

Ekim 2024

BİYOLOJİ

ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖR

PROF. DR. HASAN AKGÜL

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2024

ISBN • 978-625-6172-32-6

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

BİYOLOJİ ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

Ekim 2024

Editör

PROF. DR. HASAN AKGÜL

İçindekiler

Bölüm 1

ARSENİK TÜRLERİNİN SUCUL ORGANİZMALAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

<i>Harika Eylül ESMER DURUEL</i>	1
<i>Şeyma KIZILKAYA</i>	1
<i>Figen Esin KAYHAN</i>	1

Bölüm 2

KAHVENİN FENOLİK MADDE VE ANTIOKSİDAN İÇERİĞİ

<i>Merve Karakurluk</i>	17
<i>Tuğba Demiriz Yücer</i>	17

Bölüm 3

BİTKİSEL SEKONDER METABOLİTLERİN ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ: ANTİBİYOTİK DİRENCİNE KARŞI DOĞAL ÇÖZÜMLER

<i>Esra Öztunç Tutucu</i>	33
<i>Ashabil Aygan</i>	33
<i>Nazan Çömlekcioglu</i>	33



Bölüm 1

ARSENİK TÜRLERİNİN SUCUL ORGANİZMALAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Harika Eylül ESMER DURUEL¹

Şeyma KIZILKAYA²

Figen Esin KAYHAN³

¹ Dr.Öğr.Üyesi Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Elbistan Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, 46300, Elbistan, Kahramanmaraş

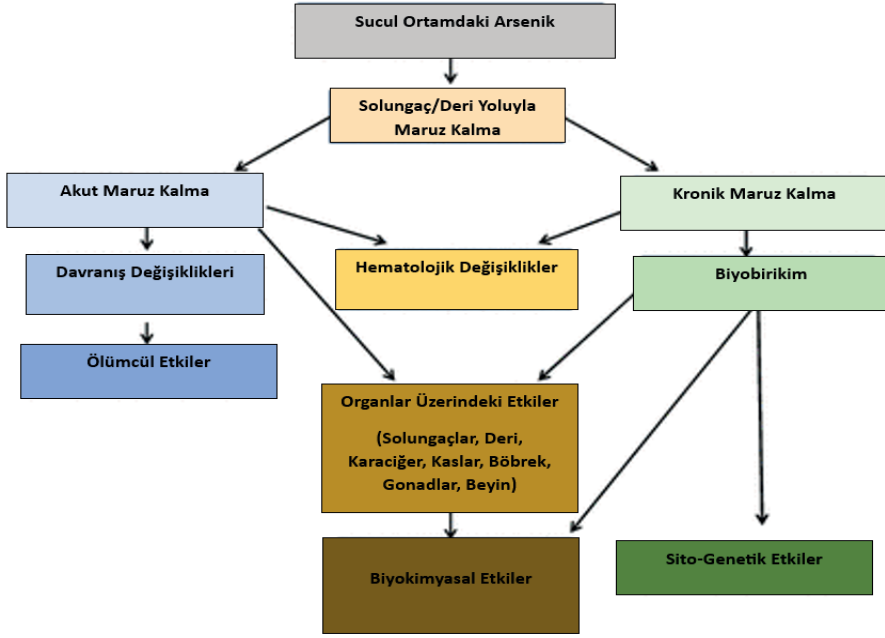
² Dr., Marmara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

³ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Giriş

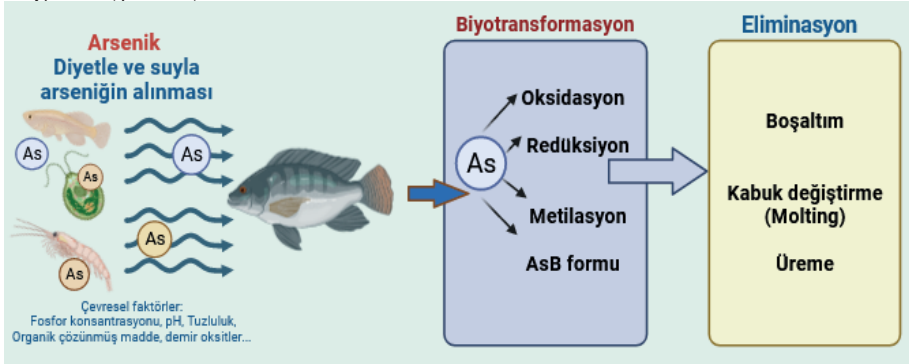
Arsenik (As), sucul ortamlarda bulunan en yaygın çevresel kirleticilerden biridir. Özellikle, üç değerlikli As (III) (Arsenit) ve beş değerlikli As (V) (Arsenat), Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı tarafından birinci derece kanserojen madde olarak tanımlanmıştır (Straif ve ark., 2009). Tehlikeli sayılan bu arsenik türleri genellikle yeraltı ve yüzey sularında inorganik formda bulunurlar. Arsenik türevleri yanardağ patlamaları, kayaların aşınması, nehir veya yeraltı suyunda çözünme gibi doğal olaylar sonucunda ortaya çıktığı gibi, madencilik aktiviteleri, hidrotermal tesisleri, gübreleme ve ilaçlama gibi antropolojik aktiviteler sonucunda da ortaya çıkabilir (Mandal ve Suzuki, 2002; Breuer ve Pichler, 2013). Bu nedenle sucul ortamlardaki arsenik kirliliği, küresel olarak birçok ülkeyi etkileyen önemli bir çevre sorunu olarak kabul edilmektedir (Hussain ve ark., 2021). Arsenik karasal çevreye salındığında bozunma ihtimali olmaksızın biyojeokimyasal döngüye girer. Sucul ortama girdiğinde ise bazı karmaşık kimyasal değişimlere uğrar. Elementel olarak suda çözünemeyen arsenik, diğer elementlerle bileşik kurduğunda başka kimyasalların varlığında ve ortam asiditesinin uygun olması halinde yüksek çözünürlüğe sahip olabilmektedir (Yatkın, 2021). Yaklaşık 300'den fazla farklı arsenik türü/türevi mevcuttur. Bunların en bilinenleri inorganik arsenik türlerinden arsenit ve arsenattır. Arsenit, arsenattan yaklaşık 45-50 kat daha toksiktir. Organik arsenik türleri arasında ise, monometilarsenat (MMA), dimetilarsinat (DMA), tetrametil arsin (TMA), trimetilarsin oksit (TMAO), arsenoşekerler (As-Sug) ve arsenolipidler sayılabilir. Sucul ortamdaki arseniğin türleri ve oksidasyon seviyeleri bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; suyun pH değeri, redoks potansiyeli, sülfür, kalsiyum, demir iyonlarının azlığı/çokluğu ve mikrobiyal aktivite olarak sıralanabilir (Bakan, 2019; Kayhan, 2019).

Arsenik su sistemlerine girdikten sonra, doğrudan soluma ve içme yoluyla veya dolaylı olarak besin zinciri yoluyla sudaki organizmalar üzerinde zararlı etkiler yaratır (Rahman ve ark., 2012). Yani, içme suyunu veya suda yaşayan gıda ürünlerini kirleterek insan sağlığına da tehdit oluşturabilir. Küresel olarak, büyük çoğunluğu Asya'da yaşayan milyonlarca insan, yeraltı sularındaki yüksek arsenik konsantrasyonuna potansiyel olarak maruz kalmaktadır (Podgorski ve Berg, 2020). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration), deniz balıkları ve diğer deniz ürünlerinin, insanların sindirim yoluyla maruz kaldığı toplam As maruziyetinin %90'ına katkıda bulunduğunu rapor etmiştir (FDA, 1993). Bu nedenle arseniğin çevresel ve biyolojik davranışlarını anlamak büyük önem taşımaktadır. Arseniğin organizmalardaki temel süreci sırasıyla, arsenik alımı, emilimi, birikimi, biyoaktarımı ve atılması şeklindedir (Şekil 1).



Şekil 1: Sucul organizmaların maruz kalma ve etkilenme şeması (Kumari ve ark., 2016)

Arsenik bir organizmaya girdikten sonra biyolojik olarak daha az toksik bir arsenik türüne dönüşebilir. Deniz omurgasızlarında yaygın bir arsenik formu olan AsB (Arsenobetain), çeşitli trofik seviyelerde düşük toksisitesiyle bilinen, büyük molekülü bir arsenik türüdür. AsB, deniz besin zincirinde arsenik metabolizmasının son ürünü olarak kabul edilir, ancak biyosentezi ve biyolojik bozunmasına ilişkin bilgiler hala eksiktir. Suda yaşayan organizmalardaki arsenik biyobirikim süreçleri çeşitli biyolojik ve çevresel faktörlere bağlıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Sucul organizmalarda arsenik biyoakümülyasyon süreci

Arsenik, denizel ortamda bol bulunan kimyasal elementlerden biridir ve ortalama konsantrasyonları deniz sularında tatlı sulara göre daha az değişken olma eğilimindedir. Tatlı su ve deniz suyunun fiziksel karışımı olan haliçlerde ve kıta sahanlıklarında çözülmüş arsenik konsantrasyon miktarı etkilenebilmektedir. (Smedley ve Kinniburgh, 2002).

Türler, vücut büyüklüğü ve organizmaların yaşının yanı sıra çevresel fosfor, kalsiyum iyonları, pH, tuzluluk ve çözülmüş organik madde seviyelerinin tümü potansiyel olarak arsenik emilimini etkiler. Ek olarak, sindirim oranı, bağırsaktan geçiş süresi, bağırsak ortamı, canlı av/yiyecek bileşimi, türler, yoğunluk, çevresel pH ve demir oksitlerin varlığı gibi faktörler arseniğin gıdalardan asimilasyonunu etkiler. Arseniğin vücuttan uzaklaştırılmasında ise boşaltım, deri değiştirme ve üreme gibi çeşitli fizyolojik işlevler rol oynar. Çevresel kirleticilerden olan kadmiyum, kurşun gibi ağır metallerin sucul çevredeki zararlarından bahseden çok sayıda çalışma olmasına rağmen arsenik hakkında fazla araştırma yoktur.

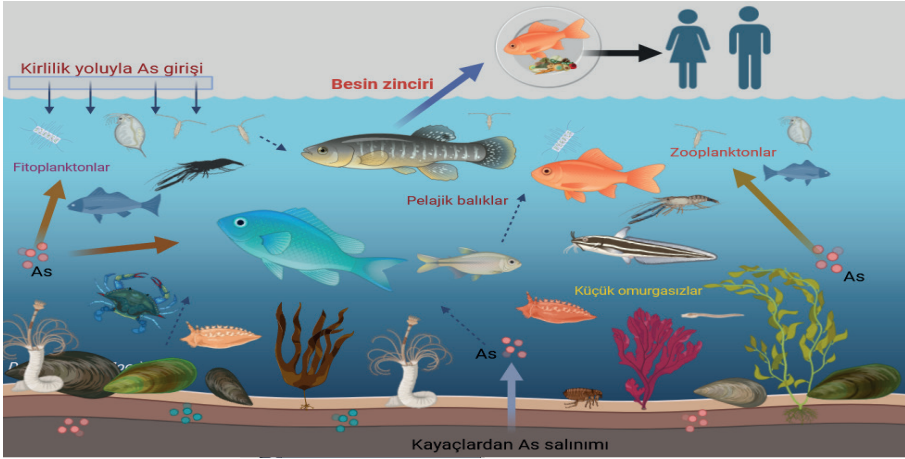
Arseniğin alımını etkileyen biyolojik ve çevresel faktörler

Çevresel kirleticiler, sucul organizmaların genellikle epitel hücrelerinden giriş yapar. Balıklarda, kirleticiler difüzyon bariyerlerini aşarak kana ve iç organlara geçer. Solungaçlar, deri ve sindirim sistemi suda çözünen arsenik türlerinin potansiyel emilim yerleridir. Deri yüzey alanı fazlalığı nedeniyle küçük balıklar için önemli emilim alanını oluşturmaktadır (Hayton ve Barron, 1990; Kayhan, 2006). Organizmalar arseniği farklı şekillerde alabilirler. Bu farklılıklar, suda yaşayan organizmaların As(III) ve As(V)'i alabilme yeteneklerine göre değişir. As(V), oksijen açısından zengin su ortamlarında daha fazla bulunur ve alınma yolları fosfatla yarışmalı (kompetitif) veya çok benzerdir. Hatta ATP (adenozin trifosfat) gibi bir biyomoleküldeki fosfatın bile yerini alabilir. Sucul organizmalar tarafından arseniğin alımı, tür, büyüklük, yaş ve maruz kalma süresi gibi biyolojik faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca fosfor varlığı, pH, tuzluluk ve çözülmüş organik madde içeriği gibi çevresel faktörlerden de etkilenebilir (Ghosh ve ark., 2022; Cui ve ark., 2020).

Biyolojik faktörler:

Suda yaşayan bir organizmanın büyüklüğü ve yaşı, özellikle balık gibi daha yüksek trofik seviyedeki organizmalar için önemli biyolojik faktörlerdir. Tatlı su balıklarında vücut büyüklüğü, yaş ve arsenik konsantrasyonu arasında çoğunlukla pozitif korelasyon bulunmaktadır. Ancak maruz kalma süresi, suda yaşayan organizmalarda arsenik alımını azaltabilir. Örneğin, tatlı su balığı *Oryzias mekongensis* (Japon pirinç balığı) ile yapılan bir çalışmada, As(III) ve As(V)'in kinetik alım değerlerinin, aynı arsenik türlerine önceden maruz bırakıldığında sırasıyla 0,63 ve 0,74 L/g/gün'den 0,57 ve 0,53 L/g/gün'ye düştüğü belirtilmiştir (Chen ve ark., 2018). *Oncorhynchus mykiss*

türünde yapılan bir araştırmada arsenik türlerinin lipid sentezinin inhibisyonuna, karaciğer hasarına ve osmoregülasyonun bozulmasına sebep olduğu rapor edilmiştir (Francesconi, 2010). Algler deniz ortamındaki organoarsenik bileşiklerin önemli kaynağıdır. Arseniğin organik formları algler tarafından sentezlenir ve besin zinciri yoluyla aktarılır (İnal Erdem ve Özpınar, 2017). Daha düşük trofik seviyelerin temelini oluşturan mikro ve makro algler, daha yüksek trofik seviyeleri temsil eden üyelerle karşılaştırdığında daha fazla arsenik biriktirebilir (Şekil 3). Laboratuvar deneylerinde geniş toleranslı alg türlerinin inorganik arsenik bileşiklerinden yağ ve suda çözünebilir organoarsenik bileşikleri sentezleme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Amirnia ve ark., 2019; Hussain ve ark., 2021). Mikro ve makro alglerin yanı sıra, fitoplankton ve zooplanktonlar da arsenik biriktirebilir. Sudaki birincil üretim esas olarak çevredeki suda $As(V)$ 'ı alıp $As(III)$ 'e indirgeyebilen fitoplankton tarafından gerçekleştirilir (Sanders ve Windom, 1980; Kayhan ve ark., 2006). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada fitoplanktonun $As(III)$ 'ü alıp biyometilleyebildiğini ve ardından MMA ve DMA gibi formlarda hücre dışına çevreye atabildiğini bildirmiştir (Froelich ve ark., 1985).



Şekil 3. Sucul organizmalardan insanlara uzanan besin zinciri süreci

Balıklar, yengeçler ve karidesler gibi yüksek trofik seviyeli sucul organizmalar da su ortamlarındaki arsenik türleşmesinde hayati bir rol oynar. Arsenik doğadaki yaşam içinde oksitlenebilir, indirgenebilir veya metillenebilir ve daha sonra tüm canlı dokularda metabolize edilerek tekrarlayan biyobirikim ve biyomagnifikasyona uğrayabilir. Pek çok çalışmada balıkların solungaçları, derisi ve sindirim sistemi, arseniğin suda çözünebilir formlarının potansiyel emilim bölgeleri olarak gözlemlenmiştir. Deniz balıklarının çoğu planktivordur ve ana besin olarak doğrudan fito/zooplanktonla beslenir

ve bu nedenle plankton yoluyla çeşitli As formlarını biriktirebilir (Bat ve ark., 2014; Peshut ve ark. 2008; Kayhan ve ark., 2009). Kabuklu deniz hayvanlarında As birikimi ve biyomagnifikasyon miktarı, beslenme tercihlerinin yanı sıra habitatlara göre de değişiklik gösterebilir. Kabuklu deniz hayvanları da arseniğin hem organik hem de inorganik formlarını biriktirir (Taylor ve ark., 2012). Bivalve türlerinde, AsB kas dokularında emilebilen formudur (Shi ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada, istiridyelerin özellikle kas dokusunda ve gonadlarında arsenoşeker formundaki arseniğin yüksek seviyelerde biriktiğini rapor edilirken, bir nehir ağzı istiridyeye türünde (*Crassostrea virginica*) yapılan çalışmada arsenik birikimini incelenmiş ve arseniğin kas dokularında biriktiği gösterilmiştir (Lai ve ark., 1998; Rodney ve ark., 2007). Mavi midye (*Mytilus edulis*) gibi çift kabuklularda 0,001 ile 4,5 mg As/kg arasında değişen yüksek inorganik As konsantrasyonları rapor edilmiştir (Sloth ve Julshamn, 2008).

Arseniğin bulunuşunda etkili olan çevresel faktörler

Fosfor: Arsenik, yapısal olarak fosfora (P) benzeyen bir elementtir. Arsenik ve fosfor periyodik tablonun 5A grubuna aittir ve benzer kimyasal özelliklere sahiptir. Bu benzerliklerden dolayı su ortamlarında As(V) alımı, ortamdaki fosfor konsantrasyonuyla da ilişkilidir. Su ortamlarında fosfor ya inorganik fosfor (IP) ya da çözülmüş organik fosfor (ÇOP) formunda bulunur (Worsfold ve ark., 2016). Yapılan bazı çalışmalarda inorganik fosforun, As(V) alımını önemli ölçüde engelleyebileceği belirtilmiştir. Örneğin; ortama inorganik fosforun eklenmesi sonucu, siyanobakterilerden *M. aeruginosa*'da ve mikroalg türleri olan *Chlamydomonas reinhardtii* ve *Chlorella salina*'da, As(V) alımı önemli ölçüde azalmıştır (Guo ve ark., 2016; Amirnia ve ark., 2019). Benzer şekilde, tatlı su alglerinden *Anabaena variabilis*, *Monoraphidium arcuatum*, *Scenedesmus obliquus* ve *C. vulgaris*'in yanı sıra alg *C. salina*, diatom *Skeletonema costatum* ve suda yaşayan makrofitlerden olan *Spirodela polyrhiza*'da, As(V) ile fosfat arasında önemli rekabet olduğu bazı araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir. Yani; inorganik fosfat ve As(V) aynı emilim yolağına sahip olduklarından, ortamdaki inorganik fosfat konsantrasyonundaki artış, tatlı su alglerinde, deniz alglerinde ve makrofitlerde As(V) emilimini azaltır (Wang ve ark., 2019; Li ve ark., 2015; Ren ve ark., 2017). Ancak arsenik, enerji transferi fosforilasyon reaksiyonlarında fosforun yerini alabilir ve bu durumda ATP sentezi bozulabilmektedir. Ayrıca sülfidril gruplarıyla reaksiyona girerek proteinlerde yapısal değişikliğe neden olarak enzim inaktivasyonlarına yol açabilmektedir (Akter ve ark., 2005). Yine de bugüne kadar çözülmüş organik fosforun, suda yaşayan organizmalarda arsenik biyobirikimi, biyotransformasyonu ve As(V) metabolizması üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar sınırlıdır.

Ortamın pH seviyesi: pH, sucul sistemlerdeki arseniğin türünü tayin eden en önemli çevresel parametredir. (Miao ve ark., 2012; Smedley ve Kin-

niburgh, 2002). pH, arseniğin biyobirikimi ile yakından ilişkili olduğundan, alımını da etkiler. Bazı çalışmalar, düşük pH'ın *Stichococcus basillaris* alglerinde (Pawlik-Skowronska ve ark., 2004), *Pteris vittata* (Tu ve ark., 2004), *Callitriche stagnalis* ve *Fontinalis antipyretica*'da (Favas ve ark., 2012) As(V) birikimine (negatif korelasyon) neden olduğunu göstermiştir. Buna karşın; bazı sucul bitkilerde pozitif korelasyon da görülmüştür (Favas ve ark., 2012; Chen ve ark., 2020). Bu durum; pH'ın As(V)'in alım kinetiğini etkileyen önemli bir faktör olduğunu ve türe özgü olabileceğini düşündürmüştür.

Tuzluluk: Haliçlerde ve denizlerde yaşayan organizmaların arsenik alım kapasiteleri, sodyum (Na⁺) ve klor (Cl⁻) ve iyonlarının etkisiyle değişkenlik gösterebilir (Zeng ve ark. 2018; Li ve ark. 2015). Tuzluluk parametresi, tuzluluk oranlarının değişebildiği nehir ağızlarında yaşayan sucul organizmalarda arseniğin alımı ve biyobirikimi üzerinde etkilidir (Rahman ve ark., 2012). Tuzluluk arttıkça, arsenik biyobirikimi de artar (Whaley-Martin ve ark., 2012, Zhang ve ark., 2020). Yapılan bir araştırmada, üç teleost balık türü olan ringa balığı (*Clupea harengus*), morina (*Gadus morhua*) ve pisi balığı (*Platichthys flesus*) kullanıldı ve arsenik alımında tuzluluğun rolü değerlendirildi. Çalışmada arsenik alımının tuzlulukla birlikte arttığı rapor edildi (Dutton ve Fisher, 2011; Larsen ve Francesconi, 2003). Bentik karides *Metapenaeopsis palmensis*, bentik balık *Callionymus richardsonii* ve pelajik balık türü olan *Paerargyrops edita* ile yapılan başka çalışmalarda da arsenik düzeyinin tuzlulukla birlikte arttığı ve arsenobetain biyobirikiminin arttığı rapor edildi (Zhang ve ark., 2020).

Çözünmüş organik madde: Çözünmüş organik madde, su ortamlarında yaygın olarak bulunur ve arsenik biyobirikiminde hayati bir rol oynayan fenolik hidroksil ve karboksil grupları gibi çeşitli fonksiyonel grupları içerir (Qin ve ark., 2016). Çözünmüş organik maddelerin arsenik ile kompleks bileşik oluşturması ve bunu takiben hücre yüzeylerine adsorpsiyonu nedeniyle, sucul organizmalarda arsenik alımını önemli ölçüde etkilenebilir (Zhang ve ark., 2022; Shi ve ark., 2017).

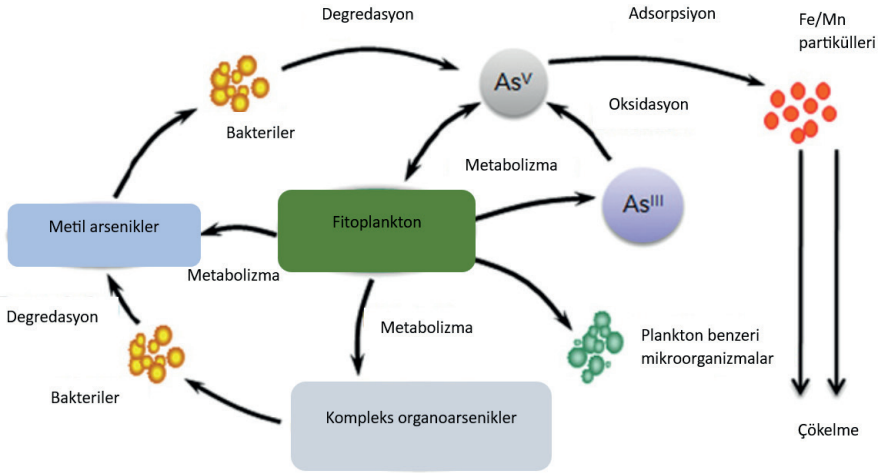
Arseniğin besinlerle alınması ve biyobirikimi

“Biyobirikim”, bir organizmanın bir kimyasalın çevresel kaynaklardan alımı sonucunda net birikimini ifade etmektedir. Sucul organizmalar; yaşadıkları ortam, diyet ve diğer kaynaklar yoluyla kimyasallara maruz kaldıkları zaman bu biriktirmeye başlamaktadırlar. Besin zincirinde kimyasalların her trofik seviyedeki konsantrasyonları değişmektedir. Arsenik sucul organizmalar tarafından yalnızca sudan değil, aynı zamanda yutulan besinlerden de alınır. Daha yüksek trofik seviyelerdeki organizmalar için gıda alımı, arsenik biyobirikiminin %90'ından fazlasından sorumlu olabilecek toplam arsenik alımının önemli bir yoludur (Miao ve ark., 2012; Williams ve ark., 2010). Balıklarda diyetle alınan arsenik, gastrointestinal sistem yoluyla vücuda girer.

Gastrointestinal sistem tarafından emildikten sonra, dolaşım sistemi aracılığıyla organlara dağılır. Ayrıca arsenik türlerinin bağırsaktan geçme yetenekleri de farklılık göstermektedir (Ghosh ve ark. 2022; Zhang ve ark., 2020). Örneğin; As(V)'in tatlı su balığı *Carassius auratus*'un bağırsak duvarına nüfuz etme yeteneğinin As(III)'den daha yüksek olduğu rapor edilmiştir çünkü As(III), proteinlerin tiyol kısımlarına bağlanarak sindirim bezleri tarafından tutulabilmektedir (Cui ve ark., 2020). Dolayısıyla As(III) ve As(V)'in bağırsaktan geçme yeteneği türe özgü olabilir. Başka bir çalışmada; arsenobetainin deniz levreği (*Lateolabrax japonicus*) sindirim sistemi epitel hücrelerinin apikal membranlarını inorganik arseniğe oranla daha hızlı geçtiği rapor edilmiştir. Genellikle balıklarda arsenik emilimi $AsB > As(V) > As(III)$ şeklindedir (Zhang ve ark., 2022).

İnorganik arsenik biyotransformasyonu

Hem deniz hem de tatlı su besin zincirlerinde, fitoplanktonlarca inorganik As alınır, As(V) veya As(III) formunda emilir (Şekil 4). As(V) ve fosfat arasındaki kimyasal ve yapısal benzerlikler nedeniyle, suda yaşayan fitoplanktonlar tarafından As(V) alımının fosfat alım mekanizmaları aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. As(V) veya As(III) daha sonra indirgenir veya oksitlenir ve/veya organik formlar oluşturmak üzere metillenir.



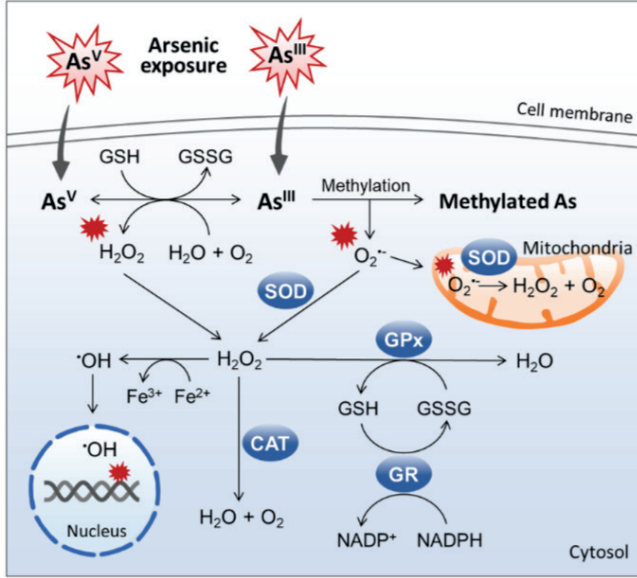
Şekil 4: Arsenik türlerinin biyotransformasyonu (Rahman ve ark., 2012)

İnorganik arseniğin oksidasyon veya indirgeme reaksiyonları çevresel akıbetlerinde önemli bir rol oynar (Rahman ve Hassler, 2014). Örneğin, As(V) indirgenmesi mikroorganizmaların sitoplazmalarında meydana gelir ve As(III), anaerobik koşullar altında terminal elektron alıcısı olarak görev yapar (Mitra ve ark., 2017). As(V)'nin As(III)'e indirgenmesi Bombay istirid-

yesi *Saccostrea cucullata*'da ve deniz balıkları olan *Siganus fuscescens* (Tavşan balığı) ve *Lateolabrax japonicus* (Japon levreği) türlerinde yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2022).

Arsenik ve oksidatif stres

As maruziyetinin, oksidatif strese yol açan pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliği ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir (Samuel ve ark., 2005). Arsenik, reaktif oksijen türlerinin üretimini uyarabilmektedir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin oluşumundan bağımsız olarak hücre sinyallerini etkileyebileceğine dair bulgular bulunmaktadır. As(III), proteinlerin sülfidril gruplarına olan yüksek afinitesi nedeniyle proteinlerde oksidatif hasara neden olabilmektedir (Harris ve Shi, 2003). Glutasyonun arsenik ile kompleksler oluşturduğu ve As(V)'ın As(III)'e indirgenmesine aracılık ettiği gösterilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5: Arsenik aracılı oksidatif strese yanıt olarak bir antioksidan mekanizmanın şeması. As: arsenik, SOD: süperoksit dismutaz, CAT: katalaz, GPx: glutasyon peroksidaz, GSH: glutasyon, GSSG: glutasyon disülfür, GR: glutasyon redüktaz. (Byeon ve ark., 2021)

Arsenik detoksifikasyonu için olası bir diğer mekanizma, proteinlere bağlanmaktadır. Hücre içi dönüşümler sonrası ortaya çıkan MMAA (Monometilarsenik asit) enzim inhibisyonu, oksidatif stres ve DNA hasarı indüklemeye kabiliyeti nedeniyle As'in en toksik hücre içi formu olarak görülmektedir (Escudero-Lourdes ve ark., 2016).

2007 yılında yapılan bir çalışmada, 10 gün boyunca As'e maruz bırakılan *Clarias batrachus* türü balık üzerinde öldürücü olmayan As dozunun etkisini incelerken; glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde artış olduğu belirlenmiştir. Ancak, maruziyetten bir gün sonra glutatyon redüktaz enzim aktivitesinde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir; bu durumda, balıklarda erken aşamada oksidatif stresin meydana geldiği yorumu yapılmıştır (Bhattacharya ve Bhattacharya, 2007). 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada da tatlı su balığı *Oreochromis mossambicus* farklı dozlarda arseniğe maruz bırakılmıştır. 48, 96 ve 192 saatlik maruziyetten sonra doku örnekleri toplanmıştır. Sonuç olarak, incelenen tüm dokularda arsenik konsantrasyonuna bağlı olarak DNA hasarının meydana geldiği belirlenmiştir (Ahmed ve ark., 2011).

Arsenik türlerine bağlı oluşan akut toksisite

Kimyasalların akut toksisitesinin belirlenmesi, özellikle sucul yaşamdaki akut hasarı tahmin etmede ve önlemede yardımcı olmaktadır. Toksik miktardaki atık deşarjlarını düzenlemek için yararlı olmaktadır. Arseniğin balıklar üzerindeki akut etkilerine dair veriler çoğunlukla 96 saatlik maruz kalmanın ardından balık ölüm oranını ölçen testlere dayanmaktadır. Balıklar üzerinde yapılan bu akut toksisite testleri sonucunda, balık türleri arasındaki 96 saatlik LC50 değerlerindeki farklılıklar, stres koşulları altındaki organizmaların fizyolojisinde meydana gelen değişiklikler de belirlenebilmektedir (Kumari ve ark., 2016). Yapılan bir çalışmada 5–15 mg/L As(V)'a maruz bırakılan zebra balıklarının genellikle ilk 48 saat içinde öldüğü, hayatta kalanların ise sonraki 48 saatte minimal ölüm oranıyla As(V) maruziyetini tolere edebildikleri rapor edilmiştir (Lam ve ark., 2006).

Eliminasyon

Arsenik biyobirikiminin bir diğer önemli belirleyicisi, bir organizmanın vücudundan atılma eylemini ifade eden eliminasyondur. Arsenik atılımı, detoksifikasyonun en doğrudan mekanizmasıdır. Eliminasyon kinetiği, kirleticilerin organizmalardan ne kadar hızlı elimine edildiğini tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir terimdir (Chen ve ark., 2020; Qin ve ark., 2016). Arsenik, sindirim sisteminin devamında, boşaltım sistemi yoluyla atılır. Böbrek yolu ile atılma, suda yaşayan organizmalarda arsenik eliminasyonunun birincil yoludur. Örneğin, kabukluların ve kopepodların maksiller ve anten bezleri bu yol içindeki ultrafiltrasyon bölgeleri olarak tanımlanmıştır (Miao ve ark., 2012). Başka bir yol olarak hemositler tarafından tutulan arsenik, “diyapedez” olarak bilinen bir süreç sırasında da elimine edilebilir. Yumuşakçalarda görülen bu eliminasyon türü, iç dokulardan epitel katmanları yoluyla bağırsak lümenine veya çevredeki suya tek yönlü bir göçtür.

Sonuç

Çevrede bulunan kirletici arsenik, düşük teknoloji ile üretim yapan ülkelerin sucül türleri üzerinde yıkıcı ve olumsuz etkiye sahip olabilir. Arsenik, emilim ve birikim süreçleri yoluyla suda yaşayan organizmalarda birikebilir, akut toksisiteye veya oksidatif strese sebep olabilir. Biyolojik ve çevresel faktörler de arsenik emilimini ve birikimini etkiler. Arsenik, bir organizmaya girdikten sonra diğer arsenik türlerine biyolojik olarak dönüşebilir. İnorganik arseniğin daha az toksik organik arsenik türlerine biyotransformasyonunda mikroorganizmalardan deniz balıklarına kadar birçok enzim önemli rol üstlenmektedir. Doğal ve antropojenik faaliyetler sucül ortamlarda arsenik kirliliğine sürekli katkıda bulunmaya devam etmektedir. Bu derlemede, sucül organizmalarda arseniğin alımı, diyetle asimilasyonu, biyotransformasyonu, biyobirikimi ve eliminasyonu gibi süreçleri kontrol eden faktörler hakkında güncel bilgiler irdelenmiştir. Ayrıca arsenik gibi pek çok farklı çevresel kirleticinin sudaki toksikolojik döngüsüne ilişkin anlayışımızı geliştirmek, toksikoloji ve çevre kimyası alanlarında daha ileri araştırmalar yapmak için yararlı bir kaynak olması gözletilmiştir.

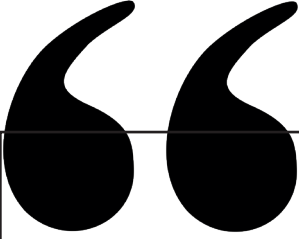
Kaynaklar

- Ahmed, M. K., Habibullah-Al-Mamun, M., Hossain, M. A., Arif, M., Parvin, E., Akter, M. S., ... & Islam, M. M. (2011). Assessing the genotoxic potentials of arsenic in tilapia (*Oreochromis mossambicus*) using alkaline comet assay and micronucleus test. *Chemosphere*, 84(1), 143-149.
- Akter, K. F., Owens, G., Davey, D. E., & Naidu, R. (2005). Arsenic speciation and toxicity in biological systems. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 97-149.
- Amirnia, S., Asaeda, T., Takeuchi, C., & Kaneko, Y. (2019). Manganese-mediated immobilization of arsenic by calcifying macro-algae, *Chara braunii*. *Science of the Total Environment*, 646, 661-669.
- Bakan, M. (2019). Arsenik Metabolizması ve Arsenolipid Biyosentezi. *Mediterranean Fisheries and Aquaculture Research*, 2(3), 83-88.
- Bat, L., Kaya, Y., & Oztekin, H. C. (2014). Heavy metal levels in the Black Sea anchovy (*Engraulis encrasicolus*) as biomonitor and potential risk of human health.
- Bhattacharya, A., & Bhattacharya, S. (2007). Induction of oxidative stress by arsenic in *Clarias batrachus*: involvement of peroxisomes. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 66(2), 178-187.
- Breuer, C., & Pichler, T. (2013). Arsenic in marine hydrothermal fluids. *Chemical Geology*, 348, 2-14.
- Byeon, E., Kang, H. M., Yoon, C., & Lee, J. S. (2021). Toxicity mechanisms of arsenic compounds in aquatic organisms. *Aquatic Toxicology*, 237, 105901.
- Chen, J., Garbinski, L. D., Rosen, B., Zhang, J., Xiang, P., & Ma, L. Q. (2020). Organo-arsenical compounds: Occurrence, toxicology and biotransformation. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 50(3), 217-243.
- Chen, L., Zhang, W., Guo, Z., & Zhang, L. (2018). Effects of acclimation on arsenic bioaccumulation and biotransformation in freshwater medaka *Oryzias mekongensis* after chronic arsenic exposure. *Environmental Pollution*, 238, 17-25.
- Cui, D., Zhang, P., Li, H., Zhang, Z., Luo, W., & Yang, Z. (2020). Biotransformation of dietary inorganic arsenic in a freshwater fish *Carassius auratus* and the unique association between arsenic dimethylation and oxidative damage. *Journal of hazardous materials*, 391, 122153.
- Dutton, J., & Fisher, N. S. (2011). Salinity effects on the bioavailability of aqueous metals for the estuarine killifish *Fundulus heteroclitus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(9), 2107-2114.
- Escudero-Lourdes, C., Uresti-Rivera, E. E., Oliva-González, C., Torres-Ramos, M. A., Aguirre-Bañuelos, P., & Gandolfi, A. J. (2016). Cortical Astrocytes Acutely Exposed to the Monomethylarsonous Acid (MMA III) Show Increased Pro-inflammatory Cytokines Gene Expression that is Consistent with APP and BACE-1: Over-expression. *Neurochemical research*, 41, 2559-2572.

- Favas, P. J., Pratas, J., & Prasad, M. N. V. (2012). Accumulation of arsenic by aquatic plants in large-scale field conditions: opportunities for phytoremediation and bioindication. *Science of the total Environment*, 433, 390-397.
- FDA, U. (1993). Arsenic enrichment in sediment on the eastern continental shelf. *US Food and Drug Administration. Washington, DC*, 25-27.
- Francesconi, K. A. (2010). Arsenic species in seafood: origin and human health implications. *Pure and Applied Chemistry*, 82(2), 373-381.
- Ghosh, D., Ghosh, A., & Bhadury, P. (2022). Arsenic through aquatic trophic levels: effects, transformations and biomagnification—a concise review. *Geoscience Letters*, 9(1), 20.
- Guo, Y., Xue, X., Yan, Y., Zhu, Y., Yang, G., & Ye, J. (2016). Arsenic methylation by an arsenite S-adenosylmethionine methyltransferase from *Spirulina platensis*. *Journal of Environmental Sciences*, 49, 162-168.
- Harris, G. K., & Shi, X. (2003). Signaling by carcinogenic metals and metal-induced reactive oxygen species. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 533(1-2), 183-200.
- Hayton, W. L., & Barron, M. G. (1990). Rate-limiting barriers to xenobiotic uptake by the gill. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 9(2), 151-157.
- Hussain, M.M., Wang, J.X., Bibi, I., Shahid, M., Niazi, N.K., Iqbal, J., Mian, I.A., Shaheen, S.M., Bashir, S., Shah, N.S., Hina, K., Rinklebe, J. (2021). Arsenic speciation and biotransformation pathways in the aquatic ecosystem: The significance of algae. *Journal of Hazardous Materials*, 403, 124027.
- İnal Erdem, G., & Özpınar, H. (2017). INVESTIGATION OF LEAD, CADMIUM, ARSENIC AND MERCURY IN SOME SEAFOOD FROM BLACK SEA AND MARMARA SEA BY ICP-MASS SPECTROMETRY. *International Journal of Food Engineering Research*, 3(1), 1-7.
- Kayhan, F. E., Muşlu, M. N., & Koç, N. D. (2009). Bazi Ağır Metallerin Sucul Organizmalar Üzerinde Yarattığı Stres Ve Biyolojik Yanıtlar. *Journal of Fisheries Sciences*, 3(2), 153-162.
- Kayhan, F. E. (2006). Su Ürünlerinde Kadmiyumun Biyobirikimi ve Toksisitesi. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 23(1), 215-220.
- Kayhan, F. E. (2019). Sucul Organizmalarda Kurşunun (Pb) Biyobirikimi ve Toksisitesi. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 8(3), 82-96.
- Kayhan, F. E., Balkıs, N., & Aksu, A. (2006). Arsenic (As) levels of Mediterranean mussels (*Mytilus galloprovincialis*) from Istanbul fish market. *Ekoloji*. 16(61):1-5.
- Kumari, B., Kumar, V., Sinha, A. K., Ahsan, J., Ghosh, A. K., Wang, H., & DeBoeck, G. (2017). Toxicology of arsenic in fish and aquatic systems. *Environmental chemistry letters*, 15, 43-64.
- Lam, S. H., Wu, Y. L., Vega, V. B., Miller, L. D., Spitsbergen, J., Tong, Y., Zhan, H., Govindarajan, K.R., Lee, S., Mathavan, S., Krishna Murthy, K.R., Buhler, D.R., Liu,

- E.T., & Gong, Z. (2006). Conservation of gene expression signatures between zebrafish and human liver tumors and tumor progression. *Nature biotechnology*, 24(1), 73-75.
- Larsen, E. H., & Francesconi, K. A. (2003). Arsenic concentrations correlate with salinity for fish taken from the North Sea and Baltic waters. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 83(2), 283-284.
- Li, J., Wang, Z., Cao, X., Wang, Z., & Zheng, Z. (2015). Effect of orthophosphate and bioavailability of dissolved organic phosphorous compounds to typically harmful cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*. *Marine pollution bulletin*, 92(1-2), 52-58.
- Mandal, B. K., & Suzuki, K. T. (2002). Arsenic round the world: a review. *Talanta*, 58(1), 201-235.
- Miao, A. J., Wang, N. X., Yang, L. Y., & Wang, W. X. (2012). Accumulation kinetics of arsenic in *Daphnia magna* under different phosphorus and food density regimes. *Environmental toxicology and chemistry*, 31(6), 1283-1291.
- Mitra, A., Chatterjee, S., & Gupta, D. K. (2017). Uptake, transport, and remediation of arsenic by algae and higher plants. *Arsenic contamination in the environment: the issues and solutions*, 145-169.
- Podgorski, J., & Berg, M. (2020). Global threat of arsenic in groundwater. *Science*, 368(6493), 845-850.
- Qin, J., Li, H., & Lin, C. (2016). Fenton process-affected transformation of roxarsone in paddy rice soils: Effects on plant growth and arsenic accumulation in rice grain. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 130, 4-10.
- Rahman, M. A., Hasegawa, H., & Lim, R. P. (2012). Bioaccumulation, biotransformation and trophic transfer of arsenic in the aquatic food chain. *Environmental research*, 116, 118-135.
- Rahman, M. A., & Hassler, C. (2014). Is arsenic biotransformation a detoxification mechanism for microorganisms?. *Aquatic Toxicology*, 146, 212-219.
- Ren, L., Wang, P., Wang, C., Chen, J., Hou, J., & Qian, J. (2017). Algal growth and utilization of phosphorus studied by combined mono-culture and co-culture experiments. *Environmental Pollution*, 220, 274-285.
- Samuel, S., Kathirvel, R., Jayavelu, T., & Chinnakkannu, P. (2005). Protein oxidative damage in arsenic induced rat brain: influence of DL- α -lipoic acid. *Toxicology letters*, 155(1), 27-34.
- Sanders, J. G., & Windom, H. L. (1980). The uptake and reduction of arsenic species by marine algae. *Estuarine and Coastal Marine Science*, 10(5), 555-567.
- Shi, W., Jin, Z., Hu, S., Fang, X., & Li, F. (2017). Dissolved organic matter affects the bioaccumulation of copper and lead in *Chlorella pyrenoidosa*: a case of long-term exposure. *Chemosphere*, 174, 447-455.
- Smedley, P. L., & Kinniburgh, D. G. (2002). A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied geochemistry*, 17(5), 517-568.

- Straif, K., Benbrahim-Tallaa, L., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Guha, N., Freeman, C., Galichet, & Cogliano, V. (2009). A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The lancet oncology*, 10(5), 453-454.
- Taylor, V. F., Jackson, B. P., Siegfried, M. R., Navratilova, J., Francesconi, K. A., Kirshtein, J., & Voytek, M. (2012). Arsenic speciation in food chains from mid-Atlantic hydrothermal vents. *Environmental Chemistry*, 9(2), 130-138.
- Tu, S., Ma, L., & Luongo, T. (2004). Root exudates and arsenic accumulation in arsenic hyperaccumulating *Pteris vittata* and non-hyperaccumulating *Nephrolepis exaltata*. *Plant and soil*, 258, 9-19.
- Wang, Z., Gui, H., Luo, Z., Zhen, Z., Yan, C., & Xing, B. (2019). Dissolved organic phosphorus enhances arsenate bioaccumulation and biotransformation in *Microcystis aeruginosa*. *Environmental Pollution*, 252, 1755-1763.
- Whaley-Martin, K. J., Koch, I., & Reimer, K. J. (2012). Arsenic species extraction of biological marine samples (Periwinkles, *Littorina littorea*) from a highly contaminated site. *Talanta*, 88, 187-192.
- Williams, J. J., Dutton, J., Chen, C. Y., & Fisher, N. S. (2010). Metal (As, Cd, Hg, and CH₃Hg) bioaccumulation from water and food by the benthic amphipod *Lep-tocheirus plumulosus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(8), 1755-1761.
- Worsfold, P., McKelvie, I., & Monbet, P. (2016). Determination of phosphorus in natural waters: A historical review. *Analytica Chimica Acta*, 918, 8-20.
- Yatkin, K. (2021). Sucul ekosistemlerde arsenik kirlenmesi. *Mediterranean Fisheries and Aquaculture Research*, 4(2), 52-57.
- Zeng, X. C., Yang, Y., Shi, W., Peng, Z., Chen, X., Zhu, X., & Wang, Y. (2018). Microbially mediated methylation of arsenic in the arsenic-rich soils and sediments of Jiangnan Plain. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1389.
- Zhang, W., Miao, A. J., Wang, N. X., Li, C., Sha, J., Jia, J., ... & Ok, Y. S. (2022). Arsenic bioaccumulation and biotransformation in aquatic organisms. *Environment international*, 163, 107221.
- Zhang, W., Song, D., Tan, Q. G., Wang, W. X., & Zhang, L. (2020). Physiologically based pharmacokinetic model for the biotransportation of arsenic in marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Environmental science & technology*, 54(12), 7485-7493.



Bölüm 2

KAHVENİN FENOLİK MADDE VE ANTİOKSİDAN İÇERİĞİ

Merve Karakurluk¹

Tuğba Demiriz Yücer²

¹ Dyt.

² Dr. Öğr. Üyesi

Kahve, adını bugünün Etiyopya'sının 'Kaffa' şehrinden alan Arap asıllı bir sözcüktür (Faustmann vd., 2009). Günlük hayat ve kültürde önemli bir konuma sahip, en popüler içeceklerden biri olan kahve çok eski bir geçmişe sahiptir (Özdestan, 2014). Kahve, *Rubiaceae* familyasına ait *coffea* cinsinin tohumlarının kavrulduktan sonra öğütülerek elde oluşan tozun su ya da süt ile hazırlanarak elde edilen içecektir (Aroufai,2020).Dünyada su ve çaydan sonra en çok tüketime sahip olan kahve, petrolden sonra en çok ticareti yapılan ikinci üründür. Kahvenin yetişkin nüfusunun %80'i tarafından tüketildiği tahmin edilmektedir (Wang ve Ho, 2009; Komes ve Bušić, 2014).

Kahve *Rubiaceae* familyasına aittir ve 100'ü aşkın *Coffea L.* türündeki ağaçların tohumlarından elde edilmektedir (Mussatto vd., 2011; Zuorro ve Lavecchia, 2012; Machado vd., 2012). Brezilya, Kolombiya, Kenya gibi tropikal iklimde sahip ülkelerde yetiştirilmesine rağmen, iklim şartları nedeniyle ülkemizde üretilmemiştir (Baytop, 1999; Girginol, 2017; Gomes vd., 2020). Kahve türleri arasından sadece *Coffea arabica* ve *Coffea canephora* olmak üzere iki türü ticari amaçla kullanılmaktadır ((Mussatto vd., 2011; Zuorro ve Lavecchia, 2012).



Şekil 1- Kahve aşamaları (Gerçekoğlu, Erişim tarihi:14.05.2024)

Türk Gıda Kodeksi (TGK), Kahve ve Kahve Ekstraktları Tebliği'ndeki tanıma göre çiğ çekirdek kahve, *Coffea arabica* Lyn, *Coffea canephora* veya *Coffea robusta*, *Coffea liberica* ve benzeri türlerden kültüre alınmış kahve ağaçlarının meyvelerinden değişik yöntemlerle ayrılarak kurutulmuş tohumlarını ifade etmektedir (Tebliğ, 2006).

14. yüzyılda Etiyopya'da keşfedilen kahve çekirdekleri (Bulduk ve Süren, 2007), yapılan çalışmalara göre kahvenin ilk tüketimi ekmek olarak, daha sonra kahve şeklinde tüketildiği yönündedir (Smith ve Topik, 2003; Hoffmann, 2014) . 15.yüzyıldan önce Osmanlı, Müslüman tacirler sayesinde kahveyi tanımış, günümüze kadar ulaşmış ve bir kültür haline gelmiştir (Kuzucu vd., 2015).

Ülkelere göre farklılık gösteren hasat Mart-Nisan, Eylül-Ekim veya Haziran-Temmuz aylarında yapılmaktadır. Brezilya üretimde ilk sırada iken, İsveç

ve Hollanda gibi pek çok ülkeden, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın onayı ile ithal edilmektedir (Selli, 2010).

Kahvenin M.S. 850 yıllarında keşfedilen, Etiyopya'nın yerli bitkisi olan Arabica ve yakın tarihe sahip Robusta türleri vardır (Herrera ve Lambot, 2017). Robusta'nın kalitesiz olarak değerlendirilmesi nedeniyle, ilk zamanlarda yalnızca Arabica kahve üreticiliği yapılmaktaydı. Günümüzde ise Robusta kahvenin kendine has özelliklerinin varlığı nedeniyle yetiştiriciliği artmıştır. (Ökeli, 2016). Arabica'ya kıyasla daha yüksek sıcaklıklara dayanabilen Robusta, olgunlaşma süresinin kısa oluşu ve verimliliğinin yüksek oluşu çekici yönlerindedir (İncegül ve Taşdelen, 2021). Tablo 1'de Arabica ve Robusta kahvelerinin arasındaki farklılıklar verilmiştir.

Tablo 1- Robusta ve Arabica kahve özellikleri

Özellik	Robusta Kahve	Arabica Kahve
Lezzet, aroma	Acı, keskin bir tat Güçlü aroma	Yumuşak, tatlı bir yapı Yüksek yağ oranı nedeniyle asidik
Kafein oranı	Yüksek kafein (acı tat)	Düşük kafein oranı
Çekirdek yapısı	Çekirdek dairesel yapıda	Çekirdek oval yapıda
Üretimi	Çevresel şartlara daha dayanıklı, dünya kahve üretiminin %25'ini oluşturur.	Çevresel koşullara karşı hassas, uygun koşullar sağlanmalı, dünya kahve üretiminin %75'ini oluşturur.

Kaynak: Ökeli, 2016; Oral, 2022

Kahvenin Bileşimi

Kahve hücre duvarı, protein, yağ, mineral, selüloz, hemiselüloz, pektin, tanen, gum, ligninden oluşmaktadır (Spiller, 2019). Tüm bileşenlerin oranları kahvenin türüyle, hasat zamanıyla, kusurluk çekirdeklerin varlığıyla, kahvenin kavrulma durumuyla ilişkilidir (Balzer, 2008; Farah, 2019). Yeşil kahve çekirdeğinin bileşimi türe göre farklılık gösterse de genel olarak %50-60 karbonhidrat, %13 protein, %12 yağ ve %3-5 mineraller içermektedir (Smith, 1989; Trugo, 1985). Ayrıca potasyum başta olmak üzere, manganez, bakır, demir benzeri mineraller, alifatik asitler ve kafein içermektedir (Smith, 1989). Kahve bileşimindeki aroma maddeleri, fenolik bileşikler ve antioksidan maddelerce oldukça zengin bir yapıya sahiptir. Fakat yeşil kahve çekirdeği, fenolik bileşenler ve antioksidan bakımından zenginken, aroma maddeleri bakımından fakirdir (Fisk vd., 2012).

Tablo 2- *Ham kahve çekirdeklerinin ana kimyasal bileşimi*

İçerik	%
Karbonhidrat	60
Pektin	2
Nişasta	10
Selüloz	18
Protein	13
Kül içeriği	4
Kafein	1-2

Kaynak: *Herbst vd., 2010*

Uçucu bileşikler kahvenin tadını etkileyen ana bileşenlerden biridir. Çiğ çekirdeklerde kahvenin özel aroması bulunmazken, kavurma işlemi sırasında çekirdeklerin bağlarının çatlaması ve kimyasal reaksiyonların oluşumu ile çeşitli tatlar meydana gelir (Arendash vd., 2007).

Kahvenin kimyasal yapısı yetiştiği coğrafi konuma göre de değişiklik göstermektedir. Örneğin Arabica kahve, Robusta kahveye göre daha yüksek yerlerde yetiştirilmektedir. Bu nedenle Arabica kahve çekirdekleri daha zayıf bir yapıda, aromatik ve asidik bir kahve iken, Robusta kahve yoğun kafein içeriğine sahiptir. Arabica kahvenin kafein içeriğinin az olması ve acı tadının daha az olması nedeniyle daha lezzetlidir. Fakat her koşulda yetiştirildiğinden dolayı daha ucuz olması nedeniyle, Robusta kahve daha fazla tercih edilmektedir (Pinheiro vd., 2021). Şekil 2'de kahve çeşitlerinin yapısal özellikleri bildirilmektedir. Yeşil ve kavrulmuş Arabica ve Robusta kahve çekirdeklerinin bileşimi Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3- *Yeşil ve kavrulmuş Robusta ve Arabica kahve çekirdeklerinin bileşimi*

Bileşen	Robusta		Arabica	
	Yeşil	Kavrulmuş	Yeşil	Kavrulmuş
Mineraller	4.0-4.5	4.6-5.0	3.0-4.2	3.5-4.5
Kafein	1.6-2.4	2	0.9-1.2	1.0
Trigonellin	0.6-0.75	0.3-0.6	1.0-1.2	0.5-1.0
Yağlar	9.0-13.0	11.0-16.0	12.0-18.0	14.5-20.0
Total klorojenik asitler	7.0-10.0	3.9-4.6	5.5-8.0	1.2-2.3
Oligosakkaritler	5.0-7.0	0-3.5	6.0-8.0	0-3.5
Protein	11.0-13.0	13.0-15.0	11.0-13.0	13.0-15.0

Kaynak: *Aroufai, 2020*



Arabica Çekirdeği



Robusta Çekirdeği

Şekil 2- Arabica ve Robusta çekirdekleri (Erul ve Özcan, 2023)

Kafein kahveye karakteristik acılığı veren *Coffea* türlerinin çekirdeklerindeki ana bileşen olan pürin bazı içeren heterosiklik yapıda bir alkaloiddir. Kafein bitkinin genç ya da olgun yapraklarında da görülebilmektedir (Evans, 2009; Farah, 2012).

Kahvenin öğütme işlemi, kahve içeceğinin hazırlama aşamasında lezzet faktörleri başta olmak üzere, kahvenin bileşimindeki çözünür maddelerin açığa çıkma oranını etkilemektedir. Kavrulmuş kahve çekirdekleri hangi tip kahve ekstraksiyon yöntemi, yani hangi kahve pişirme yönteminin kullanılacağına göre kalın, orta, ince, çok ince gibi farklı derecelerde öğütülmektedir (Mendes et al, 2001). Ülkelere göre öğütülme standartları farklılık gösterilmektedir. Öğütülmüş kahve oda koşullarında en fazla 2-3 gün tazeliğini koruyabilmektedir. Bu yüzden öğütülmüş kahve genellikle vakum paketlenerek piyasaya sürülmektedir (Aroufai, 2020).

Kahvenin antioksidan değeri

Kahvenin sağlık üzerine etki eden olumlu özelliklerinden en önemli antioksidan potansiyelidir. Antioksidan değerini oluşturan bileşikler kafein, fenolik asitler (klorojenik asit gibi), tokoferoller, fenilindanlar, melanoidinler ve kavrulma ile oluşan biyoaktif bileşenlerdir. Tüm bunlar vücutta plazma antioksidan değerinde yükseltme sağlamaktadır (Alves vd, 2010).

Yapılan çalışmalarda en yüksek antioksidan kapasiteye, kahvenin orta-koyu yapıda kavrulması ile ulaşıldığı bildirilmiştir. Tablo 4'te kahve örneklerinin lezzet profilleri ile ilişkisi verilmiştir. Aynı zamanda kahve çeşidinin ve kahve kökeninin Arabica veya Robusta oluşu antioksidan derecesini etkilemektedir (Nicoli vd., 1997). Bir başka çalışmada farklı kahve hazırlama yöntemlerinin antioksidan aktivite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada total fenol içeriği ve antioksidan aktivite porsiyon başına en yüksek Espresso kahvede

bulunmuş, bunu birbirine çok yakın değerlerle moka, french press ve filtre kahveler izlemiştir (Perez-Martinez vd., 2010).

Tablo 4- kahvenin kavrulma ve duyuusal faktörler arasındaki ilişki

Duyusal faktörler	Orta kavrulma	Koyu kavrulma
Kahve aroması	7.6	5.4
Yağ aroması	3.8	3.7
Acılık	4.3	7.8
Meyve aroması	3.8	2.2
Yanık aroma	2.2	7.8

Kaynak: Selli, 2018

Moka, Espresso ve filtre kahvelerin total fenol içeriği ve antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kavrulma derecesi sabit tutulduğunda antioksidan aktivite ve total fenol içeriği en çok filtre kahvede bulunurken, bunu takiben Espresso ve Moka çeşitleri izlemiştir (Sanchez-Gonzalez vd., 2005). Başka bir çalışmada ise üç farklı sıcaklıkta kavru lan kahvelerden, orta kavru lmuş olan kahvenin antioksidan kapasitesi en yüksek (Del Castillo vd., 2002), koyu kavru lmuş kahvenin antioksidan kapasitesi en düşük bulunmuştur (Duarte vd., 2005).

Öğütülmüş ve instant kahvelerin antioksidan özelliklerinin ve bunların kafein ve klorojenik asit içerikleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde instant kahveye kıyasla öğütülmüş kahvenin antioksidan aktivitesi %27 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum kahvelerin kavru lma derecelerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Çünkü instant kahveler genellikle koyu kavru lmuş kahvelerden üretilirken, öğütülmüş kahveler açık, orta ve koyu kavru lmuş kahvelerden üretilmektedir. Antioksidan aktivite ile klorojenik asit içerikleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Kafeinsiz kahve ile normal kahvenin antioksidan aktiviteleri benzerlik gösterirken, antioksidan aktivitenin kafein ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.165

Kahvenin demlikte 85 °C sıcaklıkta bekletilmesi ile ilk bir saatlik süreçte antioksidan aktivite azalırken, dört saatlik bir sürede ise antioksidan aktivite yaklaşık olarak %34 artış olduğu bildirilmiştir. Bu durum birinci saatinin sonunda başlayan maillard reaksiyonu ve ürünleri ile ilişkilendirilmektedir. Hazırlanan Türk kahvesi yeniden kaynama noktasına getirildiğinde kafein ve klorojenik asit içeriği artmaktadır. Tablo 5’de çeşitli kahve türlerinin antioksidan ve fenol içerikleri gösterilmektedir.

Tablo 5- Çeşitli kahve türlerinin antioksidan ve fenol içerikleri

Kahve	Kafein içeriği	Antioksidan kapasite
Filtre	7.1-10.7 mg/g	396.0–1203.0 µmol Fe(II) /g
Amerikan	16.8 ± 3.60 mg/g	-
Espresso	2.4 ± 0.24 mg/ml	195.7-874.3 µmol Fe(II) /g
Türk kahvesi	14.3-21.4 mg/g	565.7-629.8 µmol Fe(II) /g
Moka	11.9 ± 1.42 mg/g	199.0 ± 28.00 µmol Troloks/g

Kaynak: Ülger, 2015

Kahvedeki fenolik bileşiklerden kafeik asit, kafein, Maillard reaksiyonu ürünü olan melanoidler, klorojenik asit antioksidan kapasitesinde önemli bir unsurdur (Del Castillo vd., 2002). Bu bileşenlerden klorojenik asit miktarı, kahvenin kavrulduğu sıcaklık ile ters orantılıdır. Ayrıca kahvedeki furan, tiyofen, pirol, tiyazol benzeri heterosiklik bileşikler antioksidan özellik göstermektedir (Fuster vd., 2000).

İstant kahve ve Türk kahvesi arasındaki fenol içeriği ve antioksidan değerinin incelendiği bir çalışmaya göre Türk kahvesinde daha yüksek antioksidan bileşiklerin oldu bildirilmiştir (Gunduc ve El, 2003). 2011 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre Türk kahvesinin güçlü antioksidan ve düşük kafein içerdiği, Neapolitan kahvenin de benzer şekilde olduğu, ancak Amerikan kahvesinin düşük antioksidan içeriğine sahip olduğu bildirilmiştir (Santini vd., 2011).

Arabica ve Robusta türlerinin yeşil, orta kavrulmuş öğütülmüş kahveleri antioksidan özellikleri bakımından değerlendirilmiştir. Arabica türüne göre Robusta türünün yüksek antioksidan kapasitesinin yüksek klorojenik asit ve kafein değeri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ciaramelli vd., 2019). Kahvenin antioksidan değerinde yetiştirme koşullarının (gübre, toprak özelliği, yağış, rüzgar, güneş ışığı, sıcaklık) da etkisi olduğu bildirilmiştir (Komes ve Vojvodic, 2014).

Kahve, içerisindeki biyoaktif bileşenler sayesinde kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli rahatsızlıklara karşı koruyucu etki göstermektedir. Sağlık üzerine olan etkisi antioksidan etkiye sahip klorojenik asitler ve kafeinden oluşmaktadır (Faustmann vd., 2009; Bhatti vd., 2013).

Kahvenin kafein değeri

Kafein en çok tüketime sahip biyoaktif bileşendir (Mitchell vd., 2014). Kafeinin en önemli kaynağı ise kahvedir (Gonzalez ve Ramize, 2014). Kahve bitkisinde ki kafein, yaprak ve perikarpta üretilmektedir. Kahve tohumu büyüdükçe kafein, endospermde depo edilir (Oestreich, 2013).

Kafein, kahve çekirdeklerindeki bir alkoloiddir (Casal, 2000). Kahvede ki kafeinin tamamı mide (%20) ve bağırsaktan (%80) emilerek tüm vücuda

etki eder (Burdan, 2015). Vücutta dikkatin artmasına neden olan paraksantin, dimetilksantin, teobromin benzeri bileşikler kafeinin metabolizması sonucu artmaktadır (Butt ve Sultan, 2011). Kahvenin bileşimindeki kafein, kahve türünden, genetik özelliklerinden, pişirme yönteminden, kavrulma durumundan, etkilenmektedir. Bir porsiyon kahvedeki kafein değeri ortalama 100 mg'dır. Kahvenin ısıya dayanıklı olması nedeniyle, kavrulma sonucunda kahvenin kafein içeriğinde bir azalma olmamaktadır (Casal vd., 2000).

Robusta türündeki kafein değeri, Arabica türüne göre %40-70 daha fazladır (Farah, 2012; dePaula ve Farah, 2019). Pişirme şeklinin de kahvenin kafein bileşiminde belirleyici rolü vardır. Örneğin, kaynatılarak pişirilen Türk kahvesi, infüzyon yönetimine dayalı filtre kahveye göre yüksek kafein oranına sahiptir.

Gün içerisinde 250-400 mg arası kafein tüketimi, motivasyon, keyif verme, dayanıklılık, enerjik hissetme ve odaklanma gibi olumlu etkilere sahiptir (Ludwing vd., 2014). Ayrıca kafein migren ve obezite tedavi amaçlı, ağrı giderici, antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal etkilere sahiptir (Saltan ve Kaya, 2018; dePaula ve Farah, 2019).

Yapılan araştırmalara göre kafein tüketiminin fazlalığına bağlı olarak insan sağlığı üzerinde anksiyete, taşikardi, sindirim sistemi sorunları, titreme ve uykusuzluk gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple, bireyler tüketmiş olduğu kahvedeki alkaloidin emilimini engellemek veya kısıtlamak için kafein içermeyen hazır kahve tüketimini tercih etmektedir (deLima & Junior, 2021; Fontes, 2022). Brezilya'da, ulusal sağlık gözetim kurumu (ANVISA), kafeinsiz hazır kahvedeki kafein içeriğinin %0,3 m/m'yi geçmemesi gerektiğini belirlemiştir (Núñez, Pons, Saurina ve Núñez, 2021).

Polifenoller

Kahvenin içeriğinde bulunan önemli bileşiklerden biri de polifenollerdir. Polifenoller normal kahvelerde olduğu gibi kafeinsiz kahvelerde de güçlü antioksidan özelliklere sahiptir (Chu et al., 2011).

Klorojenik asit

Klorojenik asitler yeşil kahvede renk, aroma gelişimi ve sertlik özelliklerinde etkili bileşikler (Farah et al., 2006). Kahvenin içeriğindeki klorojenik asit tür, gen, toprak yapısı, iklim, olgunluk derecesi ve işlem sürecinden etkilenmektedir. Kahvenin bileşimindeki serbest klorojenik asit miktarı kavrulma derecesine göre aşamalı olarak azalmakta, en sonda ise %50'den fazla kayıp oluşmakta ve kahveye has birtakım ürünler oluşmaktadır (Oestreich-Janzen, 2013; Moreira et al., 2012).

Kahvenin kavrulma süreci, klorojenik asitlerin izomerizasyonunu sağlamanın yanı sıra klorojenik asitin hidrolizi ile kinik asitin ve çeşitli sinamik

asitlerin oluşumuna da olanak sağlamaktadır. Melanoidinlerin yapısını oluşturması nedeniyle klorojenik asitlerin renk oluşumunda rol aldığı da söylenebilmektedir (Alves vd., 2010; Ky vd., 2001). *Arabica* türündeki klorojenik asit miktarı %3.40-7.24 iken *robusta* kahvedeki oran %5.17-14.4'tür (Narita & Inouye, 2015; Farah et al., 2008)

Klorojenik asit kahvedeki en önemli polifenoldür. Kahvenin antioksidan etkisi, klorojenik asitten kaynaklanmaktadır (Stalmach et al., 2006). Ayrıca antikanserijen, antibakteriyal, hipoglisemik ve hipolipidemik etkiler gibi çeşitli biyolojik özellikler göstermektedir (dos Santos et al., 2006; Bassoli et al., 2008). Kavrulma süresine ve tüketilen miktara göre, bir porsiyon kahvedeki klorojenik asit oranı yaklaşık 20-675 mg aralığındadır (Cornelis & El-Sohemy, 2007). Kahvenin düzenli olarak tüketimine bağlı olarak günlük klorojenik asit alımı ortalama 1 g kadardır (Tomas-Barberan et al., 2014).

Klorojenik asitlerin başlıca yapısı; kinik asit ve bazı hidroksisünamik asitlerin (kafeik, ferulik ve p-kumarik asit) konjugasyonundan oluşmaktadır. Sikloheksan bölümündeki izomerler ve epimerler ile aromatik halka çevresindeki yer değiştirmeler aracılığıyla klorojenik asitler geniş bir gruptur. Yeşil kahvede ki klorojenik asitlerin ana alt sınıfları; kafeoil kinik asitler, dikafeoil kinik asitler, feruloil kinik asitler ve daha az miktarda p-kumaroil kinik asitler ve kafeoil-feruloil kinik asitlerdir (Farah, 2012; Oestreich-Jansen, 2013).

Perisperimde sentezlenen klorojenik asit, çekirdeğin endospermide depolanmaktadır. Çekirdeğin olgunlaşmasının son aşamasında Di-kafeoil kinik asitler, mono-kafeoil kinik asitlere dönüştürülürler. Bu süreç, hasat yönetimi için önem taşımaktadır. Çünkü di-kafeoil kinik asitler, kahvenin duyuşsal kalitesini olumsuz olarak etkileyebilmektedirler (Oestreich-Jansen, 2013).

Klorojenik asitlerin az bir kısmı üst gastrointestinal sistemde emilirken %51-67 oranı ise kolona ulaştığı bildirilmiştir (Tomas-Barberan vd., 2014).

Melanoidler

Kahvenin bileşiminde bulunan melanoid, nitrojen içeren maillard reaksiyonu son ürünüdür (Fogliano & Morales, 2011). Kavrulmuş kahve çekirdeğinde %25 oranında melanoid bulunmaktadır. Kavrulma derecesi arttıkça içeriğindeki melanoid oranı artmaktadır (Rufián-Henares & Pastoriza, 2015). Polisakkaritler kahve melanoidlerinin temel bileşenini oluşturmakta ve yapısında proteinler, hidroksisünamik asitler gibi fenolik bileşikler, arabinogalaktan ve galaktomannan gibi karbonhidratlar da bulunmaktadır (Moreira et al., 2012; Fogliano ve Morales, 2011).

Kahvede kavrulmaya bağlı olarak meydana gelen melanoidinler, bağırsakta metabolize olmaktadır. Sindirim sistemini şartlarında zarar görmeden bağırsaklara geçen bileşikler burada antioksidan özellik gösterebilmektedir. Melanoidinler hem kavrulmaya bağlı indirgenen antioksidan bileşikler hem

de fenolik maddeler içermelerinden dolayı, sindirim sistemi boyunca çeşitli radikallere karşı koruyucu etki göstermektedir (Bekeman et al., 2008).

Melanoidinler büyük orada kavrulmanın ilk aşamasında meydana gelir, fakat kavrulma derecesinin artmasına bağlı olarak melanoidinlerin antioksidan aktivitesi artmaktadır (Smrke et al., 2013). Melanoidinler, antioksidan ve diyet posası olarak da aktivite gösterebilirler (Coelho et al., 2014; Vitaglione et al., 2012).

Kafeik asit içeriği

Kafik asidin %95'i mide veya ince bağırsakta emilmektedir (Olthof, Hollman ve Katan, 2001). Manach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, lazma konsantrasyonunun en yüksek düzeyi, tüketimden sonraki 1 saat içerisinde olmakta ve daha sonra bu oran hızlı bir şekilde azalmaktadır. Kafeik asidin yaklaşık %27'si idrarla atılmaktadır (Manach et al., 2004). İnce bağırsakta emilmeyen kafeik asit, dihidrokafeik asite indirgenir, ardından 3-(3-hidroksi-fenil)'e dönüştürülür (Rechner et al., 2003).

SONUÇ

Dünyada en çok tüketilen içeceklerden biri kahvedir. Pek çok türe sahip olan kahvenin, sadece iki tanesi ticari değere sahiptir. Kahve ticaretinin büyük bir kısmı Arabica türüne aittir. Kahve karbonhidrat, lipit, azotlu bileşikler, fenolik bileşikler, vitamin ve mineraller içermektedir. İçeriğindeki bileşikler türe, kavrulma oranına, demleme yöntemine, yetiştirildiği toprak yapısına göre farklılıklar göstermektedir. Kahvedeki en önemli biyoaktif bileşiklerden biri olan kafein, antioksidan değere sahiptir. Antioksidan özellikler kanser, diyabet, Parkinson, kalp hastalıkları gibi sağlık sorunlarına karşı koruyucu etki göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Alves, R.C., Almeida, I.M., Casal, S.,Oliveira, M.B. (2010) Isoflavones in coffee: influence of species, roast degree, and brewing method. *J Agric Food Chem*, 58 (5), 3002-3007.
- Arendash, G. W., Rezai-Zadeh, K., Cao, C., Mamcarz, M., Dickson, A., Schleif, W., ... & Potter, H. (2007). O1-01-01: Caffeine: Evidence for protection against, and treatment for, Alzheimer's disease by direct suppression of disease pathogenesis. *Alzheimer's & Dementia*, 3(3S_Part_3), S166-S166.
- Aroufai, İ. A. (2020). *Farklı ülkelerde yetiştirilen kahve çekirdeklerinin antioksidan özelliklerinin ve biyoaktivitelerinin belirlenmesi* (Master's thesis, Bursa Uludag University (Turkey)).
- Balzer, H. H. 2008. Acids in coffee. In *Coffee: Recent developments*, ed. Ronald Clarke, and O. G. Vitzthum, 18–32. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons.
- Bassoli BK, Cassolla P, Borba-Murad GR, Constantin J, Salqueiro-Pagadigorria CL, Bazotte RB, et al. Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: effects on hepatic glucose release and glycaemia. *Cell Biochem Funct* 2008; 26(3): 320–28.
- Bekedam, E.K., Schols, H.A., Cämmerer, B., Kroh, L.W., van Boekel, M.A.J.S., Smit, G. (2008) Electron Spin Resonance (ESR) Studies on the Formation of Roasting-Induced Antioxidative Structures in Coffee Brews at Different Degrees of Roast. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (12), 4597-4604.
- Bhatti, S.K., O'Keefe, J.H., La vie, C.J. 2013.Coffee and tea: perks forhealth and longevity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(6): 688-697.
- Bulduk, S. ve Süren, T. (2007). Türk Mutfak Kültüründe Kahve, 38. ICANAS (Uluslararası Asya ve Kuzey Afrika Çalışmaları Kongresi. Ankara, Kongre Kitabı, 299-309.
- Buridan, F. (2015). Chapter 22 - Caffeine in Coffee. V. R. Preedy (Ed.). *Coffee in Health and Disease Prevention* (s. 201-207). San Diego: Academic Press
- Butt, M.S.,Sultan, M.T. (2011) Coffee and its Consumption: Benefits and Risks. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51 (4), 363-373.
- Casal, S., Beatriz Oliveira, M.,Ferreira, M.A. (2000) HPLC/diode-array applied to the thermal degradation of trigonelline, nicotinic acid and caffeine in coffee. *Food Chemistry*, 68 (4), 481-485.
- Chu, Y. F., Chen, Y., Black, R. M., Brown, P. H., Lyle, B. J., Liu, R. H., & Ou, B. (2011). Type 2 diabetes-related bioactivities of coffee: assessment of antioxidant activity, NF-κB inhibition, and stimulation of glucose uptake. *Food chemistry*, 124(3), 914-920.
- Ciaramelli, C., Palmioli, A., Airoidi, C. 2019. Coffee variety, origin and extraction procedure: Implications for coffee beneficial effects on human health. *Food Chemistry*, 278:47–55.

- Coelho, C., Ribeiro, M., Cruz, A.C., Domingues, M.R., Coimbra, M.A., Bunzel, M. ve diğerleri. (2014) Nature of phenolic compounds in coffee melanoidins. *J Agric Food Chem*, 62 (31), 7843-7853.
- Cornelis MC, El-Soheby A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(6): 745-51. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f05d81
- de Lima, R. X., & Junior, E. F. (2021). A Indústria De Café Solúvel No Brasil: um mercado em importante crescimento. *Revista Interface Tecnológica*, 18(2), 430-442.
- Del Castillo, M. D., Ames, J. M., Gordon, M. H. 2002. Effect of roasting on the antioxidant activity of coffee brews. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 3698-3703.
- dePaula, J., Farah, A. (2019). Kahve yoluyla kafein tüketimi: içeceğin içeriği, metabolizma, sağlık yararları ve riskleri. *İçecekler*, 5(2), 37. <https://doi.org/10.3390/beverages5020037>
- dos Santos MD, Almeida MC, Lopes NP, de Souza GE. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the natural polyphenol chlorogenic acid. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(11): 2236-40.
- Duarte, S. M. D. S., Abreu, C. M. P. D., Menezes, H. C. D., Santos, M. H. D., Gouvêa, C. M. C. P. 2005. Effect of processing and roasting on the antioxidant activity of coffee brews. *Food Science and Technology*, 25(2): 387-393.
- Erul, L., Özcan, T. (2023). Kahve nutrasötik bileşenlerinin ve kafeinin enerji regülasyonu ve egzersiz performansı üzerine etkisi. *Food and Health*, 9(2), 170-183. <https://doi.org/10.3153/FH23016>
- Evans, W.C. (2009), Trease and Evans Pharmacognosy, Sixteenth Edition, China: Saunders, Elsevier Health Sciences.
- Farah, A. (2012). *Coffee Constituents*. Coffee (s. 21-58): Wiley-Blackwell
- Farah, A. (Ed.). 2019. *Coffee: production, quality and chemistry*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. doi: 10.1039/9781782622437.
- Farah, A., De Paulis, T., Trugo, L.C., Martin, P. R. (2005), Effect of roasting on the formation of chlorogenic acid lactones in coffee, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 1505-1513
- Farah, A., Monteiro, M., Donangelo, C.M., Lafay, S. (2008) Chlorogenic acids from green coffee extract are highly bioavailable in humans. *J Nutr*, 138 (12), 2309-2315.
- Farah, A., Monteiro, M.C., Calado, V., Franca, A.S., Trugo, L.C. (2006) Correlation between cup quality and chemical attributes of Brazilian coffee. *Food Chemistry*, 98 (2), 373-380.
- Faustmann, G., Cavin, C., Nersesyan, A., Knasmüller, S. 2009. Chemopreventive Properties of Coffee and Its Constituents. *Chemoprevention of Cancer and DNA Damage by Dietary Factors*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 579-594s.
- Fisk, I.D., Kettle, A., Hofmeister, S., Virdie, A., Ve Kenny, J.S., 2012. Discrimination Of

roast and ground coffee aroma. *Flavour and Fragrance Journal*, 1-14.

- Fogliano, V., Morales, F.J. (2011) Estimation of dietary intake of melanoidins from coffee and bread. *Food Funct*, 2 (2), 117-123.
- Fontes, N. D. M. (2022). Aditivos alimentares: abordagem sobre as classes, aplicações, regulações e riscos à saúde dos consumidores.
- Gerçekoğlu, H. Kahve İçmenin Sağlığa Etkileri. <https://drhakangercekoglu.com/genel/kahve-icmenin-sagliga-etkisi.html>. erişim tarihi: 14.05.2024
- Girginol, C.R. (2017). *Kahve: Toprakdan Fincana*. Türkiye: Cinius Yayınları, s. 21. ISBN: 9786053235682
- Gomes, L.C., Bianchi, F.J.J.A., Cardoso, I.M., Fernandes, R.B.A., Fernandes Filho, E.I., Schulte, R.P.O. (2020). Agroforestry systems can mitigate the impacts of climate change on coffee production: A spatially explicit assessment in Brazil. *Agriculture, Ecosystems and Environment*, 294, 106858. <https://doi.org/10.1016/j.agee.2020.106858>
- Gonzalez de Mejia, E., Ramirez-Mares, M.V. (2014) Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab*, 25 (10), 489-492.
- Gunduc, N. E. S. N., El, S. N. 2003. Assessing antioxidant activities of phenolic compounds of common Turkish food and drinks on in vitro low-density lipoprotein oxidation. *Journal of food science*, 68(8): 2591-2595.
- Herbst, R. S., Eckhardt, S. G., Kurzrock, R., Ebbinghaus, S., O'Dwyer, P. J., Gordon, M. S., ... & Mendelson, D. S. (2010). Phase I dose-escalation study of recombinant human Apo2L/TRAIL, a dual proapoptotic receptor agonist, in patients with advanced cancer.
- Herrera, J. C. & Lambot, C. (2017). *The coffee tree-Genetic diversity and origin. The craft and science of coffee*. Academic Press
- Hoffman, J. (2014). *The World Atlas of Coffee*. London Octopus, London.
- İncegöl, A. C. & Taşdelen, K. (2016). Elektronik burun kullanılarak arabika (*Coffea Arabica*) ve robusta (*Coffea Canephora*) kahvelerinin ayrıştırılması. *Bilge International Journal of Science and Technology Research*, 5(2), 101-106
- Komes, D., Bušić, A. (2014). Chapter 3 - Antioxidants in Coffee. V. Preedy (Ed.). *Processing and Impact on Antioxidants in Beverages* (s. 25-32). San Diego: Academic Press
- Komes, D., Vojvodić, A. 2014a. Effects of Varieties and Growing Conditions on Antioxidant Capacity of Coffee. *Processing and Impact on Antioxidants in Beverages*. Ed. Victor R. Preedy. Academic Press, Elsevier, 77-85 p.
- Kuzucu, K., Koz, M.S. (2015), *Türk Kahvesi*, İstanbul: Yapı Kredi Kültür Sanat Yayıncılık.
- Ky, C.L., Louarn, J., Dussert, S., Guyot, B., Hamon, S., Noiro, M. (2001) Caffeine, trigonelline, chlorogenic acids and sucrose diversity in wild *Coffea arabica* L. and *C. canephora* P. accessions. *Food Chemistry*, 75 (2), 223-230.

- Ludwig, IA, Mena, P., Calani, L., Cid, C., Del Rio, D., Lean, ME, Crozier, A. (2014). Kahvelerin kafein ve klorojenik asit içeriklerindeki farklılıklar: ne içiyoruz? Yiyecek ve İşlev, 5, 1718-1726. <https://doi.org/10.1039/C4FO00290C>
- Machado, E.M.S., Rodriguez-Jasso, R.M., Teixeira, J.A., Mussatto, S.I., 2012. Growth of fungal strains on coffee industry residues with removal of polyphenolic compounds. *Biochemical Engineering Journal* 60: 87–90.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.
- Mendes, L. C., de Menezes, H. C., Aparecida, M., Da Silva, A. P. 2001. Optimization of the roasting of robusta coffee (*C. canephora conillon*) using acceptability tests and RSM. *Food Quality and Preference*, 12(2): 153-162.
- Mitchell, D.C., Knight, C.A., Hockenberry, J., Teplansky, R., Hartman, T.J. (2014) Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food and Chemical Toxicology*, 63 (0), 136-142.
- Moreira, A.S., Nunes, F.M., Domingues, M.R., Coimbra, M.A. (2012) Coffee melanoidins: structures, mechanisms of formation and potential health impacts. *Food Funct*, 3 (9), 903-915.
- Mussatto, S., Machado, E.S., Martins, S., Teixeira, J., 2011. Production, composition, and application of coffee and its industrial residues. *Food and Bioprocess Technology* 4: 661-672.
- Narita, Y., Inouye, K. (2015). Chapter 21 - Chlorogenic Acids from Coffee. V. R. Preedy (Ed.). *Coffee in Health and Disease Prevention* (s. 189-199). San Diego: Academic Press
- Nicoli, M. C., Anese, M., Manzocco, L., Lerici, C. R. 1997. Antioxidant properties of coffee brews in relation to the roasting degree. *LWT-Food Science and Technology*, 30(3):292-297.
- Núñez, N., Pons, J., Saurina, J., & Núñez, O. (2021). Non-targeted high-performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection fingerprinting for the classification, authentication, and fraud quantitation of instant coffee and chicory by multivariate chemometric methods. *LWT*, 147, 111646.
- Oestreich-Janzen, S. (2013). *Chemistry of Coffee*. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering: Elsevier
- Olthof, M. R., Katan, M. B., & Hollman, P. C. (2001). Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *The Journal of nutrition*, 131(1), 66-71.
- Oral, O. (2022). Arabica ile robusta kahve arasındaki farklar. <https://kahve.com/blog/kahve-101/arabica-ile-robusta-kahve-arasindakifarklar/#:~:text=Robusta%20%C3%A7%20ekirdekleri%20dairesel%20bir%20g%C3%B6r%C3%BCn%C3%BCme,bir%20A7ok%20verde%20daha%20kolay%20yeti%C5%9Ftirilebilir.> Erişim tarihi: 14.05.2024
- Ökeli, H. (2016). *Kahve hakkında herşey*. İstanbul: Şan Ofset
- Özdestan, Ö. (2014). Evaluation of Bioactive Amine and Mineral Levels in Turkish

Coffee. *Food Research International*, 61, 167-175.

- Pérez-Martínez, M., Caemmerer, B., De Peña, M.P., Cid, C., Kroh, L.W. (2010) Influence of Brewing Method and Acidity Regulators on the Antioxidant Capacity of Coffee Brews. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58 (5), 2958-2965.
- Pinheiro, P.F., Pinheiro, C.A., Osório, V.M., Pereira, L.L. (2021). Chemical constituents of coffee. In *Quality Determinants In Coffee Production: Louzada Pereira, L., Rizzo Moreira, T. Ed.; Food Engineering Series, Springer, Cham*, pp. 209-254. ISBN: 9783030544379 https://doi.org/10.1007/978-3-030-54437-9_5
- Rechner, A. R., Smith, M. A., Kuhnle, G., Gibson, G. R., Debnam, E. S., Srai, S. K. S., ... & Rice-Evans, C. A. (2004). Colonic metabolism of dietary polyphenols: influence of structure on microbial fermentation products. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(2), 212-225.
- Rufián-Henares, J.A., Pastoriza, S. (2015). Chapter 20 - Melanoidins in Coffee. V. R. Preedy (Ed.). *Coffee in Health and Disease Prevention* (s. 183- 188). San Diego: Academic Press
- Saltan, FZ, Kaya, H. (2018). Kahve: Bir farmakognozok derleme. *Farmasötik Bilimler Dergisi*, 43(3), 279289.
- Sánchez-González, I., Jiménez-Escrig, A., Saura-Calixto, F. (2005) In vitro antioxidant activity of coffees brewed using different procedures (Italian, espresso and filter). *Food Chemistry*, 90 (1-2), 133-139.
- Santini, A., Ferracane, R., Mikušová, P., Eged, Š., Šrobárová, A., Meca, G., Ritieni, A. 2011. Influence of different coffee drink preparations on ochratoxin A content and evaluation of the antioxidant activity and caffeine variations. *Food Control*, 22(8):1240- 1245.
- Selli, F. Türkiye Organik Tarım Stratejik Plan (2012-2016), <http://www.trakya2023.com/uploads/docs/2806201331nTii.pdf>. Erişim tarihi. 26.12.2017.
- Selli, M. S. (2018). Türk Kahvesinin Kimyasal Bileşimi Ve Duyusal Özellikleri Üzerine İki Farklı Kavrurma İşleminin Etkisi. *Ç.Ü Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 35-6.
- Smith, A.W., 1989. Chapter 1: Introduction, 1-41, in *Coffee Chemistry Vol.1*, R.J. Clarke and R. Macrae, Ed. Elsevier Science Publishers Ltd., England, 306 p
- Smrke, S., Opitz, S.E., Vovk, I., Yeretian, C. (2013) How does roasting affect the antioxidants of a coffee brew? Exploring the antioxidant capacity of coffee via on-line antioxidant assays coupled with size exclusion chromatography. *Food Funct*, 4 (7), 1082-1092.
- Spiller, G.A. (2019a). Basic metabolism and physiological effects of the methylxanthines. In *Caffeine; Spiller, G.A., Ed.; CRC press: U.K.*, pp. 225-231. ISBN: 9780849326479 <https://doi.org/10.1201/9780429126789-10>
- Stalmach A, Mullen W, Nagai C, Crozier A. On-line HPLC analysis of the antioxidant activity of phenolic compounds in brewed, paper-filtered coffee. *Brazilian Journal of Plant Physiology* 2006; 18(1): 253-62.

- Tebliğ, K.v.K.E. (Tebliğ No: 2006/52) Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. 02.12.2006-26364 nolu Resmi Gazete.
- Tomas-Barberan, F., Garcia-Villalba, R., Quartieri, A., Raimondi, S., Amaretti, A., Leonardi, A. ve diğerleri. (2014) In vitro transformation of chlorogenic acid by human gut microbiota. *Mol Nutr Food Res*, 58 (5), 1122- 1131.
- Trugo, L. C. 1985. Carbohydrates. In *Coffee: Volume 1: Chemistry*, R. J. Clarke, and R. Macrae, 83–114. Netherlands: Springer.
- Ülger, N. (2015). Türk kahvesi ve bazı hazır kahve karışımlarının total fenol içeriği ve antioksidan aktivitelerinin karşılaştırılması.
- Vitaglione, P., Fogliano, V., Pellegrini, N. (2012) Coffee, colon function and colorectal cancer. *Food Funct*, 3 (9), 916-922.
- Wang, Y., Ho, C.T. (2009) Polyphenolic chemistry of tea and coffee: a century of progress. *J Agric Food Chem*, 57 (18), 8109-8114.
- Zuorro, A., Lavecchia, R., 2012. Spent coffee grounds as a valuable source of phenolic compounds and bioenergy. *Journal of Cleaner Production* 34: 49-56.



Bölüm 3

BİTKİSEL SEKONDER METABOLİTLERİN ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ: ANTİBİYOTİK DİRENCİNE KARŞI DOĞAL ÇÖZÜMLER

Esra Öztunç Tutucu

Ashabil Aygan

Nazan Çömlekcioglu¹

¹ KSÜ, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kahramanmaraş

Giriş

Dünya üzerinde yaklaşık 300.000 yüksek bitki türü bulunmakta ve bu bitkiler, 200.000'den fazla kimyasal bileşik sentezlemektedir. Bu bileşikler, birincil ve ikincil metabolitler olarak ikiye ayrılır. Birincil metabolitler, tüm bitkilerde bulunan ve büyüme ile gelişme için gerekli olan şekerler, yağ asitleri, amino ve nükleik asitler gibi kimyasalları içerir. İkincil metabolitler ise bitkilerin hayatta kalabilmesi için gereken, ancak temel metabolizma için doğrudan gerekli olmayan bileşiklerdir. Bu metabolitler, biyotik ve abiyotik streslere yanıt olarak üretilir ve bitkilerin gelişim sürecinin bir parçasıdır. İkincil metabolitler, savunma ve sinyal bileşikleri olarak işlev görürken, gen ifadesinin zamansal ve mekansal kontrolü bu bileşiklerin doğru birikimini sağlar (Lattanzio, 2013).

Bitkisel tıbbın veya fitoterapinin temeli, bu ikincil metabolitlerin sağlık artırıcı özelliklerine dayanır. Genellikle geleneksel tıptan ayrı, alternatif bir sağlık biçimi olarak kabul edilmektedir (Mehmood ve ark., 2019). Antik çağlardan bu yana çeşitli tıbbi rahatsızlıkların tedavisinde temel bir rol oynayan bitkisel ilaçlar, özellikle Çin ve Hindistan gibi tıp geleneğine sahip bölgelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. (Yin ve ark., 2021). Yan etkilerinin azlığı, ekonomik oluşları ve kolay ulaşılabilirlikleri, özellikle az gelişmiş ülkelerde bitkisel ilaçların ilk tedavi tercihi olarak benimsenmesine neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya nüfusunun yaklaşık %80'i geleneksel bitkisel ilaçları birincil sağlık hizmetleri olarak kullanmaktadır (Woo ve ark., 2012). Ancak dünya genelinde tanımlanmış bitki türlerinden yalnızca 3.000'i tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (Jubair et al., 2021). Bitkisel ilaçlar, ikincil metabolitlerin biyosentetik yollarına ve yapısal özelliklerine göre çeşitli gruplara ayrılmaktadır ve bu bileşikler, bitkilerin hayatta kalması, savunma mekanizmaları ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle büyük önem taşımaktadır (Lattanzio, 2013). Tarih boyunca bitkisel çözümler, genellikle deneme yanılma yoluyla keşfedilmiş ve nesiller boyunca aktarılan bilgiler, çağdaş geleneksel tıbbın temelini oluşturmuştur. Ancak, sadece tarihsel kullanıma güvenmek her zaman güvenli olmayabilir; bu nedenle modern bilim ve yerel geleneklerin bütüncül bir şekilde incelenmesi ve bilimsel kanıtlarla desteklenmesi gerekmektedir (Sharma ve ark., 2024).

Bitkiler, hayatta kalma ve çevresel etkileşimlerine yanıt olarak birincil ve ikincil metabolitler üretir. Birincil metabolitler bitkinin temel yaşam fonksiyonlarını desteklerken, ikincil metabolitler çevresel streslere karşı adaptasyon sağlar. Bu metabolitler, biyolojik olarak aktif bileşiklerin ana kaynaklarından biri olarak kabul edilmekte ve modern ilaç endüstrisinde mevcut antibiyotiklerin etkinliğini artırmak ve çoklu ilaca dirençli (MDR) bakterilere karşı yeni antimikrobiyal ajanlar geliştirmek amacıyla araştırılmaktadır (Jubair ve ark., 2021; Sakarkar ve Deshmukh, 2011). Fenolik bileşikler gibi fitokimyasallar, bitkilerde serbest radikallerin nötralizasyonunda kritik bir rol oynar ve

antioksidan, anti-inflamatuar, antikanser ve antiviral özellikler gösterir. Bu bileşikler, modern ilaçların geliştirilmesinde önemli bir kaynak teşkil etmektedir. Örneğin, flavonoidler anti-aterosklerotik ve anti-tümör özellikleriyle sağlık alanında değerli kabul edilmektedir. Ayrıca, fitokimyasallar kozmetik ve gıda endüstrilerinde tatlandırıcı, koku ve işlevsel katkı maddeleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Sun ve Shahrajabian, 2023).

Bitkilerin bu ikincil metabolitleri, geniş kimyasal çeşitlilikleri ve geleneksel kullanımının uzun geçmişi nedeniyle, yeni antimikrobiyal bileşiklerin keşfi için çekici doğal rezervuarlar olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda teknolojik ilerlemeler ve yenilikçi metodolojilerin uygulanması, çok sayıda antibakteriyel ajanın tanımlanmasına ve karakterizasyonuna olanak sağlamıştır (Alvarez-Martinez ve ark., 2021). Ancak, bitkisel ilaçların bilimsel olarak değerlendirilmesindeki eksiklikler, ciddi yan etkilere neden olabilir (Cushnie ve ark., 2014). Bu eksikliklere rağmen, bitkisel bileşenlerin enfeksiyon hastalıklarıyla mücadeledeki potansiyeli göz ardı edilemez. Bulaşıcı hastalıklar, tarih boyunca toplumlar için ciddi bir tehdit oluşturmuş ve antimikrobiyal ajanların keşfi bu hastalıkların tedavisinde büyük bir başarı olmuştur. Ancak, bu ajanların aşırı ve mantıksız kullanımı, dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bitki kaynaklı biyoaktif fitokimyasallar, bu bağlamda enfeksiyon hastalıklarına karşı etkin tedavi yöntemleri sunarak mevcut antimikrobiyallerin etkinliğini artırabilir (Choudry, 2022). Bu durum, yeni antimikrobiyal ajanların keşfi ve geliştirilmesinde bitki bazlı bileşiklere olan ilgiyi artırmıştır.

Son yıllarda yapılan deneyler, bitkilerden elde edilen bileşiklerin mikrobiyal kökenli antibiyotiklere kıyasla önemli ve farklı antimikrobiyal etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tıbbi bitkilerden elde edilen bu bileşikler, mevcut antimikrobiyallerden farklı mekanizmalarla patojenlerin büyümesini inhibe edebilir ve dirençli mikrobiyal suşların tedavisinde klinik olarak önemli bir değere sahip olabilir. Bitki kaynaklı antibiyotikler, sentetik ilaçlara kıyasla genellikle daha az yan etkiye ve daha düşük ilaç direnci potansiyeline sahiptir. Bu avantajlar, bitki bazlı metabolitlerin, yeni ve etkili antimikrobiyal ajanlar geliştirmek için umut verici bir seçenek olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Huang ve ark., 2022).

Bu inceleme, bitki kaynaklı antimikrobiyal bileşiklerin kimyasal yapıları, moleküler hedefleri ve etki mekanizmaları hakkında güncel bilgiler sunmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, fitokimyasalların antibakteriyel potansiyelini artırmada geleneksel antibiyotiklerle kombinasyonlarının etkinliği de tartışılacaktır. Antibiyotik direncinin artışı ve mevcut antibiyotiklerin etkisizliği göz önüne alındığında, bitki kökenli metabolitlerin araştırılması, yeni ve etkili antimikrobiyal ajanlar geliştirmek için umut verici bir yol olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, bitki sekonder metabolitlerinin potansiyel terapötik uygulamaları ve biyolojik aktiviteleri üzerine yapılacak araştırmalar, tıbbi bitkilerin sağlık alanındaki önemini daha da artıracaktır.

Metodoloji

Mevcut literatürün kapsamlı şekilde araştırması yapılmıştır. Tüm bilimsel dergilerden (orijinal araştırma, incelemeler, kısa bildirimler), kitaplar ve dünya çapında kabul edilen veri tabanlarından (Web of Science, PubMed, Scopus, ScienceDirect ve Google Scholar) ve raporlardan dikkatle toplandı. Şu anahtar kelimeler arandı: “Terapotik bitkiler”, “farmakoloji”, “etnobotanik”, “geleneksel tedavi”, “fitoterapi”, “biyolojik aktivite”, “antimikrobiyal”, “antioksidan”, “antikanser”, “bitkisel antibiyotik”, “sekonder metabolitler”. Ayrıca, seçilen tüm makalelerin biyografisi, ilgili ek makalelerin taranmasında doğru bir şekilde ele alınmıştır.

Etnobotanik ve Tarihçesi

İnsanlık, varoluşundan bu yana çevresindeki canlı ve cansız varlıklarla etkileşim halinde olmuştur (Öztürk ve ark., 2016). Özellikle temel ihtiyaçları (yiycek, barınak, ısınma, ilaçlar vb.) için bitkilere bağımlı hale gelmiş ve bitkilerin çeşitli kullanımlarını öğrenmiştir. Göçebe yaşam sırasında bu bilgi, komşu kabileler ve diğer insanlarla paylaşılmış, böylece bitkilerle ilgili bilgi, zamanın başlangıcından bu yana dünyada dolaşmıştır. Bitkilerin ve insan kültürlerinin ilişkisi sadece yiycek, giysi ve barınak için kullanımlarıyla sınırlı kalmamış, aynı zamanda dini törenler, süsleme ve sağlık hizmetlerinde de önemli bir yer edinmiştir (Schultes, 1991; Pandey ve Tripathi, 2017).

Arkeolojik bulgular, insanların besin ihtiyaçları ve sağlık sorunlarını gidermek için bitkileri kullandığını göstermektedir. Deneme yanılma yoluyla elde edilen bu bilgiler, etnobotanik çalışmaların temelini oluşturmuştur (Koçyiğit, 2005; Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011). Bitkilerin kullanım alanlarının ve yerel isimlerinin bilinmesi, insanlık mirasının yeni kuşaklara aktarılması açısından önemlidir (Altay ve Karahan, 2012; Yıldırım, 2004). Etnobotanik kelimesinin kökeni, ‘etno’ (kültürel uygulamalar) ve ‘botanik’ (bitkilerin bilimsel çalışması) sözcüklerinden gelir. Etnobotanik, farklı insan topluluklarındaki bitki-insan ilişkilerini araştırmayı amaçlar (Öztürk ve ark., 2016). Bu terim, ilk kez 1895 yılında biyoloji profesörü John W. Harshberger tarafından kullanılmıştır ve basitçe “bitkilerin yerel halk tarafından kullanımı” olarak tanımlanmıştır. Harshberger’in *The Purposes of Etnobotany* adlı eseri, etnobotanik teriminin ilk kez kullanıldığı yayındır (Bağcı, 2016). Bu terimin bilimsel literatüre girmesi, etnobotanik alanında yeni bir dönemin başlamasına ve konunun geniş bir ilgi alanı kazanmasına yol açmıştır. Etnobotanikle ilgilenen araştırmacılar, bu alana yeni teknikler ve bilgiler katmaya devam etmiştir.

Bu gelişmeler, etnobotaniğin sadece akademik bir ilgi alanı olmanın ötesine geçip, farklı disiplinlerde uygulamalı çalışmalara kapı açmasına zemin hazırlamıştır. Günümüzde, etnobotanik sadece bitkilerin kullanımıyla ilgilenmekle kalmaz, aynı zamanda bitkilerin yetiştiği ortam şartlarını da belir-

lemeye odaklanır. Bu nedenle, etnobotanik teriminin sürekli değişen tanımı üzerinde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (Heinrich ve ark., 2017). Bu tanımın dinamik doğası, etnobotaniğin sürekli gelişen ve yeni araştırmalarla zenginleşen bir alan olarak kalmasını sağlamaktadır.

Etnobotanik Çalışmalar

Etnobotanik çalışmaları, insanlarla bitkiler arasındaki yüzyıllardan beri devam eden etkileşimleri kaydetmenin ötesinde, bu etkileşimlerin kırsal kesimde yaşayan halkın gelişimi, biyolojik çeşitliliğin korunması, kullanılan, ihraç edilen ve tehlike altında olan türlerin belirlenmesi ve yasal düzenlemelerin yapılmasına temel oluşturur. Ayrıca, hastalıklara dayanıklı bitkilerin kültüre alınması ve solmayan boyaların elde edilmesi gibi alanlarda da kaynak teşkil eder. Etnobotanik çalışmaları farklı disiplinler tarafından yürütülür ve her disiplin kendi tekniklerini kullanır. Ancak bu çalışmaların temel amacı, yerel bitkileri tanımlamaktır; bu nedenle Sistematik Botanik bu çalışmalarda önemli bir yer tutar. Bitki isimleri, botanikte geçerli bilimsel adları belirlendikten sonra, bu bitkiler ve kullanımları bilimsel olarak değer kazanır (Kendir ve Güvenç, 2010).

Günümüzde Etnobotanik

Günümüzde etnobotanik, geniş akademik geçmişe ve ilgi alanlarına sahip insanları cezbeden hızla büyüyen bir bilim dalıdır. Ekonomik Botanik ile yakından ilişkilidir ve çeşitli bitkilerin potansiyel ekonomik değerini belirlemek için takip edilir. Bu alandaki araştırmalar, AIDS ve kanser gibi ciddi hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yaşam kurtarıcı ilaçların potansiyel kaynaklarını ortaya koyabilir. Ancak yeni farmasötiklerin keşfi konusundaki mevcut yaklaşımlar yetersiz kalmaktadır ve ilaç keşfi için yeni stratejiler geliştirilmelidir. Etnobotanik çalışmaları, bitki örneklerinin tanımlanması ve korunması için botanik eğitim, bitkilerin algılanması için antropolojik eğitim, yerel terimleri transkript etmek ve anlamak için en azından yeterli dil eğitimi gerektirir. Yerli şifacılar genellikle bilgilerini dış dünyayla doğru bir şekilde paylaşmaktan kaçınırlar. Bu bağlamda, etnobotanik çalışmaları, geleneksel bilimlerle etkileşim halindedir ve bu bilimler arası işbirliği, etnobotanik biliminin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Etnobotanik, etnotıp, etnoarkeoloji, etnobiyojoloji, etnoekoloji, etnotarım, etnonarkotikler ve etnofarmakoloji gibi birkaç birbiriyle ilişkili ve disiplinler arası konuları içerir (Pandey ve Tripathi, 2017).

Tıbbi Bitkiler ve İlaçlar

Bitkisel ilaçlara dayalı geleneksel tıp, tarih boyunca birçok ülkenin sağlık sistemlerinde daima önemli bir rol oynamıştır. Bu bilgi, genellikle bir kültürün 'geleneksel' mirası olarak kabul edilir (Heinrich, 2000). Ancak, bitkisel ilaçlarla ilgili bilgiler giderek kaybolmakta ve sadece birkaç geleneksel bitki

uzmanı hala bu iyileştirme sanatını etkili bir şekilde uygulamaktadır (Pandey ve Tripathi, 2017). Yüzyıllardır dünyanın farklı bölgelerinde tıbbi bitkiler çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır (Palombo, 2011). Türkiye de bu konuda istisna değildir. Türkiye, yaklaşık 12.000 çiçekli bitki taksonuyla zengin bir floraya sahiptir ve bu türlerin üçte biri endemiktir (Davis, 1970). Tıbbi bitkilerle ilgili geleneksel bilgiler yaygındır ve nesiller boyunca aktarılmaktadır. Yapılan etnobotanik çalışmalara göre Türkiye’de 1.546 tür tıbbi bitki olarak kaydedilmiştir (Tuzlacı, 2016). Türkiye’de doğadan toplanan ve iç piyasada ticareti yapılan bitki sayısı yaklaşık 350’dir ve bu bitkilerin yaklaşık 100 tanesi ihraç edilmektedir. Son yıllarda ilaç geliştirme çalışmalarında özellikle Commiphora (hipolipidemik ajan), Picrorhiza (hepatoprotektif), Bacopa (beyin toniği), Curcuma (antiinflamatuvar) ve Asclepias (kardiyotonik) türlerine odaklanılmıştır (Pandey ve Tripathi, 2017).

Alternatif Tedaviler: Bitkilerin Terapotik Bileşenleri

Bitkilerin terapötik bileşenleri, gelişmekte olan ülkelerde hala yaygın olarak kullanılmaktadır (Mishra ve ark., 2013; Chin ve ark., 2006). Dünya genelinde yaklaşık 374.000 bitki türü bulunmaktadır ve bunlardan 28.187’sinin insanlar tarafından kullanıldığı tahmin edilmektedir (Christenhusz ve Byng, 2016). Bu bitkiler, yeni ilaç kaynakları olarak görülmekte olup, 100’den fazla ülke tıbbi bitkiler için çeşitli düzenlemeler geliştirmiştir (Yadav ve Agarwala, 2011). Ayrıca, antimikrobiyal aktiviteye sahip 1.340’tan fazla bitki türü ve bu bitkilerden izole edilmiş 30.000’den fazla antimikrobiyal bileşik bulunmaktadır (Vaou ve ark., 2021). Bununla birlikte, birçok yerde bitkiler tehdit altındadır. IUCN (2010) verilerine göre, yaklaşık 15.000 tıbbi bitki türü, habitat kaybı, aşırı tüketim, istilacı türler ve kirlilik gibi nedenlerle küresel olarak tehdit altındadır (IUCN, 2010; Chen ve ark., 2016).

Bitkilerden elde edilen bileşikler genellikle fitokimyasallar ve sekonder metabolitlerdir; bu bileşikler antimikrobiyal ve antiviral etkiler göstermektedir. Bitkilerin savunma mekanizmalarında rol oynayan bu bileşikler, ilaç olarak büyük bir potansiyel taşımaktadır (Boy ve ark., 2018; Mawalagedera ve ark., 2019). Sekonder metabolitler, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılacak doğal bileşiklerin heterojen bir grubudur (Moloney, 2016). Geleneksel doğal ürünlere dayalı ilaçların biyokimyası, halk sağlığına büyük katkılarda bulunmuş ve küresel ölçekte erişilebilir ilaçların gelişimini artırmıştır (Soukup ve Soukup, 2014; Anand ve ark., 2019).

Fenolikler

Fenolik Bileşiklerin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Fenolik bileşikler, bitkilerde ikincil metabolitler olarak üretilen ve büyüme, üreme, patojenlere karşı koruma gibi hayati fonksiyonlarda rol oynayan bileşiklerin heterojen bir koleksiyonudur. Aromatik veya alifatik yapıdaki bu bileşikler,

en az bir aromatik halkaya bağlı bir veya daha fazla OH grubuna sahiptir. Fenolik bileşikler, yapısal özelliklerine göre flavonoidler, fenolik asitler ve flavonoid olmayanlar gibi gruplara ayrılır (Mohammed ve ark., 2018; Sun ve Shahrajabian, 2023). Fenolik bileşikler, bitki aleminde en yaygın olarak bulunan ikincil metabolitlerdir. Mevcut bileşik türü dikkate alınan filuma göre değişse bile, fenolikler bakteri, mantar ve alglerde nadir bulunur. Bryofitler, flavonoidleri içeren polifenollerin düzenli üreticileridir, ancak tam polifenol yelpazesi vasküler bitkilerde bulunur. Bitkiler tarafından fotosentezle üretilen tüm karbonun yaklaşık %2'sinin flavonoidler veya yakından ilişkili bileşiklere dönüştüğü tahmin edilmektedir. Yüksek bitkiler, binlerce bilinen farklı fenolik bileşik sentezler ve tamamen karakterize edilenlerin sayısı sürekli artmaktadır (Lattanzio, 2013).

Fenolik bileşikler, bitkisel ilaçlarda bulunan en çeşitli biyoaktif ikincil metabolit gruplarından biridir (Vaou ve ark., 2021). Geleneksel tıbbi bitkiler, bakterilere karşı etkili olan bu tür bileşikleri içerirler (Brantner ve ark., 1996). Fenoller, fenil halkası üzerinde bir veya daha fazla hidroksil grubu taşıyan bileşiklerdir. Polifenoller ise en az iki fenil halkası ve hidroksil grubu taşıyan bileşikler ifade eder (Khare ve ark., 2021). Ancak bitki fenolleri bağlamında, terpenoid kökenli bazı bileşikler bu tanıma dahil edilemez. Bitki fenolleri, şikimat/fenilpropanoid veya poliketid asetat/malonat yolundan türeyen ikincil doğal metabolitlerdir (Lattanzio, 2013). Bu özellikler, fonksiyonel gıda geliştirme ve gıda koruması için kullanılabilir (Puupponen-Pimiä ve ark., 2001).

Fenolik Bileşiklerin Antimikrobiyal ve Farmakolojik Özellikleri

Fenolik bileşikler, antioksidan, yaşlanma karşıtı, antiproliferatif ve anti-inflamatuar gibi savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar. Ayrıca, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteleri ile öne çıkarlar. Pirogallol ve katekol gibi fenoller, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı etkili olmuştur. Örneğin, pirogallolün minimum inhibe edici konsantrasyonu (MİK) 2,4-2500 µg/ml arasında değişirken, kafeik asidin MİK değeri *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı 1600 µg/ml olarak bulunmuştur (Sevindik ve ark., 2020; Khare ve ark., 2021).

Doğal fenolik ürünler, geniş bir biyolojik etki yelpazesi sergiler. Bu etkilere antibakteriyel, antifungal, antiviral, anti-inflamatuar, antialerjik, hepatoprotektif, antitrombotik, antikanserojenik ve damar genişletici etkiler dahildir. Fenolik bileşikler arasında flavonoidler, stilbenler, lignanlar, ligninler, kumarinler, fenolik kinonlar ve tanenler bulunur. Flavonoidler, stres koruma gibi birçok işlevi olan önemli bir fenolik grup olup, çeşitli alt gruplara ayrılır: flavonlar, flavonoller, flavanonlar, izoflavonoidler, flavan-3-oller ve antosiyaninler (Yeshi ve ark., 2022). Bu bileşikler, antibiyofilm ve antifungal ajanlar olarak ümit vericidir ve antioksidan, anti-inflamatuar aktiviteleri ile ilişkilidir. Fenolik bileşiklerin üretimi ve birikimi, bitkilerin biyotik ve abiyotik streslere tepkisi olarak evrimleşmiştir (Sun ve Shahrajabian, 2023).

Flavonoidler ve flavonlar, fenolik bileşiklerin en yaygın ve etkili alt gruplarındandır. Flavonlar, bir karbonil grubu içeren, aromatik bir halkaya bağlı olarak meydana gelen hidrokssillenmiş fenolik maddelerdir. Flavonoidlerin bitkiler tarafından mikrobik enfeksiyona yanıt olarak sentezlendiği bilinmektedir ve geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı etkili antimikrobiyal maddelerdir (Perumal Samy ve Gopalakrishnakone, 2010). Flavonoidler (özellikle kateşinler gibi flavonoidler) insan diyetinde en yaygın bulunan polifenolik bileşikler grubudur ve her bitkide bulunurlar (Spencer, 2008). Kuersetin gibi biyoflavonoidler olan flavonoller de her yerde bulunur, ancak daha az miktardadır. Yüksek flavonoid içerikli yiyecekler arasında maydanoz, soğan, yaban mersini ve diğer yemişler, siyah çay, yeşil çay ve oolong çayı, muz, bütün narenciyeler, Ginkgo biloba, kırmızı şarap, karabuğday ve bitter çikolata (kakao içeriği %70 veya daha fazla) bulunmaktadır (Oomah ve Mazza, 1996). Flavonlar, mikrobiyal zararları bozmak için bir antimikrobiyal ajan olarak hareket ederler (Cazarolli ve ark., 2008). Flavonoidler, antimikrobiyal, antiviral ve anti-inflamatuvar özellikleri ile tanınan fenolik bileşiklerdir (Chandra ve ark., 2017).

Flavonoidlerin antimikrobiyal özellikleri, hem hücre dışı proteinlerle hem de bakteriyel zararlarla kompleks oluşturma gücünden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle antimikrobiyal aktivite mekanizmaları QS sinyal reseptörleri ve enzimleri gibi bakteriyel virülans faktörlerinin inhibisyonu, sitoplazmik membranın destabilizasyonu ve permeabilizasyonu, ekstrasellüler mikrobiyal enzimlerin inhibisyonu, bakteriyel büyüme için gereken demir ve çinko gibi substratların yoksun bırakılması yolu gibi çeşitli yollarla gerçekleştirilir (Cushnie ve Lamb, 2005; Vaou ve ark., 2021). Flavonoidler antioksidan (Statuth, 2007) olmalarının yanı sıra antiinflamatuvar (Izzi ve ark., 2012; Gomes ve ark., 2012; Chang ve ark., 2014), antikanser (González ve ark., 2013; Woo ve Kim, 2013) ve antibakteriyel (Cushnie ve Lamb, 2011; Taylor ve ark., 2005) etkilere sahiptir. Bu etkilere ek olarak kardiyovasküler hastalıklar üzerinde yapılan araştırmalarda kardiyovasküler mekanizmalar üzerinde olumlu etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Van Dam ve Landberg, 2013; Siasos ve ark., 2013; Cappello ve ark., 2016). Tıbbi bitkilerdeki fenolik bileşikler, insan sağlığına olan faydaları ve biyolojik aktiviteleri ile öne çıkmaktadır. Antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri sayesinde, bu bileşiklerin hem tedavi edici hem de koruyucu amaçlarla kullanılması büyük potansiyel taşır. Ayrıca, fenolik bileşiklerin antibiyotiklerle kombinasyonu, antibakteriyel direncin üstesinden gelmek için umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Esansiyel Yağlar

Esansiyel Yağların Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Esansiyel yağlar (EO'lar), bitkilerin çeşitli organlarından elde edilen yüksek konsantrasyonlu, uçucu ve aromatik bileşiklerdir ve bu nedenle aromatik

kaynaklı doğal ürün kategorisine girerler (Abed ve ark., 2015; Charles ve Simon, 1990). Bu yağlar genellikle su buharı distilasyonu veya diğer ekstraksiyon yöntemleri ile bitkilerin yaprak, çiçek, kabuk, tohum ve köklerinden elde edilir ve oda sıcaklığında sıvı formda bulunurlar (Sevinç ve Merdun, 1995). Esansiyel yağlar, bitkilerin yaydığı karakteristik hoş kokulardan sorumludur ve kimyasal yapıları, karbon ve hidrojen atomları üzerine kurulu olup, bazen oksijen, azot ve kükürt de içerebilir (Abed ve ark., 2015).

Esansiyel yağlar, bitkilerin ikincil metabolitleri olarak oluşurlar ve antimikrobiyal, antiseptik, antiviral, antifungal gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu özellikleri nedeniyle gıda koruma, mikrobiyal tedavi, ağrı kesici ve anti-inflamatuar gibi çeşitli terapötik uygulamalarda kullanılırlar (Masotti ve ark., 2003). Doğada, bitkilerin korunmasında önemli bir rol oynarlar; antibakteriyel, antifungal ve böcek öldürücü etkileri sayesinde, hem bitkileri korur hem de bazı böcekleri polen ve tohum dağılımını teşvik etmek için çekerler (Angioni ve ark., 2006).

Esansiyel yağlar, Akdeniz ve tropik bölgelerde yetişen aromatik bitkilerden elde edilir ve genellikle sıvı, uçucu, şeffaf ve nadiren renkli olur. Bu yağlar, bitkilerin farklı organlarından sentezlenebilir ve ekstraksiyon yöntemi, yağın kimyasal profilini etkileyebilir (Smith ve ark., 2005). Günümüzde yaklaşık 3000 esansiyel yağ bilinmekte olup, bunların 300'ü ticari olarak önem taşımaktadır. Parfüm, kozmetik, gıda, tarım ve sağlık sektörlerinde yaygın olarak kullanılan bu yağlar, sentetik kimyasallara alternatif olarak giderek daha fazla tercih edilmektedir (Bakkali ve ark., 2008).

Esansiyel Yağların Terapötik Etkileri

Anksiyolitik Etkiler: Esansiyel yağlar, özellikle aromaterapi yoluyla anksiyete belirtilerini hafifletmek için yaygın olarak kullanılır. Bu yağlar, monoamin nörotransmitterler ve hipotalamik-pitüiter-adrenal aks üzerinde etkili olabilir. Lavanta, portakal ve bergamot gibi yağlar, anksiyete tedavisinde sıklıkla tercih edilir (Zhang ve Yao, 2019). **Sinir Sistemi Üzerindeki Etkiler:** Esansiyel yağlar, merkezi sinir sistemi üzerinde çeşitli etkiler gösterir. Preklinik ve klinik çalışmalar, esansiyel yağların anksiyolitik, antidepresan ve sedatif etkilerinin yanı sıra nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Sattayakhom ve ark., 2023). **Antiinflamatuar ve Antioksidan Etkiler:** Esansiyel yağlar, inflamasyonun ve oksidatif stresin azaltılmasında etkili olabilir. Bu etkiler, kronik hastalıkların yönetiminde esansiyel yağların kullanılmasını destekler (Bakkali ve ark., 2008).

Esansiyel Yağların Kullanım Alanları

Aromaterapi, esansiyel yağların uçucu bileşiklerden oluşmaları nedeniyle hızla buharlaşma özelliklerine dayanır ve bu yağlar, aromaterapi ve koku terapisi gibi uygulamalarda yaygın olarak kullanılır (Manion ve Widder,

2017). Esansiyel yağlar genellikle inhalasyon veya masaj yoluyla uygulanarak duygusal ve psikolojik durum üzerinde olumlu etkiler yaratabilir (Emelyanova ve ark., 2021). Ayrıca, cilt bakımı ve kozmetik alanında da esansiyel yağlar sıkça kullanılır. Güçlü ve belirgin kokuları sayesinde parfüm, kozmetik ve aromaterapi ürünlerinde tercih edilen bu yağlar, cilt sağlığını iyileştirmek, enfeksiyonları önlemek ve ciltte gençleştirici etkiler sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır (Morsy, 2017; Ali ve ark., 2015). Esansiyel yağlar, stres yönetimi ve uyku bozuklukları tedavisinde de etkin rol oynar. Lavanta, sandal ağacı ve papatya gibi yağlar, stresi azaltmak ve uyku düzenini iyileştirmek amacıyla merkezi sinir sistemi üzerinde rahatlatıcı etkiler gösterir (Lizarraga-Valderrama, 2020). Bunun yanı sıra, ağrı yönetiminde de esansiyel yağların faydaları bilinmektedir. Lavanta ve bergamot yağlarının ağrı kesici özellikleri olduğu ve bu amaçla kullanıldığı rapor edilmiştir (Hongratanaworakit, 2011). Bu nedenlerle, esansiyel yağlar çeşitli tıbbi ve rahatlatıcı terapilerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Esansiyel Yağların Antimikrobiyal Etkisi

Esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitesine yönelik araştırmalar, mikrobiyal dirençle mücadelede yeni ajanlar geliştirmeyi hedeflemektedir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC) gibi biyolojik analiz yöntemleri bu yağların etkinliğini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Chouhan ve ark., 2017). *Lavandula angustifolia* ve *Origanum vulgare* gibi bitkilerden elde edilen yağların, fenolik bileşiklerin yüksek içeriği sayesinde güçlü antimikrobiyal etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca, esansiyel yağların antibiyotiklerle kombinasyonu dirençli bakterilere karşı umut vadetmekte ve MİK değerlerinde düşüş sağlamaktadır (Rota ve ark., 2004). Esansiyel yağlar, mikroorganizmaların hücre zarına nüfuz ederek zar yapısını bozmakta, zar geçirgenliğini artırmakta ve hücre metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Örneğin, *Litsea cubeba* yağı *E. coli* hücrelerini 2 saat içinde yok edebilmiştir. Gram-pozitif bakterilerin hücre zarlarının daha az karmaşık yapısı, bu bakterilerin EO'lara daha duyarlı olmasına neden olur. Ayrıca, bazı EO'lar, hücre içi bileşenlerin sızmasına yol açarak enerji üretimini ve hücre metabolizmasını engellemektedir (Marino ve ark., 2001). Esansiyel yağların antimikrobiyal etkileri terpenler, terpenoidler ve fenilpropenler gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerden kaynaklanır. Karvakrol ve timol gibi bileşikler, mikrobiyal zar yapısına zarar vererek etkili olmaktadır. Eugenol ve sinnalaldehit gibi fenilpropenler ise hücre duvarını bozarak mikroorganizmaların büyümesini durdurur. Bu bileşenlerin türü ve konsantrasyonu, antimikrobiyal etkinliği belirleyen temel faktörlerdir (Tariq ve ark., 2019).

Alkaloidler

Alkaloidlerin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Alkaloidler, bitkilerde bulunan ve amino asitlerin dekarboksilasyonundan türetilen organik bileşiklerdir. Bu bileşikler bir veya daha fazla nitrojen atomu içerir ve bitki türlerinin yaklaşık %20'sinde bulunur. Alkaloidler, bitkilerin savunma mekanizmalarının önemli bir parçası olarak işlev görürler. Kimyasal yapılarında azot bulunan alkaloidler, bitkilerin biyotik stres faktörlerine karşı direnç göstermelerine yardımcı olur. Ayrıca, birçok alkaloid doğrudan insan sağlığı üzerinde de etkili olabilir, bu da onları hem botanik hem de farmasötik araştırmalar için önemli kılar (Yeshi ve ark., 2022).

Alkaloidler kimyasal yapılarına göre farklı sınıflara ayrılırlar. Kimyasal yapılarında azot bulunan bu bileşikler, bitkilerin biyotik stres faktörlerine karşı direnç göstermelerine yardımcı olur. Heterosiklik alkaloidler, yapılarında azot atomu bir heterosiklik halka içinde yer alır ve piridin, tropan, indol, kinolin ve isoquinolin gibi çeşitli alt sınıflara ayrılırlar. Non-heterosiklik alkaloidler ise açık zincirli yapılarında azot atomu içeren alkaloidlerdir. Bu alkaloidlere efedrin ve kolşisin gibi bileşikler örnek olarak verilebilir. Steroid alkaloidler, steroid yapısına benzer bir yapıya sahip olup, biyolojik aktiviteleri yüksektir. Patateslerde bulunan solanin ve beyaz zambakta bulunan veratridin bu tür alkaloidlerin örnekleridir. Terpenoid alkaloidler, terpenoid yapısında olup, farmakolojik etkileri yüksektir. Aconitin gibi terpenoid alkaloidler ise oldukça toksik olabilir. Peptid ve protein alkaloidler, peptid veya protein yapısında olup azot atomları içerir. Claviceps purpurea adlı mantarda bulunan ergotamin bu gruptaki alkaloidlerden biridir. Son olarak, pürin alkaloidleri, pürin yapısını içerir ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olabirler. Kafein ve teobramin bu tür alkaloidlerin başlıca örnekleridir (Waller, 2012; Wangchuk, 2019).

Alkaloidlerin Dağılımı ve Çeşitliliği

Alkaloidler, bitkiler arasında geniş bir dağılıma sahiptir. Genellikle angiosperm (çiçekli bitkiler) gibi daha gelişmiş bitki gruplarında bol miktarda bulunur. Tek bir bitki türü, beşten fazla veya 30'dan fazla alkaloid içerebilir. Örneğin, *Catharanthus roseus*'ta 74, *Strychnos toxifera*'da 54 ve *Rauwolfia serpentina*'da 39 farklı alkaloid bulunur. Bazı bitki aileleri, geniş bir alkaloid yelpazesi biriktirir. Örneğin, Solanaceae ve Rutaceae aileleri, çeşitli alkaloid türleri içerir. *Duboisia myoporoides* R.Br. bitkisi, hem tropan alkaloidi olan hyoscine'i hem de piridin alkaloidi olan nikotini içerebilir (Roberts ve Wink, 1998). Bugüne kadar 20.000'den fazla alkaloid izole edilmiştir ve bunların yaklaşık 600'ünün biyoaktif olduğu bilinmektedir. Ancak, bitkilerdeki alkaloidlerin tam olarak ne tür fizyolojik veya metabolik roller üstlendiği hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır (Dewick, 2009). Alkaloidler genellikle bitkilerin acı tatlarının bir nedeni olarak bilinir ve bu özellikleri onları otçul böceklere

karşı etkili savunma molekülleri yapar. Levin'in belirttiği gibi (Levin, 1976), alkaloit taşıyan bitkiler genellikle yoğun otçul baskısına maruz kalan tropik bölgelerde bulunur.

Alkaloidler, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi gösterir ve tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılır. Terapötik etkileri arasında analjezik, antispazmotik ve antimikrobiyal özellikler bulunur. Vaou ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, bu bileşiklerin çeşitli tıbbi amaçlar için kullanıldığı vurgulanmıştır. Örneğin, morfin ve kodein gibi alkaloidler, güçlü analjezik özelliklere sahiptir ve ağrı kesici ilaçların temel bileşenleridir. Benzer şekilde, Janick (1999) tarafından belirtildiği üzere, kinin gibi alkaloidler antimalaryal özelliklere sahiptir ve sıtma tedavisinde kullanılmaktadır. Alkaloidlerin terapötik etkileri sadece bu alanlarla sınırlı değildir; bu bileşiklerin enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol oynadığına dair birçok çalışma mevcuttur (Kim ve ark., 2002; Cushnie ve ark., 2014). Ayrıca, alkaloidler doğal ürünlerin kimyasal sentezinde ve tıbbi araştırmalarda önemli bir yere sahiptir. Bharate ve ark. (2018), alkaloidlerin yapıları ve farmakolojik etkileri üzerine yapılan araştırmaların, yeni ilaçların geliştirilmesine ve mevcut tedavilerin iyileştirilmesine katkıda bulunduğunu belirtmiştir.

Alkaloidler, hem doğanın bir nimeti hem de laneti olarak kabul edilir. Bu bileşikler, geleneksel tıpta kinin kabuğu gibi faydalı etkilerinden sorumlu olduğu gibi, ergot gibi zehirli etkileriyle de bilinirler (Hesse, 2002). Farmakolojik etkileri genellikle hücre düzeyindeki biyolojik hedeflere etki ederek gerçekleşir. Peng ve arkadaşları (2015), birçok alkaloidin hücre zarını etkileyerek hücre içi sinyal iletimini değiştirdiğini veya hücre membran bütünlüğünü bozduğunu belirtmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin hücre içi enzimlerin aktivitesini engelleyebileceği de gösterilmiştir (Iwasa, 2001; Yi ZhiBiao, 2007). Sonuç olarak, alkaloidler önemli biyolojik bileşiklerdir ve tıbbi uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ancak, bazı alkaloidlerin yüksek derecede zehirli olabileceği unutulmamalı ve bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Alkaloidlerin Antimikrobiyal Etkileri

Alkaloidlerin antimikrobiyal etkileri üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin geniş bir mikrobiyal yelpazeye karşı etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etkiler, antibakteriyel, antifungal ve antivirulens özellikler olarak kendini göstermektedir. Örneğin, CJ-13,136 adlı yeni bir alkaloid, *Helicobacter pylori*'ye karşı son derece düşük bir minimum inhibitör konsantrasyonuna (0.1 ng/mL) sahiptir (Cushnie ve ark., 2014). Ayrıca, yüksek bitkilerden elde edilen alkaloidler, antibiyotik dirençli bakterilere karşı önemli antimikrobiyal etkiler göstermektedir. Bu bileşikler, özellikle dirençli bakteri suşlarına karşı umut verici antimikrobiyal ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Casciaro ve ark., 2020).

Alkaloidlerin antimikrobiyal etkilerinden biri de biofilm oluşumunu engelleme ve motiliteyi azaltma üzerinedir. Piperin ve reserpin gibi alkaloidlerin, *Escherichia coli* gibi patojenik bakterilerin yüzeylere kolonizasyonunu azaltarak biofilm oluşumunu engelleyebileceği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, bu alkaloidlerin antibiyotiklerin penetrasyonunu artırarak enfeksiyon tedavisinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Dusane ve ark., 2014). Deniz mantarlarından elde edilen alkaloidler de antimikrobiyal alanda dikkat çekmektedir. Özellikle Gram-negatif bakterilere karşı etkili yeni antimikrobiyal bileşikler olarak öne çıkan bu alkaloidler, yeni tedavi yöntemlerinde kullanılması potansiyeli taşımaktadır (Willems ve ark., 2020).

Kumarinler

Kumarinler Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Kumarin, ilk kez 1820 yılında A. Vogel tarafından tonka fasulyesi çekirdeklerinden izole edilmiştir. Ancak o dönemde yanlışlıkla benzoik asit olarak tanımlanmıştır (Loncaric ve ark., 2020). Kumarinler, kimyasal formülleri C₉H₆O₂ olan ve benzen ile alfa-piron halkalarından oluşan fenolik bileşiklerdir (Perumal Samy ve Gopalakrishnakone, 2010). Bu bileşikler, birçok bitkide doğal olarak bulunur ve genellikle tatlı, hoş bir kokuya sahiptir. Bu nedenle bazı bitkiler, kumarin içerikleri nedeniyle vanilya otu, tatlı odun kabuğu, tatlı ot ve tatlı yonca gibi isimlerle anılırlar. Kumarin, özellikle tonka fasulyesinde (*Dipteryx odorata*) yüksek konsantrasyonda bulunur. Diğer önemli kumarin kaynakları arasında Çin tarçını (*Cinnamomum cassia*), geyik dili (*Carphephorus odoratissimus*), mullein (*Verbascum cinsi*), kiraz çiçeği ağacı (*Prunus cinsi*), *Justicia pectoralis* ve meyan kökü (*Glycyrrhiza cinsi*) bulunur (Loncar ve ark., 2020; Wang ve ark., 2013; Leal ve ark., 2000; Hatano ve ark., 1991).

Kumarinlerin Antimikrobiyal Etkileri

Hem doğal hem de sentetik kumarin türevleri antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Kumarinler, bakteriyel patojenlerin quorum sensing (QS) ağını inhibe edebilir, yani bakteri hücrelerinin küçük sinyal molekülleri üretme ve biyofilm oluşumu ile virulans faktörü üretme yeteneklerini engelleyebilir (Zhang ve ark., 2018; Reen ve ark., 2018). Ayrıca, bazı kumarinler, özellikle MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) gibi antibiyotik dirençli bakterilere karşı etkili olup EP (efflux pump) sistemi üzerinde inhibisyon göstermiş ve DNA girazını güçlü bir şekilde inhibe etmiştir (Roy ve ark., 2013; Maxwell, 1993). Kumarinlerin, makrofajları uyarak enfeksiyon üzerinde dolaylı olarak olumsuz bir etkisi olabileceği de bulunmuştur (Cowan, 1999; Vaou ve ark., 2021).

Kumarinler, kozmetik ve parfüm endüstrisinde yaygın olarak kullanılır. Hoş kokuları nedeniyle birçok koku ürününde bulunurlar. Ayrıca, bitkisel ilaçların bileşenleri olarak kullanılırlar ve çeşitli tıbbi özelliklere sahip olduk-

ları için bitkisel tedavi yöntemlerinde yer alırlar. Yüksek dozlarda kumarin tüketimi karaciğer toksisitesine neden olabilir. Bu nedenle, bazı ülkelerde gıda ürünlerinde kumarin kullanımı sınırlıdır. Ancak, normal dozlarda tüketildiğinde genellikle güvenli kabul edilir (Loncar ve ark., 2020).Kumarinlerin antikanser, anti-enflamatuar ve antioksidan özellikleri üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu özellikler, kumarinlerin çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Kumarinler, kimyasal yapıları ve biyolojik aktiviteleri ile geniş bir araştırma alanı sunar. Hem doğal kaynaklardan elde edilmeleri hem de sentetik türevlerinin geliştirilmesi, bu bileşiklerin çeşitli endüstrilerde ve tıbbi uygulamalarda kullanılmasını mümkün kılar.

Tanenler

Tanenlerin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Tanenler, bitkisel ikincil metabolizma yoluyla sentezlenen ve bitki dokularında yaygın olarak bulunan polifenolik bileşiklerdir. Moleküler ağırlıkları 500 Da'dan 3000 Da'nın üzerine kadar değişebilir ve bitkilerin yapraklarında, kabuklarında, meyvelerinde, odunlarında ve köklerinde bulunurlar. Genellikle bitki dokularındaki vakuollerde depolanırlar, bu da tanenlerin hücre metabolizmasını engellemesini önler (Hagerman ve Buther, 1981; Hassanpour ve ark., 2011). Tanenler, hem çiçekli hem de çiçeksiz bitkilerde yaygın olarak bulunur ve Acacia spp., Sericea lespedeza, Lotus spp. gibi birçok bitki türünde tanımlanmıştır (Hassanpour ve ark., 2011).

Tanenler, kimyasal yapıları ve biyolojik özelliklerine göre iki ana sınıfa ayrılmaktadır: kondanse tanenler ve hidrolize edilebilir tanenler. Kondanse tanenler, polihidroksiflavon-3-ol monomerlerinden oluşan oligomerler ve polimerlerdir. Bu tanenlerin yapıları, çeşitli bitki türlerinde farklılık gösterir ve bu farklılıklar, tanenlerin bitkilerin savunma mekanizmalarında ve ekolojik rollerinde önemli etkiler yaratır (Norris ve ark., 2011). Kondanse tanenler genellikle anti-herbivor etkiler sergileyerek otçul böceklere karşı savunma sağlarlar. Bu savunma mekanizması, oksidatif stres oluşturarak gerçekleşir (Barbehenn ve Constabel, 2011).

Diğer yandan, hidrolize edilebilir tanenler genellikle bir karbonhidrat çekerine bağlı galik asit gibi bileşiklerden oluşur ve suda çözünebilirler. Bu tanenler, antioksidan, antimikrobiyal ve anti-kanserojen özelliklere sahip olup, çeşitli enzimlerin aktivitesini düzenleyerek farmakolojik etkiler gösterirler (Choubey ve ark., 2018). Tanenler, bitki savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynarlar. Asidik tatları ve proteinleri çöktürme özellikleri sayesinde otçulları caydırıcı etki gösterirler. Bu nedenle, bitki-otçul etkileşimlerinde modülatörler ve enfeksiyona karşı koruyucu ajanlar olarak tanımlanmışlardır (Furlan ve ark., 2011). Ayrıca tanenler, deri tabaklama ve jelatinin çözeltilerinin çökmesi gibi sıkılaştırıcı özelliklere de sahiptirler (Nizet ve ark., 2001).

Tanenlerin Antimikrobiyal Özellikleri

Tanenler, bitkilerde yaygın olarak bulunan polifenolik bileşikler olup, çeşitli bakteriyel, viral ve fungal patojenlere karşı güçlü antimikrobiyal özellikler sergilerler. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri, hücre duvarı ve membranın bozulması, mikrobiyal metabolizmayı etkileyen oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu, DNA baz çiftlerine ara katman oluşturma ve mikrobiyal enzimlerin inhibisyonu gibi mekanizmalarla ortaya çıkar (Engels ve ark., 2011; Vaou ve ark., 2021). Tanenler, hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olup, özellikle hidrolize edilebilir tanenler *Staphylococcus aureus* gibi gram-pozitif bakterilere karşı güçlü antibakteriyel etkiler gösterirler. Bu etkiler, tanenlerin bakteri hücre zarının yapısını bozmasıyla ortaya çıkar (Olchowik-Grabarek ve ark., 2022).

Tanenlerin bir diğer önemli antimikrobiyal özelliği, biyofilm oluşumunu engelleme yetenekleridir. Bu özellik, özellikle gram-negatif bakteriler üzerinde belirgindir ve tanenlerin kimyasal yapıları üzerinde yapılan modifikasyonlar, onların antibiyofilm aktivitelerini optimize etmeye olanak tanır (Vil-lanueva ve ark., 2023). Ayrıca, *Acacia mearnsii* bitkisinden elde edilen tanenler, *Escherichia coli* ve *Candida albicans* gibi patojenlere karşı etkili bulunmuş ve bu tanenlerin kaplama teknikleri kullanılarak daha etkili antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (Santos ve ark., 2017). Tanenlerin antiviral etkileri de kayda değerdir. Özellikle ellagitanninler, herpes virüslerine karşı güçlü antiviral aktivite sergilemekte ve asiklovire dirençli suşlar üzerinde bile etkili olabilmektedir (Vilhelmova-Ilieva ve ark., 2019). Nanopartiküllerle birleştirildiğinde, tanenlerin antibakteriyel etkileri daha da artmakta ve bu tür tanen-yüklü nanopartiküller, antibakteriyel tedavilerde umut vadeden ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Farha ve ark., 2020).

Tanenlerin Endüstride Kullanımları

Tanenler, kimyasal yapıları ve biyolojik özellikleri nedeniyle endüstride geniş bir kullanım alanına sahiptir. Doğal olarak çevre dostu ve yüksek reaktiviteye sahip polifenoller olarak, yeşil kimyada sürdürülebilir hammaddeler olarak büyük bir potansiyele sahiptirler. Tanenler, deri tabaklama, ahşap koruma, yapıştırıcılar ve biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılırlar (Koopmann ve ark., 2020). Deri tabaklamada, tanenler deri proteinleri ile kompleks oluşturarak derinin dayanıklılığını artırır ve su geçirmezlik sağlar. Jelatinin çözeltilerinin çökmesi olarak bilinen sıkılaştırma özellikleri de tanenlerin endüstriyel değerini artırır (Nizet ve ark., 2001). Tanenler ayrıca, gıda işleme sektöründe, özellikle kedibalığı filetoları gibi belirli gıdaların raf ömrünü artırmak amacıyla kullanılır (Perumal Samy ve Gopalakrishnakone, 2010). Biyomedikal alanda, tanenlerin anti-ulserojen, antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri tıbbi uygulamalarda önemli bir yer edinmelerine yol açmıştır. Tanenler, mide ülserleri gibi durumlarda dokuları koruyarak mideyi

kimyasal ve mekanik zararlardan koruma potansiyeline sahiptir (Khenouf ve ark., 2003). Ayrıca, tanenlerin nanopartiküllerle birleştirilmesi, onların biyomedikal uygulamalardaki etkinliğini artırmakta ve bu tür tanen-yüklü nanopartiküller, antibakteriyel tedavilerde umut vadeden ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Farha ve ark., 2020).

Kinonlar

Kinonların Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Kinonlar, hem doğal hem de sentetik boyalar arasında önemli bir yere sahiptir. Sentetik boyalar genellikle petrokimyasal kaynaklardan elde edilirken, doğal boyalar bitkiler, mikroorganizmalar, hayvanlar veya mineraller gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilir. Bitkiler, biyokütlelerinin doğada bol bulunması ve yüksek miktarda boya molekülü içermesi nedeniyle sürdürülebilir bir kaynak olarak öne çıkmaktadır (Dulo ve ark., 2021). Doğal boyalar tarih boyunca pamuk, ipek ve yün gibi doğal liflerin yanı sıra deri, kağıt, ahşap ve gıda gibi çeşitli yüzeylerde kullanılmıştır. Ancak 20. yüzyılın başlarında sentetik boyaların geliştirilmesi, düşük maliyet, geniş renk yelpazesi, uygulama kolaylığı ve renk dayanıklılığı gibi avantajları nedeniyle doğal boyaların kullanımını büyük ölçüde azaltmıştır. Yine de son yirmi yılda, doğal boyaların çevre dostu, biyolojik olarak parçalanabilir, yenilenebilir ve insan sağlığına daha az zararlı olmaları nedeniyle yeniden ilgi görmeye başlamıştır (Dulo ve ark., 2021).

Kinonlar, doymamış siklik diketon yapısına sahip moleküllerdir ve benzokinon, naftokinon, antrakinon ve fenantrakinon gibi sınıflara ayrılırlar (Zhang ve ark., 2021). Genellikle benzokinonlar p-benzokinon türevleri olup, o-benzokinon yapısı kararsızdır. Kinonlar, hidrokinonlara indirgenip tekrar oksitlenerek redoks sistemlerini oluşturur ve biyolojik olarak elektron taşıyıcı işlev görür. Bu moleküller, hem doğal hem de sentetik boyalar arasında dikkat çeken bir gruptur (Dulo ve ark., 2021). Bitkilerde yaygın olarak bulunurlar ve özellikle Polygonaceae, Rubiaceae, Leguminosae, Rhamnaceae, Labiatae ve Boraginaceae gibi bitki ailelerinde yer alırlar (Lu ve ark., 2013).

Kinonların kimyasal yapısı, kararlı serbest radikallerin bir kaynağı olarak hizmet etmelerini sağlar. Bu bileşikler, proteinlerdeki nükleofilik amino asitlerle kompleks oluşturarak etki kaybına yol açabilir (Garcia ve ark., 2012). Ayrıca, kinonların biyolojik reseptörlerle etkileşim kurarak çok çeşitli farmakolojik aktivite sergilemesi, onları “imtiyazlı yapılar” olarak adlandırılan moleküller arasına sokar. Bu moleküller yapıların optimize edilmesi, yeni ilaçların geliştirilmesinde temel teşkil eder. Kinonların bu alandaki geniş farmakolojik aktivitesi göz önüne alındığında, özellikle kanser tedavisinde umut verici adaylar olarak değerlendirilmiştir (Zhang ve ark., 2021).

Kinonların Antimikrobiyal Özellikleri ve Endüstride Kullanımları

Kinonlar, antitümör, antibakteriyel, antifungal ve antiviral gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu biyolojik aktiviter, kinonları farmakolojik araştırmalarda önemli hale getirmiştir (Zhang ve ark., 2021). Örneğin, kinonların topoizomera I (Topo I) aktivitesini inhibe etme, apoptoz indüksiyonu, hücre döngüsünü durdurma, DNA hasarı indüksiyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi gibi etkileri bulunur (Banerjee ve ark., 2009; El-Mahdy ve ark., 2005; Kolli-Bouhafs ve ark., 2012; Aithal ve ark., 2009). Ayrıca antifungal, antiviral, antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel ve antikanser aktiviteri ile de dikkat çekmektedirler (Medeiros ve ark., 2010; Wang ve ark., 2010; Dong ve ark., 2009).

Antibakteriyel ve antifungal ajan olarak kinonlar üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin geniş spektrumlu etkiler sunduğunu göstermektedir. Örneğin, 1,4-naftokinon-triazol hibrit bileşiklerinin *Enterococcus hirae* üzerinde etkili antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Aynı şekilde, bromo-ikameli indokinolin-5,12-dion türevleri klinik MRSA suşlarına karşı etkili bulunmuştur. Antifungal özellikler açısından, Hypocrellin A, B ve C gibi kinon türevlerinin *Candida albicans* hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ve antifungal ajanlarla sinerjik etki gösterdiği görülmüştür (Zhang ve ark., 2021).

Kinonların biyolojik aktiviteri, onları çeşitli endüstriyel uygulamalar için uygun hale getirmektedir. Doğal kinonlar, sürdürülebilir ve çevre dostu alternatifler sunarak, sentetik boyaların yerine kullanılacak potansiyele sahiptir. Bu nedenle, kinonların yapısı, biyosentezi, toksikolojik analizleri, ekstraksiyonu, saflaştırılması ve uygulamaları üzerine daha fazla araştırma yapılması büyük önem taşımaktadır (Dulo ve ark., 2021).

Lektinler

Lektinlerin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Lektinler, karbonhidratlara spesifik olarak bağlanan ve bağışıklık kökenli olmayan proteinler olarak tanımlanır (Sharon ve Lis, 2002). Bu proteinler, enzimler ve karbonhidrat sensör/taşıma proteinleri hariç tutulduğunda, oldukça geniş bir protein grubunu temsil eder (Ferreira ve ark., 2012). Lektinler, yenilebilir meyvelerde (örneğin, muz ve domates), soğan türlerinde (örneğin, soğan, sarımsak ve arpacık), yumrularında (örneğin, patates) ve baklagil tohumlarında (örneğin, soya fasulyesi, yer fıstığı, bakla, nohut, barbunya, lupin ve bezelye) bol miktarda bulunur (Damme ve ark., 1998). Bu proteinler, karbonhidrat yapılarıyla etkileşime girerek hücrelerin çevreleriyle olan iletişimini sağlar ve çeşitli biyolojik süreçlerde kritik roller üstlenir (Chettri ve ark., 2021). Lektinler, biyoteknoloji ve biyomedikal uygulamalarda önemli roller oynar ve hücre zarlarının yapısı ve dinamikleri üzerinde etkili olabilir

(Arnaud ve ark., 2014). Ayrıca, hücre-molekül ve hücre-hücre etkileşimlerinde tanıma molekülleri olarak işlev görür ve patojen saldırılarına karşı ilk savunma hattı olarak rol oynar (Perumal Samy ve Gopalakrishnakone, 2010).

Lektinlerin Antimikrobiyal Özellikleri ve Endüstride Kullanımları

Lektinlerin antimikrobiyal savunma ve antitümör aktiviteleri önemli araştırma konularıdır (Fonseca ve ark., 2022). Bu proteinler, bakteriler, mantarlar ve protozoalar gibi patojenlere bağlanarak mikroorganizmaların hücre duvarlarına zarar verir ve konak hücrelere yapışmalarını engeller (Sharon ve Lis, 2004). Ayrıca, bazı lektinler, bağışıklık sistemini düzenleyerek savunma hücrelerini aktive eder ve antibiyotik direncini azaltarak antibiyotiklerin etkinliğini artırır (Fonseca ve ark., 2022). Lektinler, özellikle böcekler (Ng, 2004) ve mantarlara (Kıba ve ark., 2003) karşı korunmada önemli bir rol oynar ve bakterilerle simbiyotik etkileşimler kurarak biyolojik savunma sistemlerinde kritik görevler üstlenir (Brewin ve Kardailsky, 1997). Endüstride ise lektinler, kanser tedavisinde umut vadeden ajanlar olarak öne çıkar; kanser hücrelerini seçici olarak hedefleyerek sağlıklı hücrelere zarar vermeden tedavi olanağı sunar (Konozy ve Osman, 2022). Bu özellikleri, lektinlerin biyoteknolojik ve tıbbi uygulamalarda geniş bir kullanım potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Glukozinolatlar

Glukozinolatların Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Glukozinolatlar (GLs), β -D-tiyoglukoz grubu, sülfonlanmış oksim grubu ve aminoasitlerden türetilmiş bir yan zincirden oluşan kimyasal bileşiklerdir. Yapılarındaki çeşitlilik, yan zincirdeki hidroksilasyon, metilasyon, oksidasyon gibi modifikasyonlarla meydana gelir. GLs'lar, aminoasit öncüllerine göre alifatik, aromatik ve indol olmak üzere üç ana sınıfa ayrılır. Bu üç sınıfa ait 130'dan fazla GLs tanımlanmıştır. GLs'lar genetik yapıya bağlı olarak farklı tiplerde sentezlenir ve miktarları çevresel faktörlere göre değişir. Brassicaceae familyasında yaygın olarak bulunan GLs'lar, bitkilerde tohum, filiz, genç yaprak gibi reproduktif organlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, yaşlı yapraklarda daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. GLs'ların yapısında bulunan sülfat grubu, bu bileşiklere güçlü asidik özellik kazandırır ve bitki dokularında bulunan potasyum (K⁺) katyonları tarafından dengelenir (Çömlekciöglü ve ark., 2014).

Bitkilerdeki kükürdün yaklaşık %70'i amino asitler şeklinde bulunur. Özellikle Allium cinsi bitki türlerinde, brokoli, lahanaya ve şalgam gibi Brassicaceae familyasında bol miktarda bulunur (Prasad, 2014). GLs'lar ve bunların türevleri bitkilerde önemli kemotaksonomik kriterlerdir ve Brassicaceae familyasındaki bitkilerin sınıflandırılmasında rol oynar. Aynı familya içinde bulunan farklı bitkiler, farklı GLs kompozisyonlarına sahip olabilir. Örneğin,

brokoli glukoraphanın bakımından zengin iken, lahana sinigrin açısından zengindir. Ayrıca, GLs'lar suda çözünebilir, uçucu olmayan ve ısıya dayanıklı bileşiklerdir. Bitki dokuları kesildiğinde veya yaralandığında, GLs'lar mirosinaz enzimi tarafından hidrolize uğrayarak izotiyosiyanatlar, tiyosiyanatlar ve nitriller gibi biyolojik olarak aktif bileşiklere dönüşür (Çömlekcioglu ve ark., 2014).

Glukozinolatların Antimikrobiyal Aktivitesi ve Endüstriyel Kullanımları

GLs'ların parçalanma ürünleri olan izotiyosiyanatlar, antibakteriyel ve antifungal özellikleri ile bilinir ve bu özellikler yıllardır araştırılmaktadır. Bu bileşikler, birçok bitkinin savunma mekanizmasında önemli rol oynar. Örneğin, GLs'lar patojenlere karşı bitki savunmasını güçlendirir ve bitkileri böcekler, mikrobiyal patojenler ve diğer herbivorlardan korur. Bu savunma mekanizması, izotiyosiyanatlar gibi uçucu, keskin kokulu ve reaktif bileşiklerin oluşumu ile sağlanır (Çömlekcioglu ve ark., 2014).

Sülfür içeren bileşiklerin en önemlileri arasında alisin, ajoen ve izotiyosiyanatlar yer alır (Barbieri ve ark., 2017). Bu bileşikler, antimikrobiyal özellikleri ile bilinir ve mekanizmaları arasında sülfhidril bağımlı enzimlerin inhibisyonu ve kısmi DNA ve protein sentezinin inhibisyonu bulunur (Feldberg ve ark., 1988). Sülfür içeren bileşikler ayrıca hücre duvarı bütünlüğüne zarar vererek ve hücrel metabolitlerin sızıntısına neden olarak da işlev görebilir (Lin ve ark., 2000). Bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri, oksijen tüketim hızının azalması, reaktif oksijen türlerinin hücrel birikimi ve mitokondriyal membranın depolarizasyonu ile ilişkili olabilir (Calmes ve ark., 2015).

GLs'ların antimikrobiyal aktiviteleri, yalnızca bitki savunmasında değil, aynı zamanda endüstriyel uygulamalarda da önem taşır. GLs'lar, tarımda biyopestisit olarak kullanılabilen bitki metabolitleridir. Özellikle, izotiyosiyanatlar gibi GLs parçalanma ürünleri, patojenlere karşı bakteriosidal etki gösterir. Bitkilerden elde edilen yüksek konsantrasyonlarda sülfür içeren polisülfidlerin antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiprotozoal aktiviteleriyle ilgili geniş bir literatür bulunmaktadır (Drobnica ve ark., 1968). Benzer şekilde birçok organik kükürt bileşiğinin, kanser (Sengupta ve ark., 2004), kardiyovasküler hastalıklar (Gorinstein ve ark., 2007) ve inflamatuvar hastalıklar (Hodge ve ark., 2002) dahil olmak üzere insan patolojilerini önleyici rol oynadığı bilinmektedir (Hiyasat ve ark., 2009). GLs'ların bir diğer önemli özelliği ise antikarsinojenik etkileridir. Bu bileşikler, insanlarda kanserojen maddelerin detoksifikasyonunu sağlayarak kanser riskini azaltabilir (Çömlekcioglu ve ark., 2014). Crucifer sebzelerinde bulunan GLs'lar, özellikle kanserden korunma diyetlerinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca, GLs'lar ve parçalanma ürünleri biyoherbisit ve fungisid olarak da kullanılabilir. GLs'ların bu çok yönlü biyolojik aktiviteleri, onları hem sağlık hem de tarım endüstrisinde değerli kılar (Çömlekcioglu ve ark., 2014).

Antimikrobiyal Direnç ve Bitkisel Ürünlerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotik Direncinin Etkileri ve Gelişimi

Antibiyotiklerin yaygın, uygun olmayan ve düzensiz kullanımı, antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasına ve birçok ilacın etkisiz hale gelmesine neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu durumu tıp biliminin karşı karşıya olduğu en acil sorunlardan biri olarak değerlendirmektedir (Davies ve Davies, 2010). Antimikrobiyal direnç, özellikle çoklu ilaç direnci (MDR) olarak bilinen durumda, tedavi seçeneklerini büyük ölçüde sınırlandırarak enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. MDR'nin hızla artması, bulaşıcı hastalıkların tedavisini güçleştirerek küresel sağlık için ciddi bir tehdit oluşturmakta ve 2050 yılına kadar yılda 10 milyondan fazla ölümün gerçekleşebileceği tahmin edilmektedir (Khare ve ark., 2021). Bu dirençli enfeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına neden olurken, sağlık hizmetlerine büyük ekonomik yükler de getirmektedir. Ayrıca, veterinerlikteki antibiyotik kullanımı ve çevreye yayılma süreçleri, bu direncin daha da geniş bir alana yayılmasına katkıda bulunmaktadır (Khare ve ark., 2021).

Antibiyotik Direncinin Genetik Temelleri

Bakteriler, mutasyon, genetik materyal kazanımı ve genomlarının ifadesini değiştirme yoluyla antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilirler. Antibiyotiklere maruz kalan bakteriler, bu direnci bir sonraki nesillere aktarabilir ve yatay gen transferi gibi mekanizmalar aracılığıyla direnci diğer bakterilere yayabilirler (Sultan ve ark., 2018; Daubin ve Szöllösi, 2016). Yatay gen transferi, transformasyon, transdüksiyon veya konjugasyon yoluyla gerçekleşir. Bu süreç, antibiyotik seçim baskısına maruz kalmamış bakterilere de direnç kazandırarak çevrede dirençli bakteri rezervuarları oluşturabilir (Munita ve Arias, 2016).

Antibiyotik direnç mekanizmaları, bakterilerin çeşitli biyokimyasal yolları kullanarak direnç geliştirmelerini sağlar. Birincil mekanizmalardan biri, antimikrobiyal moleküllerin yapısını değiştirmektir. Bu modifikasyon, bakterilerin bu ajanları etkisiz hale getirmesine olanak tanır. Bir diğer direnç stratejisi ise bileşimin antibiyotik hedeflerine ulaşmasını engellemektir; bakteriler, antimikrobiyal bileşimin hücre içine girişini azaltabilir veya bileşimi hücre dışına aktif olarak pompalayabilir. Bakteriler ayrıca antibiyotiklerin hedef aldığı hücresel yapı ve işlevlerde değişiklik yaparak direnç geliştirebilirler. Son olarak, global hücresel adaptasyon yoluyla, bakteriler genel adaptif yanıtlarını değiştirerek antibiyotiklere karşı direnç kazanabilirler (Munita ve Arias, 2016).

Bitkisel Ürünlerin Antimikrobiyal Potansiyeli

Antimikrobiyal dirençle mücadele etmek için yeni stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir. Bitkisel ürünler, bu sorunun çözümünde önemli bir po-

tansiyeye sahiptir. Tıbbi bitkiler, biyoaktif bileşiklerin neredeyse sınırsız bir kaynağını sağlayarak antimikrobiyal ajan geliştirme sürecine ilham kaynağı olmuştur (Hostettmann, 1999; Lampinen, 2005). Bitkilerden elde edilen fitokimyasallar, mikroorganizmaların büyümesini farklı mekanizmalarla inhibe edebilir ve dirençli suşlara karşı etkili olabilir (Huang ve ark., 2022). Bu bileşikler, tek başlarına güçlü antibakteriyel etkilere sahip olmasa da, diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında antibiyotik etkinliğini artırabilirler. Ayrıca, fitokimyasalların sentetik ilaçlara kıyasla daha az yan etkiye sahip olmaları ve direnç geliştirme olasılıklarının düşük olması, onları yeni ve etkili antimikrobiyal ajanlar haline getirmektedir (Shin ve ark., 2018).

Son yıllarda, bitkilerden elde edilen doğal bileşiklerin, mikrobiyal kökenli antibiyotiklere kıyasla önemli antimikrobiyal etkilere sahip olduğu keşfedilmiştir. Tıbbi bitkilerden elde edilen bu antimikrobiyal bileşikler, bakteri, mantar, virüs ve protozoa gibi mikroorganizmaların büyümesini, mevcut antimikrobiyallerden farklı mekanizmalarla inhibe edebilir ve dirençli mikrobiyal suşların tedavisinde önemli klinik değerlere sahiptir (Jubair ve ark., 2021). Bitki kaynaklı antibiyotiklerin, sentetik ilaçlara kıyasla genellikle daha az yan etkiye ve daha düşük direnç geliştirme olasılığına sahip olmaları, bu bileşikleri yeni ve etkili antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi için umut verici kılmaktadır (Huang ve ark., 2022).

Bitkilerin İkincil Metabolitleri ve Etki Mekanizmaları

Bitkilerin ikincil metabolitleri, bitki yaşamının birçok yönünde kritik rol oynayan moleküllerdir. Terpenoidler, alkaloidler ve flavonoidler gibi fitokimyasallar, bitki alemindeki baskın bileşenler arasında yer almakta olup, antimikrobiyal ajan keşfi için ana kaynaklar olarak kabul edilmektedir (Huang ve ark., 2022). Bu biyoaktif bileşikler, bakteriyel hücre duvarını parçalayabilir, DNA sentezini engelleyebilir veya hücrel enzimleri inhibe ederek mikrobiyal büyümeyi durdurabilir. Örneğin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve antibiyotik dirençli *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenlere karşı bitkisel ürünlerin etkili olduğu gösterilmiştir (Jubair ve ark., 2021).

Antibiyotik Direncinin Mekanizmaları ve Bitkisel Çözümler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antibiyotik dirençli patojenlerle mücadele için yeni antibakteriyel ajanlara olan acil ihtiyacı vurgulamaktadır. Ancak, bu alandaki ilerleme oldukça yavaş seyretmektedir. Bu durumda, bitkilerden elde edilen fitokimyasallar, antibiyotik direncine karşı umut verici bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Alkaloidler, flavonoidler, kinonlar ve kumarinler gibi fitokimyasallar, antibiyotik dirençli bakterilere karşı güçlü antibakteriyel özellikler sergilemekte ve mevcut antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında sinerjik etkiler göstermektedirler (Khare ve ark., 2021).

Antibiyotik direncinin yaygın mekanizmaları arasında antibiyotiklerin

inaktivasyonu, efflux pompaları ve biyofilm oluşumu yer almaktadır. Bakteriler, antibiyotik baskısı altında hayatta kalmak için çeşitli stratejiler geliştirebilirler; örneğin, antibiyotiklerin hücresel hedeflerini modifiye edebilir veya ilaçların etkisiz hale gelmesini sağlayan enzimler üretebilirler (Shin ve ark., 2018). Ayrıca, küçük kodlamayan RNA'lar (sRNA'lar), antibiyotik direncinde önemli bir rol oynar ve çoklu ilaç direncine (MDR) sahip mikroplar için potansiyel ilaç hedefleri olarak değerlendirilmektedir. Bu direnç mekanizmalarının anlaşılması, antibiyotik direnciyle mücadelede kritik öneme sahiptir. Bitkisel metabolitler, antimikrobiyal dirence karşı geniş bir etki spektrumuna sahip olup, bitkilerin mikrobiyal saldırılara karşı korunmasında önemli bir rol oynar (Shin ve ark., 2018). Bu bileşikler, bakteri hücre duvarını zayıflatarak, DNA sentezini engelleyerek veya hücresel enzimleri inhibe ederek etkili olabilirler. Özellikle fitokimyasalların, plazmitlerle ilişkili direnç mekanizmalarını hedef alarak dirençle mücadelede kilit rol oynayabileceği düşünülmektedir (Huang ve ark., 2022).

Son on yılda, çoklu ilaç direnci (MDR) geliştiren bakteriyel patojenlerin sayısında ve oranında kayda değer bir artış gözlemlenmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi kuruluşlar, MDR bakteriyel enfeksiyonları küresel bir sağlık sorunu olarak değerlendirmektedir. Antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımı, bu dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına neden olmakta ve bu durum, antimikrobiyal direncin temel nedenlerini inceleyerek etkili mücadele stratejileri geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Bilal ve ark., 2017). Bu bağlamda, bitkisel kaynaklı fitokimyasallar ve fitobiyotikler gibi alternatif antimikrobiyal ajanlar büyük ilgi görmektedir. Modern farmasötik uygulamalarda da önemli bir yer edinen bu bitkisel materyaller, hem geleneksel tıpta hem de günümüz ilaçlarında etkin bir rol oynamaktadır (Bilal ve ark., 2017). Kemosentetik antibiyotiklerin uygulanmasında karşılaşılan zorluklar—özellikle antimikrobiyal direnç, çevresel kaygılar ve kanserojenlik—bitkisel bileşiklerin antimikrobiyal potansiyeline olan ilgiyi artırmış, bu bileşiklerin farklı patojenik ajanlara karşı etkilerini incelemek için kapsamlı araştırmalar yapılmaya devam etmektedir (Bilal ve ark., 2017).

Tablo 1. Şifalı bitkilerden elde edilen başarılı ilaç örnekleri (Anand, 2019)

Bitki kaynaklı ilaç ve moleküller	Bitki türleri
Aspirin	<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim
Codeine	<i>Papaver somniferum</i> L.
Papaverine	<i>Colchicum autumnale</i> L.
Colchicine	<i>Papaver somniferum</i> L.
Digoxin and digitoxin	<i>Digitalis purpurea</i> L.
Cannabidiol	<i>Cannabis sativa</i> L.
Tetrahydrocannabino	<i>Cannabis sativa</i> L.
Vinblastine and vincristine	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don
Apomorphine hydrochloride (Apokyn®)	<i>Papaver somniferum</i> L.
Galantamine (Reminyl®)	<i>Galanthus woronowii</i> Losinsk
Artemisinin	<i>Artemisia annua</i> L.
Tiotropium bromide (Spiriva®)	<i>Atropa belladonna</i> L.
Paclitaxel (Taxol®)	<i>Taxus brevifolia</i> Nutt.
Vinblastine and vincristine	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don
Paclitaxel	<i>Taxus brevifolia</i> Nutt. ve <i>Taxus chinensis</i> (Pilg.) Rehder
Camptothecin	<i>Camptotheca acuminata</i> Decne.
Allicin (diallylthiosulfate)	Garlic (<i>Allium sativum</i> L.)

Bitki Sekonder Metabolitlerin Tedavilerde Kullanım Alanları

Bitki sekonder metabolitleri, terapötik özellikleri nedeniyle birçok amaçla tedavilerde kullanılmaktadır. Hastalık oranlarının artması ve mevcut endüstride kullanılan terapotiklerin eksiklikleri ve yetersizliği yeni tedavi arayışlarına yol açmıştır. Bu bağlamda, dünya genelinde bitkiler ve bunların mucizevi özellikleri dikkat çekmiş ve bu alanda ihtiyaçların giderilmesi için çalışmalar yapılmıştır.

Bunların yanı sıra son yıllarda antibiyotiklerin aşırı kullanımı, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Multidrug-resistant mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon oranı artmaktadır ve bu durum modern tıp için en zorlu sorunlardan biri haline gelmiştir. Bitkilerden elde edilen ikincil metabolitler ve bunların türevleri, iyi tolere edilebilirlik ve daha az yan etki ile önemli antimikrobiyal özellikler sergilemektedirler. Mikrobiyal kökenli antibiyotiklerden farklı etki mekanizmalarına sahip olabilirler. Bu nedenle, bu fito-antimikrobiyaller, multidrug-resistant mikroorganizmaların tedavisinde iyi bir potansiyele sahiptirler. Terpenoidler, alkaloidler ve flavonoidler, antimikrobiyal aktiviteye sahip olan şu anda bildirilen

fitokimyasalların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Huang ve ark., 2022). Yapılan çalışmalar bu fitokimyasalların antimikrobiyal etkisinden spesifik hastalıklara kadar geniş yelpazede bitki ürünlerinin kullanılabileceğini kanıtlamıştır. Bu kullanım alanlarına aşağıda yer verilmiştir.

Antibiyotik ve antimikrobiyal olarak kullanımı

Günümüzde sağlık alanında en çok ihtiyaç duyulan ürünlerin başında antibiyotik gibi antimikrobiyal ürünler gelmektedir. Bu alanda bitkilerin kullanımı birçok yeni keşiflere kapı aralamış ve bu ihtiyacın giderilmesi için insanlığın hizmetine sunulmuştur. Aşağıdaki tabloda bu alanda yapılan çalışmalara örnek verilmiştir.

Tablo 2. Sekonder metabolitlerin antimikrobiyal etki mekanizması

	Bileşenler veya Bitkiler	Etki mekanizması	Referans
ALKOLOİDLER	berberin	FtsZ proteinini hedefler, Z-halka montaj kinetiğini inhibe eder ve sitokinezi bozar. Yapılan çalışmada <i>Escherichia coli</i> 'ye karşı etkisi bahsedilmiştir.	Domadia ve ark., 2008
	metronidazol ve kinolonlar	Transkripsiyonel düzenleyici olan ToxT'yi inhibe ederler etki gösterir. <i>Vibrio cholerae</i> <i>Helicobacter pylori</i> üzerinde çalışma yapılmış ve olumlu sonuç gözlemlenmiştir.	Cushnie ve ark., 2014
FENOLİK BİLEŞİKLER	Ferulik asit ve gallik asit	Bakteri yüzey özelliklerini değiştirir ve sitoplazma membran bütünlüğünü bozma yoluyla etki ederler. Bakterisidal veya bakteriyostatik etkiye sahiptir.	Borges ve ark., 2013
	meyve kaynaklı fenolik bileşikler	Hücre zarı özelliklerinde ve aktivitesinde değişiklik meydana getirir. Ayrıca bakterilerde belirli virülans özellikleriyle ilişkilendirilen genlerde deformasyon oluşturur. Bu yolla insan ve veteriner tıbbı, hayvan üretimi ve tarımsal gıda endüstrisi gibi farklı alanlarda patojen bakterileri kontrol etmek için kullanılır.	Lima ve ark., 2019
	<i>Ligaria cuneifolia</i> ve <i>Jodina rhombifolia</i> özütü	Fitopatojenlere karşı ve antimikrobiyal etkiye sahiptir.	Soberón ve ark., 2014
	<i>Asphodelus microcarpus</i>	Antimikrobiyal	El Seedi, 2007
	Aloe vera, neem, bryophyllum, limon otu, tulsı, kekik, biberiye ve adaçayı	Özellikle de <i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Escherichia coli</i> 'ye karşı antibakteriyal etki gösterir.	Dahiya ve Purkayastha, 2012
	At kereviz kökünden çıkarılan izotiyosiyanatlar	Ağız mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterir.	Park ve ark., 2013

UÇUCU YAĞLAR (TERPENLER)	<i>Dioscorea bulbifera</i> L. soğanlarından elde edilen norditerpen	Plazmid-temizleyici aktivite gösterir. Vankomisin dirençli enterokok dahil çoklu ilaca dirençli (MDR) bakteriler üzerinde etkilidir. Bunlar: <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella sonnei</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> ve <i>Salmonella typhi</i> ...	Shriram ve ark., 2008.
	<i>Citrus aurantium</i> (turunç), <i>Citrus limon</i> (limon), <i>Lavandula angustifolia</i> (lavanta), <i>Matricaria chamomilla</i> (papatya), <i>Mentha piperita</i> (nane), <i>Mentha spicata</i> (kivircik nane), <i>Ocimum basilicum</i> (fesleğen), <i>Origanum vulgare</i> (kekik), <i>Thymus vulgaris</i> (bahçe kekiği), <i>Salvia officinalis</i> (adaçayı), tarçın, portakal ve limon gibi bitkiler; karvakrol, perilla yağı alfa-toksin ve geraniol bileşikleri	Mikroorganizma toksinlerinin ekspresyonunu baskılar ve ilaç direncini modüle eder. <i>S. aureus</i> ve <i>Staphylococcus epidermidis</i> Staphylococcus enterotoksin A ve B Gram negatif türlerde etkisi belirtilmiştir. Hayvansal ve bitkisel gıda ürünlerinin genel kalitesini artırabilir. Aynı zamanda topikal uygulama ve antiseptikler için penetrasyon artırıcı olarak kullanılır.	Solorzano-Santos ve Miranda-Novales, 2012
	<i>Rosmarinus officinalis</i> (biberiye) uçucu yağı (EO) ve ökaliptol (EU)	Effüzyon pompalarının inaktivasyonu ve hücresel duvarın permeabilizasyonu yoluyla etki gösterir. <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Saviuc ve ark., 2016
	<i>Ipomoea. Muricata</i> 'dan izole edilen lysergol ve türevlerinin	ATP bağımlı effüzyon pompalarını inhibe eder. Antibakteriyel olduğu açıklanmıştır.	Maurya ve ark., 2013
	<i>Melaleuca alternifolia</i> (çay ağacı)	Hücre membran yapılarının geçirgenlik bariyerini (propidyum iyodür alımı ile) ve kemosmotik kontrolü bozarak etki gösterir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahiptir.	Cox ve ark., 2000
	Artemisin (Qinghaosu)	<i>Plasmodium falciparum</i> 'un neden olduğu sıtmaya karşı antimalaryal ilaç olarak kullanılmaktadır.	Huang ve ark., 2022
	<i>Allium sativum</i> 'dan alisin ve ajoenin	Tiyol bağımlı enzimatik sistemler üzerinde çoklu inhibisyon etkisi gösterir. Akciğer enfeksiyonlarıyla mücadelede potansiyel tedavidir. Alisin, buhar olarak bakteriyel büyümeyi inhibe ettiği için, doğrudan inhalasyon yoluyla bakteriyel akciğer enfeksiyonlarıyla savaşmak için kullanılabilir. Aynı zamanda fungisidal ve bakterisidal etkiye de sahiptir.	Rehman ve Mairaj, 2013; Reiter ve ark., 2017

KUMARİNLER	<i>Ferulago campestris</i> köklerinden grandivittin, agasyllin ve aegelinol benzoat bileşenleri	Antibakteriyel etkiye sahiptir.	Basile ve ark., 2009
	<i>Prangos hulussii</i> köklerinden diklorometan bileşeni	Antimikrobiyal olarak ve aynı zamanda yara-yanık tedavisinde kullanılır.	Tan ve ark., 2017

Antibiyofilm olarak kullanımı

Bitki terapötik metabolitleri aynı zamanda antibiyofilm etkisi göstererek tedavilerde kullanım imkanı bulabilmektedir. Biyofilmler, mikroorganizmaların birbirleriyle, buldukları yüzeylere veya daha alt tabaka olan ara yüzeylere geri dönüşümsüz olarak tutunmalarını sağlayan matrikstir. Bu yapı mikroorganizmalara dayanıklılık sağlarken onları dış etkenlere karşı korumaktadır (Kartal ve ark., 2021). Biyofilm içeren bakteriler antibiyotik ve kimyasal ajanlara karşı daha dirençlidir (Ceri ve ark., 1999; Stewart ve Costerton, 2001). Bu biyofilmlerin etkisiz hale getirilmesi ve bozulması patojen mikroorganizmalarda hasara ve ölüme sebep olabileceği için tedavide burayı hedefleyen bileşikler kullanılmaktadır. Kimyasal ajanların buradaki yetersizliği bitki potansiyellerini ortaya çıkarmış ve araştırmalar bitkisel kaynaklara yönelmiştir. Bitkisel kaynaklara aşağıdaki çalışmaları örnek olarak verebiliriz.

Tablo 3. Sekonder metabolitlerin antibiyofilm etki mekanizması

Bileşenler veya bitkiler	Etki mekanizması	Referans
polifenoller	Periodontal patojenler üzerinde etkilidir.	Shahzad ve ark., 2015
Kişniş, anason ve nane yağlarıyla	Hücre duvarını bozarak <i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Escherichia coli</i> üzerinde etkiye sahiptir.	Bazargani ve Rohloff, 2016
<i>Populus nigra</i> <i>Pyracantha coccinea</i> <i>Prunus cerasus</i> bitkilerinde bulunan flavonoid türevi olan pinostrobin	Gıdalarda kullanılarak gıdaların kontaminasyonla bozulmasını engeller.	Christena ve ark., 2015
Turunçgillerden ve böğürtlendenden glikon ve aglikon flavonoidler	<i>Staphylococcus aureus</i> üzerinde etkilidir.	Lopes ve ark., 2017
<i>Origanum</i> spp.'ten karvakrol, <i>Melissa officinalis</i> 'ten sitral ve yenilebilir turunçgillerden (+)-limonen gibi esansiyel yağlar	Metisilin dirençli <i>S. aureus</i> (CA-MRSA) ve metisilin duyarlı suşlarda etki gösterir.	Espina ve ark., 2015
<i>Eucalyptus globulus</i> esansiyel yağı	MRSA'ya karşı etkilidir.	Merghni ve ark., 2018

Antioksidan aktivite

Antioksidan bileşikler, insan vücudundaki hücreleri koruyabilir ve serbest radikaller tarafından neden olan oksidatif stresin önlenmesine yardımcı olabilir (Nofitasari ve ark., 2017). Örneğin, *Mucuna pruriens* L. tohumları ve *Melastoma malabathricum* bitkisi biyoaktif bileşik olarak alkaloid, flavonoid, tanin ve fenolat içermektedirler. Ayrıca, doğrudan nörotransmitter dopaminin öncüsü olan levodopa da bulunmaktadır (Yadav ve ark., 2017).

Tablo 4. Sekonder metabolitlerin antioksidan etki mekanizması

Bileşikler veya bitkiler	Etki mekanizması	Referans
Vitaminler (özellikle C ve E vitaminleri)	DM hastalarında oksidatif stresi azaltarak ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini azaltır. Aynı zamanda diyabet nefropatisinden korur.	Widowati, 2008; Tiwari ve Rao, 2002; Halliwell ve Gutteridge, 2015
Çemenotu ve içerdiği galaktomanan Astaxanthin gibi karotenoidler yüksek lutein ve β -karotenoid yüksek karotenoid içeren sebze ve meyveler fenugreek tohumları (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) soğan (<i>Allium cepa</i>) çeşitli fasulyeler (<i>Phaseolus</i>) sarımsak (<i>Allium sativum</i>), makademya fındıkları (<i>Macadamia</i>) hatmi kökü (<i>Althaea officinalis</i>)	Düşük glisemik indeks değerlerine sahip olduğu için hipoglisemik ve hipokolesterolemik aktivite göstermektedir.	Widowati, 2008
<i>Uncaria gambir</i> Roxb. yapraklarından kateşin, bir flavonoid bileşiği ve polifenoller	Parkinson hastalığı için alternatif bir tedavidir. Kan-beyin bariyerini aşabilir ve sinir hücrelerini oksidatif hasardan koruyabilir. Titreme, kas sertliği, koordinasyon bozukluğu ve motor denge gibi belirtileri azaltabilir	Pratiwi ve ark., 2021; Nofitasari ve ark., 2017
<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb. (zerdeçal) ve <i>Curcuma longa</i> L. (zerdeçal) köksapından elde edilen kurkumin, <i>Tinospora cordifolia</i> L. kökünden elde edilen kurkumin, <i>Mucuna pruriens</i> L. tohumlarındaki fenolat ve flavonoidler, <i>Ginkgo biloba</i> L. yapraklarından ginkgetin ve bilobalide	Dopaminerjik nöronları koruyarak, oksidatif hasarın önlenmesine yardımcı olur ve nigrostriatal doku içindeki sinir iltihabını baskılayarak etki gösterir.	Anitasari ve ark., 2017; Amelinda ve ark., 2018; Bhat ve ark., 2019; Carrera ve Cacabelos, 2019; Birla ve ark., 2019; Rai ve ark., 2017; Wang ve ark., 2021

<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. yaprak ve çiçekleri, <i>Centella asiatica</i> L. bitkisinden elde edilen kurkumin	Kan-beyin bariyerini geçerek doğal antioksidan özelliklerini gösterirler. Oksidatif hasarı önleme yeteneğine sahiptir. Böylece beyin iyileşmesini desteklerken sınırları korurlar.	Ardhianta ve ark., 2017; Jhansi ve Kola, 2019; Çömlekcioğlu ve Aygan, 2020; Mohammed ve ark., 2023
<i>Mucuna pruriens</i> L. (kadife fasulye) tohumlarından elde edilen fenolat bileşikleri, flavonoidler ve taninler <i>Mucuna pruriens</i> L. tohumlarının yüksek fenol içeriği <i>Centella asiatica</i> L. bitkisinden elde edilen polifenoller, flavonoidler, karotenoidler, taninler, C vitamini ve triterpenoidler gibi bileşiklerin tümü <i>Apium graveolens</i> L. (kereviz) bitkisi <i>Ginkgo biloba</i> L. yaprakları <i>Astragalus angustifolius</i> bitkisi <i>Olea europea</i> yaprakları	Bu bileşiklerin yüksek antioksidan kapasitesi, oksidatif stres seviyelerini azaltarak antioksidan aktiviteyi destekler. Serbest radikalleri engeller ve terapötik etkilere katkıda bulunur. Bunların yanısıra yaşlanmayı önleyici özellik de gösterebilir.	Ashidi ve ark., 2019; Jimoh ve ark., 2020; Mareta, 2020; Kooti ve Daraei, 2017; Srivastav ve ark., 2017; Çömlekcioğlu ve ark., 2023; Çömlekcioğlu ve ark., 2024
<i>Ginkgo biloba</i> L. yaprakları <i>Camellia sinensis</i> L. Yaprakları <i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb. (zerdeçal) ve <i>Curcuma longa</i> L. (zerdeçal) kök sapından elde edilen kurkumin <i>Apium graveolens</i> L. (kereviz) bitkisinden kurkuminin	Yüksek antioksidan içeriğine sahiptir ve antiinflamatuvar etki de gösterir. Bunun yanı sıra sinir koruma aktivitesiyle nöronları koruyabilir ve parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif rahatsızlıkların riskini azaltabilir.	Banjari ve ark., 2018; Srivastav ve ark., 2017; Anitasari ve ark., 2017; Amelinda ve ark., 2018; Bhat ve ark., 2019; Carrera ve Cacabelos, 2019; Chonpathompikunlert ve ark., 2018
<i>Camellia sinensis</i> L. (çay) yapraklarından kateşin gibi polifenol açısından zengin bileşikler;	Motor fonksiyon bozukluklarını düzeltebilir, tirozin hidroksilazı (TH) restore edebilir ve oligomer α -sinüklein ile hücre membranı arasındaki etkileşimi azaltabilir.	Malar ve ark., 2020
<i>Curcuma longa</i> L. kök sapından kurkumin	Antioksidan özelliklere sahip olup striatal dopaminin artmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, beyin yaşlanmasına, sinir ölümüne, davranış bozukluklarına ve kan-beyin bariyerinin hasarına karşı sınırları koruyabilir	Srivastav ve ark., 2017

Sinerjistik etki

Bazı bitkiler ilaçlarla beraber kullanıldıklarında sinerjistik özellikleri sayesinde ilaçların etkisini desteklemektedir ve güçlendirmektedir. Bu durum terapötik etki sunarak yeni tedavi yöntemleri geliştirmektedir.

Tablo 5. Sekonder metabolitlerin sinerjistik etki mekanizması

Bileşikler ve bitkiler	Etki mekanizması	Referans
Apocynaceae familyasından olan 17 etnobotanik bitkinin 16 geleneksel antibiyotikle	<i>Acinetobacter baumannii</i> üzerindeki rifampisin aktivitesini geri yükleme yeteneği vardır.	Chusri ve ark., 2014
Tomatidin	İnsan kanı, kistik fibrozis, hava yolları enfeksiyonları, osteomyelit, deri dokuları ve sığır mastitinden farklı klinik kökenlere sahip suşlara karşı aminoglikozidlerin inhibisyon etkisini artırmaktadır. Ayrıca aminoglikozid dirençli bakterilerde de aynı etki göstermiştir. Sırasıyla <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Enterococcus faecalis</i> enfeksiyonları için gentamisin, sefepim ve siprofloksasin ve ampisilin için potansiyel bir antibiyotik potansiyatör olarak da düşünülebilir.	Mitchell ve ark., 2012; Soltani ve ark., 2017
<i>Ipomoea muricata</i> tohumlarından kanoklavinin	Tetrasiklinin (TET) etkisini artırdığı gözlemlenmiştir.	Dwivedi ve ark., 2019
Lysergol	Nalidik asit ve çoklu ilaca dirençli tetrasiklinin aktivitesini artırır.	Maurya ve ark., 2013

Antikanser etki

Kanser, vücudun kendi hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve yayılması (metastaz) ile karakterize karmaşık bir hastalıktır. Bitkilerden elde edilen bileşikler, kanser tedavisinde önemli bir rol oynamıştır. En umut verici ve etkili ilaçlar çoğunlukla bitkisel kaynaklardan gelmektedir. Örnek olarak, Taxol (MC, 1972), Camptothecin (Wall, 1998), Combrestatin (Cirla ve Mann, 2003), Epipodofilotoksin (Canel ve ark., 2000) ve Vinca alkaloidleri (vinblastin, vinkristin gibi) (Johnson ve ark., 1963) gösterilebilir. Bu ilaçlar, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde etkili olmanın ötesinde, yeni ilaç adaylarının geliştirilmesinde de temel kaynak olmuştur (Saklani ve Kutty, 2008).

Tablo 6. Sekonder metabolitlerin antikanser etki mekanizması

Bileşikler veya bitkiler	Etki mekanizması	Referans
<i>Adenium obesum</i> yaprakları	Meme kanseri hepatoselüler karsinom ve serviks kanseri hücreleri olmak üzere üç insan kanser hücre hattında çalışılmıştır. Nihayetinde hücre hatlarında iyileşme yönlü etki kaydedilmiştir.	Almehdar ve ark., 2012
<i>Catharanthus roseus</i>	Vinblastin ve vinkristin gibi antikanser ilaçları elde edilmektedir.	Peebles ve ark., 2006
<i>Cerbera manghas</i> <i>Cerbera odollam</i> Gaertn.	Oral insan epidermoid karsinom (KB), insan meme kanseri hücreleri (BC) ve insan küçük hücreli akciğer kanseri (NCI-H187) karşı sitotoksik aktiviteler sergilemiştir.	Cheenpracha ve ark., 2004; Laphookhieo ve ark., 2004
Steroid alkoloidler	Serviks kanserinden mide kanserine; kolon kanserinden akciğer kanserine kadar etki gösterdiği belirtilmiştir.	Jiang ve ark., 2016

Diğer hastalıklarda kullanım alanları

Yukarıda verilen etkilere ilaveten bitkiler, aşağıda sayılan farklı alanlarda da kullanım alanı bulmuşlardır.

Tablo 7. Sekonder metabolitlerin çeşitli hastalıklara karşı etki mekanizması

Bileşikler veya bitkiler	Etki mekanizması	Referans
Artemisone/Artemifon	<i>Plasmodium falciparum</i> mikroorganizmasının sebep olduğu sıtma hastalığına karşı etkilidir.	Robert ve ark., 2001
Cornus mas meyveleri	Kanser, iltihabik veya kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde olumlu bir etkiye sahiptir	Çömlekcioğlu ve ark., 2022
<i>Calophyllum lanigerum</i> ve <i>austrocoriaceum</i> ağacının meyve ve dallarından elde edilen kumarin olan calanolitler	Anti-HIV tedavisi ve tüberkülozda kullanılır.	Saklani ve Kutty, 2008
<i>Croton lecheri</i> 'den elde edilen crofelemer	Bileşik HIV,AIDS kolera gibi hastalıkların da sebep olduğu birçok ishalin tedavisinde etkilidir.	http://www.prnewswire.com/ http://www.napopharma.com/
<i>Inula britannica</i> bitkisinden (Asteraceae) 3,5-di-O-kafeyilklinik asit izole edilmiştir.	HIV ve Hepatit C integrase'yi irreversibl inhibitör olarak etkiler.	Saklani ve Kutty, 2008

<i>Physostigma venenosum</i> (Leguminosae) türünden izole edilen Phenserine (Phenserine tartrat, PosiphenTM),	Hafif ila orta dereceli Alzheimer hastalığını (AD) tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca phenserine'nin hafızayı iyileştirme ve AD ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli vardır.	Butler, 2005
<i>Hoodia gordonii</i> den izole edilen (Asclepiadaceae) steroid glikozidi	Kilo alımını azaltan yeni bir tokluk uyarıcısı içerir. Günümüzde Phytopharm ve Unilever tarafından obezitenin oral tedavisi için geliştirilmektedir	http://www.phytopharm.co.uk/
<i>Artemisia dracuncululus</i> L. bitkisinden elde edilen PMI-5011 bileşiği	Antidiyabetik özüt olarak kullanılmaktadır.	http://www.phytomedics.com/
<i>Scutellaria baicalensis</i> (Lamiaceae) ve <i>Acacia catechu</i> (Mimosaceae) bitkilerinden elde edilen bir özüt olan Flavocoxid	Osteoartrit tedavisinde etkilidir.	http://www.clinicaltrials.gov/
Poaceae familyasından <i>Phleum pratense</i> polenlerinden elde edilen protein	Saman nezlesi için kullanılır.	http://www.alk-abello.com/ Saklani ve Kutty, 2008
<i>Quillaja saponaria</i> (Rosaceae) 'dan elde edilen saponinler	Melanom, sıtma, HIV ve diğer bulaşıcı hastalıklar için aşılardan ayrılmaz bir parçasıdır	Butler, 2005

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada, bitkisel kaynaklı antimikrobiyal ajanların mevcut potansiyeli, kullanım alanları ve gelecekteki araştırmalara ışık tutacak unsurlar üzerinde durulmuştur. Bitkiler, yüzyıllardır geleneksel tıpta tedavi amaçlı kullanılan çeşitli fitokimyasalların kaynağı olmuştur. Son yıllarda, sentetik ilaçlara karşı gelişen direnç ve toksisite sorunları nedeniyle bitkisel kaynaklı antimikrobiyal ajanlar, alternatif ve tamamlayıcı tedavi seçenekleri olarak yeniden gündeme gelmiştir. Ancak bu alandaki bilimsel araştırmaların henüz başlangıç aşamasında olması ve dünya üzerindeki bitki çeşitliliğinin çok az bir kısmının detaylı olarak incelenmiş olması, daha geniş kapsamlı araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bitkisel Antimikrobiyal Ajanların Potansiyeli ve Mevcut Durum Bitkilerden elde edilen fitokimyasallar, antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle tanenler, flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler ve fenolik bileşikler gibi bitki ikincil metabolitlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili olduğu bilinmektedir. Ancak, bu potansiyelin gerçek anlamda değerlendirilmesi için daha fazla ve derinlemesine araştırma gereklidir. Özellikle, bitkisel bileşiklerin antibiyotiklerle kombinasyonlarının sinerjik veya antagonistik etkileri, bu alanda henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Bunun yanında, bitkisel antimikrobiyal ajanların direnç geliştirme potansiyeli de belirsizdir, bu du-

rum ise bu ajanların güvenli ve etkili kullanımını kısıtlayan önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sentetik Biyolojinin Rolü ve Biosentez Yolları Sentetik biyoloji, bitkisel antimikrobiyal bileşiklerin biosentez yollarını anlamada ve optimize etmede büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle terpenoidler, alkaloidler ve flavonoidler gibi fitokimyasalların biosentezi üzerine yapılan çalışmalar, bu alandaki bilgi birikimini artırmaktadır. Ancak, bitki biosentez yollarının çoğu hala tam olarak anlaşılmamıştır ve birçok bitki kökenli bileşiğin biosentez yolu belirsizdir. Gen kümelenmesi eksikliği, dokuya özgü gen ifadesi ve karmaşık metabolik ağlar gibi faktörler, bu araştırmaları zorlaştırmaktadır. Bu noktada, 'omik' teknolojilerinin ilerlemesi, biosentez yollarının çözülmesine ve yeni gen keşiflerine olanak tanıyacaktır. Böylece, bitkisel antimikrobiyal ajanların biyoteknolojik üretimi mümkün hale gelerek, endüstriyel ölçekli üretim yapılabilir.

İklim Değişikliğinin Bitkisel Bileşiklere Etkisi İklim değişikliği, bitkilerin metabolik yanıtlarını etkileyerek bu yanıtların farmakolojik potansiyelini de değiştirmektedir. Bitkiler, çevresel streslere yanıt olarak çeşitli savunma bileşikleri üretir ve bu bileşikler ilaç keşi için büyük bir potansiyel taşıır. Ancak bu alanla ilgili yapılan çalışmaların çoğu yapay ortam koşullarında gerçekleştirilmiş olup, doğal habitatlardan elde edilen veriler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, doğal koşullarda bitkilerin metabolik tepkilerini ve ürettikleri bileşiklerin biyoyararlanımını inceleyen çalışmaların sayısı artırılmalıdır. Ayrıca, yerel bilgilerin sistematik bir şekilde toplanması ve değerlendirilmesi, ilaç keşi sürecine önemli katkılar sunacaktır. Yerel bilgiye dayalı bitkilere erişimde karşılaşılan zorluklar ve mevzuat engelleri, bu süreci yavaşlatan diğer faktörlerdir.

Bitkisel Antimikrobiyal Ajanların Geleceği ve Araştırma Önerileri Bitkisel antimikrobiyal ajanların klinik kullanıma sunulabilmesi için çok yönlü ve disiplinler arası bir araştırma yaklaşımı gereklidir. İlk olarak, bu ajanların biyoyararlanımı, stabilitesi ve etki mekanizmaları üzerine daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. İkincisi, genetik mühendislik ve sentetik biyoloji teknikleri kullanılarak, antimikrobiyal ajanların biosentez yolları optimize edilmeli ve üretim maliyetleri düşürülmelidir. Üçüncüsü, iklim değişikliğinin bitkisel savunma mekanizmalarına etkisi araştırılmalı ve bu değişikliklerin ilaç keşi sürecine entegrasyonu sağlanmalıdır. Ayrıca, elde edilen bulguların klinik uygulamalara dönüştürülmesi sürecinde karşılaşılan yasal ve toplumsal engellerin aşılması, bu ajanların ticarileşmesini hızlandıracaktır.

Etnobotanik Bilginin İlaç Keşfine Katkıları Etnobotanik araştırmalar, geleneksel toplumların bitkilerle olan ilişkilerini inceleyerek hem geçmişe hem de günümüze ışık tutmaktadır. Bu bağlamda, geleneksel tıbbi uygulamalar ve bitkisel reçeteler bilimsel olarak değerlendirilip doğrulanmalı ve bu bilgi

küresel düzeyde yaygınlaştırılmalıdır. Özellikle yerel halkın bitkileri kullanma bilgisi, geleneksel bitki kaynakları hakkında önemli ipuçları sunmakta ve ilaç keşfi sürecine büyük katkı sağlamaktadır. Bu bilgilerin modern bilimle harmanlanması, yeni nesil ilaçların geliştirilmesi açısından büyük bir potansiyele sahiptir.

Bitkisel İlaçların Önemi ve Araştırma İhtiyacı Bitkisel ilaçlar, günümüzde çoklu ilaç direncine sahip mikroplarla mücadelede umut verici seçenekler arasında yer almaktadır. Sentetik ilaçların etkinliğinin azalması ve toksisitesinin artması, araştırmacıları bitkisel alternatiflere yöneltmiştir. Artemisinin'in sıtma tedavisindeki başarısı, bitkisel ilaçların potansiyelini kanıtlayan önemli bir örnek teşkil etmektedir. Bu başarı öyküsü, bilim insanlarını, geleneksel tıptan ilham alarak bitki kaynaklı daha fazla ilacın keşfi üzerinde çalışmaya teşvik etmektedir. İlaç keşfi sürecinin hızlandırılması için biyoteknolojik yöntemler devreye sokulmalı, bitkisel ilaç geliştirme süreçleri optimize edilmelidir.

Fitokimyasallar ve Toksikite Sorunları Tıbbi bitkilerin sağladığı olumlu sağlık etkileri, bu bitkilerde bulunan fitokimyasallardan veya bu bileşiklerin diğer bileşenlerle olan etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Ancak, bu bitkisel ürünlerin yan etkisiz olduğunu varsaymak hatalıdır. Tıbbi bitkilerin toksisite seviyeleri, dozla doğrudan ilişkilidir ve bu nedenle bu bitkilerin doğru dozajlarda kullanımı için toksikolojik verilerin sağlanması önem arz etmektedir. Ayrıca, doğrudan tüketim için uygun olmayan alkolik ekstraktlar yerine, sulu ekstraktların antioksidan aktiviteleri üzerine daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Gelecekteki Çalışmalara Yönelik Öneriler Geleneksel bitkilerin, modern tıpta kullanımları için bilimsel bir temel oluşturabilecek, kararlı ve biyolojik olarak aktif bileşenlere sahip yeni antimikrobiyal kaynaklar olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak, bu bileşiklerin büyük bir kısmı in vitro deneylerde etkili olmasına rağmen, klinik denemelerde aynı başarıyı gösterememiştir. Bu nedenle, bitkisel antimikrobiyal ajanların in vitro sonuçlarını destekleyecek in vivo çalışmalar ve klinik denemeler gereklidir. Özellikle, ilaç direncine sahip patojenlere karşı bitkisel bileşiklerin etkinliğini doğrulayan çalışmalar, gelecekteki ilaç geliştirme süreçlerine önemli katkılar sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bitki kaynaklı doğal ürünler, gelecekteki antimikrobiyal tedavi seçenekleri arasında giderek daha fazla yer bulacaktır. Ancak, bu potansiyelin tam anlamıyla değerlendirilebilmesi için çok disiplinli, iş birliğine dayalı ve sistematik bir araştırma yaklaşımı gereklidir. Etnobotanik ve biyoteknoloji alanlarının bir araya getirilmesiyle, doğal ürünlerden elde edilen ilaç keşfi ve geliştirme süreçleri daha hızlı ve verimli hale getirilebilir. İlaç keşfi sürecine yeni ve yenilikçi yaklaşımlar eklenerek, daha etkili ve daha az toksik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi sağlanabilir. Bu da hem küresel halk sağlığına hem de ekonomik kalkınmaya katkıda bulunacaktır.

KAYNAKÇA

- Abed, K. M., Kurji, B. M., & Abdul-Majeed, B. A. (2015). Extraction and modelling of oil from eucalyptus camadulensis by organic solvent. *Journal of Materials Science and Chemical Engineering*, 3(08), 35.
- Aithal, B. K., Kumar, M. S., Rao, B. N., Udupa, N., & Rao, B. S. (2009). Juglone, a naphthoquinone from walnut, exerts cytotoxic and genotoxic effects against cultured melanoma tumor cells. *Cell biology international*, 33(10), 1039-1049.
- Ali, B., Al-Wabel, N., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5, 601-611.
- Almehdar, H., Abdallah, H. M., Osman, A. M. M., & Abdel-Sattar, E. A. (2012). In vitro cytotoxic screening of selected Saudi medicinal plants. *Journal of natural medicines*, 66, 406-412.
- Altay, V., & Karahan, F. (2012). Tayfur Sökmen Kampüsü (Antakya-Hatay) ve çevresinde bulunan bitkiler üzerine etnobotanik bir araştırma. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 3(2), 13-28.
- Álvarez-Martínez, F. J., Barrajón-Catalán, E., Herranz-López, M., & Micol, V. (2021). Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. *Phytomedicine*, 90, 153626.
- Amelinda, E., Widarta, I. W. R., & Darmayanti, L. P. T. (2018). Pengaruh waktu maserasi terhadap aktivitas antioksidan ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, 7(4), 165-174.
- Anand, U., Jacobo-Herrera, N., Altemimi, A., & Lakhssassi, N. (2019). A comprehensive review on medicinal plants as antimicrobial therapeutics: potential avenues of biocompatible drug discovery. *Metabolites*, 9(11), 258.
- Angioni, A., Barra, A., Coroneo, V., Dessi, S., & Cabras, P. (2006). Chemical composition, seasonal variability, and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* essential oils from stem/leaves and flowers. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(12), 4364-4370.
- Anitasari, N. D., Peranginangin, J. M., & Handayani, S. R. (2017). Aktivitas Antiparkinson Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma Xathorrhiza* Roxb.) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Haloperidol. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 142-153;.
- Ardhianta, I. R., Peranginangin, J. M., & Handayani, S. R. (2017). Aktivitas antiparkinson ekstrak rosella (*Hibiscus sabbdariffa* L.) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi haloperidol. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 160-168.
- Arnaud, J., Tröndle, K., Claudinon, J., Audfray, A., Varrot, A., Römer, W., & Imberty, A. (2014). Membrane deformation by neolectins with engineered glycolipid binding sites. *Angewandte Chemie*, 126(35), 9421-9424.

- Ashidi, J. S., Owagboriaye, F. O., Yaya, F. B., Payne, D. E., Lawal, O. I., & Owa, S. O. (2019). Assessment of reproductive function in male albino rat fed dietary meal supplemented with *Mucuna pruriens* seed powder. *Heliyon*, 5(10).
- Bağcı, Y. (2016). Sarıveliler (Karaman) ve çevresinde yetişen bitkilerin etnobotanik özellikleri. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 42(1), 84-107.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.
- Banerjee, S., Kaseb, A. O., Wang, Z., Kong, D., Mohammad, M., Padhye, S., ... & Mohammad, R. M. (2009). Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer research*, 69(13), 5575-5583.
- Banjari, I., Marček, T., Tomić, S., & Waisundara, V. Y. (2018). Forestalling the epidemics of Parkinson's disease through plant-based remedies. *Frontiers in nutrition*, 5, 95.
- Barbehenn, R. V., & Constabel, C. P. (2011). Tannins in plant-herbivore interactions. *Phytochemistry*, 72(13), 1551-1565.
- Barbieri, R., Coppo, E., Marchese, A., Daglia, M., Sobarzo-Sánchez, E., Nabavi, S. F., & Nabavi, S. M. (2017). Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity. *Microbiological research*, 196, 44-68.
- Basile, A., Sorbo, S., Spadaro, V., Bruno, M., Maggio, A., Faraone, N., & Rosselli, S. (2009). Antimicrobial and antioxidant activities of coumarins from the roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae). *Molecules*, 14(3), 939-952.
- Bazargani, M. M., & Rohloff, J. (2016). Antibiofilm activity of essential oils and plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilms. *Food control*, 61, 156-164.
- Bharate, S. S., Mignani, S., & Vishwakarma, R. A. (2018). Why are the majority of active compounds in the CNS domain natural products? A critical analysis. *Journal of medicinal chemistry*, 61(23), 10345-10374.
- Bhat, A., Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Tuladhar, S., Hediya, T. A., Manthiannem, E., ... & Sakharkar, M. K. (2019). Benefits of curcumin in brain disorders. *BioFactors*, 45(5), 666-689.;
- Bilal, M., Rasheed, T., Iqbal, H. M., Hu, H., Wang, W., & Zhang, X. (2017). Macromolecular agents with antimicrobial potentialities: A drive to combat antimicrobial resistance. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 554-574.
- Birla, H., Rai, S. N., Singh, S. S., Zahra, W., Rawat, A., Tiwari, N., ... & Singh, S. P. (2019). *Tinospora cordifolia* suppresses neuroinflammation in parkinsonian mouse model. *Neuromolecular medicine*, 21, 42-53.
- Borges, A., Ferreira, C., Saavedra, M. J., & Simões, M. (2013). Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Microbial drug resistance*, 19(4), 256-265.

- Boy, H. I. A., Rutilla, A. J. H., Santos, K. A., Ty, A. M. T., Alicia, I. Y., Mahboob, T., ... & Nissapatorn, V. (2018). Recommended medicinal plants as source of natural products: a review. *Digital Chinese Medicine*, 1(2), 131-142.
- Brantner, A., Maleš, Ž., Pepeljnjak, S., & Antolić, A. (1996). Antimicrobial activity of *Paliurus spina-christi* Mill.(Christ's thorn).
- Brewin, N. J., & Kardailsky, I. V. (1997). Legume lectins and nodulation by *Rhizobium*. *Trends in plant science*, 2(3), 92-98.
- Butler, M. S. (2005). Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials. *Natural product reports*, 22(2), 162-195.
- Calmes, B., N'Guyen, G., Dumur, J., Brisach, C. A., Campion, C., Iacomini, B., ... & Simoneau, P. (2015). Glucosinolate-derived isothiocyanates impact mitochondrial function in fungal cells and elicit an oxidative stress response necessary for growth recovery. *Frontiers in Plant Science*, 6, 414.
- Canel, C., Moraes, R. M., Dayan, F. E., & Ferreira, D. (2000). Podophyllotoxin. *Phytochemistry*, 54(2), 115-120.
- Cappello, A. R., Dolce, V., Iacopetta, D., Martello, M., Fiorillo, M., Curcio, R., ... & Dhanyalayam, D. (2016). Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) flavonoids and their potential benefits in human hyperlipidemia and atherosclerosis: an overview. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 16(8), 619-629.
- Carrera, I., & Cacabelos, R. (2019). Current drugs and potential future neuroprotective compounds for Parkinson's disease. *Current neuropharmacology*, 17(3), 295-306.
- Casciaro, B., Mangiardi, L., Cappiello, F., Romeo, I., Loffredo, M. R., Iazzetti, A., ... & Quaglio, D. (2020). Naturally-occurring alkaloids of plant origin as potential antimicrobials against antibiotic-resistant infections. *Molecules*, 25(16), 3619.
- Cazarolli, L. H., Zanatta, L., Alberton, E. H., Bonorino Figueiredo, M. S. R., Folador, P., Damazio, R. G., ... & Barreto Silva, F. R. M. (2008). Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 8(13), 1429-1440.
- Ceri, H., Olson, M. E., Stremick, C., Read, R. R., Morck, D., & Buret, A. (1999). The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *Journal of clinical microbiology*, 37(6), 1771-1776.
- Chandra, H., Bishnoi, P., Yadav, A., Patni, B., Mishra, A. P., & Nautiyal, A. R. (2017). Antimicrobial resistance and the alternative resources with special emphasis on plant-based antimicrobials—a review. *Plants*, 6(2), 16.
- Chang, C. F., Cho, S., & Wang, J. (2014). (-)-Epicatechin protects hemorrhagic brain via synergistic Nrf2 pathways. *Annals of clinical and translational neurology*, 1(4), 258-271.
- Charles, D. J., & Simon, J. E. (1990). Comparison of extraction methods for the rapid determination of essential oil content and composition of basil.
- Cheenpracha, S., Karalai, C., Ponglimanont, C., & Chantrapromma, K. (2004). New

- cytotoxic cardenolide glycoside from the seeds of *Cerbera manghas*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 52(8), 1023-1025.
- Chen, S. L., Yu, H., Luo, H. M., Wu, Q., Li, C. F., & Steinmetz, A. (2016). Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chinese medicine*, 11, 1-10.
- Chettri, D., Boro, M., Sarkar, L., & Verma, A. K. (2021). Lectins: Biological significance to biotechnological application. *Carbohydrate Research*, 506, 108367.
- Chin, Y. W., Balunas, M. J., Chai, H. B., & Kinghorn, A. D. (2006). Drug discovery from natural sources. *The AAPS journal*, 8, E239-E253.
- Chonpathompikunlert, P., Boonruamkaew, P., Sukketsiri, W., Hutamekalin, P., & Sroyraya, M. (2018). The antioxidant and neurochemical activity of *Apium graveolens* L. and its ameliorative effect on MPTP-induced Parkinson-like symptoms in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18, 1-12.
- Choudhury, A. (2022). Potential role of bioactive phytochemicals in combination therapies against antimicrobial activity. *Journal of Pharmacopuncture*, 25(2), 79.
- Chouhan, S., Sharma, K., & Guleria, S. (2017). Antimicrobial activity of some essential oils—present status and future perspectives. *Medicines*, 4(3), 58.
- Christena, L. R., Subramaniam, S., Vidhyalakshmi, M., Mahadevan, V., Sivasubramanian, A., & Nagarajan, S. (2015). Dual role of pinostrobin—a flavonoid nutraceutical as an efflux pump inhibitor and antibiofilm agent to mitigate food borne pathogens. *Rsc Advances*, 5(76), 61881-61887.
- Christenhusz, M. J., & Byng, J. W. (2016). The number of known plants species in the world and its annual increase. *Phytotaxa*, 261(3), 201-217.
- Choubey, S., Goyal, S., Varughese, L.R., Kumar, V., Sharma, A.K., & Beniwal, V. (2018). Probing Gallic Acid for Its Broad Spectrum Applications. Mini reviews in medicinal chemistry, 18 (15), 1283-1293.
- Chusri, S., Siriyong, T., Na-Phatthalung, P., & Voravuthikunchai, S. P. (2014). Synergistic effects of ethnomedicinal plants of Apocynaceae family and antibiotics against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(6), 456-461.
- Cirla, A., & Mann, J. (2003). Combretastatins: from natural products to drug discovery. *Natural Product Reports*, 20(6), 558-564.
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
- Cox, S. D., Mann, C. M., Markham, J. L., Bell, H. C., Gustafson, J. E., Warmington, J. R., & Wyllie, S. G. (2000). The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Journal of applied microbiology*, 88(1), 170-175.
- Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 26(5), 343-356.

- Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 38(2), 99-107.
- Cushnie, T. T., Cushnie, B., & Lamb, A. J. (2014). Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International journal of antimicrobial agents*, 44(5), 377-386.
- Çömlekciöğlü, N., Kocabaş, Y.Z., Karaman, S. Glukozinolatlar ve önemi. III. *Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu* (2014), 981-990.
- Çömlekciöğlü, N., & Aygan, A. (2020). Farklı tekniklerle elde edilen Hibiscus Sabdariffa L. özütünün yağ asitleri, biyoaktif içeriği ve antimikrobiyal aktivitesi. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 8(12), 2723-2728.
- Kalkan, M., Aygan, A., Çömlekçiöğlü, N., & Çömlekçiöğlü, U. (2023). Investigation of some bioactive properties and antimicrobial activity of Olea europaea leaves. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology* 11 (3), 496-504
- Çömlekciöğlü, N., Aygan, A., Sevindik, M., & Comlekcioglu, U. (2024). Comparative analysis of phytochemical properties of extracts obtained from flowers and leaves of Astragalus angustifolius collected from different locations. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 22(3), 62-68.
- Dahiya, P., & Purkayastha, S. (2012). Phytochemical screening and antimicrobial activity of some medicinal plants against multi-drug resistant bacteria from clinical isolates. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 74(5), 443.
- Damme, E. J. V., Peumans, W. J., Barre, A., & Rougé, P. (1998). Plant lectins: a composite of several distinct families of structurally and evolutionary related proteins with diverse biological roles. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 17(6), 575-692.
- Daubin, V., & Szöllösi, G. J. (2016). Horizontal gene transfer and the history of life. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(4), a018036.
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*, 74(3), 417-433.
- Davis, P. H. (1970). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3.
- De Jesus, N. Z. T., de Souza Falcão, H., Gomes, I. F., de Almeida Leite, T. J., de Moraes Lima, G. R., Barbosa-Filho, J. M., ... & Batista, L. M. (2012). Tannins, peptic ulcers and related mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 13(3), 3203-3228.
- Dewick, P. M. (2009). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* (3rd ed.). John Wiley & Sons.
- Domadia, P. N., Bhunia, A., Sivaraman, J., Swarup, S., & Dasgupta, D. (2008). Berberine targets assembly of Escherichia coli cell division protein FtsZ. *Biochemistry*, 47(10), 3225-3234.
- Dong, Y., Chin, S. F., Blanco, E., Bey, E. A., Kabbani, W., Xie, X. J., ... & Gao, J. (2009). Intratumoral delivery of β -lapachone via polymer implants for prostate cancer therapy. *Clinical Cancer Research*, 15(1), 131-139.

- Drobnica, L., Zemanova, M., Nemeč, P., Antoř, K., Kristian, P., Martvoň, A., & Zavodska, E. (1968). Antifungal Activity of Isothiocyanates and Related Compounds: III. Derivatives of Diphenyl, Stilbene, Azobenzene, and Several Polycondensed Aromatic Hydrocarbons. *Applied Microbiology*, 16(4), 582-587.
- Dulo, B., Phan, K., Githaiga, J., Raes, K., & De Meester, S. (2021). Natural quinone dyes: A review on structure, extraction techniques, analysis and application potential. *Waste and Biomass Valorization*, 12(12), 6339-6374.
- Dusane, D. H., Hosseinidoust, Z., Asadishad, B., & Tufenkji, N. (2014). Alkaloids modulate motility, biofilm formation and antibiotic susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS One*, 9(11), e112093.
- Dwivedi, G. R., Maurya, A., Yadav, D. K., Singh, V., Khan, F., Gupta, M. K., ... & Srivastava, S. K. (2019). Synergy of clavine alkaloid 'chanoclavine' with tetracycline against multi-drug-resistant *E. coli*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37(5), 1307-1325.
- El-Mahdy, M. A., Zhu, Q., Wang, Q. E., Wani, G., & Wani, A. A. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *International journal of cancer*, 117(3), 409-417.
- El-Seedi, H. R. (2007). Antimicrobial arylcoumarins from *Asphodelus microcarpus*. *Journal of natural products*, 70(1), 118-120.
- Emelyanova, Y. I., Komissarova, A. V., Petrova, N., & Marakhova, A. (2021). Essential oils and their use in aromatherapy. *Journal of Alternative Medicine*, 32-55.
- Engels, C., Schieber, A., & Gänzle, M. G. (2011). Inhibitory spectra and modes of antimicrobial action of gallotannins from mango kernels (*Mangifera indica* L.). *Applied and Environmental Microbiology*, 77(7), 2215-2223.
- Espina, L., Pagán, R., López, D., & García-Gonzalo, D. (2015). Individual constituents from essential oils inhibit biofilm mass production by multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 20(6), 11357-11372.
- Farha, A. K., Yang, Q.-Q., Kim, G., Li, H., Zhu, F., Liu, H.-Y., Gan, R., & Corke, H. (2020). Tannins as an alternative to antibiotics. *Food Bioscience*.
- Faydaoğlu, E., & Sürücüoğlu, M. S. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 11(1), 52-67.
- Feldberg, R. S., Chang, S. C., Kotik, A. N., Nadler, M., Neuwirth, Z., Sundstrom, D. C., & Thompson, N. (1988). In vitro mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 32(12), 1763-1768.
- Ferreira, R. M. S. B., Freitas, R. F. L., & Monteiro, S. A. V. S. (2012). Targeting carbohydrates: a novel paradigm for fungal control. *European journal of plant pathology*, 133, 117-140.
- Fonseca, V. J. A., Braga, A. L., Ribeiro Filho, J., Teixeira, C. S., da Hora, G. C., & Morais-Braga, M. F. B. (2022). A review on the antimicrobial properties of lectins. *In-*

ternational journal of biological macromolecules, 195, 163-178.

- Furlan, C. M., Motta, L. B., Santos, D. Y. A. C., & Petridis, G. (2011). Tannins: What do they represent in plant life. *Tannins: types, foods containing, and nutrition*, 1-13.
- García, A., Bocanegra-García, V., Palma-Nicolás, J. P., & Rivera, G. (2012). Recent advances in antitubercular natural products. *European journal of medicinal chemistry*, 49, 1-23.
- Gomes, A., Couto, D., Alves, A., Dias, I., Freitas, M., Porto, G., ... & Fernandes, E. (2012). Trihydroxyflavones with antioxidant and anti-inflammatory efficacy. *Biofactors*, 38(5), 378-386.
- González, C. A., Sala, N., & Rokkas, T. (2013). Gastric cancer: epidemiologic aspects. *Helicobacter*, 18, 34-38.
- Gorinstein, S., Jastrzebski, Z., Namiesnik, J., Leontowicz, H., Leontowicz, M., & Trakhtenberg, S. (2007). The atherosclerotic heart disease and protecting properties of garlic: contemporary data. *Molecular nutrition & food research*, 51(11), 1365-1381.
- Hagerman, A. E., & Butler, L. G. (1981). The specificity of proanthocyanidin-protein interactions. *Journal of Biological Chemistry*, 256(9), 4494-4497.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA.
- Hassanpour, S., MaheriSis, N., & Eshratkhah, B. (2011). Plants and secondary metabolites (Tannins): A Review..
- Hatano, T., Fukuda, T., Liu, Y. Z., Noro, T., & Okuda, T. (1991). Phenolic constituents of licorice. IV. Correlation of phenolic constituents and licorice specimens from various sources, and inhibitory effects of licorice extracts on xanthine oxidase and monoamine oxidase. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 111(6), 311-321.
- Heinrich, M. (2000). Ethnobotany and its role in drug development. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 14(7), 479-488.
- Heinrich, M., Barnes, J., Prieto-Garcia, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2017). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy: Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Hesse, M. (2002). *Alkaloids: Nature's curse or blessing?*. John Wiley & Sons.
- Hiyasat, B., Sabha, D., Grötzinger, K., Kempfert, J., Rauwald, J. W., Mohr, F. W., & Dhein, S. (2009). Antiplatelet activity of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Pharmacology*, 83(4), 197-204.
- Hodge, G., Hodge, S., & Han, P. (2002). *Allium sativum* (garlic) suppresses leukocyte inflammatory cytokine production in vitro: potential therapeutic use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 48(4), 209-215.

- Hongratanaworakit, T. (2011). Aroma-therapeutic Effects of Massage Blended Essential Oils on Humans. *Natural Product Communications*, 6.
- Hostettmann, K. (1999). Strategy for the biological and chemical evaluation of plant extracts. *Pure Appl. Chem*, 70(11), 1-9.
- Huang, W., Wang, Y., Tian, W., Cui, X., Tu, P., Li, J., ... & Liu, X. (2022). Biosynthesis investigations of terpenoid, alkaloid, and flavonoid antimicrobial agents derived from medicinal plants. *Antibiotics*, 11(10), 1380.
- IUCN (2010). New prescription needed for medicinal plants. <https://www.iucn.org/content/new-prescription-neededmedicinal-plants>. Downloaded on 18 May 2010
- Iwasa, K., Moriyasu, M., Yamori, T., Turuo, T., Lee, D. U., & Wiegrebbe, W. (2001). In vitro cytotoxicity of the protoberberine-type alkaloids. *Journal of natural products*, 64(7), 896-898.
- Izzi, V., Masuelli, L., Tresoldi, I., Sacchetti, P., Modesti, A., Galvano, F., & Bei, R. (2012). The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 17(7), 2396-2418.
- Janick, J. (1999). *Perspectives on new crops and new uses*. ASHS press.
- Jhansi, D., & Kola, M. (2019). The antioxidant potential of *Centella asiatica*: A review. *J. Med. Plants Stud*, 7, 18-20.
- Jiang, Q. W., Chen, M. W., Cheng, K. J., Yu, P. Z., Wei, X., & Shi, Z. (2016). Therapeutic potential of steroidal alkaloids in cancer and other diseases. *Medicinal research reviews*, 36(1), 119-143.
- Jimoh, M. A., Idris, O. A., & Jimoh, M. O. (2020). Cytotoxicity, phytochemical, antiparasitic screening, and antioxidant activities of *Mucuna pruriens* (Fabaceae). *Plants*, 9(9), 1249.
- Johnson, I. S., Armstrong, J. G., Gorman, M., & Burnett Jr, J. P. (1963). The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer research*, 23(8_Part_1), 1390-1427.
- Jubair, N., Rajagopal, M., Chinnappan, S., Abdullah, N. B., & Fatima, A. (2021). Review on the antibacterial mechanism of plant-derived compounds against multidrug-resistant bacteria (MDR). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1), 3663315.
- Kartal, M. O., Ekinci, M. B., & Poyraz, B. (2021). Biyofilm yapısı ve önlenmesi. *Akademik Gıda*, 19(3), 353-363.
- Kendir, G., & Güvenç, A. (2010). Etnobotanik ve Türkiye'de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 49-80.
- Khare, T., Anand, U., Dey, A., Assaraf, Y. G., Chen, Z. S., Liu, Z., & Kumar, V. (2021). Exploring phytochemicals for combating antibiotic resistance in microbial pathogens. *Frontiers in pharmacology*, 12, 720726.
- Khennouf, S., Benabdallah, H., Gharzouli, K., Amira, S., Ito, H., Kim, T., Yoshida, T., &

- Gharzouli, A. (2003). Effect of tannins from *Quercus suber* and *Quercus coccifera* leaves on ethanol-induced gastric lesions in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51 (5), 1469-1473 . <https://doi.org/10.1021/JF020808Y>.
- Kiba, A., Saitoh, H., Nishihara, M., Omiya, K., & Yamamura, S. (2003). C-terminal domain of a hevein-like protein from *Wasabia japonica* has potent antimicrobial activity. *Plant and Cell Physiology*, 44(3), 296-303.
- Kim, S. H., Lee, S. J., Lee, J. H., Sun, W. S., & Kim, J. H. (2002). Antimicrobial activity of 9-O-acyl- and 9-O-alkylberberubine derivatives. *Planta medica*, 68(03), 277-281.
- Koçyiğit, M. (2005). Yalova ilinde etnobotanik bir araştırma. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, (Basılmamış) Yüksek Lisans Tezi*, 82s.
- Kolli-Bouhafs, K., Boukhari, A., Abusnina, A., Velot, E., Gies, J. P., Lugnier, C., & Rondé, P. (2012). Thymoquinone reduces migration and invasion of human glioblastoma cells associated with FAK, MMP-2 and MMP-9 down-regulation. *Investigational new drugs*, 30, 2121-2131.
- Konozy, E. H. E., & Osman, M. E. F. M. (2022). Plant lectin: A promising future anti-tumor drug. *Biochimie*, 202, 136-145.
- Koopmann, A. K., Schuster, C., Torres-Rodríguez, J., Kain, S., Pertl-Obermeyer, H., Petutschnigg, A., & Hüsing, N. (2020). Tannin-based hybrid materials and their applications: A review. *Molecules*, 25(21), 4910.
- Kooti, W., & Daraei, N. (2017). A review of the antioxidant activity of celery (*Apium graveolens* L). *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 1029-1034.
- Lampinen, J. (2005). Continuous Antimicrobial susceptibility testing in drug discovery. *Drug Plus International*, 7, 1-3.
- Laphookhieo, S., Cheenpracha, S., Karalai, C., Chantrapromma, S., Ponglimanont, C., & Chantrapromma, K. (2004). Cytotoxic cardenolide glycoside from the seeds of *Cerbera odollam*. *Phytochemistry*, 65(4), 507-510.
- Lattanzio, V. (2013). Phenolic compounds: introduction 50. *Nat. Prod*, 1543-1580.
- Leal, L. K. A. M., Ferreira, A. A. G., Bezerra, G. A., Matos, F. J. A., & Viana, G. S. B. (2000). Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. *Journal of ethnopharmacology*, 70(2), 151-159.
- Levin, D. A. (1976). The chemical defenses of plants to pathogens and herbivores. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 7(1), 121-159.
- Lima, M. D. C., De Sousa, C. P., Fernandez-Prada, C., Harel, J., Dubreuil, J. D., & De Souza, E. L. (2019). A review of the current evidence of fruit phenolic compounds as potential antimicrobials against pathogenic bacteria. *Microbial pathogenesis*, 130, 259-270.
- Lizarraga-Valderrama, L. R. (2020). Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health. *Phytotherapy Research*, 35, 657-679.

- Lončarić, M., Gašo-Sokač, D., Jokić, S., & Molnar, M. (2020). Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives from different starting materials. *Biomolecules*, 10(1), 151.
- Lopes, L. A. A., dos Santos Rodrigues, J. B., Magnani, M., de Souza, E. L., & de Siqueira-Júnior, J. P. (2017). Inhibitory effects of flavonoids on biofilm formation by *Staphylococcus aureus* that overexpresses efflux protein genes. *Microbial Pathogenesis*, 107, 193-197.
- Lu, J. J., Bao, J. L., Wu, G. S., Xu, W. S., Huang, M. Q., Chen, X. P., & Wang, Y. T. (2013). Quinones derived from plant secondary metabolites as anti-cancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 13(3), 456-463.
- Malar, D. S., Prasanth, M. I., Brimson, J. M., Sharika, R., Sivamaruthi, B. S., Chaiyasut, C., & Tencomnao, T. (2020). Neuroprotective properties of green tea (*Camellia sinensis*) in Parkinson's disease: A review. *Molecules*, 25(17), 3926.
- Manion, C. R., & Widder, R. M. (2017). Essentials of essential oils. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(9), e153-e162.
- Mareta, C. A. (2020). Efektifitas pegagan (*Centella asiatica*) sebagai antioksidan. *Jurnal Medika Hutama*, 2(01 Oktober), 390-394.
- Marino, M., Bersani, C., & Comi, G. (2001). Impedance measurements to study the antimicrobial activity of essential oils from Lamiaceae and Compositae. *International journal of food microbiology*, 67(3), 187-195.
- Masotti, V., Juteau, F., Bessi re, J. M., & Viano, J. (2003). Seasonal and phenological variations of the essential oil from the narrow endemic species *Artemisia molinieri* and its biological activities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(24), 7115-7121.
- Maurya, A., Dwivedi, G. R., Darokar, M. P., & Srivastava, S. K. (2013). Antibacterial and synergy of clavine alkaloid lysergol and its derivatives against nalidixic acid-resistant *Escherichia coli*. *Chemical Biology & Drug Design*, 81(4), 484-490.
- Mawalagedera, S. M., Callahan, D. L., Gaskett, A. C., R nsted, N., & Symonds, M. R. (2019). Combining evolutionary inference and metabolomics to identify plants with medicinal potential. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 7, 267.
- Maxwell, A. (1993). The interaction between coumarin drugs and DNA gyrase. *Molecular microbiology*, 9(4), 681-686.
- MC, W. (1972). Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc*, 94, 2325-2326.
- Medeiros, C. S., Pontes-Filho, N. T., Camara, C. A., Lima-Filho, J. V., Oliveira, P. C., Lemos, S. A., ... & Neves, R. P. (2010). Antifungal activity of the naphthoquinone beta-lapachone against disseminated infection with *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in dexamethasone-immunosuppressed Swiss mice. *Brazilian*

Journal of Medical and Biological Research, 43, 345-349.

- Mehmood, Z., Khan, M. S., Qais, F. A., & Ahmad, I. (2019). Herb and modern drug interactions: efficacy, quality, and safety aspects. In *New look to phytomedicine* (pp. 503-520). Academic Press.
- Merghni, A., Noumi, E., Hadded, O., Dridi, N., Panwar, H., Ceylan, O., ... & Snoussi, M. (2018). Assessment of the antibiofilm and anti-quorum sensing activities of Eucalyptus globulus essential oil and its main component 1, 8-cineole against methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains. *Microbial pathogenesis*, 118, 74-80.
- Mishra, A., Sharma, A. K., Kumar, S., Saxena, A. K., & Pandey, A. K. (2013). Bauhinia variegata leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant, and anti-cancer activities. *BioMed Research International*, 2013(1), 915436.
- Mitchell, G., Lafrance, M., Boulanger, S., Séguin, D. L., Guay, I., Gattuso, M., ... & Malouin, F. (2012). Tomatidine acts in synergy with aminoglycoside antibiotics against multiresistant Staphylococcus aureus and prevents virulence gene expression. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(3), 559-568.
- Mohammed, F. S., Akgul, H., Sevindik, M., & Khaled, B. M. T. (2018). Phenolic content and biological activities of Rhus coriaria var. zebaria.
- Mohammed, F. S., Uysal, I., & Sevindik, M. (2023). A review on antiviral plants effective against different virus types. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 21(2), 1-21.
- Moloney, M. G. (2016). Natural products as a source for novel antibiotics. *Trends in pharmacological sciences*, 37(8), 689-701.
- Morsy, N. F. S. (2017). Chemical structure, quality indices, and bioactivity of essential oils: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(35), 26739-26761.
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 481-511.
- Ng, T. B. (2004). Antifungal proteins and peptides of leguminous and non-leguminous origins. *Peptides*, 25(7), 1215-1222.
- Nizet, V., Ohtake, T., Lauth, X., Trowbridge, J., Rudisill, J., Dorschner, R. A., ... & Gallo, R. L. (2001). Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*, 414(6862), 454-457.
- Nofitasari, L., Peranginangin, J. M., & Handayani, S. R. (2017). Aktivitas Antiparkinson Ekstrak Gambir (Uncaria gambir Roxb.) pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley yang Diinduksi Haloperidol. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 169-181.
- Norris, C. E., Preston, C. M., Hogg, K. E., & Titus, B. D. (2011). The influence of condensed tannin structure on rate of microbial mineralization and reactivity to chemical assays. *Journal of Chemical Ecology*, 37, 311-319.
- Olchowik-Grabarek, E., Sekowski, S., Kwiatek, A., Płaczkiewicz, J., Abdulladjanova,

- N., Shlyonsky, V., Swiecicka, I., & Zamaraeva, M. (2022). The Structural Changes in the Membranes of *Staphylococcus aureus* Caused by Hydrolysable Tannins Witness Their Antibacterial Activity. *Membranes*.
- Oomah, B. D., & Mazza, G. (1996). Flavonoids and antioxidative activities in buckwheat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(7), 1746-1750.
- Öztürk, F., Dölarslan, M., & Gül, E. (2016). Etnobotanik ve tarihsel gelişimi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 11-13.
- Palombo, E. A. (2011). Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potential application in the prevention and treatment of oral diseases. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2011(1), 680354.
- Pandey, A. K., & Tripathi, Y. C. (2017). Ethnobotany and its relevance in contemporary research. *Journal of medicinal plants studies*, 5(3), 123-129.
- Park, H. W., Choi, K. D., & Shin, I. S. (2013). Antimicrobial activity of isothiocyanates (ITCs) extracted from horseradish (*Armoracia rusticana*) root against oral microorganisms. *Biocontrol science*, 18(3), 163-168.
- Peebles, C. A., Hong, S. B., Gibson, S. I., Shanks, J. V., & San, K. Y. (2006). Effects of terpenoid precursor feeding on *Catharanthus roseus* hairy roots over-expressing the alpha or the alpha and beta subunits of anthranilate synthase. *Biotechnology and bioengineering*, 93(3), 534-540.
- Peng, L., Kang, S., Yin, Z., Jia, R., Song, X., Li, L., ... & Jing, B. (2015). Antibacterial activity and mechanism of berberine against *Streptococcus agalactiae*. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(5), 5217.
- Perumal Samy, R., & Gopalakrishnakone, P. (2010). Therapeutic potential of plants as anti-microbials for drug discovery. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7(3), 283-294.
- Prasad, R. (2014). Major sulphur compounds in plants and their role in human nutrition and health—An overview. *Proceedings of the Indian National Science Academy*, 80(5), 1045-1054.
- Pratiwi, I. N., Aligita, W., & Kaniawati, M. (2021). A study of antioxidant potential from herbal plants and the effects on Parkinson's disease. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 17(1), 80-95.
- Puupponen-Pimiä, R., Nohynek, L., Meier, C., Kähkönen, M., Heinonen, M., Hopia, A., & Oksman-Caldentey, K. M. (2001). Antimicrobial properties of phenolic compounds from berries. *Journal of applied microbiology*, 90(4), 494-507.
- Rai, S. N., Birla, H., Singh, S. S., Zahra, W., Patil, R. R., Jadhav, J. P., ... & Singh, S. P. (2017). *Mucuna pruriens* protects against MPTP intoxicated neuroinflammation in Parkinson's disease through NF- κ B/pAKT signaling pathways. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 421.
- Reen, F. J., Gutiérrez-Barranquero, J. A., Parages, M. L., & O' Gara, F. (2018). Coumarin: a novel player in microbial quorum sensing and biofilm formation inhibi-

tion. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102, 2063-2073.

- Rehman, F., & Mairaj, S. A. M. Y. A. (2013). Antimicrobial studies of allicin and ajoene. *Int J Pharm Bio Sci*, 4(2), 1095-1105.
- Reiter, J., Levina, N., Van der Linden, M., Gruhlke, M., Martin, C., & Slusarenko, A. J. (2017). Diallylthiosulfinate (Allicin), a volatile antimicrobial from garlic (*Allium sativum*), kills human lung pathogenic bacteria, including MDR strains, as a vapor. *Molecules*, 22(10), 1711.
- Robert, A., Benoit-Vical, F., Dechy-Cabaret, O., & Meunier, B. (2001). From classical antimalarial drugs to new compounds based on the mechanism of action of artemisinin. *Pure and Applied Chemistry*, 73(7), 1173-1188.
- Roberts, M. F., & Wink, M. (1998). *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*. Springer.
- Rota, C., Carraminana, J. J., Burillo, J., & Herrera, A. (2004). In vitro antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants against selected foodborne pathogens. *Journal of food protection*, 67(6), 1252-1256.
- Roy, S. K., Kumari, N., Pahwa, S., Agrahari, U. C., Bhutani, K. K., Jachak, S. M., & Nandanwar, H. (2013). NorA efflux pump inhibitory activity of coumarins from *Mesua ferrea*. *Fitoterapia*, 90, 140-150.
- Sakarkar, D. M., & Deshmukh, V. N. (2011). Ethnopharmacological review of traditional medicinal plants for anticancer activity.
- Saklani, A., & Kutty, S. K. (2008). Plant-derived compounds in clinical trials. *Drug discovery today*, 13(3-4), 161-171.
- Santos, C., Vargas, Á., Fronza, N., & dos Santos, J. D. (2017). Structural, textural and morphological characteristics of tannins from *Acacia mearnsii* encapsulated using sol-gel methods: Applications as antimicrobial agents. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*.
- Sattayakhom, A., Wichit, S., & Koomhin, P. (2023). The effects of essential oils on the nervous system: a scoping review. *Molecules*, 28(9), 3771.
- Saviuc, C., Gheorghe, I., Coban, S., Drumea, V., Chifiriuc, M. C., Banu, O., ... & Lazăr, V. E. R. O. N. I. C. A. (2016). Rosmarinus officinalis essential oil and eucalyptol act as efflux pumps inhibitors and increase ciprofloxacin efficiency against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* MDR strains. *Rom Biotechnol Lett*, 21(4), 11783.
- Schultes, R. E. (1991). *Ethnobotany and technology in the Northwest Amazon: A partnership*.
- Sengupta, A., Ghosh, S., & Bhattacharjee, S. (2004). Allium vegetables in cancer prevention: an overview. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 5(3), 237-245.
- Sevinç, A., & Merdun, B. (1995). Türkiye'de yetişen uçucu yağ içeren bitkiler ve kullanım alanları. *Bitirme ödevi, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü*.

- Sevindik, M., Akgul, H., Selamoglu, Z., & Braidly, N. (2020). Antioxidant and antige-notoxic potential of *Infundibulicybe geotropa* mushroom collected from North-western Turkey. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 5620484.
- Shahzad, M., Millhouse, E., Culshaw, S., Edwards, C. A., Ramage, G., & Combet, E. (2015). Selected dietary (poly) phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. *Food & function*, 6(3), 719-729.
- Sharma, A., Kumar, L., Malhotra, M., Singh, A. P., & Singh, A. P. (2024). Ananas co-mosus (Pineapple): A Comprehensive Review of Its Medicinal Properties, Phytochemical Composition, and Pharmacological Activities. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 14(5), 148-157.
- Sharon, N., & Lis, H. (2002). How proteins bind carbohydrates: lessons from legume lectins. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(22), 6586-6591.
- Sharon, N., & Lis, H. (2004). History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology*, 14(11), 53R-62R.
- Shin, J., Prabhakaran, V. S., & Kim, K. S. (2018). The multi-faceted potential of plant-derived metabolites as antimicrobial agents against multidrug-resistant pathogens. *Microbial pathogenesis*, 116, 209-214.
- Shriram, V., Jahagirdar, S., Latha, C., Kumar, V., Puranik, V., Rojatkar, S., ... & Shito-le, M. G. (2008). A potential plasmid-curing agent, 8-epidiosbulbin E acetate, from *Dioscorea bulbifera* L. against multidrug-resistant bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32(5), 405-410.
- Siasos, G., Tousoulis, D., Tsigkou, V., Kokkou, E., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., ... & Stefanadis, C. (2013). Flavonoids in atherosclerosis: an overview of their mechanisms of action. *Current Medicinal Chemistry*, 20(21), 2641-2660.
- Smith, R. L., Cohen, S. M., Doull, J., Feron, V. J., Goodman, J. I., Marnett, L. J., ... & Adams, T. B. (2005). A procedure for the safety evaluation of natural flavor complexes used as ingredients in food: essential oils. *Food and chemical toxicology*, 43(3), 345-363.
- Soberón, J. R., Sgariglia, M. A., Maderuelo, M. R. D., Andina, M. L., Sampietro, D. A., & Vattuone, M. A. (2014). Antibacterial activities of *Ligaria cuneifolia* and *Jodina rhombifolia* leaf extracts against phytopathogenic and clinical bacteria. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 118(5), 599-605.
- Solorzano-Santos, F., & Miranda-Navales, M. G. (2012). Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Current opinion in biotechnology*, 23(2), 136-141.
- Soltani, R., Fazeli, H., Najafi, R. B., & Jelokhanian, A. (2017). Evaluation of the synergistic effect of tomatidine with several antibiotics against standard and clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 16(1), 290.
- Soukup, R. W., & Soukup, K. (2014). The series "Progress in the chemistry of organic natural products": 75 years of service in the development of natural product

- chemistry. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 100, 453-588..
- Spencer, J. P. (2008). Flavonoids: modulators of brain function?. *British journal of nutrition*, 99(E-S1), ES60-ES77.
- Srivastav, S., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2017). Important medicinal herbs in Parkinson's disease pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 856-863.
- Stauth, D. (2007). Studies force new view on biology of flavonoids. *Oregon State University, USA*, 2007-03.
- Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet*, 358(9276), 135-138.
- Sultan, I., Rahman, S., Jan, A. T., Siddiqui, M. T., Mondal, A. H., & Haq, Q. M. R. (2018). Antibiotics, resistome and resistance mechanisms: A bacterial perspective. *Frontiers in microbiology*, 9, 2066.
- Sun, W., & Shahrajabian, M. H. (2023). Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants—Natural health products for human health. *Molecules*, 28(4), 1845.
- Tan, N., Yazıcı-Tütüniş, S., Bilgin, M., Tan, E., & Miski, M. (2017). Antibacterial activities of pyrenylated coumarins from the roots of *Prangos hulusii*. *Molecules*, 22(7), 1098.
- Tariq, S., Wani, S., Rasool, W., Shafi, K., Bhat, M. A., Prabhakar, A., ... & Rather, M. A. (2019). A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. *Microbial pathogenesis*, 134, 103580.
- Taylor, P. W., Hamilton-Miller, J. M., & Stapleton, P. D. (2005). Antimicrobial properties of green tea catechins. *Food science and technology bulletin*, 2, 71.
- Tiwari, A. K., & Rao, J. M. (2002). Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospects. *Current science*, 30-38.
- Tuzlacı, E. (2016). *Turkiye bitkileri geleneksel ilac rehberi: Turkiye'de bitkilerle geleneksel tedavi*. I tanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık.
- Van Dam, R. M., Naidoo, N., & Landberg, R. (2013). Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: review of recent findings. *Current opinion in lipidology*, 24(1), 25-33.
- Vaou, N., Stavropoulou, E., Voidarou, C., Tsigalou, C., & Bezirtzoglou, E. (2021). Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms*, 9(10), 2041.
- Vilhelmova-Ilieva, N., Galabov, A., & Mileva, M. (2019). Tannins as Antiviral Agents. Tannins - Structural Properties, Biological Properties and Current Knowledge.
- Villanueva, X., Zhen, L., Núñez Ares, J., Vackier, T., Lange, H., Crestini, C., & Steenackers, H. (2023). Effect of chemical modifications of tannins on their antimicro-

- bial and antibiofilm effect against Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Frontiers in Microbiology*.
- Vogel, A. (1820). Darstellung von Benzoessäure aus der Tonka-Bohne und aus den Meliloten-oder Steinklee-Blumen. *Annalen der Physik*, 64(2), 161-166.
- Wall, M. E. (1998). Camptothecin and taxol: discovery to clinic. *Medicinal research reviews*, 18(5), 299-314.
- Waller, G. R. (2012). *Alkaloid biology and metabolism in plants*. Springer Science & Business Media.
- Wang, Y. H., Avula, B., Nanayakkara, N. D., Zhao, J., & Khan, I. A. (2013). Cassia cinnamon as a source of coumarin in cinnamon-flavored food and food supplements in the United States. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(18), 4470-4476.
- Wang, Y., Cheng, R., Wu, X., & Miao, M. (2021). Neuroprotective and neurotrophic effects of ginkgetin and bilobalide on MPTP-induced mice with Parkinson'disease. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76(1), 27-33.
- Wang, Z., Liu, T., Gan, L., Wang, T., Yuan, X., Zhang, B., ... & Zheng, Q. (2010). Shikonin protects mouse brain against cerebral ischemia/reperfusion injury through its antioxidant activity. *European journal of pharmacology*, 643(2-3), 211-217.
- Wangchuk, P. (2019). Plant alkaloids: Classification, isolation, and drug development. In *Medicinal Plants* (pp. 131-138). CRC Press.
- Widowati, W. (2008). Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *Jkm*, 7(2), 1-11.
- Willems, T., De Mol, M. L., De Bruycker, A., De Maeseneire, S. L., & Soetaert, W. K. (2020). Alkaloids from marine fungi: Promising antimicrobials. *Antibiotics*, 9(6), 340.
- Woo, C. S. J., Lau, J. S. H., & El-Nezami, H. (2012). Herbal medicine: toxicity and recent trends in assessing their potential toxic effects. In *Advances in botanical research* (Vol. 62, pp. 365-384). Academic Press.
- Woo, H. D., & Kim, J. (2013). Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: a meta-analysis. *PloS one*, 8(9), e75604.
- Yadav, R. N. S., & Agarwala, M. (2011). Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of phytology*, 3(12).
- Yadav, S. K., Rai, S. N., & Singh, S. P. (2017). Mucuna pruriens reduces inducible nitric oxide synthase expression in Parkinsonian mice model. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 80, 1-10.
- Yeshi, K., Crayn, D., Ritmejeryté, E., & Wangchuk, P. (2022). Plant secondary metabolites produced in response to abiotic stresses has potential application in pharmaceutical product development. *Molecules*, 27(1), 313.
- Yıldırım, Ş. (2004). Etnobotanik ve Türk etnobotaniği. *Kebikeç İnsan Bilimleri için Kaynak Araştırmaları Dergisi*, 17, 175-193.

- Yi, Z. B., Yu, Y., Liang, Y. Z., & Zeng, B. (2007). Evaluation of the antimicrobial mode of berberine by LC/ESI-MS combined with principal component analysis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 44(1), 301-304.
- Yin, R., Xue, J., Tan, Y., Fang, C., Hu, C., Yang, Q., ... & Qi, D. (2021). The positive role and mechanism of herbal medicine in Parkinson's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021(1), 9923331.
- Zhang, L., Zhang, G., Xu, S., & Song, Y. (2021). Recent advances of quinones as a privileged structure in drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 223, 113632.
- Zhang, N., & Yao, L. (2019). Anxiolytic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.
- Zhang, Y., Sass, A., Van Acker, H., Wille, J., Verhasselt, B., Van Nieuwerburgh, F., ... & Coenye, T. (2018). Coumarin reduces virulence and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* by affecting quorum sensing, type III secretion and C-di-GMP levels. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1952.