antibiyotiklerin bir araya getirilerek uygulandığı terapötik tedavinin, prostatit semptomları üzerinde olumlu bir etki gösterdiği ve nüks olaylarını belirgin bir şekilde azalttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışma, bitkisel ekstrelerin prostatit tedavisinde antibiyotik tedavisi ile birleştirildiğinde terapötik etkinin artabileceğini ve hastalığın nüks oranlarını azaltabileceğini ortaya koymaktadır. Sonuç

olarak, ısırgan otu, BPH tedavisinde alternatif bir destekleyici olarak düşünülebilir. ısırgan otunun uzun vadeli etkinliği, güvenilirliği ve optimal dozajını belirlemek için daha fazla büyük ölçekli ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürlerde prostat tedavisinde *U.dioica* bitkisinin kökleri üzerinde araştırmalar bulunduğu görülmüşse de, aktarlarda bu amaçla büyük oranda bitkinin yapraklarını içeren droglar talep görmektedir.

Mikroskobik incelemede Anomositik stoma ve Salgı tüyü,İletim demetleri, Örtü tüyleri, Örtü tüyü tabanı ve uç kısmı,Sistolite rastlanılmıştır. Avrupa Farmakopesi'ne göre Isırgan otu yaprakların kurutmada kayıp deneyindeki yüzdesinin en fazla %12 olacağı belirtilmiş ve paralel çalışmanın ortalaması alındığında hesaplanan değerin % 8.1571 olması sebebiyle farmakopeye uygun olduğu saptanmıştır. Bütün kül miktar yüzdesinin ise en fazla %20 olacağı belirtilmiş; paralel çalışmanın ortalaması alındığında değer % 17.3502 olarak saptanmış ve farmakopeye uygun olduğu bulunmuştur.

İnce tabaka kromatografi incelemede test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda en altta mavi lekeler,orta kısımda klorojenik asit, ve önün üstünde skopoletin'e ait mavi floresans lekeler görülmüştür. Plağın front çizgisine yakın görülen turuncu-kahve lekelerin monoterpene hidrokarbonlara ait olduğunu düşündürmüştür. Avrupa farmakopesine uygundur.

*Sereona repens'*in *in vivo* ve *in vitro* çalışmaları 5α -redüktaz, antiproliferatif ve androjen inhibitör edici etkisi gösterirken, köpeklerde yapılan çalışma prostat bezinin hacmini etkilemediği gözlemlenmiştir.

2020 yılında gerçekleştirilen bir meta-analiz, benign prostat büyümesi nedeniyle alt üriner sistem semptomları (LUTS) olan hastalarda *Serenoa repens*'in tek başına veya diğer fitoterapi ilaçları ile birlikte kullanılmasının plaseboya karşı etkileri incelenmiş, toplam 4,853 katılımcının dahil olduğu 27 randomize kontrollü çalışma üzerinden yapılan analizde, *S. repens*'in tek başına kısa süreli (2 ila 6 ay) ve uzun süreli (12 ila 17 ay) kullanımlarında idrar semptomları veya yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı, yan etki riski değerlendirmesinde de önemli bir etki gözlemlenmediği saptanmıştır.

2018 yılında gerçekleştirilen başka bir sistemik inceleme ve meta-analizde, *S. repens'*in alfa-adrenerjik agonistler ve plasebo ile karşılaştırılmasında minimal iyileştirmeler kaydedilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2017 yılında yapılan başka bir meta-analizde, *S. repens'*in tek başına kullanımının plaseboya üstün olmadığı ancak diğer bileşenlerle birlikte kullanıldığında daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Bu analizde yer alan önemli sayıda çalışma ve katılımcı göz önüne alındığında, *S. repens'*in tedavi amaçlı kullanımının belirsizliklerini ortadan kaldırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır

Öte yandan, *Serenoa repens*'in etkilerini tamsulosin ile karşılaştırmak amacıyla yapılmış bir sistemik inceleme ve meta-analiz, en az 6 aylık bir tedavi dönemini içeren dört çalışmayı kapsamaktadır. Bu çalışma toplamda 1,080 hastayı içerecek (543 Serenoa repens grubu ve 537 tamsulosin grubu)şekilde yürütülmüştür. Tamsulosin ile karşılaştırıldığında, *Serenoa repens*, International Prostate Symptom Score (IPSS) (ortalama fark [MD] 0.63, %95 güven aralığı [CI] [-0.33, 1.59], p = 0.20), yaşam kalitesi (QoL) (MD 1.51, %95 CI [-1.51, 4.52], p = 0.33), maksimum akış hızı (Qmax) (MD 0.27, %95 CI [-0.15, 0.68], p = 0.21), idrar sonrası rezidüel hacim (PVR) (MD -4.23, %95 CI [-22.97, 14.44], p = 0.65), prostat spesifik antijen (PSA) (MD 0.46, %95 CI [-0.06, 0.97], p = 0.08) bakımından aynı etkiyi göstermiş, ancak prostat hacmi (PV) konusunda tamsulosin'e göre daha düşük bir iyileşme sağlamıştır (MD -0.29, %95 CI [-0.41, -0.17], p < 0.00001).

Yan etkiler açısından, *Serenoa repens*, özellikle ejakülasyon bozuklukları (OR = 12.56, %95 CI [3.83, 41.18], p < 0.0001) ve libido azalması (OR = 5.40; %95 CI [1.17, 24.87]; p = 0.03) konusunda tamsulosin'e göre daha iyi tolere edilmiştir.

Mikroskobik incelemede Endosperma, Mezokarpta iletim demetleri ve yağ damlaları, Aleuron taneleri, Endokarp, İletim demetleri, Testa İç Tabakası'na rastlanılmıştır. Avrupa Farmakopesi'ne göre cüce palmiye meyvasının kurutmada kayıp deneyindeki yüzdesinin en fazla %12 olacağı belirtilmiş ve paralel çalışmanın ortalaması alındığında hesaplanan değerin %9.2048 olması sebebiyle farmakopeye uygun olduğu saptanmıştır. Bütün kül miktar yüzdesinin ise en fazla %5 olacağı belirtilmiş; paralel çalışmanın ortalaması alındığında değer % 3.5970 olarak saptanmış ve farmakopeye uygun olduğu bulunmuştur.

İnce tabaka kromatografi incelemede test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda Şahit çözelti ile elde edilen β-sitosterole ait mavi-siyahmsi leke görülmektedir.

Equisetum arvense üzerine gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar, bitkinin toprak üstü kısımlarının ekstresi ve esansiyel yağının serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu özellikleri sayesinde, *Equisetum arvense*'nin prostat tümörlerinin büyümesini önlemede potansiyel bir etkili bitki olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, bu bitkinin başka bitki ekstreleri ile bulunduğu kombinasyonun anti-enflamatuar etki gösterdiği, ksantin/ksantin oksidaz sistemi, fenton tipi reaksiyon sistemi ve insan nötrofillerinde ROS seviyelerini azaltarak inflamatuvar tepkilere karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir.

Equisetum arvense içeren Eviprostat preparatı ile yapılmış *in vivo* çalışmalarda, bakteriyel olmayan prostatit üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarda, prostat hücrelerin iltihabının nükleer faktör jB (NF-jB) artışı ve proinflamatuar sitokin indüksiyonu ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Eviprostat'ın, bakteriyel olmayan prostatitin neden olduğu bazı etkileri, stromal-epitelyal S/E oranını, makrofaj infiltrasyon seviyesini, Mic1 gen ekspresyonunu ve pro-enflamatuvar sitokin/kimkokinlerini önemli ölçüde bastırarak gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, *E. arvense* ekstresi içeren Eviprostat'ın antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitelerinin kronik prostatit ve BPH tedavisinde potansiyel olarak faydalı olabileceğini öne sürmektedir.

Equisetum arvense'nin prostat tedavisindeki etkileri üzerinde yapılmış tek bir klinik çalışma bulunmaktadır. Bu klinik çalışmada, prostat kanseri hastalarında 125I prostat brakiterapisi sonrası ortaya çıkan akut alt üriner sistem semptomlarını (LUTS) hafifletme potansiyeline sahip olabileceği vurgulanmaktadır. Bu bulgular, *Equisetum arvense*'nin brakiterapi kaynaklı LUTS semptomlarına karşı olumlu bir etki gösterebileceği yönünde umut vadetmektedir. Ancak, daha fazla klinik çalışma ve detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mikroskobik incelemede Epiderma Hücreleri, İki hücreli papilli epiderma hücreleri,İletim demetleri,Parasitik stoma'ya rastlanılmıştır. Avrupa Farmakopesi'ne göre Atkuyruğu yağrağının kurutmada kayıp deneyindeki yüzdesinin en fazla %10 olacağı belirtilmiş ve paralel çalışmanın ortalaması alındığında hesaplanan değerin

%9,8.4130 olması sebebiyle farmakopeye uygun olduğu saptanmıştır. Bütün kül miktar yüzdesinin ise en az %12.0, en fazla %27.0 olacağı belirtilmiş; paralel çalışmanın ortalaması alındığında değer % 23.3713 olarak saptanmış ve farmakopeye uygun olduğu bulunmuştur.

İnce tabaka kromatografi incelemede test çözeltisiyle elde edilen kromatogramın alt kısmında turuncu floresan leke (Rutin), orta kısımda turuncu floresan leke (C:Hiperozit) ve üstte yeşilimsi-mavi floresan leke (Kafeik asit) görülür. Avrupa farmakopesine uygundur.

E. angustifolium ekstresinin özellikle oenothein B adlı ellajitannin bileşiği etkisi ile prostat kanseri hücrelerindeki nötr endopeptidaz aktivitesini düşürmesi, bununla birlikte bitkinin ekstresinin Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim konsantrasyonunu arttırma, LNCap hücrelerinde prostata özgü antijen (PSA) salgılanmasını önemli ölçüde inhibe etme, androjen seviyesini düşürme, NF-κB ekspresyonunun baskılanması, enflamatuvar yanıtları ve oksidatif stresi azaltığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, *E. angustifolium* ekstresinin prostat adenomu oluşumunu azalttığı, mitokondriyal yol aktivasyonu aracılığıyla apoptotik hücrelerin arttığı ve PSA'da istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı belirlenmiştir.

Yakı otu ekstresinin ayrıca BPH (benign prostat hiperplazisi) olan hücrelerin büyümesini inhibe ettiği, 5α-redüktaz ve aromataz, prostata özgü antijen (PSA) enzimlerini inhibe ederek ve Süperoksit Dismutaz-1 seviyesini yükselterek antioksidan etkisi ile BPH tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği tespit edilmiştir.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) olan bireyler üzerinde yapılan çift-kör, plasebo kontrollü tek klinik çalışmada,15% oranda oenothein B bileşiği içeren standardize *E. angustifolium* IPSS, PVR ve gece idrara çıkma sıklık sayısı ölçerek değerlendirilmiştir. IPSS ve gece idarara çıkma skoru EAE grubunda önemli bir iyileşme gösterilmiştir. PVR değerleri ise deneyin başlangıcı ve bitişi arasında veya tedavi grupları arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Çalışmada, *E. angustifolium*' nin iyi tolere edildiği ve tedaviye bağlı olarak herhangi bir advers etki rapor edilmediği belirtilmektedir. Karaciğer veya böbrek toksisitesi gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, BPH tedavisinde E. angustifolium bitkisinin potansiyel bir seçenek olduğunu düşündürmektedir ve üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Bu bulgular, *E. angustifolium* ekstresinin prostat sağlığı üzerinde olumlu etkiler göstererek, hem prostat kanseri tedavisinde hem de benign prostat hiperplazisi yönetiminde potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini işaret etmektedir.

Mikroskobik incelemede Kütikülası çizgili, stoma taşıyan epiderma, Cidarı dalgalı parenkima hücreleri, Müsilaj hücreleri, Polen taneleri ve Parenkima hücreleri tespit edilmiştir. Avrupa Farmakopesi'ne göre yakı otu toprak üstü kısmın Kurutmada kayıp deneyinde karşılaştırılacak bir standart değer bulunamamıştır ve paralel çalışmanın ortalaması alındığında hesaplanan değerin %8.5459 olduğu saptanmıştır. Bütün kül miktar tayini yüzdesini karşılaştırılacak bir standart değer bulunamamıştır, paralel çalışmanın ortalaması alındığında değer % 6.4889 olarak saptanmıştır.

İnce tabaka kromatografi incelemede test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda flavonoitlere ait lekeler görülür.

Lavandula stoechas, Afrika, Avrupa ve Asya kıtalarında dağılmış bir bitki türüdür. Bu bitkinin Özellikle Akdeniz bölgesinde yoğun olarak bulunduğu gözlemlenmektedir.

L. stoechas'ın geleneksel kullanımına dayanan bilimsel çalışmalarla, anti-inflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, insektisit, larvisit, antikonvülsan, antispazmodik, sedatif, hepatoprotektif, nefroprotektif, antidiyabetik ve antikanser etkilerinin belirlendiği tespit edilmiştir. Prostat rahatsızlıkları üzerinde yapılmış bir çalışma ile karşılaşılmamıştır.

Lavandula stoechas'ın prostat sağlığı üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmek ve bilimsel olarak doğrulamak için özel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mikroskobik incelemede Örtü tüyleri, Salgı tüyleri, Basit Billurlar, Endotesyum, Polen tanelerine rastlanılmıştır. Avrupa Farmakopesi'ne göre karabaş çiçekleri kurutmada kayıp deneyindeki yüzdesinin en fazla %10 olacağı belirtilmiş ve paralel çalışmanın ortalaması alındığında hesaplanan değerin %8.8432 olması sebebiyle farmakopeye uygun olduğu saptanmıştır. Bütün kül miktar yüzdesinin ise en fazla %9 olacağı belirtilmiş; paralel çalışmanın ortalaması alındığında değer % 4.6917 olarak saptanmış ve farmakopeye uygun olduğu bulunmuştur.

İnce tabaka kromatografi incelemede test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda aşağıdan yukarı doğru sırasıyla sarı-kahve, pembe, açık mavi (kafur), pembe-mor, turuncu (Fenkon) ve mor-kahve (Bornil asetat) lekeler görülmüştür. Avrupa farmakopeye uygundur.

Apium graveolens'in (kereviz) prostat üzerinde yapılan çalışmalar prostat kanseri hücre hatları üzerindeki etkilerini inceleyen *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar olarak tespit edilmiştir. Apoptozun en iyi biyo belirteçlerinden biri olan parçalanmış poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) seviyeleri modife ederek arttırdığını ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu baskıladığını ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, EGFR ve ERBB2 epidermal büyüme faktörü reseptörü yollarını modüle ederek kanser hücrelerinin göç ve invazyonunu düzenlemede potansiyel bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, *Apium graveolens* ekstraktlarda hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan düzenleyici protein siklin G ile ilişkili kinaza bağlanma afiniteleri olan flavonoidler, fenilpropanoitler, fitalitler, kumarinler ve seskiterpenler dahil olmak üzere çeşitli ikincil metabolit gruplarının varlığı tespit edilmiştir. Özellikle apigenin bileşiğinin DNA hasarını onarma sürecini etkildiği, HDAC1 ve HDAC3 enzim aktivitesini inhibe ederek prostat kanseri hücrelerinde büyümeyi engellediği ve PI3K/Akt/FoxO sinyal yolunu hedef alarak prostat kanseri ilerlemesini azalttığı belirlenmiştir. Bu bulgular; *Apium graveolens*'in kanser hücre hatları üzerinde antiproliferatif etkileri olabilirliğini göstermektedir, ancak bu sonuçların klinik pratiğe entegre edilebilmesi için prostat kanseri üzerinde yapılacak klinik çalışmalar gereklidir.

Mikroskobik incelemede Kalsiyum oksalat kristalleri taşıyan endosperma, Mezokarp, Mezokarp ve altında endokarp, Odun borusu,Stoma, Vitta'ya rastlanılmıştır. Kereviz tohumun kurutmada kayıp deneyinde karşılaştırılacak bir standart değer bulunamamıştır. Paralel çalışmanın ortalaması alınmış ve % 6.9422 olarak bulunmuştur. Bütün kül miktar yüzdesinin ise en fazla %10 olacağı belirtilmiş ve paralel çalışmanın ortalaması alındığında değer %9.9065 olarak hesaplanmış ve farmakopeye uygun olduğu bulunmuştur.

İnce tabaka kromatografi incelemede test çözeltisiyle elde edilen kromatogramın alt kısmında turuncu floresan leke (C:Rutin) görülür. Avrupa farmakopesine uygundur.

Peganum harmala tohumları ve izole edilen alkaloit biyoaktif bileşiği PH-HM-16'nın potansiyel prostat kanseri hücrelere karşı etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca, kurutulmuş *P. harmala* yaprak ekstresi üzerinde yapılan bir *in vitro* çalışma, ekstrenin prostat kanser hücreleri üzerinde apoptotik etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

*P. harmala'*nın erkek sıçan üreme sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma, üreme organlarının ağırlıklarının azaldığını, spermatogenezin farklı aşamalarında bozulmaları, sperm hareketliliği ve yoğunluğunun azaldığını ve hormonal bozulmalara neden olduğunu belirtmiştir.

Benign prostat hiperplazisi semptomlarını hafifletmede etkili olabileceğini öne süren klinik bir çalışma, *P. harmala'*nın tamsulosin ile birlikte kullanıldığında, idrar semptomlarını iyileştirmede diğer tedavi gruplarına kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir.

Mikroskobik incelemede Endosperma, Epikarp parçaları, Müsilajlı hücreler, Nişasta taşıyan parenkima hücreleri ve Endospermeda yağ damlalarına rastlanılmıştır. Avrupa Farmakopesi'ne göre üzerlik tohumun Kurutmada kayıp deneyinde karşılaştırılacak bir standart değer bulunamamıştır ve paralel çalışmanın ortalaması alındığında hesaplanan değer %7.3732 olarak saptanmıştır. Bütün kül miktar tayini yüzdesinde karşılaştırılacak bir standart değer bulunamamıştır; paralel çalışmanın ortalaması alındığında değer % 5.3093 olarak saptanmıştır.

İnce tabaka kromatografi incelemede test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda reaktiften önce ve sonra aşağıdan yukarı doğru zengin flavonoit, steroller ve uçucu yağlara ait sırasıyla yeşil-kahve, açık mavi-pembe, yeşilimsi sarı, açık mavi, mavi- mor lekeler görülmüştür. Avrupa farmakopeye uygundur.

KAYNAKLAR

Ahmed, S. S. T., Fahim, J. R., Youssif, K. A., Amin, M. N., Abdel-Aziz, H. M., Khadra, I. A., . . . Hamed, A. N. E. (2022). Comparative study of the chemical composition and anti-proliferative activities of the aerial parts and roots of Apium graveolens L.(celery) and their biogenic nanoparticles. *South African Journal of Botany*, *151*, 34-45.

Akan, H. (2015). Kahta (Adıyaman) merkezi ve Narince köyünün etnobotanik açıdan araştırılması. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 4*(2).

Akbar, S., & Akbar, S. (2020). Apium graveolens L.(Apiaceae/Umbelliferae). *Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical Uses and Scientific Justifications*, 295-306.

Ayral, M. N. (1997). *Lavandula stoechas ssp. stoechas Bitkisinin Uçucu Yağının ve Uçucu Olmayan Organik Bileşenlerinin İncelenmesi ve Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi.* Marmara Universitesi (Turkey),

BARKAT, M., LAIB, I., & ne. (2012). Antioxidant activity of the essential oil from the flowers of Lavandula stoechas. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, *4*(7), 96-101.

Barsanti, J. A., Finco, D. R., Mahaffey, M. M., Fayrer-Hosken, R. A., Crowell, W. A., Thompson, F. N., & Shotts, E. B. (2000). Effects of an extract of Serenoa repens on dogs with hyperplasia of the prostate gland. *American Journal of Veterinary Research, 61*(8), 880-885.

Baytop, A. (1996). *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. Istanbul: İstanbul: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi.

Benabdelkader, T., Zitouni, A., Guitton, Y., Jullien, F., Maitre, D., Casabianca, H., . . . Kameli, A. (2011). Essential oils from wild populations of Algerian Lavandula stoechas L.: composition, chemical variability, and in vitro biological properties. *Chemistry & biodiversity*, *8*(5), 937-953.

Bercovich, E., & Saccomanni, M. (2010). Analysis of the results obtained with a new phytotherapeutic association for benign prostatic hyperplasia versus controls. *Urologia Journal*, *77*(3), 180-186.

Bondarenko, B., Walther, C., Funk, P., Schlafke, S., & Engelmann, U. (2003). Long-term efficacy and safety of PRO 160/120 (a combination of Sabal and Urtica extract) in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS). *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, *10*(4), S53-S53.

Bouyahya, A., Et-Touys, A., Abrini, J., Talbaoui, A., Fellah, H., Bakri, Y., & Dakka, N. (2017). Lavandula stoechas essential oil from Morocco as novel source of antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *12*, 179-184.

Bouzouita, N., Kachouri, F., Hamdi, M., Chaabouni, M., Aissa, R. B., Zgoulli, S., . . . Lognay, G. (2005). Volatile constituents and antimicrobial activity of Lavandula stoechas L. oil from Tunisia. *Journal of essential oil research, 17*(5), 584-586.

Bozkurt, A., Gürsul, C., Aydin, M., Sayar, İ., Karabakan, M., & Çikman, A. (2019). The evaluation of oxidative stress parameters in the benign prostatic hyperplasia, prostatitis and prostate cancer. *Ortadoğu Tıp Dergisi, 11*(3), 315-321.

Cai, T., Mazzoli, S., Bechi, A., Addonisio, P., Mondaini, N., Pagliai, R. C., & Bartoletti, R. (2009). Serenoa repens associated with Urtica dioica (ProstaMEV®) and

curcumin and quercitin (FlogMEV®) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *International journal of antimicrobial agents, 33*(6), 549-553.

Çalışkan, K., Ufuk, D., Gökşen, D., & Memiş, G. (2019). BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ÜZERİNDE ETKİLİ FİTOTERAPÖTİKLER. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University/Ankara Üniversitesi Eczacilik Fakültesi Dergisi, 43*(2).

Ceylan, Y., Usta, K., Usta, A., Maltas, E., & Yildiz, S. (2015). Evaluation of antioxidant activity, phytochemicals and ESR analysis of Lavandula stoechas. *Acta Physica Polonica A, 128*(2B).

Dacrema, M., Sommella, E., Santarcangelo, C., Bruno, B., Marano, M. G., Insolia, V., . . . Daglia, M. (2020). Metabolic profiling, in vitro bioaccessibility and in vivo bioavailability of a commercial bioactive Epilobium angustifolium L. extract. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 131*, 110670.

DEMİREZER, L. Ö., ERSÖZ, T., SARAÇOĞLU, İ., & ŞENER, B. (2007). *Tedavide Kullanılan Bitkiler FFD Monografları* (Vol. 1). Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı.

Demirezer ve ark. (2011). *FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler* (Vol. 2). ANKARA: Akademisyen Kitabevi.

Demirezer ve ark. (2017). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri* (Vol. 3). ANKARA: Akademisyen Kitabevi.

Deng, L., Zong, W., Tao, X., Liu, S., Feng, Z., Lin, Y., . . . Chen, M. (2019). Evaluation of the therapeutic effect against benign prostatic hyperplasia and the active constituents from Epilobium angustifolium L. *Journal of Ethnopharmacology, 232*, 1-10.

Devkota, H. P., Paudel, K. R., Khanal, S., Baral, A., Panth, N., Adhikari-Devkota, A., . . . Chellappan, D. K. (2022). Stinging nettle (Urtica dioica L.): Nutritional composition, bioactive compounds, and food functional properties. *Molecules, 27*(16), 5219.

Dhouibi, R., Affes, H., Salem, M. B., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zeghal, K. M., & Ksouda, K. (2020). Screening of pharmacological uses of Urtica dioica and others benefits. *Progress in biophysics and molecular biology, 150*, 67-77.

Ducrey, B., Marston, A., Göhring, S., Hartmann, R., & Hostettmann, K. (1997). Inhibition of 5α-reductase and aromatase by the ellagitannins oenothein A and oenothein B from Epilobium species. *Planta medica, 63*(02), 111-114.

El-Dwairi, Q. A., & Banihani, S. M. (2007). Histo-functional effects of Peganum harmala on male rat's spermatogenesis and fertility. *Neuroendocrinology Letters, 28*(3), 305-310.

EMA/HMPC/137250/2013. (2015). *Assessment report on Serenoa repens (W. Bartram) Small, fructus*. Retrieved from London:

EMA/HMPC/278089/2015. (2016). *Assessment report on Equisetum arvense L., herba*. Retrieved from London:

EMA/HMPC/615965/2022. (2022). *Addendum to Assessment report on Epilobium angustifolium L. and/or Epilobium parviflorum Schreb., herba*. Retrieved from London:

EMEA/HMPC/508013/2007. (2010). *Assessment Report on Urtica dioica L., Urtica urens L.* Retrieved from London:

Esposito, C., Santarcangelo, C., Masselli, R., Buonomo, G., Nicotra, G., Insolia, V., . . . Sacchi, R. (2021). Epilobium angustifolium L. extract with high content in

oenothein B on benign prostatic hyperplasia: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 138*, 111414.

Ez zoubi, Y., Bousta, D., & Farah, A. (2020). A Phytopharmacological review of a Mediterranean plant: Lavandula stoechas L. *Clinical Phytoscience, 6*, 1-9.

Ganßer, D., & Spiteller, G. (1995). Aromatase inhibitors from Urtica dioica roots. *Planta medica, 61*(02), 138-140.

GEDİK, B., & DÜLGER, G. (2015). Anti-candidal activity of the Lavandula stoechas L. against pathogenic Candida species isolated from the hospital. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 3*(2), 367-372.

Ghorbanibirgani, A., Khalili, A., & Zamani, L. (2013). The efficacy of stinging nettle (Urtica dioica) in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind study in 100 patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal, 15*(1), 9.

Gilani, A., Aziz, N., Khan, M., Shaheen, F., Jabeen, Q., Siddiqui, B., & Herzig, J. (2000). Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of Lavandula stoechas L. *Journal of Ethnopharmacology, 71*(1-2), 161-167.

Gören, A. C., Topçu, G., Bilsel, G., Bilsel, M., Aydoğmusç, Z., & Pezzuto, J. M. (2002). The chemical constituents and biological activity of essential oil of Lavandula stoechas ssp. stoechas. *Zeitschrift für Naturforschung C, 57*(9-10), 797-800.

Gruenwald J, B. T., editors. (2000). *PDR for herbal medicines* (2. ed.). NJ: Medical Economics Company.

Gu, H., Yi, T., Lin, P., & Hu, J. (2022). Study on essential oil, antioxidant activity, anti-human prostate cancer effects, and induction of apoptosis by Equisetum arvense. *Open Chemistry, 20*(1), 1187-1195.

Gülmen, M. (2018). *Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda Lavandula stoechas Linne subsp. stoechas (karabaş otu) esansiyel yağının oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi.* Bursa Uludag University (Turkey),

Hartmann, R., Mark, M., & Soldati, F. (1996). Inhibition of 5 α-reductase and aromatase by PHL-00801 (Prostatonin®), a combination of PY102 (Pygeum africanum) and UR102 (Urtica dioica) extracts. *Phytomedicine, 3*(2), 121-128.

Hiermann, A., & Bucar, F. (1997). Studies of Epilobium angustifolium extracts on growth of accessory sexual organs in rats. *Journal of Ethnopharmacology, 55*(3), 179-183.

Hirano, T., Homma, M., & Oka, K. (1994). Effects of Stinging Nettle Root Extracts and Their Steroidal Components on the Na+, K+-ATPase of the Benign Prostatic Hyperplasia1. *Planta medica, 60*(01), 30-33.

Hosseinabadi, R., Heidari, M., Anbari, K., & Pournia, Y. (2014). Urtica dioica for treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urological Nursing, 8*(3), 114-121.

Hostanska, K., Suter, A., Melzer, J., & Saller, R. (2007). Evaluation of cell death caused by an ethanolic extract of Serenoae repentis fructus (Prostasan®) on human carcinoma cell lines. *Anticancer research, 27*(2), 873-881.

Hryb, D., Khan, M., Romas, N., & Rosner, W. (1995). The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (Urtica dioica) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes. *Planta medica, 61*(01), 31-32.

Hürkul, M. M., & Köroğlu, A. (2019). Investigation of Peganum harmala L.(Üzerlik) fruits sold in the market from the view of pharmaceutical botany.

Jain, R., Kosta, S., & Tiwari, A. (2010). Ayurveda and urinary tract infections. *Journal of Young Pharmacists, 2*(3), 337.

Kalhan, Ö. (2019). *İn vitro pankreatik ductal adenokarsinomda lavandula stoechas esansiyel yağının sitotoksik etkilerinin araştırılması.* Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Karami, A., Sheikhsoleimani, M., Memarzadeh, R., Haddadi, E., Bakhshpour, M., Mohammadi, N., & Mirhashemi, M. (2020). Urtica Dioica Root Extract on Clinical and Biochemical Parameters in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, Randomized Controlled Trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS, 23*(10), 1338-1344.

Khairullah, A. R., Solikhah, T. I., Ansori, A. N. M., Hidayatullah, A. R., Hartadi, E. B., Ramandinianto, S. C., & Fadholly, A. (2021). Review on the Pharmacological and Health Aspects of Apium Graveolens or Celery: An Update. *Systematic Reviews in Pharmacy, 12*(2).

Khan, F. U., Ihsan, A. U., Khan, H. U., Jana, R., Wazir, J., Khongorzul, P., . . . Zhou, X. (2017). Comprehensive overview of prostatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 94*, 1064-1076.

Kiss, A., Kowalski, J., & Melzig, M. (2006). Induction of neutral endopeptidase activity in PC-3 cells by an aqueous extract of Epilobium angustifolium L. and oenothein B. *Phytomedicine, 13*(4), 284-289.

Kiss, A., Kowalski, J., & Melzig, M. F. (2004). Compounds from Epilobium angustifolium inhibit the specific metallopeptidases ACE, NEP and APN. *Planta medica, 70*(10), 919-923.

Koca, H., Sadi, G., Köken, T., & Koca, T. (2018). Effect of Acorus calamus and Apium graveolens extracts on Egfr and Erbb2 in LNCaP cells.

Köken, T., Koca, B., Özkurt, M., Erkasap, N., Kuş, G., & Karalar, M. (2016). Apium graveolens extract inhibits cell proliferation and expression of vascular endothelial growth factor and induces apoptosis in the human prostatic carcinoma cell line LNCaP. *Journal of medicinal food, 19*(12), 1166-1171.

Kültür[1], Ş., Altınbaşak[1], O., Anıl, S., & Melikoğlu, G. (2017). Türkiye'de mide ülserinde kullanılan tıbbi bitkiler.

Kuru, İ. S. (2010). *Üzerlik (Peganum harmala L.) bitki ekstraktının buğday (Triticum vulgare L.) ve semiz otu (Portulaca oleracea L.) tohumlarının çimlenmesi üzerine etkisinin araştırılması.* Fen Bilimleri Enstitüsü,

Lesuisse, D., Berjonneau, J., Ciot, C., Devaux, P., Doucet, B., Gourvest, J., . . . Lowinski, M. (1996). Determination of oenothein B as the active 5-α-reductase-inhibiting principle of the folk medicine Epilobium parviflorum. *Journal of Natural Products, 59*(5), 490-492.

Li, S., Cheng, X., & Wang, C. (2017). A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of the genus Peganum. *Journal of Ethnopharmacology, 203*, 127-162.

Lichius, J. J., & Muth, C. (1997). The inhibition effects of Urtica dioica root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta medica, 63*(04), 307-310.

Lopatkin, N., Sivkov, A., Walther, C., Schläfke, S., Medvedev, A., Avdeichuk, J., . . . Engelmann, U. (2005). Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms—a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World journal of urology, 23*(2), 139-146.

Mahboubi, M., & Kazempour, N. (2009). In vitro antimicrobial activity of some essential oils from Labiatae family. *Journal of Essential Oil Bearing Plants, 12*(4), 494-508.

Maia, M. F., & Moore, S. J. (2011). Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. *Malaria journal, 10*(1), 1-15.

Mazyad, S., & Soliman, M. (2001). Laboratory evaluation of the insecticidal activity of camphor on the development of Oestrus ovis larvae. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 31*(3), 887-892.

Melo, E. A., Bertero, E. B., Rios, L., & Mattos Jr, D. (2002). Evaluating the efficiency of a combination of Pygeum africanum and stinging nettle (Urtica dioica) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Int Braz J Urol, 28*(5), 418-425.

Messaoud, C., Chograni, H., & Boussaid, M. (2012). Chemical composition and antioxidant activities of essential oils and methanol extracts of three wild Lavandula L. species. *Natural product research, 26*(21), 1976-1984.

Miraj, S. (2016). Lavandula stoechas l: A systematic review of medicinal and molecular perspectives. *Der Pharm. Lett, 5*(6), 170-179.

Nahata, A., & Dixit, V. (2012). Ameliorative effects of stinging nettle (Urtica dioica) on testosterone- induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia, 44*, 396-409.

Oka, M., Tachibana, M., Noda, K., Inoue, N., Tanaka, M., & Kuwabara, K. (2007). Relevance of anti-reactive oxygen species activity to anti-inflammatory activity of components of Eviprostat®, a phytotherapeutic agent for benign prostatic hyperplasia. *Phytomedicine, 14*(7-8), 465-472.

Oka, M., Ueda, M., Oyama, T., Kyotani, J., & Tanaka, M. (2009). Effect of the phytotherapeutic agent Eviprostat® on 17β- estradiol- induced nonbacterial inflammation in the rat prostate. *The Prostate, 69*(13), 1404-1410.

Ooi, S. L., & Pak, S. C. (2017). Serenoa repens for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: current evidence and its clinical implications in naturopathic medicine. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 23*(8), 599-606.

Pandey, M., Kaur, P., Shukla, S., Abbas, A., Fu, P., & Gupta, S. (2012). Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: in vitro and in vivo study. *Molecular carcinogenesis, 51*(12), 952-962.

Pavone, C., Abbadessa, D., Tarantino, M., Oxenius, I., Laganà, A., Lupo, A., & Rinella, M. (2010). Associazione di Serenoa repens, Urtica dioica e Pinus pinaster. Sicurezza ed efficacia nel trattamento dei sintomi del basso tratto urinario. Studio prospettico su 320 pazienti. *Urologia Journal, 77*(1).

Piwowarski, J. P., Bobrowska-Korczak, B., Stanisławska, I., Bielecki, W., Wrzesien, R., Granica, S., . . . Kiss, A. K. (2017). Evaluation of the effect of Epilobium angustifolium aqueous extract on LNCaP cell proliferation in in vitro and in vivo models. *Planta medica, 83*(14/15), 1159-1168.

Polat, R. (2010). Havran ve Burhaniye (Balıkesir) çevresinde tarımsal biyoçeşitlilik ve etnobotanik araştırmaları.

Polat, R., & Satıl, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir–Turkey). *Journal of Ethnopharmacology, 139*(2), 626-641.

Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., . . . Morell, F. (2018). Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official

ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine, 198*(5), e44-e68.

Russo, G. I., Scandura, C., Di Mauro, M., Cacciamani, G., Albersen, M., Hatzichristodoulou, G., . . . Marcelissen, T. (2021). Clinical efficacy of Serenoa repens versus placebo versus alpha-blockers for the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement: a systematic review and network meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *European Urology Focus, 7*(2), 420-431.

Safarinejad, M. R. (2005). Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of herbal pharmacotherapy, 5*(4), 1-11.

Saponaro, M., Giacomini, I., Morandin, G., Cocetta, V., Ragazzi, E., Orso, G., . . . Pagano, F. (2020). Serenoa repens and Urtica dioica fixed combination: in-vitro validation of a therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *International Journal of Molecular Sciences, 21*(23), 9178.

Sarac, N., & Ugur, A. (2009). The in vitro antimicrobial activities of the essential oils of some Lamiaceae species from Turkey. *Journal of medicinal food, 12*(4), 902-907.

Sariri, R., Seifzadeh, S., & Sajedi, R. (2009). Anti-tyrosinase and antioxidant activity of Lavandula sp. extracts. *Pharmacology online, 3*, 319-326.

Sawaftah, A. (2013). *In vitro evaluation of the apoptotic and antimitotic (cytostatic) effects of Arum palaestinum and Peganum harmala.* Faculty of Graduate Studies In vitro evaluation of the apoptotic and …,

SAYIK, A. (2007). *YAKI OTU (Epilobium angustifolium) BİTKİSİNİN KİMYASAL YAPISININ İNCELENMESİ.* (YÜKSEK LİSANS TEZİ). Istanbul.

Schneider, T., & Rübben, H. (2004). Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months. *Der Urologe. Ausg. A, 43*(3), 302-306.

Schöttner, M., Ganßer, D., & Spiteller, G. (1997). Lignans from the roots of Urtica dioica and their metabolites bind to human sex hormone binding globulin (SHBG). *Planta medica, 63*(06), 529-532.

Sebai, H., Selmi, S., Rtibi, K., Gharbi, N., & Sakly, M. (2015). Protective effect of Lavandula stoechas and Rosmarinus officinalis essential oils against reproductive damage and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of medicinal food, 18*(2), 241-249.

Sebai, H., Selmi, S., Rtibi, K., Souli, A., Gharbi, N., & Sakly, M. (2013). Lavender (Lavandula stoechas L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids in health and disease, 12*(1), 1-9.

Selmi, S., Jallouli, M., Gharbi, N., & Marzouki, L. (2015). Hepatoprotective and renoprotective effects of lavender (Lavandula stoechas L.) essential oils against malathion-induced oxidative stress in young male mice. *Journal of medicinal food, 18*(10), 1103-1111.

Shahrajabian, M. H., Sun, W., & Cheng, Q. (2021). Improving health benefits with considering traditional and modern health benefits of Peganum harmala. *Clinical Phytoscience, 7*(1), 1-9.

Shirani-Boroujeni, M., Heidari-Soureshjani, S., & Hafshejani, Z. K. (2017). Impact of oral capsule of Peganum harmala on alleviating urinary symptoms in men with

benign prostatic hyperplasia; a randomized clinical trial. *Journal of renal injury prevention, 6*(2), 127.

Shukla, S., Bhaskaran, N., Babcook, M. A., Fu, P., MacLennan, G. T., & Gupta, S. (2013). Apigenin inhibits prostate cancer progression in TRAMP mice via targeting PI3K/Akt/FoxO pathway. *Carcinogenesis, 35*(2), 452-460. doi:10.1093/carcin/bgt316

Stolarczyk, M., Naruszewicz, M., & Kiss, A. K. (2013). Extracts from Epilobium sp. herbs induce apoptosis in human hormone-dependent prostate cancer cells by activating the mitochondrial pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology, 65*(7), 1044-1054.

Tagaya, M., Oka, M., Ueda, M., Takagaki, K., Tanaka, M., Ohgi, T., & Yano, J. (2009). Eviprostat suppresses proinflammatory gene expression in the prostate of rats with partial bladder-outlet obstruction: A genome-wide DNA microarray analysis. *Cytokine, 47*(3), 185-193.

Talpur, N., Echard, B., Bagchi, D., Bagchi, M., & Preuss, H. G. (2003). Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernitin on prostate growth in rats. *Molecular and cellular biochemistry, 250*(1), 21-26.

Tanaka, T., Morimoto, K., Nishikawa, N., Kuratsukuri, K., Ishii, K., Yoshimura, R., & Nakatani, T. (2012). Suppressive effects of eviprostat, a phytotherapeutic agent, on lower urinary tract symptoms in prostate cancer patients treated with brachytherapy. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms, 4*(1), 25-28.

Trivisonno, L. F., Sgarbossa, N., Alvez, G. A., Fieiras, C., Liquitay, C. M. E., Jung, J. H., & Franco, J. V. A. (2021). Serenoa repens for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement: A systematic review and meta-analysis. *Investigative and clinical urology, 62*(5), 520.

Tsunemori, H., Sugimoto, M., Xia, Z., Taoka, R., Oka, M., & Kakehi, Y. (2011). Effect of the phytotherapeutic agent Eviprostat on inflammatory changes and cytokine production in a rat model of nonbacterial prostatitis. *Urology, 77*(6), 1507. e1515-1507. e1520.

Van Coppenolle, F., Le Bourhis, X., Carpentier, F., Delaby, G., Cousse, H., Raynaud, J. P., . . . Prevarskaya, N. (2000). Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon®) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride. *The Prostate, 43*(1), 49-58.

Vitalone, A., Bordi, F., Baldazzi, C., Mazzanti, G., Saso, L., & Tita, B. (2001). Anti-proliferative effect on a prostatic epithelial cell line (PZ-HPV-7) by Epilobium angustifolium L. *Il Farmaco, 56*(5-7), 483-489.

Vitalone, A., McColl, J., Thome, D., Costa, L. G., & Tita, B. (2003). Characterization of the effect of Epilobium extracts on human cell proliferation. *Pharmacology, 69*(2), 79-87.

Weisser, H., Tunn, S., Behnke, B., & Krieg, M. (1996). Effects of the Sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5α- reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *The Prostate, 28*(5), 300-306.

Wells, R., Truong, F., Adal, A. M., Sarker, L. S., & Mahmoud, S. S. (2018). Lavandula essential oils: a current review of applications in medicinal, food, and cosmetic industries of lavender. *Natural Product Communications, 13*(10), 1934578X1801301038.

Yeh, R.-Y., Shiu, Y.-L., Shei, S.-C., Cheng, S.-C., Huang, S.-Y., Lin, J.-C., & Liu, C.-H. (2009). Evaluation of the antibacterial activity of leaf and twig extracts of stout camphor tree, Cinnamomum kanehirae, and the effects on immunity and

disease resistance of white shrimp, Litopenaeus vannamei. *Fish & shellfish immunology, 27*(1), 26-32.

Zuzarte, M., Gonçalves, M., Cavaleiro, C., Cruz, M., Benzarti, A., Marongiu, B., . . . Salgueiro, L. (2013). Antifungal and anti-inflammatory potential of Lavandula stoechas and Thymus herba-barona essential oils. *Industrial Crops and Products, 44*, 97-103.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

İSTANBUL' DA AKTARLARDA SATILAN PROSTAT HASTALIKLARINDA KULLANILAN BİTKİLERİN FİTOTERAPİ YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMASI

ORİJİNALLİK RAPORU

%13	%12	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
5	acikerisim.afsu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	journals.sagepub.com İnternet Kaynağı	<%1
7	pharmacy.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	anadolutibbidergisi.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1

Submitted to Istanbul University

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Muhammed Zeki	**Soyadı**	BABA
Doğ.Yeri	Santacruz/İspanya	**Doğ.Tar.**	17.19.1995
Email	Zekieczaci@gmail.com	**Uyruğu**	TC

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.	ISTANBUL ÜNİVERSİTESİ-FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANS	2020-DEVAM EDİYOR
Lisans	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ECZACILI FAKÜLTESİ	2019

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	ECZACI	NURDAN ECZANESİ	2019 -2021
2.	DIŞ TİCARET UZMANI	ORZAKS ILAÇ VE KIMYA SAN. TIC. A.Ş	2022-Devam ediyor

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ	-	88
TÜRKÇE	İYİ	İYİ	İYİ		
İSPANYOLCA	İYİ	İYİ	İYİ		
ARAPÇA	ANADİL				

*****Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
MİCROSOFT OFFİCE(WORD/EXCEL/POWERPOİNT)	İYİ