

Bitkisel Kaynaklı Tedavi Yaklaşımları: Güncel Perspektifler



Editörler
Hülya Özpınar
Necati Özpınar



BİDGE Yayınları

Bitkisel Kaynaklı Tedavi Yaklaşımları: Güncel Perspektifler

Editörler: Hülya Özpınar & Necati Özpınar

ISBN: 978-625-372-996-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

<i>Silybum marianum</i> (L.) GAERTN. TÜRÜNÜN BOTANİK ÖZELLİKLERİ VE BU TÜRLE İLGİLİ YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR	4
Hülya ÖZPINAR.....	4
Nisa Nur DOĞAN.....	4
<i>Valeriana officinalis</i> L. TÜRÜNÜN BOTANİK ÖZELLİKLERİ VE BU TÜRLE İLGİLİ YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR	50
Hülya ÖZPINAR.....	50
Şeyma KÖSE	50
<i>Acanthamoeba castellanii</i> ' YE KARŞI BİTKİSEL ÜRÜNLERİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ.....	97
Necati ÖZPINAR.....	97

***Silybum marianum* (L.) GAERTN. TÜRÜNÜN BOTANİK ÖZELLİKLERİ VE BU TÜRLE İLGİLİ YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR**

Hülya ÖZPINAR¹
Nisa Nur DOĞAN²

Giriş

Günümüzde bitkisel kaynaklı ürünlere olan ilgi, farmasötik alanlardaki gelişmelerle birlikte hızla artmaktadır. Fitoterapiye yönelik bu eğilim, hem halk sağlığında alternatif bir tedavi seçeneği sunmakta hem de farmakolojik araştırmalara yeni ufuklar açmaktadır. Bu kapsamda, *Silybum marianum* (devedikeni) bitkisi, geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanılması ve modern bilimsel çalışmalarla desteklenen terapötik etkileri sayesinde önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Asteraceae familyasına üye olan bu bitki, özellikle karaciğer hastalıklarının tedavisinde hepatoprotektif etkileriyle öne çıkmaktadır.

¹ Doç Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bil. Bölümü, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Orcid: : 0000-0001-8154-0874

² Eczacı, Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Orcid: 0009-0001-3504-5108

Devedikeni, birden çok flavonolignan izomerinin karışımından oluşmuş kompleks bir yapı silimarin adı verilen bileşikle tanınmakta olup, karaciğer hücrelerini oksidatif strese ve toksik maddelere karşı koruma kapasitesiyle çok sayıda çalışmanın merkezinde yer almıştır. Silimarin, sadece hepatositlerin yapısal bütünlüğünü korumakla kalmaz; aynı zamanda yenilenme ve rejenerasyon süreçlerini de destekleyerek, karaciğerin fonksiyonel iyileşmesine katkı sağlar. Özellikle alkol, viral enfeksiyonlar, bazı farmasötik ajanlar ve çevresel toksinlerin neden olduğu karaciğer hasarlarında bu bileşiğin etkili olduğu bilimsel verilerle gösterilmiştir (Gillissen & Schmidt, 2020).

Silybum marianum 'un yalnızca hepatotoksisteye karşı değil; antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikanser ve hipoglisemik gibi çok yönlü farmakolojik etkileri de dikkat çekicidir. Bu bitkinin etnobotanik kullanımları incelendiğinde, farklı coğrafyalarda, halk tarafından karaciğer rahatsızlıkları başta olmak üzere; sindirim problemleri, romatizma, böbrek hastalıkları ve cilt bozuklukları gibi çok çeşitli durumların tedavisinde yaygın olarak tercih edildiği görülmektedir (Paniagua-Zambrana et al., 2024).

Bu çalışmada, *Silybum marianum* ' un geleneksel kullanımlarına, botanik ve kimyasal özelliklerine, farmakodinamik etkilerine ve güncel bilimsel araştırmalara yer verilerek; bitkinin özellikle anti-hepatotoksik etkileri derinlemesine incelenmiştir. Bu kapsamda, çeşitli hepatotoksik ajanlara karşı koruyucu etkileri hayvan modelleri ve klinik çalışmalar eşliğinde değerlendirilmiş; diğer sistemik etkileri ile birlikte fitoterapötik potansiyeli vurgulanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, *Silybum marianum* 'un farmakolojik profilini bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmek ve özellikle hepatoprotektif etkilerinin altında yatan biyokimyasal mekanizmaları literatür destekli olarak açıklamaktır. Aynı zamanda,

modern tıpta tamamlayıcı veya alternatif tedavi alanında bu bitkinin potansiyel kullanım alanlarını ortaya koyarak, gelecekteki bilimsel çalışmalara temel oluşturmak hedeflenmiştir.

***Silybum marianum* (L.) Gaertner Türünün Botanik Özellikleri**

Devedikeni, meryemana dikenini veya gengel olarak bilinen *Silybum marianum*, Asteraceae familyasına üye tıbbi bir bitkidir. İki yıllık otsu bir bitki olan *Silybum marianum* 30 cm ile 100 cm boyuna kadar uzayabilmektedir (Belkasmi et al., 2024).



Şekil 1. *Silybum marianum* (L.) Gaertn çiçeği
(<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:249211-1/images>)

Silybum marianum (L.) un çiçekleri çoğunlukla kırmızı-mor, nadiren beyaz renkli olabilirler (Şekil 1.). Çiçeğinin boyu yaklaşık 30 mm uzunluğunda ve filamentleri kalın ve kısadır. İnvolukrum yapısı ise 2.5-4 cm uzunluğunda ve 2-4 cm genişliğindedir (Demirezer, 2011). Çiçeklenme ve meyve verme dönemi genellikle Mayıs ayından Ağustos ayına kadardır (Zhang et al., 2024).

Meyve yapısı aken tipidir. Akenler siyah çizgili kahverengimsi renktedir. Yaklaşık boyu 7x3 mm, dış papus tüyleri ise yaklaşık olarak 15 mm' dir (Demirezer, 2011).



Şekil 2. A- *Silybum marianum* var. *marianum* ' un tohum örnekleri
B- *Silybum marianum* var. *albiflorum* ' un tohum örnekleri (Azoz et al., 2019).

Tohum rengi ve boyutları çeşitlidir; var. *marianum*' un tohumu siyah renkte olup 8 mm uzunlukta ve 4 mm genişliktedir var. *albiflorum*' da ise kahverengimsi renkte, 6 mm uzunluğunda ve 3 mm genişliğinde beneklidir (Şekil 2) (Azoz et al., 2019).



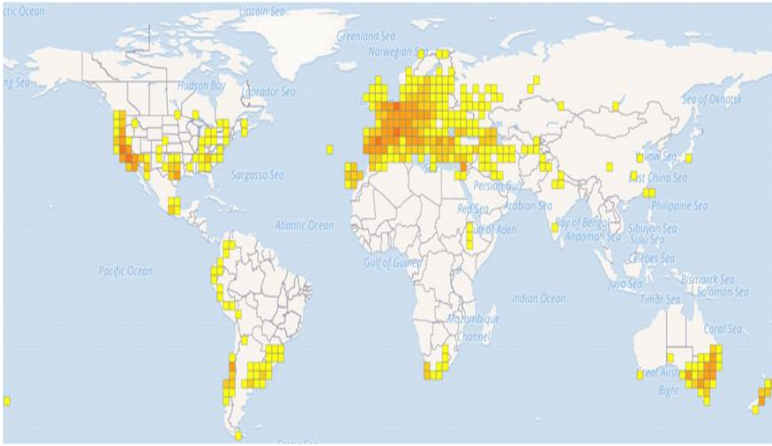
Şekil 3. *Silybum marianum* ' un yaprak yapısı
(<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:249211-1/images>)

Yaprakların şekli oval veya ters mızrak şeklindedir (Şekil 3). Yaprak kenarının şekli tüylü sığ lob, derin lobludur. Orta ve üst

kısımlardaki gövdeler ve yapraklar küçük, yaprak şekli mızrak şeklinde veya uzun ovaldır, yaprak kenarı tüylüdür (Zhang et al., 2024). Taban yaprakları obovat, petiolat, 9-26x5-12 cm, üsttekiler basit, ovat lanseolat, aurikulat-ampleksikauldur (Demirezer, 2011). Alacalı yeşil ve beyaz tüysüzdür, yaprakların dokusu incedir ve kenarlarında yaklaşık 5 mm uzunluğunda sert sarı dikenler bulunmaktadır (Zhang et al., 2024)

***Silybum marianum* (L.) Gaertn' un Türkiye'de ve Dünyada Yayılışı**

Silybum marianum (L.) Gaertn dünyadaki coğrafik dağılımında Güney Avrupa, Küçük Asya, Kuzey Afrika, Rusya gibi ülkeler bulunmaktadır. Kaşmir, Hindistan, Pakistan gibi ülkelerde de doğal olarak yetişmektedir (Şekil 4.). Bu bitki soğuk, kuraklık, tuzluluk gibi zorlu koşullar altında da yetişebilmektedir (Zhang et al., 2024).



Şekil 4. *S. marianum*' un coğrafi dağılım haritası (Zhang et al., 2024)

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1417655/full>)

Süt devedikeni tüm dünyada genel olarak yaygın görülse de Akdeniz havzasında daha yoğun dağılım görülmektedir. Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinde doğal yayılım gösterir. Yol kenarlarında boş arazilerde kendiliğinden yetişebilirler. Daha çok yüksek verimli topraklarda çoğalırlar (Karkanis et al., 2011).

Akdeniz ülkelerinde sebze olarak da kullanılır. Türkiye’de ise bitki, Trakya, Batı ve Güney Anadolu’ da bulunur. Özellikle İzmir, Aydın, Denizli, Mersin, Adana, Antakya ve Marmara Bölgesi’ nin sahil kesimlerinde; yol ve tarla kenarları ile boş alanlarda yetiştiği görülmektedir (Eren & Şar, 2020).

***Silybum marianum* (L.) Gaertn’ un Etonobotanik – Etnofarmakolojik Kullanımı**

Etnofarmakolojik bilgiler, ilaç keşfinde ve yapılan çalışmalarda önemli bir kaynaktır. *Silybum marianum* bitkisi halk arasında; karaciğer hastalıkları, böbrek rahatsızlıkları, romatizma, sindirim bozuklukları, kalp rahatsızlıkları ve ateşli hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde uzun bir geçmişe sahiptir. Geleneksel olarak gastroenterit, ishal ve dizanteri tedavisinde kök, kabuk, yaprak ve olgunlaşmamış meyveler kullanılır. Yapraklar yaralar üzerine uygulanır ve hemoroit ağrısına karşı kullanılır. Meyvelerin kaynatılarak hazırlanan dekoksionu ise safra üretimini artırıcı (koleretik), safra akışını düzenleyici (kolagog) ve karaciğer koruyucu (hepatoprotektif) olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, yapraklar ve ısırgan otunun toprak üstü kısımlarının birlikte kaynatılmasıyla hazırlanan dekoksionun da ateşi düşürmek için verildiği belirtilmiştir. Yaprakların infüzyonu ise etkili bir diüretik olarak kabul edilmektedir (González et al., 2010).

Türkiye’de *Silybum marianum* (L.) Gaertn, karaciğer hastalıkları ve böbrek rahatsızlıkları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Romatizma, anoreksi, epilepsi, lokal analjezik ve diüretik olarak da kullanıldığı bildirilmiştir (Sargın et al., 2015).

Fas halk tıbbında *Silybum marianum* (L.) Gaertn' ın çiçekleri ve kökleri ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır (Marmouzi et al., 2021). Mısır tıbbında ise yapraklar, meyveler ve tohumlar karaciğer hastalıkları, depresyon ve migren tedavisinde kullanılmakta olup, genel analjezik olarak da değerlendirilmektedir. Ayrıca yaprak infüzyonu uyarıcı ve müshil olarak önerilmekte, tohum tentürü ise mantar zehirlenmesi yaşayan çocuklara verilmektedir (Eissa et al., 2014). Tohum ve çiçeklerden hazırlanan dekoksasyonun ise kısırlık ve cinsel zayıflık için kullanıldığı bildirilmiştir (Said et al., 2002).

Pakistan geleneksel tıbbında *S. marianum*, mide rahatsızlıkları, karaciğer hastalıkları ve kanamaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ijaz et al., 2016). Yaprakları etkili bir müshil, terletici ve safra akışını artırıcı olarak kabul edilmektedir (Shinwari & Khan, 2000).

S. marianum, Kuzey İran' da geniş bir etnomedikal ve geleneksel kullanım geçmişine sahiptir. Tohumları hemoroid ve kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılırken (Ghorbani, 2005), kök ve gövdeleri yüksek tansiyon ve ateş tedavisinde kullanılmaktadır (Mirdeilami et al., 2011). Ayrıca gövdeleri mide reflüsü, anksiyete ve sinirsel gerginlik için bitkisel ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Mosaddegh et al., 2012). Filistin' de ise *S. marianum* tohumları geleneksel olarak meme kanseri ve karaciğer hastalığının tedavisinde tüketilmektedir (Hudaib et al., 2008).

Devedikeni (*S. marianum*), tarih boyunca farklı medeniyetler ve kültürler arasında iyi korunan çok sayıda geleneksel kullanıma sahiptir; örneğin zihinsel rahatsızlıklar, kalp hastalıkları ve hafızayı güçlendirme amacıyla kullanılmaktadır (Marmouzi et al., 2021).

Farklı dillerde *Silybum marianum* 'un bilinen yaygın isimleri şu şekildedir: İngilizce: Blessed milk thistle, Milk thistle, Marian thistle, Holy thistle, Our Lady's thistle, Scotch thistle (ancak *Onopordum acanthium* ile karıştırılmamalıdır), Almanca: Gemeine

Mariendistel, Mariendistel, İspanyolca: Cardo mariano, Cardo lechero, Cardo blanco, Fransızca: Chardon marie, Chardon Notre Dame, İtalyanca: Cardo di Maria, Cardo mariano, Rusça: Ostropestro, Yunanca: Silybon, Romence: Armurariu, Portekizce: Cardo-leiteiro, İsveççe: Mariatistel, Hollandaca: Mariadistel (Porwal et al., 2019).

***Silybum marianum* (L.) Gaertn.' un Kimyasal Bileşenleri**

Bitkinin yapısında flavonolignan türevi bileşikler (silimarin; silibin, izosilibin A ve B, silikristin, silidianin, 2,3-dihidrosilibin, 2,3-dihidrosilikristin, 3-deoksisilikristin, 3-deoksisilidianin, izosilikristin, silandrin, silihermin, neosilihermin A ve B); flavonoidler (taksifolin, kersetin, dihidrokemferol, kemferol, apigenin, naringin, eriyodiktiyol, krizoeriyol) ve diğer bileşikler (sabit yağlar, steroller, dihidrokoniferil alkol, proteinler ve müsilaj) bulunmaktadır (Demirezer, 2011).

Çin Farmakopesi' ne göre, standartlaştırılmış *Silybum marianum* bitkilerindeki silybin miktarı en az %0.6 olmalıdır. *Silybum marianum*; oleik, linoleik ve palmitik asitler gibi yüksek oranda doymamış yağ asitleri içeren temel fosfolipitlerden oluşur (AbouZid et al., 2016). Günümüzde silymarin, *Silybum marianum* tohumlarının standardize edilmiş özütü olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Silymarin, bitkinin hidro-alkolik özütünün %70-80' ini oluşturur ve %40-65 silybin, %20-45 silychristin ve silydianin ve %10-20 izosilybin' den oluşur. Avrupa Farmakopesi'ne göre, arıtılmış ve standardize edilmiş *Silybum marianum* kuru ekstresindeki silymarin miktarı %30 ile %65 arasında değişmektedir. Avrupa Farmakopesi ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Formülleri'ne göre, olgun *Silybum marianum* meyveleri en az %1.5 -%2 silymarin içermelidir. Bitki dokularındaki aktif bileşiklerin biyosentezi çevresel koşullardan büyük ölçüde etkilenmektedir.

Özellikle kuraklık stresi, deve diken (milk thistle) tohumlarında silymarin birikimini artırabilmektedir. (Wang et al., 2020).

***Silybum marianum* (L.) Gaertn' un Tıbbi Farmakolojik Özellikleri**

***Silybum marianum* (L.) Gaertn' un Etkileri ve Kullanış Alanları**

Devedikeni (*Silybum marianum*), uzun yıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli bir bitkidir. Yapılan araştırmalar, bu bitkinin özellikle karaciğer koruma (hepatoprotektif) ve yenileme (rejeneratif) süreçlerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. 250 mg/kg silibinin uygulanmasının, sıçanlarda oksidan-antioksidan dengesini düzenlediği, inflamasyon ve immünomodülasyon belirteçlerini azalttığı bulunmuştur. Bunun yanı sıra silymarinin glutatyon üretimini teşvik ederek karaciğerin antioksidan savunmasını güçlendirdiği tespit edilmiştir. İnsanlarda yapılan bir klinik çalışmada, 450 mg/gün silymarin uygulamasının alkolik siroz hastalarında lipid peroksidasyonunu önemli miktarda azalttığı gösterilmiştir (Das & Mukherjee, 2012).

İnsülin direnci ve kan şekeri üzerine etkileri de bulunmaktadır. İn vitro çalışmalarda silibinin, pankreatik beta hücrelerini toksik etkilere karşı koruyarak insülin direncine karşı olumlu etki göstermiştir. Hayvan modellerinde, 200 mg/gün silymarin, kısmi pankreatektomi uygulanmış sıçanlarda kan glukoz seviyelerini önemli derecede düşürmüştür. 420 mg/gün silymarin takviyesi alan tip 2 diyabetli hastalarda idrar albümini, TNF- α ve malondialdehit seviyelerini yaklaşık olarak %50 oranında azalttığı görülmüştür (Fallahzadeh et al., 2012).

Bitkinin lipid profili ve kalp-damar sağlığı üzerine de etkileri bulunmaktadır. %1 oranında oral silymarin uygulaması, trigliserid ve total kolesterol seviyelerini düşürdüğü, aynı zamanda HDL kolesterol seviyelerini arttırdığı görülmüştür. Silymarin, berberin ve

monakolin K kombinasyonu, düşük kardiyovasküler risk taşıyan hasta bireylerde total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerini anlamlı şekilde düşürmüştür. 420 mg/gün silymarin, hipertansiyon hastalarında kan basıncını ve lipid profillerini düzenlemiş, mikrobiyotik seviyesini azaltmıştır (Mosua et al., 2012).

Nöroprotektif etkileri de bulunmaktadır. Silymarin, oksidatif stres, inflamasyonu, β -amiloid agregasyonunu ve nöronal kaybını inhibe ederek nörodejeneratif hastalıklara karşı koruma sağlayabilir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda serebral iske, Parkinson, Alzheimer, bilişsel bozukluklar ve yaşlanma üzerinde olumlu etkiler sergilediği gösterilmiştir (Borah et al., 2013).

Diğer tedavi alanları: Artrit, ülseratif kolit, alerjik rinit, cilt hastalıkları ve bazı kanser türleri gibi birçok hastalıkta tedavi edici potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Eita, 2022).

***Silybum marianum*'un Yan Etkileri**

Süt devedikeni herhangi ciddi bir yan etki görülmediği için nispeten güvenli bir bitki olarak kabul edilmektedir (Sidhu et al., 2012). En sık görülen yan etkiler sindirim sistemi rahatsızlıklarıdır. Bu etkilerin görülme sıklığı plasebo ile aynı görülmüştür. *Silybum marianum*' un müshil etkisine sahip olduğu nadir vakalar da bildirilmiştir (Eren & Şar, 2020).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda mide rahatsızlığı ve geçici baş ağrı semptomları bildirilmiştir. Ancak bu semptomların hiçbirisi doğrudan devedikeni takviyesine bağlanmamış ve takviye kullanımı kesilmemiştir. Bir çalışmada, 160 mg/gün silimarin ile tedavi edilen hastalarda mide bulantısı, mide ekşimesi ve hazımsızlık; 240 mg/gün ile tedavi edilen hastalarda hazımsızlık; 360 mg/gün ile tedavi edilen hastalarda yemek sonrası mide bulantısı bildirilmiştir. Bu yan etkilerin hiçbirisi dozla ilişkili değildir. Silimarin yüksek dozlarda iyi tolere edildiği gözlemlenilmiştir. Silymarin,

intrahepatik kolestazı olan gebe kadınlarda, 16 gün boyunca günde 560 mg dozda kullanıldığında hasta veya fetus için herhangi bir toksisiteye sebep olmadığı gözlemlenmiştir (Kaur et al., 2011).

Nadir olarak kızarıklık, kaşıntı, egzama gibi yan etkiler bildirilmiştir. Meyvelerinden hazırlanan çayı kullanan bir hastada anafilaktik şok vakası kaydedilmiştir. Preparatlarının kullanıldığı bazı vakalarda ise hafif laksatif etki gözlemlenmiştir (Eren & Şar, 2020).

***Silybum marianum*' un Toksisitesi**

Silimarin, sıçan ve farelerde vücut ağırlığı başına 5.000 mg gibi yüksek dozlarda uygulandığında da toksik olmadığı kanıtlanmıştır. Başka bir deneyde sıçanlar ve köpeklerle 12 aylık bir süre boyunca vücut ağırlığı başına 50 ila 2.500 mg dozlarında silimarin verilmiştir. Yapılan araştırmalar -otopsi analizleri dahil olmak üzere- herhangi bir toksisite kanıtı göstermemiştir (Kaur et al., 2011).

***Silybum marianum*' un İlaç Etkileşimi ve Diğer Etkileşimler**

Bitkisel kökenli preparatlar ve çay şeklinde hazırlanan ürünler doğal oldukları için toksik olmadığı düşünülmektedir. Hem tek ilaç kullananlar hem de polifarmasi uygulanan bireylerde zararlı etkiler görülebildiği gibi esas tedavinin etkinliğinin azalmasına veya beklenen terapötik yanıtın abartılı olmasına sebep olabilir (Sprouse et al., 2016).

Bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinin nedenleri şu şekilde özetlenebilir (Hu et al., 2005):

- Hastaların %70'inin kullandıkları bitkisel ürünleri doktorlarına söylememeleri.

- Bitkisel ürünlerin geleneksel olarak kullanılması ve otoriteler tarafından klinik öncesi ve klinik değerlendirmelerinin yapılmasının gerekli görülmemesi.

- Bitkisel ürünlerin ve bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerinin advers etkilerini gözlemlemek için çoğu ülkede kapsamlı bir gözetim sisteminin bulunmaması.

- Tek bir bitkinin pek çok biyoaktif bileşen içermesi ve her birinin farmakolojik aktiviteye ve ilaçlarla etkileşime farklı derecelerde katkıda bulunması ve bu durumun ilaç-bitkisel ürün etkileşimlerinin altta yatan mekanizmalarının tahmin edilmesini zorlaştırması.

- Ürünlerin standardize edilmemiş olması ve bunun sonucunda advers etki ve etkileşim riskinin artması.

Yapılan araştırmalar, deve dikeninin aktif bileşeni olan silimarinin, metronidazolün plazma konsantrasyonunun azalmasına yol açabileceğini göstermektedir (Williamson et al., 2009). Silimarin, karaciğerin CYP2C9 enzimini inhibe ederek, losartan ile kullanımda CYP2C9 bağımlı metabolit oranını düşürmektedir (Gezmen et al., 2013). Deve dikenini lateksi, glisemik düzeyleri düşürme özelliği nedeniyle, Tip 2 diyabetli hastalarda farmakodinamik etkileşimler ortaya çıkabilir. Bu sebeple, deve dikenini lateksi, hipoglisemik ajan kullanan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (İstanbuluoğlu & Çeliker, 2018).

Devedikeni ile ilaçlar arasındaki etkileşimler konusunda yapılan çalışmaların bir bölümü doğrudan devedikeni meyve ekstrelerini taşıyan bitkisel ürünler üzerinde gerçekleştirilmiş; bir bölümü de silimarin veya silibinin üzerinde yapılmıştır.

GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Silybum marianum' un Anti-Hepatotoksik Etkisi

Karaciğer hücreleri (hepatositler), yalnızca besinler yoluyla alınan pestisitler ve yapay katkı maddeleri gibi zararlı maddelerle değil; aynı zamanda alkol, sigara toksinleri, ilaçlar, ağır metaller, çevresel kirleticiler, farmasötikler ve viral/bakteriyel antijenler gibi çeşitli etkenlerle de sürekli olarak mücadele etmek zorundadır. Karaciğer, bu tür toksik maddeleri etkisiz hale getirmek için gelişmiş bir sistemle donatılmış olsa da bu durumun uzun sürmesi veya maruziyetin çok şiddetli olması halinde detoksifikasyon (zararlı maddelerin arındırılması) sistemi yetersiz kalır ve bu da hepatositlerin zarar görmesine ya da yok olmasına sebep olur (Corchete, 2008).

Silimarinin hepatoprotektif (karaciğer koruyucu) etkisi, etki mekanizmaları iyi tanımlanmış ilaçlarla akut ya da kronik hepatit oluşturulan sıçan ve fare gibi hayvan modellerinde test edilmiştir. Silimarin, intraperitoneal (karın içine) veya intravenöz (damar içine) yollarla uygulandığında, asetaminofen (parasetamol), *Amanita phalloides* toksinleri, butirofenonlar, karbon tetraklorür, etanol, galaktozamin, fenotiyazinler, tallium, anestezi halotan ve demir gibi geniş yelpazedeki hepatotoksik ilaçlarla tedavi edilen hayvanlarda karaciğer hasarını önlemektedir. Bunu kanıtlayan literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Karbon tetraklorür (CCl₄), hücre zarındaki fosfolipitlerde bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu güçlü bir şekilde indükleyerek, santral lobüler nekroz ve karaciğer yağlanmasına (steatozise) neden olur. Deneysel olarak CCl₄ ile tedavi edilen sıçanlarda, uyku süresinde yaklaşık iki kat artış gözlemlenmiştir (Corchete, 2008). Yapılan derleme çalışmasında ise, silimarinin uygulanmasının uyku süresini azalttığı bildirilmiştir. Bu bulgu, silimarinin CCl₄ kaynaklı lipid peroksidasyonunu baskıladığını, karaciğer parankim enzimlerinin

inhibisyonunu önlediğini ve serumdaki belirteç enzimlerin yükselmesini engellediğini ortaya koymaktadır (Kurkin, 2003).

Parasetamol, terapötik olarak analjezik (ağrı kesici) ve antipiretik (ateş düşürücü) yaygın olarak kullanılır; ancak yüksek dozlarda santral lobüler karaciğer nekrozuna sebep olabilir. Bu toksik etkisini lipid peroksidasyonu artması ve GSH (glutatyon) seviyesinin tükenmesi yoluyla gösterilir. Silimarin, suda çözünebilir formu olan silibin dihemisüksinat şeklinde verildiğinde, parasetamol ile tedavi edilen hayvanları koruyucu etki gösterir ve GSH tükenmesini ve lipid peroksidasyonunu doza bağlı bir şekilde önler. İncelenen tüm zaman noktalarında serum enzim düzeyleri artmamış ve kontrol grubunun değerleri içinde kalmıştır (Corchete, 2008).

Galaktozamin, sıçanlarda insanlardaki viral hepatite benzer akut hepatite neden olan bir ajandır. Biyolojik açıdan bakıldığında, silimarin, orta doz galaktozamin ile tedavi edilen sıçanlarda serum enzim düzeylerini düşürür; ayrıca hücresel ve alt hücresel düzeydeki histolojik ve ultrastrüktürel değişimlerde de silimarin ile tedavisiyle birlikte azalma gözlenmiştir (Fehér & Lengyel, 2012).

Tiyoasetamid ajanı, sıçanlarda nodül oluşumu ve karaciğer parankim hücrelerinde nekrozla karakterize edilen, insanlardaki siroz tablosuna benzeyen karaciğer hücre yapısında değişikliklere neden olur. Silimarin uygulanması, tiyoasetamid ile tedavi edilen hayvanların yaşam oranını %70 oranında artırmış ve serum enzim düzeylerindeki yükselmeyi engellemiştir (Corchete, 2008).

Akut etanol uygulaması, süperoksit ve hidroksil radikalleri ile hidrojen peroksit dahil olmak üzere reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine yol açar; bunun sonucunda hücresel zarların lipid peroksidasyonu, protein ve DNA oksidasyonu meydana gelir. Hafif nekrozla birlikte hepatik steatoz (karaciğer yağlanması) gelişir ve serum alanin aminotransferaz aktivitesinde artış gözlenir. Ayrıca karaciğer GSH (glutatyon) düzeylerinde önemli bir azalma ve

özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) olmak üzere anormal sitokin metabolizması görülür. Yapılan çok sayıda çalışma, standartlaştırılmış silimarin takviyesinin, yüksek doz etanolle tedavi edilen hayvan modellerinde bu değişiklikleri hafiflettiğini göstermiştir (Valková et al., 2020).

Bu çalışmaların yanı sıra, silimarin lantanidler, tersiyer-bütıl hidroperoksit ve daha önce açıklandığı gibi falloidin ve α -amanitine karşı da hepatoprotektif (karaciğer koruyucu) etkiler göstermektedir. Bu bulgulara dayanarak, silimarinin hem karaciğer hastalıklarının tedavisinde hem de zar lipid peroksidasyonuna neden olan ksenobiyotiklere sürekli maruziyet sonucu gelişen çeşitli hastalıkların önlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varılabilir (Brandon-Warner et al., 2012).

Silimarin, karaciğer fonksiyonlarının yeniden kazanılmasında ve hepatositlerin yenilenmesinde etkili olması nedeniyle, çeşitli karaciğer hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Valková et al., 2020).

Alkolün Neden Olduğu Karaciğer Hasarının Tedavisi

Alkol, karaciğerle ilişkili siroz vakalarının neredeyse %50' sinden ve küresel ölüm nedenlerinin %1' inden sorumludur (Abenavoli et al., 2018). Alkolik karaciğer hastalığı sıklıkla oksidatif stres, inflamasyon, karaciğer hasarı ve karaciğer fibrozisi sunar (Zhang et al., 2024). Karaciğer yağlanması, alkolün kötüye kullanımına verilen ilk yanıttır ve genellikle yoksunlukla tersine çevrilebilir. Alkolik karaciğer hastalığının (ALD) ilerlemesi, hepatik lipid sentezi, lipid akışı ve bozunmasının patofizyoloji dengesizliğinin bir sonucudur. Bunun sonucunda hücresel stres, inflamatuvar infiltrasyon, hasar ve fibroz oluşur (Abenavoli et al., 2016).

Karaciğer sirozu olan hastalarda *Silybum marianum* ile yapılan klinik çalışmada; oral yolla silimarin verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, alkolik sirozlu hastalarda; plasebo grubundaki ölüm sayısının silimarin grubuna göre neredeyse iki katı sonuç çıkmıştır. Başka bir çalışmada ise silimarin ile tedavi sonucunda hem alanin aminotransferaz (ALT) hem de gama-glutamil transferaz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlemlenmiştir (Abenavoli et al., 2018).

Alkol metabolizması yoluyla daha toksik olan asetaldehit üretilebilir. Alkol ve asetaldehit sıçan hepatositlerindeki ferritin proteinlerini parçalayarak serbest Fe^{2+} açığa çıkarır. Bu süreç Glutasyon peroksidaz 4 proteininin ekspresyonunu inhibe eder, mitofajiyi azaltır ve ferroptozisi artırır. Silimarin, malondialdehit, reaktif oksijen türleri (ROS), Fe^{2+} seviyesini azaltır ve normal sayıda mitokondriyi korur. Bu, hepatosit apoptozunu azaltmaya ve karaciğeri hasara karşı korumaya yardımcı olur (Zhang et al., 2024).

Karaciğer Hücre Zarlarının Korunması

Silimarin, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek karaciğer hücre zarlarını korur ve bu sayede membran akışkanlığının devamlılığını sağlar. Ayrıca penitoksin peptidi ve alfa-guatrojenler gibi mikotoksinlerin karaciğer hücre zarlarındaki reseptörlere spesifik bağlanmasını önler. Bu etkiler sayesinde hücre zarlarına verilen hasarı inhibe eder, toksinlerin transmembran taşınmasını kısıtlar ve toksinlerin hepatik-bağırsak geri dönüşümünü bloke ederek karaciğer hücre zarlarının direncini artırmaktadır. Çalışmalar, silimarinin, karbon tetraklorür tarafından indüklenen hepatik mikrozomal ve mitokondriyal zarların yüzeysel akışkanlığındaki artışı ve derin akışkanlıktaki azalmayı geri kazandırabileceğini göstermiştir (Zhang et al., 2024).

Anti-hepatik Fibroz Etkisi

Karaciğer fibrozu tipik olarak karaciğer dokusunun iltihabı ve karaciğer hücrelerinin nekrozu ile başlatılır. Önceki araştırmalar, pre-kollajen tip III peptidin (PIIP) hepatik fibrozun şiddetinin güvenilir bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Silimarin tedavisi serum PIIP düzeylerini düşürür. Silimarin, reaktif oksijen türlerinin aktivitesini azaltarak ve hepatoselüler hasarı ve karaciğer dokusu iltihabını hafifleterek hepatik fibrozu inhibe edebilir (Zhai et al., 2019).

Hepatosit Onarımı ve Rejenerasyonunun Desteklenmesi

Silymarin, hepatositlerdeki estradiol reseptörüne spesifik olarak bağlanır ve reseptörü aktive eder, bu da çekirdekteki RNA polimeraz I aktivitesini artırır ve ribozomal RNA' nın transkripsiyonunu teşvik eder. Ribozom sayısındaki artış, yapısal proteinlerin ve enzimlerin sentezini teşvik eder. Dolaylı olarak DNA sentezini teşvik ederek hepatositlerin onarımına ve yenilenmesine katkıda bulunur (Zhai et al., 2019).

Hepatite Etkisi

Silibinin genellikle viral hepatitlerde kullanılması önerilir. Silibinin viral replikasyon üzerinde bilinen doğrudan baskılayıcı etkisi olmamasına rağmen kullanımı viral enfeksiyona bağlı inflamasyon ve sitotoksik olayların inhibisyonunu hedefler (Tamayo & Diamond, 2007). Kronik hepatit hastalarında silibinin hepatik hasarın neden olduğu transaminaz aktivitesini azaltır ve oksidatif hasarın bir belirtici olan serum malondialdehit konsantrasyonlarını düşürür (Loguercio & Festi, 2011). Silibinin kronik hepatit C enfeksiyonu olan insan deneklerinde iyi tolere edilir. Silibinin kullanımı bu hastalarda daha iyi yaşam kalitesi ve daha az semptomla birlikte görülür (Seeff et al., 2008).

Siroza Etkisi

Hepatik siroz, alkolik karaciğer hastalığının ve viral hepatitin ileri evrelerinin yaygın bir sonucudur. Hepatik sirozda silibinin kullanımı antioksidan durumunda, sitoproteksiyonda, fibrozun tersine çevrilmesinde ve rejenerasyonda iyileşme ile sonuçlanır. Silibinin tedavisiyle hepatik enzim aktivitesinde doza bağlı azalmalar görülmüştür (Kidd & Head, 2005). Sirozlu hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda silibinin kullanımıyla azalan mortalite oranları tespit edilmiştir (Hackett et al., 2013). Sirotik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %4,4 karaciğer nedenli ölüm oranı ise %7,3 azalmıştır (Saller et al., 2008).

***Silybum marianum*' un Antioksidan Etkisi**

Vücut stresli koşullarda ya da eksik metabolizma sırasında toksik serbest radikaller ortaya çıkarır. Bu toksik radikaller, hücrelere zarar veren zincirleme tepkimeleri ve bazen kanser gibi ciddi hastalıklara neden olan oksidasyon reaksiyonlarının ürünleridir. Antioksidanlar ister doğal ister sentetik olsun, oksidasyon reaksiyonlarının hızını tamamen durduran veya azaltan maddelerdir. Farklı antioksidan türleri, toksik serbest radikalleri etkili bir şekilde detoksifiye edebilir ve kendileri oksidasyona uğrayarak zincirleme tepkimeleri sonlandırabilirler. Sonuç olarak, tiyol, askorbik asit veya polifenoller gibi antioksidan bileşikler genellikle indirgeme özelliği taşıyan ajanlar olarak tercih edilir (Ahmet et al., 2013a).

Doğal antioksidanların önemi, bu hayati maddelerin oksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleme yeteneği ve vücudu toksik serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı koruması gerçeğinde yatmaktadır. Serbest radikaller, DNA ve RNA gibi genetik materyallere zarar vererek mutasyonel olaylara yol açabilir. Bu toksik radikaller ayrıca enzimlere, proteinlere ve lipitlere saldırarak dejeneratif hastalıkların gelişmesine sebep olurlar. Tıbbi

bitkilerin çeşitli dokularında bulunan doğal antioksidanlar, serbest radikal temizleyicileri ve zincir kırıcıları, pro-oksidan metal iyonlarının kompleksleri ve singlet-oksijen oluşumunu bastıran bileşikler olarak görev yaparlar (Javeed et al., 2022).

Sekonder metabolitler, tıbbi bitkilerin ana aktif bileşenleridir. Önemli ve güçlü bir antioksidan ajan olarak etki gösteren bu gruplardan biri fenolik bileşiklerdir. Bu sekonder maddeler, farklı bitki büyüme evreleri boyunca doğal olarak üretilir. Özellikle stres altında sentezlenen aktif ajanlardan bazıları reaktif oksijen türleri, hidroksil radikalleri, süperoksit anyon radikalleri ve hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksit gibi serbest olmayan radikallerdir. Günümüzde doğal antioksidanlar, önemli bir bilimsel araştırma alanı haline gelmiştir. Özellikle tıbbi bitkilerde bulunan bu doğal antioksidanlar, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral, antialerjik ve vazodilatör aktiviteler göstermektedir. Ayrıca bitkisel kaynaklı antioksidanlar antikanser, antimutajenik ve yaşlanma karşıtı ajanlar olarak da kullanılmaktadır (Ahmad et al., 2013a).

Tıbbi bitkiler, gelişim süreçleri boyunca fenolik bileşiklerin antioksidan olarak önemli bir rol oynadığı çeşitli sekonder metabolitler sentezlerler. Bu bileşiklerin antioksidan aktivitesi esas olarak redoks özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu sayede onların indirgeyici ajanlar veya hidrojen atomu donörleri olarak hareket etmelerini sağlar. Bu sebeple, doğal antioksidanlar serbest radikal temizleyicileri, zincir kırıcıları, pro-oksidan metal iyonlarının kompleksleri ve DNA, proteinler ve lipitlerin hücresel bileşenlerine zarar verebilen ROS gibi singlet-oksijen oluşumunun önleyicileri olarak işlev görürler. Bu antioksidanların büyük bir kısmı (sekonder metabolitler) bitki hücrelerinin büyüme ve gelişimiyle ilişkilidir ve genellikle stresli çevresel koşullarda biyosentezleri artar (Ahmet et al., 2013b).

Silymarin, insan karaciğer dokularını oksidatif hasardan koruyan güçlü bir serbest radikal temizleyicisidir. In vitro ve in vivo hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalar, silymarinin karaciğer hücrelerini zararlı toksik maddelerden koruma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle serbest radikalleri detoksifiye etmede iyi bilinen doğal bir antioksidan olan güçlü enzim süperoksit dismutazın üretimini artırmıştır. Ayrıca karaciğer dokularının rejenerasyonuna yardımcı olan ribozomal protein sentezinin biyosentezini artırdığı da bildirilmektedir (Ahmad et al., 2013b).

S. marianum L. ayrıca silymarin adı verilen flavonoid bileşenlerini içerir ve çok çeşitli karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıkları tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Benzer şekilde, *Silybum marianum* L.'nin çeşitli dokuları C ve E vitaminlerine kıyasla daha yüksek antioksidan aktiviteler gösterir. Bitki ekstraktları, DPPH serbest radikale karşı önemli bir temizleyici aktiviteye ve H₂O₂ üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (Ahmad et al., 2013a).

Doğal bitki özlerinin ana bileşeni olan ikincil metabolitler, antioksidan ajanlar olarak hareket eden fenoller ve flavonoidlerdir. Benzer şekilde, *Silybum marianum* önemli antioksidan özellikleri olan hayati bir bitkidir. Ayrıca, doğal antioksidanlar üst düzey bilimsel araştırmalarda ilgi odağı haline geliyor. Bitkiler tarafından sergilenen bu doğal antioksidanlar anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-alerjik, anti-inflamatuar, anti-mutajenik, anti-kanser ve anti-yaşlanma özellikleri içerir (Javeed et al., 2022).

Silymarinin olası antioksidan mekanizmaları şunlardır: (a) reaktif oksijen türleri (ROS) üreten enzimlerin inhibisyonu yoluyla serbest radikal oluşumunun önlenmesi; (b) serbest radikallerin doğrudan temizlenmesi; (c) bağırsakta iyon şelasyonu (Fe ve Cu); (d) stresli uyaranlara karşı koruma sağlayan koruyucu moleküllerin (örneğin, ısı şoku proteinleri, tiyoredoksin ve sirtuinler) sentezinin

teşvik edilmesi; ve (e) esas olarak Nrf2 aktivasyonu yoluyla, süperoksit dismutaz ve enzimatik olmayan yollar gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonu. Örneğin, silymarinin alkolsüz steatohepatitli hastalarda süperoksit dismutaz ekspresyonunu belirgin şekilde artırdığı ve β -talasemi hastalarında oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir (Abenavoli et al., 2018).

***Silybum marianum*' un Antibakteriyel Etkisi**

Bitkiler, doğal ekosistemlerinde çeşitli canlı ile etkileşim içerisinde. Bu etkileşimler sonucunda kendilerini savunmak amacıyla birçok biyoaktif bileşik sentezlerler. Sentezledikleri bu biyoaktif bileşikler sayesinde, mikroorganizmalara karşı doğal bir savunma mekanizması geliştirerek antimikrobiyal özellik kazanabilirler (Uysal, 2022).

Tıbbi bitkiler, antibakteriyel ajanlar olarak alternatif bir seçenek sunmaktadır. Geleneksel tıpta önemli gelişmeler kaydedilmiş olsa da tıbbi bitkiler, sentetik ilaçlara kıyasla daha güvenli kabul edilmeleri ve düşük üretim maliyetleri nedeniyle ilaç keşfi için önemli bir kaynak olmaya devam etmektedir (Bessam & Mehdadi, 2014).

Tıbbi bitkilerden elde edilen ilaçlar; flavonoid, alkaloid, terpenoid, karotenoid, polifenol, saponin, tanenler, uçucu yağlar, mineraller ve vitaminler gibi terapötik faydaları olan değerli aktif bileşenler ve güçlü farmasötik özellikler içerir. Dünya Sağlık Örgütü kayıtları, küresel nüfusun yaklaşık %80' inin hastalıkları tedavi etmek için tıbbi bitkilere güvendiğini göstermektedir. Ayrıca, terapötik ajanların %50' si doğal kaynaklardan elde edilmektedir ve bu ürünler çok sayıda yeni tıbbi tedavi için ham madde görevi görebilirler (El-Sapagh et al., 2023).

Literatürde daha önce *Silybum marianum*' un farklı mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu

bildirilmiştir. Çalışmalarda, *S. marianum*' un farklı konsantrasyonlarının *Bacillus cereus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* suşları üzerinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Bessam & Mehdadi, 2014).

Başka bir çalışmada, disk difüzyon yöntemi kullanılmış ve *S. marianum*'un *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *B. subtilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella*, *E. coli*, *A. fumigatus*, *A. niger* ve *C. albicans*'a karşı etkili olduğu çalışmanın sonucunda bildirilmiştir (Al-Obaidi, 2017).

Yapılan başka bir çalışmada, agar dilüsyon yöntemi kullanılmış ve *Silybum marianum*'un *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*, *Candida krusei* ve *Candida glabrata* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Mohammed et al., 2019).

Agar disk difüzyon yöntemi kullanılan başka bir çalışmada *Silybum marianum*'un *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus oryzae* ve *Candida albicans* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Safarpoor et al., 2018).

***Silybum marianum*' un Antikanser Etkisi**

Kanser, dünya genelinde ölüme neden olan hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Antikanser aktiviteye sahip doğal bileşiklerin araştırılması hem ilaç geliştirme hem de besin destek ürünleri tasarımı açısından büyük önem taşımaktadır (Choe et al., 2020).

Modern tedavi yöntemleri çoğu zaman, tümör hücrelerinin direnci nedeniyle yeterince etkili olmamaktadır ve yüksek yan etki riski taşımaktadır. Bu nedenle tıbbi bitki materyallerinden elde edilenlerde dahil olmak üzere çeşitli koruyucular için sürekli bir

arayış vardır. Bu açıdan, dikkat çeken bitkisel kaynaklardan biri de; biyolojik olarak aktif maddeler flavonolignanların varlığı nedeniyle hepatoprotektif özelliklere sahip olan *Silybum marianum* meyveleridir (Antosyuk et al., 2024). Çeşitli araştırmacılar tarafından yürütölen çalışmalarda, *S. marianum* meyvelerinden elde edilen özütün içerisinde yer alan silymarin olarak bilinen aktif bir madde, güçlü antioksidan özelliklere sahiptir ve yapılan çalışmalarda insan prostat, meme ve rahim ağızı kanseri hücrelerinin büyümesini engellediğı ve kemoprofilaktik ajan olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Ali et al., 2020).

S. marianum farklı kanser türlerine karşı güçlü antikanser aktivitesine sahiptir (Nawaz et al., 2022). Bugüne kadar yapılan çok sayıda çalışmada mide, prostat, karaciğer (hepatokarsinom), gırtlak, akciğer, glioblastom, meme, multipl miyelom, gliom, kolorektal, malign melanom, mesane, cilt, nazofarenks, rahim ağızı (serviks) kanseri ve lösemi gibi çeşitli kanser türlerine karşı antikanser etkiye sahip olduğı gösterilmiştir (Wang et al., 2020).

Ayrıca, *S. marianum* meyveleri, VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ve EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) ekspresyonundaki azalmaya ilişkilendirilen etkiler sayesinde, yumurtalık kanseri gibi bazı kanser türlerine karşı gösterdiğı güçlü antitümör aktivitesiyle de tanınmaktadır (Antosyuk et al., 2024).

Tohum özütünün özellikleri test edilirken, özütte bulunan silibinin bileşiğinin antitümör özellikler taşıdığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, özütün yüksek sitotoksik potansiyelini gösteren sonuçlar, kısmen silibinin aktivitesinden kaynaklanıyor olabileceğini göstermektedir. Dahası, tohum özütünün serbest radikallere karşı koruyucu özellikleri tespit edilmiş ve bunun sonucunda da genetik aktivitede bir azalmaya neden olabileceğı ifade edilmiştir. Genotoksisiteyi değerlendirirken, araştırmacılar Ames testini kullanmışlardır (Antosyuk et al., 2024).

Araştırmalar, silymarinin, apoptozis ve hücre döngüsü durmasıyla ilişkili sinyal yollarının modülasyonu yoluyla çeşitli kanser hücre hatlarının çoğalmasını engelleyebileceğini göstermiştir. Bu yollar arasında sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), kaspaz ve PI3K yolları da yer almaktadır (Wang et al., 2020).

Silybin meglumin, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu hücrelerinde epitelden mezenkimale geçişi engellemektedir. Ayrıca, mevcut bulgular, *Silybum marianum*' un antikanser etkilerini iyileştirmek ve kemoterapiye bağlı yan etkilerini önlemek için adjuvan bir kemoterapi ajanı olarak kullanılmasını desteklemektedir. Örneğin, kemoterapide yaygın olarak kullanılan antrasiklinlerden biri olan doksorubisin serbest radikallerin ve demirin ortadan kaldırılması yoluyla kardiyomiyositleri, doksorubisin kaynaklı oksidatif strese karşı korumaktadır. Bu sonuçlar SM, silymarin ve silybinin kanser tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Wang et al., 2020).

Nawaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Silybin B' nin hem servikal hem de karaciğer kanserine karşı güçlü sitotoksik potansiyeline dair kanıt sağlamıştır (Nawaz et al., 2022).

***Silybum marianum*' un Antienflamatuvar ve Antialerjik Etkileri**

Enflamasyon, organizmanın zararlı uyaranları ortadan kaldırmak için geliştirdiği savunma mekanizmalarından biridir; ancak anti-inflamatuvar maddelerin kullanımı hastalıkların terapötik tedavisinde etkili bir araç olabilir. Bu çerçevede, tıbbi bitkiler ve izole edilmiş bileşikleri, akciğer ve cilt iltihapları gibi farklı inflamatuvar durumları tedavi etmek için dünya çapında halk hekimliğinde kullanılmaktadır. (De Cássia da Silveira e Sá, et al., 2013).

Silymarin, *Silybium marinum'* un (süt devedikeni) ana bileşenidir. Membran stabilizasyonunu destekleyen etkilere sahip bir antioksidan terapötik ajan olan silymarin, karaciğer iltihabı ve hepatik bozuklukları tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca lökotrienlerin dahil olduğu inflamatuvar strese karşı koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir. Silymarinin anti-inflamatuvar etkilerinin, lökotrienler ve prostaglandinlerin biyosentezini baskılayıcı özelliğinden dolayı olduğu düşünülmektedir (Nasab et al., 2020).

Silimarin, muhtemelen oksidatif ve nitrozatif immünotoksisite ve T-lenfosit fonksiyonunu baskılayarak anti-inflamatuvar etkiler gösterir ve otoimmün ve immün aracılı karaciğer hastalıklarını hafifletir (Esmaeil et al., 2017).

Alerji, dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu olan bağışıklık sisteminin işlev bozukluklarından biridir. Alerjiye neden olan maddelere örnek olarak; polen, yiyecek, toz akarları, kozmetikler, küf sporları ve hayvan kılları verilebilir. Bu maddelere alerjenler denir. Bu maddelere ikinci kez maruz kalındığında, bağlı IgE'nin çapraz bağlanmasına yol açarak mast hücreleri ve bazofillerden farmakolojik aktif medyatörler, vazodilatasyona neden olur (Tewtrakul & Subhadhirasakul, 2007).

S. marianum özütlerinin alerjik durumlar ve astımın tedavisinde popüler kullanımı görünmektedir (Breschi et al., 2002).

Silimarinin ve bileşenlerinin anti-inflamatuvar etkilerine bakılınca, bunlar alerjik astımda hava yolu iltihabını hafifletmek için kullanılabilir. Mevcut çalışmada, silimarinin iki saf izomerinin (izosilybin A ve silydianin) alerjik astımın Balb/c fare modelinde anti-inflamatuvar ve anti-alerjik etkilerinin olduğu görülmüştür (Nasab et al., 2020).

Elde edilen bulgular bir arada değerlendirildiğinde, silibininin HMC-1 insan mast hücrelerinde NF-κB sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engellendiğini ve bunun da silibininin mast hücre kaynaklı alerjik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (Kim et al., 2013).

***Silybum marianum*' un Hipoglisemik Etkisi**

Diyabet, 2035 yılına kadar hasta sayısının 592 milyona ulaşması ve 2030 yılına kadar yedinci sırada ölüm nedeni olması beklenen ciddi ve artan küresel bir sağlık sorunudur. Diyabetin Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere başlıca iki tipi vardır (Tajmohammadi et al., 2018). Oksidatif stresler, doğrudan pankreas β -hücre hasarına yol açabilir veya diyabeti indükleyebilen veya ağırlaştırabilen metabolik bozukluklara neden olabilir. Antioksidan besinlerin diyabetik hastaların glisemik dengesi üzerindeki etkisi deneysel ve klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda, glukoz ve serbest yağ asidi (FFA) düzeylerindeki yükselme, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve oksidatif strese yol açar (Huseini et al., 2006). Oksidatif stresin pankreas adacık β hücrelerinin yıkımına katkıda sağlayan başlıca faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Bu hücreler, son derece düşük seviyelerde antioksidan enzimler içerdiklerinden, reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından verilen hasara karşı özellikle savunmasız ve hassaslardır (Qin et al., 2017).

Oral hipoglisemik ilaçların istenmeyen yan etkileri, Tip 2 diyabetli hastalar arasında anti-diyabet aktivitesi olan doğal ürünlerin kullanımına olan ilginin artmasına yol açmıştır. Bu tür potansiyel çözümlerden biri, özellikle *Silybum marianum* (L.) Gaertn' in kullanıldığı Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (TAT) yöntemleridir (Ebrahimpour-Koujan et al., 2018). *Silybum marianum*' un ana aktif bileşenleri; silimarin, silybinler A ve B,

izosilybinler A ve B, silychristinler A ve B ve silydianin vb. içeren flavonolignan karışımlarıdır (Huseini et al., 2006).

Yapılan bir çalışmada; *Silybum marianum*' dan izole edilen flavonolignanlardan biri olan silychristin A' nın, in vitro ve in vivo pankreas β hücrelerinin hasarı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Silychristin A tedavisi, Tip 1 diyabette hem postprandiyal ve/veya açlık hiperglisemisinde hem de β hücrelerinin fonksiyonunda önemli iyileşme göstermektedir. Bu hipoglisemik etki muhtemelen pankreas adacık β hücrelerinin oksidatif stres aracılı yıkımdan korunmasından ve α -glukozidaz aktivitesinin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Tüm bu sonuçlar, silychristin A'nın Tip 1 diyabetin tedavisinde mükemmel bir terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır (Qin et al., 2017).

Silimarin, güçlü antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif strese karşı etkilidir ve diyabete bağlı metabolik bozukluklar üzerinde olumlu etkiler gösterilebilir. Elde edilen bulgular, silimarin tedavisinin Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik durumu iyileştirme açısından faydalı bir etkisi olduğunu göstermektedir (Huseini et al., 2006).

***Silybum marianum*' un Antihiperkolesterolemik Etkisi**

Yüksek serum lipid ve lipoprotein düzeyleri, özellikle hiperkolesterolemi, insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, yağlı karaciğer, karsinogenez, periferik vasküler hastalık ve ateroskleroz riskini yüklemektedir (Tajmohammadi et al., 2018).

Kolesterolün tedavisinde başlıca kullanılan ilaç grubu statinlerdir. Statinlerin olası yan etkileri arasında kas ağrısı, yorgunluk, güçsüzlük, rabdomiyoliz (nadiren) ve kreatin fosfokinaz (CPK) ve karaciğer transaminazında artış görülmektedir. Bu yan etkilerin sonucu ve tedavide ekstra yardımcı madde arayışı görülmüştür. Son yıllarda, çoğu bitkisel kökenli birçok nutrasötik

bileşen, klinik olarak lipidik ve/veya glisemik profilleri kontrol etme yetenekleri açısından araştırılmıştır (Di Pierro et al., 2015).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda silymarinin (ancak silibininin değil) sıçanlarda diyetle bağlı gelişen hiperkolesterolemiyi önlediğini göstermiştir. Hem silymarin hem de silibininin in vitro ortamda LDL üzerinde antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (Skottova et al., 2000).

***Silybum marianum*' un Kozmetik Etkisi**

Silybum marianum' un antioksidan etkisi, UV ışınları tarafından üretilen serbest radikallere karşı insan cildini korurken; flavonoidler, kolajen üretimini artırma potansiyeline sahip olup UV ışınlarına karşı fotokoruyucu özellikler sergilemektedir. Ciltte meydana gelen morfolojik değişiklikler, özellikle kırışıklıkların oluşumu, doğrudan kolajen kaybıyla ilişkilidir ve bu durum transepidermal su kaybı (TEWL) ile yakından bağlantılıdır. Epidermal su kaybının artması, kolajenin su tutma kapasitesini azaltarak kolajen yapısının bozulmasına neden olur. Çalışmada TEWL değerlerinde görülen azalma, *Silybum marianum*' un kolajen sentezini desteklediğini ve bunun sonucunda kırışıklıkların azaldığını göstermektedir. Cilt yüzeyine ait SELS parametrelerinde gözlemlenen olumlu değişimler, süt dikenli (Milk thistle) bitkisinde bulunan polifenolik flavonoidlerle ilişkilendirilmektedir. Bu bileşikler arasında silymarin (silibinin, silydianin, silykristin) ve diğer flavonolignanlar (silandrin, silybinom, silyhermin, silybonol, dehidrosilibin, deoksisilikristin, deoksisilydianin ve neosilyhermin) yer almaktadır (Rasul & Akhtar, 2012).

***Silybum marianum*' un Antidot Etkisi**

Silymarin, mantar zehirlenmelerine karşı güçlü bir antidot etki gösterir. Silymarin' in benzil penisilin ile kullanımı, mantar zehirlenmelerine karşı oldukça etkili olduğu görülmektedir.

Silymarin, amatoksinlerin hepatositlere girişini engelleyerek koruyucu etki göstermektedir (Sidra Sabir et al., 2014).

Amanita phalloides mantar zehirlenmesi, ilerleyici fulminan karaciğer yetmezliği nedeniyle ciddi morbidite ve yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir. *Amanita phalloides*' in başlıca toksik ajanları amatoksinler, yani karaciğer nekrozuna neden olan protein sentezini bozan DNA' ya bağımlı RNA polimeraz II inhibitörleridir (Santi et al., 2012).

Silymarin, bir yandan α -amanitinin bağırsaklardan emilimini engellerken, diğer yandan toksinin entero-hepatik dolaşımını kesintiye uğratmaktadır. Her şeyden önce, silymarin hücre zarını stabilize ederek α -amanitinin hepatosit içerisine geçişini engellemektedir. İkincil bir etki olarak ise, silymarin non-kompetitif şekilde α -amanitine dirençli olan RNA polimeraz A' ya bağlanmakta ve böylece enzimatik aktiviteyi uyararak RNA sentezini artırmaktadır (Hruby et al., 1983).

***Silybum marianum*' un Laktasyon Etkisi**

Süt devedikeninin galaktagog aktivitesi de bildirilmiştir ve kullanımı artmaktadır (Zapantis et al., 2012).

Bazı in vivo çalışmalarda *Silybum marianum* ve ana bileşiği olan silymarinin, prolaktin seviyelerini artırarak laktasyonu destekleyebileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda süt üretim miktarı doğrudan ölçülmemiştir (Dietz et al., 2016).

***Silybum marianum*' un Nöropatik Etkisi**

Parkinson hastalığı, dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ve α -sinüklein proteininin yaygın hücre içi agregaları ile karakterize en yaygın nörodejeneratif hareket bozukluğudur (Thome et al., 2016). Parkinson hastalığının temel özellikleri arasında istirahatle titreme, rijidite, bradikinezi, yürüyüş ve denge bozukluğu yer alır (Patel et al., 2014).

Nörodejeneratif hastalıkların yönetiminde, yeni tedavi stratejileri antioksidan polifenollerin monoterapi veya antioksidan kokteyl formülasyonu olarak uygulanmasını desteklemektedir (Vecchia et al., 2015).

Silymarin, *Silybum marianum*' un kurutulmuş meyvesinden elde edilen polifenolik flavonoiddir ve antik çağlardan beri en yaygın olarak hepatoprotektif aktiviteler için kullanılır (AbouZid et al., 2016).

Silimarin, güçlü antioksidan aktivitelerle sahip bir polifenolik flavonoiddir ve hepatik bozuklukların yönetimi için klinik uygulamalar da kullanılmaktadır. Serbest radikalleri temizleme, hücrel glutatyon seviyesini yükseltme ve süperoksit dismutaz aktivitesini iyileştirme, silimarinin antioksidan aktivitelerine atfedilen temel mekanizmalardır. Silimarin, oksidatif stresi inhibe ederek nöroprotektif etkilere sahiptir ve Alzheimer hastalığı, PD felci ve travmatik beyin hasarı dahil olmak üzere nörodejeneratif bozuklukların yönetiminde kullanılabilir (Pandima Devi et al., 2017). Silimarinin mikroglia aktivasyonunu ve tümör nekrozu faktör-alfa (TNF- α) ve NO gibi inflamatuvar medyatörlerin üretimini inhibe ettiği ve bunun sonucunda dopaminerjik nöronlara verilen hasarı azalttığı bildirilmiştir (Ullah & Khan, 2018). Bildirildiği üzere silymarinin SN' deki apoptozu azaltarak ve dopaminerjik nöronları koruyarak striatal dopamin düzeylerini koruduğu görülmüştür. Çalışmalar bu etkileri silymarinin antioksidan ve anti-inflamatuvar potansiyeli ile ilişkilendirmiştir (Abushouk et al., 2017). Bazı çalışmalarda ayrıca silymarinin α -sinüklein protein düzeyini düşürdüğü ve dopamin düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Srivastava et al., 2017).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, *Silybum marianum* bitkisinin başta hepatoprotektif etkisi olmak üzere, çok yönlü farmakolojik özellikleri ele alınmıştır. Bitkinin içerdiği silimarin kompleksinin biyolojik etkileri, literatürde yer alan in vitro, in vivo ve klinik çalışmaların karşılaştırmalı değerlendirilmesiyle tartışılmıştır. Elde edilen bulguların mevcut literatür çalışmaları ışığında analizi yapılmış; *Silybum marianum*'un potansiyel terapötik kullanımları ve sınırlılıkları kapsamlı bir şekilde irdelenmiştir.

Silimarin, karaciğer üzerine olan olumlu etkilerini, oksidatif stresin azaltılması, hücre zarlarının korunması, antiinflamatuvar aktivite gösterimi ve hepatositlerin rejenerasyonunun desteklenmesi gibi çoklu mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Özellikle alkol, asetaminofen, galaktozamin ve karbon tetraklorür gibi hepatotoksik ajanlara karşı yapılan deneysel modellemelerde silimarinin koruyucu etkisi açıkça ortaya konmuştur. Karaciğer fonksiyon göstergelerinde anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı, histopatolojik bulgularla da desteklenmiştir (Corchete, 2008; Valková et al., 2020).

Ayrıca silimarin, karaciğer fibrozu ve siroz gibi kronik hastalıklarda fibrotik süreci yavaşlatıcı ve hepatosit yenilenmesini teşvik edici etkiler göstererek, sadece koruyucu değil aynı zamanda iyileştirici potansiyel de taşımaktadır. Literatürde yer alan bazı randomize kontrollü çalışmalarda, alkolik siroz hastalarında silimarin tedavisinin mortalite oranlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (Saller et al., 2008).

Silimarinin antioksidan etkileri, yalnızca karaciğerle sınırlı kalmamakta, sistemik düzeyde de hücreleri serbest radikallere karşı koruyucu rol üstlenmektedir. Superoksit dismutaz gibi endojen antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak lipid peroksidasyonunu engellemesi, hem karaciğer dokusu hem de diğer dokular üzerinde

olumlu etkiler doğurmaktadır. Antioksidan etkilerinin yanı sıra, antiinflamatuvar mekanizmaları da (örneğin NF- κ B ve TNF- α gibi yolakların inhibisyonu) bağışıklık aracılı karaciğer hasarlarında önemli koruyucu etkiler sunmaktadır (Esmaeil et al., 2017).

Bununla birlikte, *Silybum marianum*'un diğer sistemik etkileri de dikkate değerdir. Antibakteriyel, antikanser, antidot, antihiperglisemik ve antihiperkolesterolemik etkilerinin çeşitli model sistemlerinde gösterilmiş olması, bitkinin farmasötik çok yönlülüğünü ortaya koymaktadır. Özellikle silybin bileşiğinin bazı kemoterapötik ajanlarla sinerjik etkileşim göstererek kardiyotoksisite gibi yan etkileri azaltabileceği yönündeki bulgular, bu bitkinin onkolojik tedavilerde adjuvan ajan olarak kullanım potansiyelini gündeme getirmektedir (Wang et al., 2020; Nawaz et al., 2022).

Ancak, bu etkilerin tamamının klinik düzeyde genelleştirilebilmesi için standart dozaj protokollerinin oluşturulması, farmakokinetik parametrelerin netleştirilmesi ve ilaç-bitki etkileşimlerinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi gerekmektedir. Mevcut klinik çalışmaların çoğu sınırlı hasta sayısına sahip olup, farklı çalışma protokolleri nedeniyle bu çalışma sonuçlarının genellenebilirliği tartışmalıdır. Özellikle CYP450 enzimleri üzerinden gerçekleşen ilaç etkileşimleri, farmasötik açıdan dikkatle değerlendirilmelidir.

Bu bağlamda, *Silybum marianum*'un gelecekte daha etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesi, disiplinler arası yaklaşımlar gerektiren kapsamlı farmakolojik ve klinik araştırmalarla mümkün olacaktır. Etkin bileşiklerinin izolasyonu, standardizasyonu ve yeni farmasötik formülasyonlarının geliştirilmesi, bitkinin modern tıptaki yerini daha da sağlamlaştıracaktır.

SONUÇ

Bu tez çalışmada, geleneksel tıpta köklü bir geçmişe sahip olan *Silybum marianum* (devedikeni) bitkisi; botanik yapısı, kimyasal bileşenleri ve özellikle hepatoprotektif etkileri bağlamında kapsamlı biçimde incelenmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, bitkinin taşıdığı terapötik potansiyelin modern farmakoloji ile uyumlu olduğu; hem önleyici (profilaktik) hem de destekleyici (adjuvan) tedavi yaklaşımlarında değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Silybum marianum' un en temel etki mekanizması, yapısındaki silimarine dayanmaktadır. Silimarin, karaciğer hücrelerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden korurken; hücresel zararın bütünlüğünü sağlar, inflamatuvar yanıtı azaltır ve hepatosit rejenerasyonunu destekler. Bu etkileriyle, özellikle alkol, asetaminofen, galaktozamin ve karbon tetraklorür gibi hepatotoksik ajanlara karşı koruyucu etkinlik gösterdiği birçok deneysel çalışmayla ortaya konmuştur. Ayrıca fibroz, hepatit ve siroz gibi kronik karaciğer hastalıklarında da anlamlı düzeyde iyileştirici etkiler gözlemlenmiştir (Corchete, 2008; Kurkin, 2003).

Bitkinin sadece karaciğer üzerinde değil; antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antibakteriyel, antidot, hipoglisemik ve hipolipidemik etkiler gibi geniş spektrumlu farmakolojik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu çok yönlü biyolojik aktivite profili, bitkinin multisistemik etkiler taşıyan tamamlayıcı bir tedavi ajanı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Corchete, 2008; Valková et al., 2020).

Bununla birlikte, literatürdeki bazı kısıtlılıklar göz ardı edilmemelidir. Klinik çalışmaların birçoğu düşük örneklem gruplarıyla yürütülmüş olup, uzun vadeli etkinlik ve güvenilirlik açısından henüz yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, *Silybum marianum*' un ilaç etkileşimleri,

özellikle CYP450 enzimleri üzerinden gerçekleşen metabolik süreçler göz önünde bulundurulduğunda dikkatli biçimde değerlendirilmelidir. Bu durum, özellikle çoklu ilaç kullanan bireylerde terapötik başarının ve güvenliğin sağlanabilmesi açısından önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, *Silybum marianum*, geleneksel kullanım geçmişi ile modern farmakolojik araştırmaları birleştiren güçlü bir fitoterapötik ajan olarak değerlendirilmektedir. Gelecekte yapılacak olan detaylı farmakokinetik çalışmalar, biyoyararlanım artırıcı formülasyonlar ve çok merkezli klinik araştırmalar; bu bitkinin daha etkin, güvenli ve standardize şekilde kullanılabilmesinin önünü açacaktır. *Silybum marianum*' un modern tıpta hak ettiği yeri alabilmesi için bilimsel verilerle desteklenmiş, kanıta dayalı uygulamaların yaygınlaştırılması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Abenavoli, L., Izzo, A. A., Milić, N., Cicala, C., Santini, A., & Capasso, R. (2018). Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy research*, 32(11), 2202-2213.

Abenavoli, L., Masarone, M., Federico, A., Rosato, V., Dallio, M., Loguercio, C., & Persico, M. (2016). Alcoholic hepatitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Reviews on recent clinical trials*, 11(3), 159-166.

AbouZid, S. F., Chen, S. N., McAlpine, J. B., Friesen, J. B., & Pauli, G. F. (2016). *Silybum marianum* pericarp yields enhanced silymarin products. *Fitoterapia*, 112, 136-143.

Abushouk, A. I., Negida, A., Ahmed, H., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 635-645.

Ahmad, N., Fazal, H., Abbasi, B. H., Anwar, S., & Basir, A. (2013a). DPPH free radical scavenging activity and phenotypic difference in hepatoprotective plant (*Silybum marianum* L.). *Toxicology and industrial health*, 29(5), 460-467.

Ahmad, N., Abbasi, B. H., & Fazal, H. (2013b). Evaluation of antioxidant activity and its association with plant development in *Silybum marianum* L. *Industrial Crops and Products*, 49, 164-168.

Ali, B. S., ElSayed, A. I., Doheem, M. A., Eita, A. M. A., & Omar, A. A. (2020). Effect of milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn) seed extract on bacterial activities and growth of human liver cancer cells. *Journal of Biotechnology Research*, 6(5), 27-33.

Al-Obaidi, A. (2017). Evaluation of Phytochemicals and Biological Activity of *Silybum marianum* L. *Journal of Applied Life Sciences International*, 15(1), 1-9.

Antosyuk, O. N., Sharova, E. A., & Verbitskaya, A. K. (2024). Genetic activity and cytotoxic effect of *Silybum marianum* extract in comparison with the impact of antitumor drugs etoposide and methotrexate: a study on *Drosophila melanogaster*. *Natural Product Research*, 1-4.

Azoz, S. N., Farag, H. M., & Salama, A. M. (2019). Comparative botanical studies two varieties of *Silybum marianum* (L.) Gaertn.(Asteraceae) in Egypt. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences*, 6(6), 154-168.

Belkasmi, S. E., Elachouri, M., Bussmann, R. W., & Khojimatov, O. K. (2024). *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Asteraceae. In *Ethnobotany of Northern Africa and Levant* (pp. 1891-1897). Cham: Springer Nature Switzerland.

Bessam, F., & Mehdadi, Z. (2014). Evaluation of the antibacterial and antifongigal activity of different extract of flavonoïques *Silybum marianum* L. *Adv Environ Biol*, 8, 1-9.

Borah, A., Paul, R., Choudhury, S., Choudhury, A., Bhuyan, B., Das Talukdar, A., ... & Mohanakumar, K. P. (2013). Neuroprotective potential of silymarin against CNS disorders: insight into the pathways and molecular mechanisms. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(11), 847–853.

Brandon-Warner, E., Eheim, A. L., Foureau, D. M., Walling, T. L., Schrum, L. W., & McKillop, I. H. (2012). Silibinin (Milk Thistle) potentiates ethanol-dependent hepatocellular carcinoma progression in male mice. *Cancer letters*, 326(1), 88-95.

Breschi, M. C., Martinotti, E., Apostoliti, F., & Nieri, P. (2002). Protective effect of silymarin in antigen challenge-and

histamine-induced bronchoconstriction in in vivo guinea-pigs. *European journal of pharmacology*, 437(1-2), 91-95.

Choe, U., Whent, M., Luo, Y., & Yu, L. (2020). Total phenolic content, free radical scavenging capacity, and anti-cancer activity of silymarin. *Journal of Food Bioactives*, 10.

Corchete, P. (2008). *Silybum marianum* (L.) Gaertn: the source of silymarin. In *Bioactive molecules and medicinal plants* (pp. 123-148). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Das, S. K., & Mukherjee, S. (2012). Biochemical and immunological basis of silymarin, a milk thistle (*Silybum marianum*) derivative against ethanol-induced oxidative damage. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22(5), 409–413.

De Cássia da Silveira e Sá, R., Andrade, L. N., & De Sousa, D. P. (2013). A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. *Molecules*, 18(1), 1227-1254.

Demirezer, L. Ö. (Ed.). (2011). *FDD Monografları: Tedavide kullanılan bitkiler*. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları.

Di Pierro, F., Bellone, I., Rapacioli, G., & Putignano, P. (2015). Clinical role of a fixed combination of standardized *Berberis aristata* and *Silybum marianum* extracts in diabetic and hypercholesterolemic patients intolerant to statins. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 89-96.

Dietz, B. M., Hajirahimkhan, A., Dunlap, T. L., & Bolton, J. L. (2016). Botanicals and their bioactive phytochemicals for women's health. *Pharmacological reviews*, 68(4), 1026-1073.

Ebrahimpour-Koujan, S., Gargari, B. P., Mobasser, M., Valizadeh, H., & Asghari-Jafarabadi, M. (2018). Lower glycemic indices and lipid profile among type 2 diabetes mellitus patients who received novel dose of *Silybum marianum* (L.) Gaertn.(silymarin)

extract supplement: A Triple-blinded randomized controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 44, 39-44.

Eissa, T. A. F., Palomino, O. M., Carretero, M. E., & Gómez-Serranillos, M. P. (2014). Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of CNS disorders in Sinai Peninsula, Egypt. *Journal of ethnopharmacology*, 151(1), 317-332.

Eita, A. A. B. (2022). Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.): An overview about its pharmacology and medicinal uses with an emphasis on oral diseases. *Journal of Oral Biosciences*, 64(1), 71-76.

El-Sapagh, S., Allam, N. G., El-Sayed, M. N. E. D., El-Hefnawy, A. A., Korbecka-Glinka, G., & Shala, A. Y. (2023). Effects of *Silybum marianum* L. Seed extracts on multi drug resistant (MDR) bacteria. *Molecules*, 29(1), 64.

Eren, H. B., & Şar, S. (2020). Meryemana dikenii bitkisinin kullanımının eczacılık ve tıp tarihi açısından incelenmesi. *Mersin üniversitesi tıp fakültesi lokman hekim tıp tarihi ve folklorik tıp dergisi*, 10(1), 23-27.

Esmail, N., Anaraki, S. B., Gharagozloo, M., & Moayedi, B. (2017). Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks. *International immunopharmacology*, 50, 194-201.

Fallahzadeh, M. K., Dormanesh, B., Sagheb, M. M., Roozbeh, J., Vessal, G., Pakfetrat, M., ... & Lankarani, K. B. (2012). Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(6), 896-903.

Fehér, J., & Lengyel, G. (2012). Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(1), 210-217.

Ghorbani, A. (2005). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Turkmen Sahra, north of Iran:(Part 1): General results. *Journal of ethnopharmacology*, 102(1), 58-68.

Gillessen, A., & Schmidt, H. H. J. (2020). Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review. *Advances in therapy*, 37(4), 1279-1301.

González, J. A., García-Barriuso, M., & Amich, F. (2010). Ethnobotanical study of medicinal plants traditionally used in the Arribes del Duero, western Spain. *Journal of ethnopharmacology*, 131(2), 343-355.

Hackett, E. S., Twedt, D. C., & Gustafson, D. L. (2013). Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(1), 10-16.

Hruby, K. G. M. H., Csomos, G., Fuhrmann, M., & Thaler, H. (1983). Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin. *Human toxicology*, 2(2), 183-195.

Hu, Z., Yang, X., Ho, P. C. L., Chan, S. Y., Heng, P. W. S., Chan, E., ... & Zhou, S. (2005). Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*, 65(9), 1239-1282.

Hudaib, M., Mohammad, M., Bustanji, Y., Tayyem, R., Yousef, M., Abuirjeie, M., & Aburjai, T. (2008). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib Nature Reserve and surrounding area. *Journal of Ethnopharmacology*, 120(1), 63-71.

Huseini, H. F., Larijani, B., Heshmat, R., Fakhrzadeh, H., Radjabipour, B., Toliat, T., & Raza, M. (2006). The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn.(silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(12), 1036-1039.

İstanbuluoğlu, S., & Çeliker, A. (2018). İlaç-bitkisel ürün etkileşimlerinin önlenmesinde eczacının rolü. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(3), 291-305.

Ijaz, F., Iqbal, Z., Rahman, I. U., Alam, J., Khan, S. M., Shah, G. M., ... & Afzal, A. (2016). Investigation of traditional medicinal floral knowledge of Sarban Hills, Abbottabad, KP, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 208-233.

İstanbuluoğlu, S., & Çeliker, A. (2018). İlaç-bitkisel ürün etkileşimlerinin önlenmesinde eczacının rolü. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(3), 291-305.

Javeed, A., Ahmed, M., Sajid, A. R., Sikandar, A., Aslam, M., Hassan, T. U., ... & Li, C. (2022). Comparative Assessment of Phytoconstituents, Antioxidant Activity and Chemical Analysis of Different Parts of Milk Thistle *Silybum marianum* L. *Molecules*, 27(9), 2641.

Karkanis, A., Bilalis, D., & Efthimiadou, A. (2011). Cultivation of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.), a medicinal weed. *Industrial Crops and Products*, 34(1), 825-830.

Kaur, A. K., Wahi, A. K., Brijesh, K., Bhandari, A., & Prasad, N. (2011). Milk thistle (*Silybum marianum*): A review. *IJPRD*, 3(2), 1-10.

Kidd, P., & Head, K. (2005). A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-

phosphatidylcholine complex (Siliphos). *Alternative Medicine Review*, 10(3).

Kim, B. R., Seo, H. S., Ku, J. M., Kim, G. J., Jeon, C. Y., Park, J. H., ... & Ko, S. G. (2013). Silibinin inhibits the production of pro-inflammatory cytokines through inhibition of NF- κ B signaling pathway in HMC-1 human mast cells. *Inflammation Research*, 62, 941-950.

Kurkin, V. A. (2003). Saint-Mary thistle: a source of medicinals (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 37(4), 189-202.

Marmouzi, I., Bouyahya, A., Ezzat, S. M., El Jemli, M., & Kharbach, M. (2021). The food plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn.: Phytochemistry, Ethnopharmacology and clinical evidence. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113303.

Mirdeilami, S. Z., Barani, H., Mazandarani, M., & Heshmati, G. A. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maraveh Tappeh region, north of Iran.

Mohammed, F. S., Pehlivan, M., & Sevindik, M. (2019). Antioxidant, antibacterial and antifungal activities of different extracts of *Silybum marianum* collected from Duhok (Iraq). *International Journal of Secondary Metabolite*, 6(4), 317-322.

Mosaddegh, M., Naghibi, F., Moazzeni, H., Pirani, A., & Esmaeili, S. (2012). Ethnobotanical survey of herbal remedies traditionally used in Kohghiluyeh va Boyer Ahmad province of Iran. *Journal of ethnopharmacology*, 141(1), 80-95.

Mosua, A. M., Numan, A. T., & Saeed, B. N. (2012). Adjuvant use of silymarin in patients with hypertension and microalbuminuria. *Int. Res. J. Pharm*, 3, 95-96.

Nasab, E. M., Athari, S. M., Ghafarzade, S., Nasab, A. R. M., & Athari, S. S. (2020). Immunomodulatory effects of two silymarin isomers in a Balb/c mouse model of allergic asthma. *Allergologia et immunopathologia*, 48(6), 646-653.

Nawaz, A., Zaib, S., Ahmad, A. ve Riaz, T. (2022). Silybum marianum'dan bir Flavonoid ve bir Neolignan'ın izolasyonu ve karakterizasyonu: In-vitro sitotoksik değerlendirme. *ChemistrySelect*, 7 (15), e202200502.

Pandima Devi, K., Sheeja Malar, D., Braidy, N., Mohammad Nabavi, S., & Fazel Nabavi, S. (2017). A mini review on the chemistry and neuroprotective effects of silymarin. *Current Drug Targets*, 18(13), 1529-1536.

Paniagua-Zambrana, N. Y., Bussmann, R. W., Kikvidze, Z., & Khojimatov, O. K. (2024). Silybum marianum (L.) Gaertn Asteraceae. In *Ethnobotany of the Mountain Regions of Eastern Europe* (pp. 1-7). Springer, Cham.

Patel, N., Jankovic, J., & Hallett, M. (2014). Sensory aspects of movement disorders. *The Lancet Neurology*, 13(1), 100-112.

Porwal, O., Ameen, M. M., Anwer, E. T., Uthirapathy, S., Ahamad, J., & Tahsin, A. (2019). Silybum marianum (Milk Thistle): Review on Its chemistry, morphology, ethno medical uses, phytochemistry and pharmacological activities. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(5), 199-206.

Qin, N., Hu, X., Li, S., Wang, J., Li, Z., Li, D., ... & Hua, H. (2017). Hypoglycemic effect of silychristin A from Silybum marianum fruit via protecting pancreatic islet β cells from oxidative damage and inhibiting α -glucosidase activity in vitro and in rats with type 1 diabetes. *Journal of Functional Foods*, 38, 168-179.

Rasul, A., & Akhtar, N. (2012). Anti-aging potential of a cream containing milk thistle extract: Formulation and in vivo evaluation. *African Journal of Biotechnology*, 11(6), 1509-1515.

Safarpour, M., Ghaedi, M., Asfaram, A., Yousefi-Nejad, M., Javadian, H., Khafri, H. Z., & Bagherinasab, M. (2018). Ultrasound-assisted extraction of antimicrobial compounds from *Thymus daenensis* and *Silybum marianum*: Antimicrobial activity with and without the presence of natural silver nanoparticles. *Ultrasonics Sonochemistry*, 42, 76-83.

Said, O., Khalil, K., Fulder, S., & Azaizeh, H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *Journal of ethnopharmacology*, 83(3), 251-265.

Saller, R., Brignoli, R., Melzer, J., & Meier, R. (2008). An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*, 15(1), 9-20.

Santi, L., Maggioli, C., Mastroberto, M., Tufoni, M., Napoli, L., & Caraceni, P. (2012). Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning. *International Journal of Hepatology*, 2012(1), 487480.

Sargin, S. A., Selvi, S., & Lopez, V. (2015). Ethnomedicinal plants of sarigöl district (manisa), Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 171, 64-84.

Seeff, L. B., Curto, T. M., Szabo, G., Everson, G. T., Bonkovsky, H. L., Dienstag, J. L., ... & HALT-C Trial Group. (2008). Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology*, 47(2), 605-612.

Shinwari, M. I., & Khan, M. A. (2000). Folk use of medicinal herbs of Margalla hills national park, Islamabad. *Journal of ethnopharmacology*, 69(1), 45-56.

Sidhu, M. C., Saini, P., Sidhu, C., & Saini, P. (2012). *Silybum marianum*: a plant of high medicinal importance—a review. *World J Pharm Res*, 1(2), 72-86.

Sidra Sabir, S. S., Muhammad Arshad, M. A., Saira Asif, S. A., & Chaudhari, S. K. (2014). An insight into medicinal and therapeutic potential of *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Skottová, N., Křečman, V., Vaňa, P., Chmela, Z., Ulrichová, J., & Simánek, V. (2000). Effect of silymarin and silibinin–phosphatidylcholine complex on plasma and lipoprotein cholesterol, and oxidation of LDL in rats fed on high cholesterol diet supplemented with currant oil. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae*, 144, 55–60.

Sprouse, A. A., & Van Breemen, R. B. (2016). Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(2), 162-171.

Srivastava, S., Sammi, S. R., Laxman, T. S., Pant, A., Nagar, A., Trivedi, S., ... & Pandey, R. (2017). Silymarin promotes longevity and alleviates Parkinson's associated pathologies in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of functional foods*, 31, 32-43.

Tajmohammadi, A., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2018). *Silybum marianum* (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy research*, 32(10), 1933-1949.

Tamayo, C., & Diamond, S. (2007). Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.). *Integrative cancer therapies*, 6(2), 146-157.

Tewtrakul, S., & Subhadhirasakul, S. (2007). Anti-allergic activity of some selected plants in the Zingiberaceae family. *Journal of ethnopharmacology*, 109(3), 535-538.

Thome, A. D., Harms, A. S., Volpicelli-Daley, L. A., & Standaert, D. G. (2016). microRNA-155 regulates alpha-synuclein-induced inflammatory responses in models of Parkinson disease. *Journal of Neuroscience*, 36(8), 2383-2390.

Ullah, H., & Khan, H. (2018). Anti-Parkinson potential of silymarin: Mechanistic insight and therapeutic standing. *Frontiers in pharmacology*, 9, 422.

Uysal, İ. (2022). A study on the biological activity of *Silybum marianum* (thistle). *International Research in Science and Mathematics*, 283.

Valková, V., Ďúranová, H., Bilčíková, J., & Habán, M. (2020). Milk thistle (*Silybum marianum*): a valuable medicinal plant with several therapeutic purposes. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(4), 836.

Vecchia, D. D., Schamne, M. G., Ferro, M. M., Santos, A. F. C. D., Latyki, C. L., Lara, D. V. D., ... & Miyoshi, E. (2015). Effects of *Hypericum perforatum* on turning behavior in an animal model of Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51(1), 111-115.

Wang, X., Zhang, Z., & Wu, S. C. (2020). Health benefits of *Silybum marianum*: Phytochemistry, pharmacology, and applications. *Journal of agricultural and food chemistry*, 68(42), 11644-11664.

Williamson, E. M., Driver, S., & Baxter, K. (2009). *Stockley's herbal medicines interactions*. Pharmaceutical Press.

Zapantis, A., Steinberg, J. G., & Schilit, L. (2012). Use of herbals as galactagogues. *Journal of Pharmacy Practice*, 25(2), 222-231.

Zhai, S., Li, N., Chen, B., Kou, J., Xing, W., & Zhang, P. (2019). Prospective of a natural remedy, silymarin from milk thistle, for treating chronic hepatitis. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 24(5), 573.

Zhang, S., & Morris, M. E. (2003). Effect of the flavonoids biochanin A and silymarin on the P-glycoprotein-mediated transport of digoxin and vinblastine in human intestinal Caco-2 cells. *Pharmaceutical research*, 20, 1184-1191.

Zhang, X., Liu, M., Wang, Z., Wang, P., Kong, L., Wu, J., ... & Liu, X. (2024). A review of the botany, phytochemistry, pharmacology, synthetic biology and comprehensive utilization of *Silybum marianum*. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1417655.

***Valeriana officinalis* L. TÜRÜNÜN BOTANİK ÖZELLİKLERİ VE BU TÜRLE İLGİLİ YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR**

**Hülya ÖZPINAR³
Şeyma KÖSE⁴**

Giriş

Pek çok hastalıkta kullanılan ilaçların etken maddelerinin elde edildiği bitkiler, günümüzde alternatif tıbbın odak noktasında yer almaktadır. Tıbbi ve aromatik bitkilerden biri olan kediotu (*Valeriana officinalis* L.), özellikle yatıştırıcı (sedatif) etkisiyle, uykusuzluk, migren, kalp çarpıntısı, huzursuzluk gibi stres kaynaklı hastalıkların yaygınlaştığı günümüzde ayrı bir öneme sahiptir.

Kediotu, dünyanın birçok farklı bölgesinde yayılış gösteren yerli bir bitkidir. Ülkemizde halk arasında yaygın olarak “kediotu” adıyla bilinmektedir. *Valeriana* türlerinin sedatif, anksiyolitik, hipnotik, antidepresan ve antikonvülsan gibi pek çok hastalıkta

³ Doç Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bil. Bölümü, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Orcid: : 0000-0001-8154-0874

⁴ Eczacı, Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Orcid: 0009-0005-6736-0670

terapötik (tedavi edici) özellik gösterdiği bildirilmiştir (Andreatini et al., 2002).

V. officinalis' den elde edilen uçucu yağlar ve bu yağlardaki seskiterpenoidler, epoksi iridoid esterleri, amino asitler ve alkaloidler dahil olmak üzere birçok bileşiği içermektedir. Geleneksel tıpta, kediotu içeren çeşitli bitkisel formülasyonlar; hipertansiyon, çarpıntı, adet krampları, anjina, astım ve hepatik kolik gibi durumların tedavisinde kullanılabilmektedir (Li et al., 2022).

Sedatif-hipnotik bir ajan olarak kullanılan *V. officinalis*' in potansiyel etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Lakin bu bitkinin yapısındaki γ -aminobütirik asitin (GABA), serotonin reseptörü 5 HT aracılığıyla serotonerjik etkiyi arttırdığı ve anksiyolitik etki gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar bitkinin, adenosin reseptörleri ve melatonerjik yolları üzerinde de etkileri olduğunu göstermektedir. *V. officinalis*'in anksiyolitik etkilerinin yanı sıra hafif psikofizyolojik uykusuzluk üzerinde de olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.(Bayır & Elgin Cebe, 2023)

Bu çalışmada amacımız; *Valeriana officinalis* L.türünün botanik özellikleri ve bu türle ilgili son yıllarda yapılan güncel çalışmalar hakkında bilgi vererek ileri ki yıllarda yapılacak çalışmalar için bir zemin ve kaynak potansiyeli oluşturmaktır.

GENEL BİLGİLER

Valeriana officinalis L. (Caprifoliaceae) yaygın olarak İngilizcede "All-heal", Fransızcada "Herbe aux chats" ve Almancada "Baldrian" olarak bilinen, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika' nın ılıman bölgelerinde yaygın olarak yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. *Valeriana officinalis* L. ülkemizde “Kediotu” adıyla bilinen, cins adı “Sağlık esenlik güçlü veya kuvvetli olmak” anlamına gelen Latince “Valere” kelimesinden köken alan, Valerianaceae familyasına ait

çiçekli bir bitkidir. "Officinalis" kelimesi ise Latince "officina" kelimesinden gelmekte olup, manastır eczanelerine ve aktarlara atıfta bulunmaktadır (Hamaidia ve ark., 2016).

Valeriana officinalis L.' in taze veya kurutulmuş kökleri geleneksel olarak hafif yatıştırıcı, hipnotik, hipotansif, antispazmodik, karminatif, stomaşik ve sedatif olarak kullanılmaktadır. Migren, insomnia, histeri, nevrasteni, yorgunluk, romatizma ağrıları, dismenore, kusmaya neden olan ve sinirsel mide kramplarında çay ve infüzyon şeklinde, kullanıldığı bildirilmektedir. Türkiye' de göğüs zarı iltihabı tedavisine yönelik, üzerine kediotu kökleri serpilmiş taze ciğerin hastanın sırtına konulması şeklinde bir tedaviye konu olmuştur. Ayrıca kökü uyku bozukluklarında, huzursuzluk ve gerginlik şikayetlerinde dahilen kullanılmaktadır. *Valeriana officinalis* L. Tunceli' de toprak üstü aksamı böbrek taşı düşürmek ve böbrek rahatsızlıkları için kullanılırken, *Valeriana dioscoridis* ve *Valeriana alliariifolia* türleri Bilecik, Erzurum, Bitlis, Van Kilis yörelerinde baş dönmesi, spazm, tansiyon, uykusuzluk ve sakinleştirici, spazm çözücü ve sakinleştirici olarak kullanılmaktadır. *V. dioscoridis* türünün toprak üstü çiçekli kısımlarının ise tansiyon düşürücü etkisinden faydalanıldığı görülmektedir (Tanrıkulu, 2021).

***Valeriana officinalis* L.' nin Botanik Özellikleri**

Çok yıllık, rizomlu, gövde basit, dik, yuvarlak, içi boş, 5-160 cm boyundadır. Yapraklar basit veya pinnat parçalıdır. Dipte rozet şeklinde ve uzun saplı, gövde de karşılıklı veya yukarıya doğru uzanan saplara sahiptir. Gövdesi oluklu olup gövde sapından çok sayıda yan daldan beyaz ve beyazımsı pembe renkli çiçeklenmeler yapar. Çiçek durumu şemsiyemsi, ikili veya üçlü dallanmıştır. Çiçekler zigomorf, beyaz, pembe, sarımsı veya hafif gri- mavi renkli. Kaliks papus şeklinde, korolla tüp şeklinde ve 5 lobludur. Stamenler 3, pistil 1 adettir. Meyva tepesinde papus bulunan bir

akendir. Gövdenin içi boş, üzeri hafif oluklu ya da düz; çoğunlukla tabanda ve noduslarda kısa yumuşak tüylü veya tüysüzdür. Taban yaprakları basit veya bazıları bileşiktir. Basit yapraklar oblong-ovat, subakut, birleşik taban yaprakları çeşitli şekillerde ve pennatisekt; gövde yaprakları amplexicauldür. Üst gövde yaprakları pennatisektten hafif pennatifide doğru değişkenlik gösterir (Aslan, 2003).

Genellikle rutubetli alanlarda, orman açıklıklarında, çalılık ve çayırılık alanlarda doğal olarak yetişmektedir.

Şekil 2. 1 *Valeriana officinalis* L. çiçek yapısı



Kaynak: <https://>

Valeriana officinalis L. kökü, Antik Yunan ve Roma dönemlerinden günümüze kadar geleneksel tıpta sinir sistemini desteklemek ve uyku düzenini iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu etkilerin temel sorumlusu olan seskiterpen yapılı valerenik asit, GABA reseptörünün modülasyonu yoluyla bu biyolojik aktiviteyi göstermektedir (Felgentreff et al., 2012).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), doğrulanmış bilimsel verilere dayanarak, *V. officinalis* L.' in kuru etanol (%40-70) ekstraktlarının katı oral farmasötik formülasyonlarında kullanımının, hafif sinirsel

gerginliğin ve uyku bozukluklarının giderilmesi olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, EMA *V. officinalis* L. monografisinde, 30 yıldan uzun süredir terapötik amaçla kullanılan diğer bitkisel preparatları da kapsamakta olup, bunların hafif zihinsel stres semptomlarını hafifletmek ve uyku düzenine yardımcı olmak amacıyla geleneksel kullanıma dayalı olduğu belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, *V. officinalis* L.' in kardiyovasküler yararları (kan basıncının ve kalp atış hızının düşürülmesi, antiaritmik etki ve kan lipid düzeylerinin düzenlenmesi), antikanser, antimikrobiyal ve spazmolitik gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ileri sürülmektedir (Letchamo et al., 2004; Occhiuto et al., 2009; Chen et al., 2015).

V. officinalis L. ve başlıca sekonder metabolitleri üzerine gerçekleştirilen biyolojik ve farmakolojik çalışmalar (*in vitro*, *in vivo* ve klinik araştırmalar) artırılıp güncellenerek, gelecekteki araştırmalara rehberlik etmek amaçlanmaktadır (Pakseresht & Sayyah, 2011).

Şekil 2. *Valeriana officinalis* L. türünün yaprak yapısı



Kaynak: <https2>

V. officinalis L. antik Yunan ve Roma dönemlerinden itibaren Avrupa'da hafif bir sedatif olarak yaygın şekilde kullanılmış ve

nihayetinde 1983 yılında *Avrupa Farmakopesi*' ne dâhil edilmiştir. Günümüzde de *V. officinalis* L. ve ekstreleri, Avrupa ve Amerika ülkelerinde hafif ve orta dereceli uykusuzluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhao et al., 2011; Shinjyo et al., 2020).

V. officinalis L. preparatları, Hollanda, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri dâhil olmak üzere 20'den fazla ülkenin farmakopesinde kabul edilmiştir (Wang et al., 2016).

1985 yılında, Alman Komisyon E monografı, *V. officinalis* L.' in huzursuzluk ve uykuya bağlı sinirsel bozuklukların giderilmesinde kullanılması amacıyla tentür veya infüzyon şeklinde hazırlanmasını önermiş ve bu bitkinin etkilerini yatıştırıcı ve uyku getirici olarak tanımlamıştır (Bisset et al., 2004). Hafif bir sedatif olarak *V. officinalis* L., Birleşik Krallık'ta en az 25 sedatif ve hipnotik üründe, Almanya'da ise 400 benzer üründe kullanılmıştır (Houghton, 1999).

Şekil 3. Valeriana officinalis L. çiçek görüntüsü(<https3>)



Kaynak: https3

Bitkinin Türkiye ve Dünya Üzerinde Yayılışı

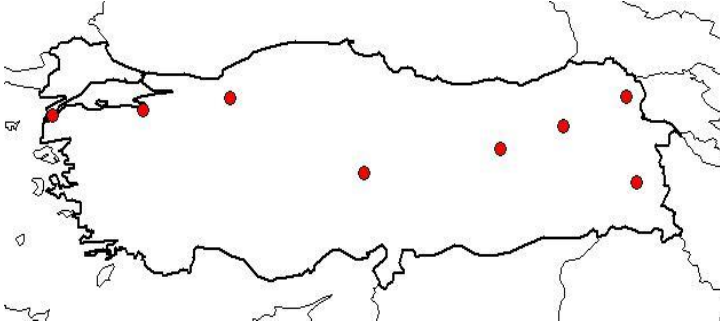
Bitki Avrupa, Asya, Kuzeydoğu Amerika ve Türkiye' de doğal olarak yetişmektedir. Almanya, Belçika, Fransa, Hollanda, Bulgaristan ve bazı Doğu Avrupa ülkeleri ile Japonya ve Amerika' da tıbbi bitki olarak tarımı yapılmaktadır (Baytop, 1999).

Türkiye'nin kuzey batısından kuzey doğusuna uzanan dağlık bölgelerde bolca yetişmektedir. Ülkemiz florasında Doğu ve Kuzey Doğu Anadolu Van, Erzurum, Kars, Ağrı, Bolu, Bursa, Çanakkale, Kayseri de bitkinin en çok yetiştiği yerlerdir (http 9).

Bitkinin kök ve rizomları **Valeriana radix** (TF) (kediotu kökü) drogunu verir. Taze drogda valepotriatlar bulunur. Beklemiş drogda ise izovalerinik asit vardır. Ayrıca uçucu yağ ve bol nişasta içerir. Drog tentür ve ekstre halinde iyi bir sedatif ve antispazmodiktir; asabi uykusuzluklarda ve sinir hastalıklarında kullanılır. Ayrıca trankilizan etkisi de vardır. Kökten elde edilen uçucu yağ **Valeriana aetheroleum** (kediotu esansı) adı ile aynı amaçlarla kullanılır. *V. officinalis* L. Türk Kodeksinde 1954' te Türkçe isim olarak kediotu denilmiştir. Halk arasında “çoban kamışı, kaya şipleği” olarak da bilinmektedir. Kediotu, köklerinden salgılanan hoş olmayan koku, insanlarca sevilme de kedileri cezbedicidir. İsmi de bu özelliğinden almaktadır (Tanker & Tanker, 1990).

V. officinalis L. kimyasal bileşiminde alkaloidleri, aminoasitler ve epoksi iridoid esterleri içermektedir. Yapılan çalışmalarla farklı *in vitro* şartlar altında *V. officinalis* L. ekstraktlarının antimikrobiyal ve antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Neamati et al., 2014).

Şekil 4. *Valeriana officinalis* L.'in Türkiye'deki Yayılım Alanları



Kaynak: <http> 9

Valeriana cinsinin yeryüzünde 200 kadar türü vardır. Bunlar Avustralya kıtası dışında, diğer kıtaların ılıman bölgelerinde yetişir. Türlerin yarısı (100 tür), Güney Amerika' da bulunur.(Karamanoğlu & Koyuncu, 1974).

Valeriana Kuzey Amerika'da rahatlıkla yetişen Türkiye'de ise Doğu Anadolu florasında bazı yabancı türlerinin yer aldığı bir tıbbi bitki cinsidir. Kış ve baharın erken dönemleri uygun yetiştirme mevsimleridir.(Çelik & Kırmızıbekmez, 2024)

Çiçekleri 5 parçalı, birleşik, taşıyıcı yaprak karşısındaki petal hafif mahmuzlu, stamen sayısı 3, ginekeum 3 kerpelli, ancak biri verimlidir. Çiçeklenmesi Temmuz-Eylül arasında gerçekleşmektedir. Meyve papuslu yalancı akendir. Drog elde etmek için bazı ülkelerde kültürü yapılmaktadır. 15-20 cm boyundaki kök ve rizomları Eylül-Kasım ve Mart-Nisan aylarında topraktan çıkartılarak düşük ısıda, iyi havalandırılmış ortamlarda serilerek ve özenli bir şekilde kurutulur. Taze olarak elde edilen köklerinde Valepotriat ismi verilen etken madde bulunmaktadır. Bu grup maddelerin en önemlileri Valtrat, Acevaltrat, Dihidrovaltrat, Valerosidat' dır. Kurutulmuş kök ve rizomlarında nişasta, tanen, şekerler, uçucu yağ bulunmaktadır. Uçucu yağ içinde bulunan

valerianik asit köklerde hoş kokunun kaynağı olan bileşiktir (Üstün, 1998).

Şekil 5. *V. officinalis* çiçek yapısı



Kaynak: <https://4>

Kimyasal Bileşimi

Valeriana L. cinsi, dünya genelinde yayılmış 436 türü ile büyük bir cinstir. Bu cinse ait bazı türler, eski dönemlerden beri özellikle anksiyete, uyku bozuklukları ve epilepsi gibi hastalıkların tedavisinde çeşitli halk hekimliklerinde kullanılmıştır (Çelik & Kırmızıbekmez, 2024).

Bu türe ait farklı türler üzerinde gerçekleştirilen fitokimyasal çalışmalar, başlıca iridoidler, seskiterpenler, lignanlar, triterpenler, fitosteroller, fenilpropanoidler, flavonoidler, alkaloidler ve uçucu bileşiklerde dahil olmak üzere 800’ den fazla kimyasal bileşiğin varlığını ortaya koymuştur (J. Li ve ark., 2022).

Bunlar arasında özellikle iridoidler ve seskiterpenoidler, başlıca sekonder metabolitleri oluşturmaktadır. Bu bileşikler büyük ölçüde *V. jatamansi* (= *V. wallichii*), *V. officinalis*, *V. amurensis*, *V. edulis*, *V. fauriei*, *V. glechomifolia*, *V. stenoptera*, *V. alliariifolia* ve *V. sisymbriifolia* türlerinin toprak altı kısımlarından (yani kök, rizom ve yumrular) elde edilmiştir. Elde edilen iridoid, seskiterpen ve lignan bileşiklerinin sitotoksik, antikanser, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve antiviral gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip

olduğu belirlenmiştir. Sekonder metabolitler arasında özellikle iridoidler, seskiterpenler ve lignanlar, ekstrelerin farmakolojik aktivitelerinden sorumlu ana bileşikler olarak öne çıkmaktadır. İn vitro çalışmalar bazı sekonder metabolitler için umut verici sonuçlar bildirirse de bu cinsten yeni potansiyel ilaç adaylarının keşfedilebilmesi için *in vivo* ve hatta klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Çelik & Kırmızıbekmez, 2024).

Bitkinin kök ve rizomlarında valepotriyatlar (%0,5-2; valtrat, izovaltrat, didrovaltrat, izovale-roksihidroksi-didrovaltrat), alkaloitler (%0.01-0.05; valerianin ve a-metil piril keton), uçucu yağ (%0,3-0.7; monoterpenler: bornil asetat, kamfen, pinen; seskiterpenler: valerenal, valeranan, B-karyofilen), uçucu seskiterpen karboksilik asitler (%0.08-0.3; valerianik asit ve türevleri) ve polisakkaritler bulunmaktadır (Aslan, 2003, ESCOP Monographs, 2003).

İridoid Valporiatlar (%0.5- 2): Valtratlar, isovaltrat, didrovaltrat, valerosidat ve diğ.

• **Volatil Esas Yağı (%0.2- 2.8):** Bornil isovalarenat ve boril asetat; valerinik, isovalerik ve asetoksivalerinik asitler; valerenal, valerenon, kriptofaurinol; ve diğer monoterpenler ve seskuiterpenler.

• **Alkoloidler (%0.01- 0.05):** Valerinin, katinin, alfa-metil pirilketon, aktinidin, skayntin ve naftidridilmetilketon.

• **Lignanlar:** Hidroksipinoresinol

İsovalerinik asit, bitkinin hoş olmayan aromatik kokusundan sorumludur. (Kemper, 1999)

Şekil 6. *Valeriana officinalis* L. 'in kök kısmı



Kaynak: Alagöz & Özcan, 2024

Aktinidin , valerian kökünün uçucu yağında ve *Actinidia polygama* (gümüş asma, “silver vine”) bitkisinde bulunan, uçucu bir monoterpenoid piridin alkaloididir. Siklopenta[c]piridin iskeletine sahip olan bu bileşik, *Valeriana* içerisinde bulunan ve kedileri cezbedebilen bir bileşiktir (Patočka & Jakl, 2010). Aktinidinin biyosentezi, lizinden ve kinolinik asitten türeyen öncüllerle gerçekleşmektedir (Auda & Waller, 1967).

Aktinidin, psikoaktif bir alkaloid olup gamma-aminobütirik asit (GABA) metabolizması ile etkileşime girer; benzodiazepin reseptörleri üzerinde agonist olarak işlev görerek, GABA reseptör proteinlerinde allosterik modülasyon göstermektedir (Patočka & Jakl, 2010).

Waliszewski, Valerian bitkisinden Chatinine adlı bileşiği izole etmiş, ancak bu bileşiğin biyolojik özellikleri henüz araştırılmamıştır. Alfa-metil piril keton adlı bileşik, 1970 yılında Almanya’ da merkezi sinir sistemi üzerinde etkili bir bileşik olarak incelenmiştir (Sandor et al., 1970).

Doğal naftiridil metil keton bileşiğine benzer yapıya sahip sentetik naftiridinonlar, şizofreni tedavisi için potansiyel ilaçlar olarak geliştirilmiştir (Clark et al., 2006).

Valproik asit (VPA, 2-propil-pentanoik asit), *Valeriana officinalis*' te doğal olarak bulunan valerik asidin bir yağ asidi türevidir (Perucca, 2012).

1881'de Beverly S Burton tarafından sentezlenmiş olup VPA, antikonvülsan rolü Meunier ve ark. tarafından tesadüfen keşfedilmeden önce 1963 yılına kadar organik bir çözücü olarak kullanılmıştır. Fransa' da bir antiepileptik ilaç (AED) olarak ilk pazarlanmasının ardından VPA, dünya çapında en verimli ve yaygın olarak reçete edilen AED' lerden biridir (Mishra et al., 2021). AED olarak tanınan rolüyle VPA, bipolar bozukluk, migren ve nöropatik ağrı gibi bir patoloji yelpazesini hedefleyen bir moleküldür. VPA, Alzheimer hastalığı ve multipl sklerozda nöroprotektif bir ajan olarak umut vaat etmiştir (Nielsen et al., 2015).

Kadim Tıptaki Yeri

Valerian insanlık tarihinde 1000 yılı aşkın süredir kullanılmakta olup antik Yunan ve Roma döneminden bu yana şifalı bir bitki olduğu düşünülmektedir. Hipokrat tarafından kullanılmış ve 2. yüzyılda Galen tarafından da uykusuzluk için kediotu reçete edilmiştir. Dioscorides ve Galen, *Valeriana*' nın diüretik ve aromatik etkisinden bahsetmişlerdir. XVIII. yüzyıl ortalarında *Valeriana* droglarının kedi, köpek, fare vb. gibi hayvanların sinir sistemleri üzerinde etkili olduğu tespit edilmiş ve bundan dolayı bu drogun sinir sistemi rahatsızlıkları tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle kediler bu bitkinin kokusunu çok sevdiklerinden dolayı, Batı Avrupa ülkelerinde bitkiye kediotu adı verilmiştir. XIX. yüzyılda *Valeriana* droglarının iyi bir sinir ilacı olduğu bildirilmiştir. II. Dünya Savaşı'nda uçakların sinir bozucu gürültülerine karşı, sivil halk *Valeriana* droglarını kullanmıştır. Aslında *Valeriana* droglarından X. yüzyıldan günümüze insan ve hayvan sağlığında yararlanılmaktadır. Bitki, Orta Çağ' da ilaç olarak çok ilgi görmüş, bu nedenle *Valeriana*' ya 'şifa otu' adı verilmiştir.

Bu yıllarda bitkinin kökleri, İtalya yolu ile Türkiye ve Mısır' a, Hindistan ve Afrika' ya taşınmış ve ticareti yapılmıştır (Karamanoğlu & Koyuncu, 1974).

GÜNÜMÜZ ARAŞTIRMALARINA DAYALI TIBBİ KULLANIMI

Bu bitkinin yer altı kısımlarından hazırlanan çeşitli preparatlar dahilen kullanımda hafif yatıştırıcı ve anksiyolitik etkilerinin yanı sıra hipertansiyon, çarpıntı, adet krampları ve gaz giderici (karminatif), hipnotik, mideyi rahatlatmak amacıyla kullanılmaktadır (Circosta et al., 2007; Fan et al., 2020). Harici kullanımında ise yara tedavisinde kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

V. officinalis L.' in toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyonlar veya infüzyonlar, Türkiye' de böbrek taşlarını düşürmek amacıyla ve yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır (Altundağ & Öztürk, 2011)

Caprifoliaceae familyasına ait *Valeriana officinalis* türünün kurutulmuş yer altı kısımları olan kök ve rizomlar, modern bitkisel ürünlerin yanı sıra geleneksel yatıştırıcı ve anksiyete giderici ilaçlar ile sindirim sistemi preparatlarının hazırlanmasında kullanılır. Tansiyon düşürücü (hipotansif), spazm çözücü (antispazmodik) ve sedatif olarak kullanılan bu türün, ayrıca kökleri Portekiz' de kas spazmlarını hafifletmek, tansiyonu düşürmek, cilt yaralarını ve ülserleri tedavi etmek için kullanılmaktadır (Neves et al., 2009).

Migren, romatizmal ağrılar, sinir zayıflığı (nevrasteni), dismenore (ağrılı regl), uykusuzluk, histeri, kusma, sinirsel mide krampları ve yorgunluk durumlarında çay veya infüzyon şeklinde tüketilmektedir. Konvansiyonel tıpta, valerianın sedatif ve hipnotik etkileriyle kullanıldığı bildirilmektedir. Geleneksel tıpta ise vajinal mantar enfeksiyonları, epilepsi, üriner sistem bozuklukları, baş ağrısı ve boğaz ağrısı gibi durumlarda kullanılmaktadır. Ayrıca adet

dönemi düzenlenmesi, idrar söktürücü, panzehir, terlemeyi önleyici, soğuktan korunma ve ağrı giderici amaçlarla dekoksasyon (kaynatma) formunda da kullanılabilir. Tıbbi etkileri analjezik, anksiyolitik, antidepresan, antienflamatuvar, antiepileptik, antifungal, antikonvülsan, anti migren, antiperspiran, antispazmotik, antitümör, aperitif, dijestif, diüretik, emenagog, hipnotik (orta şiddette), hipotansif, kardiyotonik, sedatif olarak rapor edilmiştir. EMA monograflarına göre günümüzde sinirsel gerginlik ve uyku bozuklukları için kullanılmaktadır. Ayrıca epilepsi, baş ağrısı, üriner sistem rahatsızlıkları, vajinal mantar enfeksiyonları ve boğaz ağrısında; ayrıca adet söktürücü, ter önleyici, panzehir, idrar söktürücü, ağrı kesici ve soğuktan korunmak için dekoksasyon olarak da kullanılmaktadır. Uykusuzluk, huzursuzluk, sinirsel tansiyon, migren, kramp, romatizma ağrılarında ve adet gecikmelerinde, uykusuzluk tedavisinde ve merkezi sinir sistemi problemlerinde kullanıldığı bildirilmiştir (Tanrıkulu, 2021).

Bitkinin kök ve rizomları (**Valerianae radix**) drog olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte drog, tentür ve ekstre halinde asabi uykusuzluklarda sedatif etki göstermektedir (Bayir & Elgin Cebe, 2023).

V. officinalis L.' in yapısındaki iridoitler, flavonoidler, monoterpenler ve seskiterpenler sayesinde birçok klinik etkisi mevcuttur. Yaklaşık 2000 yıldır antispazmodik, diüretik, antipiretik, afrodizyak, emanagog, antihelmentik ve antiromatizmal etkileri nedeniyle tıbbi olarak kullanılan *V. officinalis* L. 16.yüzyılın sonlarına doğru sinir sistemi hastalıklarında serebral bir uyarıcı, analjezik ve yatıştırıcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sedatif-hipnotik bir ajan olarak kullanılan *V. officinalis* L. 'in potansiyel etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Fakat bitkinin yapısındaki γ -aminobütirik asitin (GABA), serotonin reseptörü 5 HT aracılığıyla serotonerjik etkiyi arttırdığı ve anksiyolitik etki gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan

alışmalar bitkinin, adenozin reseptörleri ve melatonerjik yolakları üzerinde de etkileri olduğunu kanıtlamıştır. *V. officinalis* L.' in anksiyolitik etkilerinin yanı sıra hafif psikofizyolojik uykusuzluk üzerinde de olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Bayır & Elgin Cebe, 2023).

Valeriana doğal anksiyolitik etki gösteren tıbbi bir bitkidir. Aynı etkiye sahip diğer ilaçlardan daha az yan etkiye sahiptir. Özgün hoş olan kokusu nedeniyle Galen buna 'phu' ismini takmıştır. Hasatlama sonbaharda yapılır. Özellikle kramp benzeri ağrı türlerinde ve diğer konvülsiyonlarda ve düşmelere bağlı burkulmalarda önerilmektedir (Üstün, 1998).

Valeriana officinalis L. bitkisinin kök ekstraktları, yüzyıllardır halk hekimliğinde uyku bozuklukları, anksiyete ve epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (Hadley & Petry, 2003). *V. officinalis* L., farklı nörotransmitter sistemleriyle etkileşime girerek anksiyete ve uykusuzluğu modüle edebilir (Malva et al., 2004; Ortiz et al., 2006; Sichardt et al., 2007; Sudati et al., 2009). Ancak, *V. officinalis* L.' in nörodejenerasyon üzerindeki olası koruyucu etkisine dair sınırlı veri bulunmaktadır (Sudati et al., 2013).

V.officinalis L. kökünden izole edilen volvalerenal asit K bileşiğinin, asetilkolin esteraz enzim aktivitesini inhibe ettiği(IC₅₀ değeri: 0.161 µM) ve bu özelliğiyle anti-Alzheimer ajanı olarak ilgi çekici olduğu gösterilmiştir (Chen et al., 2016).

Ek olarak, *V. officinalis* L. kökünün metanolik ekstresi, Tip 2 diyabete karşı olumlu etkiler göstermiştir. Bu etki, 3T3-L1 adipositlerinin (yağ hücreleri) farklılaşmasını doza bağlı olarak teşvik etmesi ile ilişkilidir. Bu mekanizma, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör γ'ya (PPARγ) doğrudan bağlanma ile bağlantılıdır (Harada et al., 2020).

Bilindiği üzere, iridoidler ve uçucu yağlar *Valeriana* cinsinin iki ana bileşeni olarak tanımlanmıştır (Wang et al., 2016; Xu et al., 1997). Şu ana kadar, *Valeriana* türlerinden yaklaşık 110 iridoid bileşiği izole edilmiş olup (Fan et al., 2020; Houghton, 1999) bu bileşiklerin uyku düzenleyici (Shinjyo et al., 2020), anksiyolitik (Orhan, 2021), sedatif (Leathwood et al., 1982) ve antispazmodik (Rezvani et al., 2010) gibi birçok farmakolojik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Valeriana officinalis L. *Valeriana* cinsinin en yaygın kullanılan türlerinden biridir ve birçok geleneksel tıp sisteminde genellikle su dekoksasyonu şeklinde reçetelenmektedir (Neamati et al., 2014).

Ancak modern farmakolojik araştırmalar, *V. officinalis* L.'in sulu ekstratlarının (veya su dekoksasyonlarının) önemli antikonvülsan (Rezvani et al., 2010), anti-koroner spazmodik, anti-hipertansif ve anti-bronkospastik aktivitelerini ortaya koymuş olmasına rağmen bu bitkinin suda çözünebilen bileşenlerine yönelik modern fitokimyasal çalışmalar oldukça sınırlıdır (Circosta et al., 2007).

Etki Mekanizmasına Göre Farmakolojik Aktivitesi

Bu bitki, uçucu yağlar (örneğin, bornil asetat, seskiterpenler ve valerenik asit), valepotriatlar, hidroksi pinosinonol, alkaloidler (aktinidin, catnin, valerin ve valerin) ve glutamin dahil olmak üzere en az 150 aktif bileşik içerir. Glutamin kan-beyin bariyerini geçer ve gama-aminobütirik asit (GABA) üretiminde rol oynar ve GABAerjik nöronlar üzerinde sakinleştirici etkileri vardır. Ek olarak, kediotu, bitkiye özgü olan valepotriatlar olarak bilinen başka bir bileşik sınıfı içerir. Kediotu kökü ekstraktlarının, bisiklik monoterpen yapısına sahip bir valepotriat karışımı içerdiği bulunmuştur. Bununla birlikte, bu bileşikler kararsızdır ve asidik,

alkali veya yüksek sıcaklık koşulları altında hızla parçalanabilir. Spesifik olarak, *V.officinalis* L.' nin köklerinden elde edilen ekstraktların %2'ye kadar valepotriat karışımı içerdiği bulunmuştur. (Yilmaz et al., 2025).

V. officinalis L.'in ana bileşeni olan valerenik asit, aseton grubu türevleri ve hidroksilden oluşur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, valerenik asidin GABA. reseptörlerinin belirli alt tiplerinde kısmi bir agonist olarak hareket edebileceğini ve böylece hipnotik bir etkiye neden olabileceğini göstermiştir (Murphy et al., 2010).

Kediotunda bulunan bileşikler arasında valerenik asidin en güçlü anksiyolitik etkiyi sergilediğini belirlenmiştir. Ek olarak, asetoksivalerenik asidin GABA reseptörlerine bağlandığı gözlenmiştir, ancak valerenik asidin potansiyel anksiyolitik etkisini azalttığı gösterilmiştir. Dahası, bu asit beyindeki enzimlerin aktivitesini engelleyerek GABA metabolizmasını engelleyip sedasyona neden olmaktadır. Ek olarak, kediotu flavonoidler, fenolik asitler, valerosidatum, kafeik asit, klorojenik asit, β -sitosterol, kolin ve çeşitli mineraller dahil olmak üzere çeşitli başka bileşikler içerir. Yapılan bir çalışma sonucunda; kediotu özünün sadece sakinleştirici olarak değil, aynı zamanda balık sağlığını ve stres toleransının iyileştirilmesinin kritik olduğu su ürünleri yetiştiriciliğinde işlevsel bir yem katkı maddesi olarak da potansiyelinin olduğu gösterilmiştir. Aktif bileşikleri, yoğun balık yetiştiriciliği sistemlerinde karşılaşılan bazı zorluklardan olan stresin azaltılmasına ve bağışıklık geliştirmesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, *V. officinalis* L.' in su uygulamaları ve anestezik etkileri üzerine kapsamlı araştırmalara rağmen, değişen dozlarda balık diyetlerine dahil edildiğinde fizyolojik etkileri hakkında sınırlı bilgi mevcuttur (Yilmaz et al., 2025).

V. officinalis L.' in sulu ekstresi, serebral korteksin uyarılmasını inhibe ederek refleks uyarılabilirliğini ve düz kas spazmını azaltır. Uçucu yağı, *V. officinalis* L.' in etkili fraksiyonu olarak tanımlanmış olup, farelerde otonom sinir sistemi aktivitelerini baskıladığı ve sodyum pentobarbital ile kloral hidratin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki inhibitör etkilerini güçlendirdiği belirlenmiştir (Xu et al., 1997).

V. officinalis L.' in sedatif ve hipnotik etkilerinin mekanizmasının, interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ekspresyonundaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Zhang et al., 2011). *V. officinalis*' in diğer sedatif ve hipnotik bileşenleri arasında valerianon, flavonoidler ve valerik asit yer almaktadır. Bu bileşikler, beynin serebral korteksinde GABA (γ -aminobütirik asit) reseptörleri üzerinde sinerjik etki göstererek GABA salınımını artırabilir ve GABA'nın reseptörlerle bağlanmasını inhibe ederek MSS fonksiyonlarını düzenleyebilirler (Ortiz et al., 1999).

***Valerina officinalis* L.' nin Antidepresan Etkisi Üzerine Çalışmalar**

V. officinalis' in sulu ekstresinin antidepresan etkisi, ovalbumin ile duyarlılaştırılmış sıçanların depresif davranışlarını iyileştirmesiyle de kendini göstermiştir. Ayrıca, bir başka çalışma, bu ekstreten elde edilen antidepresan etkinin, nöral kök hücrelerin proliferasyonunu teşvik etmesi ve kaspaz-3 pozitif nöron üretimini azaltmasından kaynaklandığını doğrulamıştır (Qin et al., 2009).

Depresif farelerdeki metabolik belirteçlerin daha ileri analizinde, bu iridoitlerin antidepresan etkisinin trikarboksilik asit döngüsü, nörotransmitter sentezi ve amino asit metabolizması yollarıyla ilişkili olduğu görülmüştür (Wang et al., 2020).

Artı labirent testinde, *Valeriana officinalis* köklerinin %50 etanol ekstraktı, sıçanların anksiyete davranışını iyileştirmiştir. Valerenik asit, %50 etanol ekstraktında bulunan ve temel anksiyolitik bileşen olarak tanımlanmıştır (Murphy et al., 2010).

Gerilim Tipi Baş Ağrısında *Valeriana officinalis* L. İle Yapılan Çalışmalar

V. officinalis bitkisinin farmakolojik etkileri, içeriğinde bulunan uçucu yağlar, monoterpenler, valepotriatlar ve özellikle valerenik asit gibi seskiterpen bileşiklere atfedilmektedir (Nandhini et al., 2018).

GABA, sinir hücreleri arasındaki iletişimi yavaşlatarak sinir sistemi üzerinde yatıştırıcı bir etki gösteren temel inhibitör nörotransmitterlerden biridir. Dolayısıyla, GABA' nın yıkımının engellenmesi, beyinde GABA seviyelerinin artmasına ve buna bağlı olarak sedatif (yatıştırıcı) bir etki oluşmasına neden olmaktadır. Böylece, *Valeriana* tüketimi günlük stres düzeylerinde azalmaya neden olabilir. Nitekim, gerilim tipi baş ağrılarının en önemli risk faktörlerinden birinin psikolojik stres olduğu göz önünde bulundurulduğunda, *Valeriana*' nın bu tür baş ağrıları üzerindeki olası terapötik etkisi, stres azaltıcı mekanizmalar üzerinden açıklanabilir. Bu bağlamda, stres düzeylerini düşürmeye yönelik farmakolojik etkileri bulunan ajanlar, gerilim tipi baş ağrılarının semptomlarının hafifletilmesinde potansiyel fayda sağlayabilir (Azizi et al., 2020).

Randomize bir klinik çalışmada, daha önce sodyum valproat ile tedavi edilen migren atakları olan katılımcılarda *V. officinalis* L. kapsüllerinin etkisi değerlendirilmiş; sonuçlar, kediotu kapsülünün bu çalışmanın sonuçlarıyla tutarlı olan migren ataklarının sıklığını, süresini ve yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Başka bir çalışmada, kediotuyla birlikte tamamlayıcı bitki takviyelerinin (Hint kediotu ve *Melissa officinalis*) migren

üzerindeki etkisi sekiz hafta boyunca değerlendirilmiş ve bu grupta sekiz hafta sonucunda, baş ağrısı/gün sayısı, baş ağrısı/şiddeti, anksiyete ve depresyon semptomlarını önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir (Gholamreza Mirzaee et al., 2015).

Azizi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Valerianın gerilim tipi baş ağrısı üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bulgular, kediotu kapsülünün plaseboya kıyasla gerilim tipi baş ağrılarının şiddeti ve süreci üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.(Azizi et al., 2020)

Parkinsonda *Valeriana officinalis* L.

Oksidatif stres Parkinson hastalığında(PH) merkezi bir rol oynar. Nörotoksin bazlı antioksidanların nöroprotektif etkisi PH modelleri üzerinde etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çeşitli sentetik antioksidanların kullanımı mevcut olsa da, giderek artan bir eğilimde, daha fazla sayıda tıbbi bitkiyi antioksidan olarak kullanmak hedeflenmektedir. *Valeriana officinalis* L.'nin kök ekstreleri yüzyıllardır popüler tıpta uyku bozuklukları, anksiyete ve epilepsi tedavisi için kullanılmaktadır (Hadley & Petry, 2003). *V. officinalis* anksiyete ve uykusuzluğu modüle edebilir farklı nörotransmitter sistemler ile etkileşime girmektedir (Ortiz et al., 2006).

Rotenona maruz kalma ve *V. officinalis* L. ile tedavi şeklinin araştırıldığı çalışmada; sinekler (her iki cinsiyet, 1-2 günlük) dört gruba ayrılmıştır:(1) kontrol; (2) rotenon; (3) *V. officinalis* L. ve (4) rotenon + *V.officinalis* L.(Rotenon %98 etanol içinde çözölmüş ve *V. officinalis* L. sulu ekstrakt son olarak sineklere eklenmiştir.). Sinekler 7 gün boyunca bu uygulamalara maruz bırakılmıştır. Günümüzde *Drosophila melanogaster*, Parkinson hastalığı (PH) da dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yönelik doğal tedavi edici ajanların taranmasında alternatif bir hayvan

modeli olarak kullanılmaktadır (Ravikumar & Muralidhara, 2009). Bu doğrultuda, bu çalışma, *V. officinalis* L.' in *D. melanogaster* üzerinde rotenon maruziyetiyle ilişkili toksisiteye karşı olası yararlı etkilerini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Elde edilen bulgular, *V. officinalis* L. köklerinden elde edilen sulu özütün, rotenon kaynaklı motor bozuklukları ve bazı oksidatif stres parametrelerini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir (Sudati et al., 2013).

Deneysel protokolde, *D. melanogaster*' in rotenona maruz bırakılması, negatif geotaksi (tırmanma) ve açık alan testindeki (geçiş sayısı ve hareketsizlik süresi) hareket bozuklukları gibi PH' nin temel özelliklerini yeniden oluşturmuştur. Bu hareket bozukluklarının çoğu *V. officinalis* L. tedavisiyle iyileştirilmiştir. Gerçekten de *V. officinalis* L., rotenona maruz kalan sineklerde ölüm oranını azaltmıştır. Burada gözlemlenen bu olumlu etkiler, bitkinin rezerpin ile indüklenen oral hareket bozukluklarını sıçanlarda önleyebildiğini gösteren yakın tarihli bir çalışmanın verileriyle de örtüşmektedir (Pereira et al., 2021).

Giderek artan sayıda çalışma; rotenon, paraquat ve/veya MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) gibi nörotoksinlere maruz kalmanın PH benzeri patolojilere ve semptomlara yol açabileceğini göstermektedir (Valko et al., 2007; Cicchetti et al., 2009; Goldman et al., 2012). Bu ajanların *D. melanogaster* üzerindeki kesin etki mekanizmaları pek bilinmemekle birlikte, mitokondriyal kompleks I' in dahil olduğu çeşitli deneysel çalışmalarla bu etki desteklenmektedir (Cicchetti et al., 2009; Norenberg & Rao, 2007). Nitekim bu pestisitlerin Lewy cisimciklerinin oluşumuna, dopaminerjik nöron dejenerasyonuna, striatal dopamin düzeylerinde azalmaya ve glutatyon (GSH) homeostazında bozulmalara yol açabileceğine dair ipuçları mevcuttur (Garrido et al., 2011). Tirozin hidroksilaz, alfa-sinüklein, PARKIN, PINK1 ve DJ-1 gibi genlerdeki ekspresyon değişiklikleri

de rotenon ve MPTP toksisitesiyle ilişkilendirilmiştir (Rajput & Rajput, 2007). Bu nedenle, rotenonun etkilerinin oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi ile bağlantılı olduğu yaygın şekilde kabul edilmektedir. Bu çalışmada, rotenon maruziyetinin antioksidan enzimlerin (SOD ve KAT) ve tirozin hidroksilazın (TH) mRNA ekspresyonunu artırdığı ve bu durumun oksidatif hasara karşı telafi edici bir yanıtı temsil ettiği söylenilebilir (Cicchetti et al., 2009).

V. officinalis L.' in anksiyete ve uyku bozukluklarını iyileştirmede etkili olduğu bilinmektedir. (Hadley & Petry, 2003) Ancak, bu bitkinin deneysel nörodejeneratif hastalıklardaki etkileri üzerine yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Literatürde, *V. officinalis* L. özütlerinin bir in vitro PH modelinde sitoprotektif rol oynadığını gösteren yalnızca bir çalışmaya ulaşılmıştır (Oliveira et al., 2009).

Bu bağlamda, elde edilen veriler, *V. officinalis* L.' in hem davranışsal hem de oksidatif stres parametreleri üzerindeki zararları azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Bu koruyucu etkinin en azından, bitkinin fenolik ve flavonoid bileşenlerine bağlı antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı varsayılabilir. Bu görüşü destekler şekilde, *V. officinalis* L. tentürünün sıçan beyinlerinde farklı pro-oksidanlar tarafından uyarılan tiyoüre metabolitleri (TBARS) üretimini ve deoksiriboz bozulmasını engellemede etkili olduğu gösterilmiştir (Sudati et al., 2009).

Yapılan bir çalışmada *V. officinalis* L.' in nöroaktif mekanizmalarına dair bir değerlendirme yapılmamış olsa da hem valerianik asidin hem de bitki özütlerinin GABA yanıtlarını artırabileceği düşünülmektedir (Neuhaus et al., 2008; Tariq & Pulisetty, 2008).

PH ve hayvan modellerinde, GABA sinyalizasyonunun bazal gangliyonların işlevi açısından kritik olduğu düşünülmektedir,

çünkü bu yol dopaminerjik nöronları modüle edebilir (Denora et al., 2012). Bu doğrultuda, çalışmalar PH hastalarında tremor şiddetinin GABA reseptör yoğunluğu ve bağlanmasıdaki anormalliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Gironell, 2007; Gironell et al., 2012).

V. officinalis L.' in gabaerjik etkilerinin, çalışmada kullanılan rotenon modelinde gözlemlenen farmakolojik etkilerine katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Bu öneriyi destekleyen güncel çalışmalar, dopamin yerine gabaerjik agonistlerin terapötik olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir (Leal et al., 2004; Denora et al., 2012; Hillman et al., 2012).

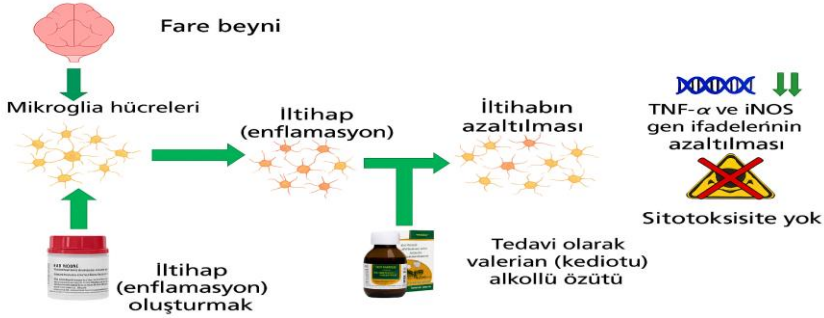
Sonuç olarak; *V. officinalis* L. özütünün *D. melanogaster*' de rotenon kaynaklı toksisiteyi azaltmada etkili olduğunu ve bu modelin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut verici terapötik stratejilerin araştırılmasında kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak, *V. officinalis* L.'in PH üzerindeki koruyucu etkisinde rol oynayan nörolojik yolların daha ayrıntılı olarak anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, halk arasında *V. officinalis* L. kullanımının PH görülme sıklığıyla ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla epidemiyolojik araştırmalara da ihtiyaç vardır (Sudati et al., 2013).

Sinir Hücrelerine Yönelik Yapılan Çalışmalar

Marawne ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel bir çalışmada, merkezi sinir sisteminde yer alan nöronlar ve diğer hücrelerde oluşan inflamasyon ve hasara bağlı olarak mikrogliya hücrelerinin aktivitesi sonucunda nitrik oksit (NO) salınımının artmasına bağlı olarak kediotu ekstresinin (VE) mikrogliya hücreleri üzerindeki inflamasyonu ve TNF-a ve iNOS gen ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Farelerden izole edilen mikrogliya hücrelerine, inflamasyon oluşturmak ve nitrik oksit üretimini tetiklemek için 1 ng/mL lipopolisakkarit (LPS) verilmiştir. Enflamasyon oluşturduktan sonra fareler; 0.1, 0.5, 2.5, 20 ve 50 µL/mL

konsantrasyonlarında alkollü kediotu ekstresi (VE) ile 1 ve 24 saat muamele edilmiştir. MTT testi VE için birçok konsantrasyonda hücre toksisitesi oluşturmadağını göstermiştir. Ayrıca , 0.1 ila 2.5 $\mu\text{L/mL}$ arasındaki konsantrasyonlar, fare mikroglia hücrelerinde inflamasyonu ve nitrik oksit üretimini kontrol düzeylerine kadar anlamlı şekilde azaltırken yine özellikle 2.5 $\mu\text{L/mL}$ konsantrasyonda uygulanan ekstre, TNF- α ve iNOS gen ekspresyonunu önemli ölçüde azaltarak etkilemiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda, 2.5 $\mu\text{L/mL}$ konsantrasyonundaki alkollü kediotu ekstresinin, inflamasyon ve nitrik oksit üretimini azaltmada etkili olup, nörodejenerasyonla ilişkili inflamatuvar semptomların hafifletilmesinde alternatif bir bitkisel tedavi adayı olabileceği ileri sürülmüştür (Marawne et al., 2022).

Şekil 7. Mikroglia hücrelerinde valerian kullanımına bağlı inflamasyonun azalması.



Kaynak: <https://>

Antikonvülsan Etki

Yapılan bir deneyde, valerinik asit ve kediotu ekstraktlarının antikonvülsan özelliklerini incelemek ve kediotu preparatlarının diğer antiepileptik ilaçların (fenitoin veya klonazepam) aktivitesiyle etkileşime girip girmediğini belirlenmesi amaçlanmıştır. Antikonvülsan aktivite tahlilleri için zebra balığı antiepileptik

ilaçlar, valerinik asit, sulu veya etanolik kediotu özleri veya karışımlar (fenitoin veya klonazepam ile valerenik asit veya kediotu özleri) ile muamele edilmiştir. Daha sonra pentilenetetrazol (PTZ) ile indüklenmiştir. Yetişkin zebra balıklarında PTZ kaynaklı nöbetleri değerlendirmek için bir davranışsal ölçek geliştirilmiştir. Nöbet gecikmesi, tüm ön tedaviler ve kontrol, tedavi edilmemiş balıklar için değerlendirilmiştir. Kediotu kökünün hem sulu hem de etanolik özleri de pentilenetetrazol uygulamasından sonra sağkalımı artırma yetenekleri açısından değerlendirilmiştir. Deneysel çalışmalarda; iyi çalışılmış antikonvülsan ilaçlar (fenitoin, klonazepam, gabapentin ve valproat) kontrol olarak kullanılıp, karşılaştırılmalar yapılarak değerlendirilmiştir. Pentilenetetrazole maruz kaldıktan sonra, zebra balıkları klonik benzeri hareketlerin ortaya çıkmasından önce bir dizi klişeleşmiş konvülsiyon davranış sergilemiştir. Hem valerinik asit hem de kediotu özleri (sulu ve etanolik), yetişkin zebra balıklarında nöbet (konvülsiyon) başlangıcına kadar gecikme süresini önemli ölçüde uzatmıştır. Etanolik kediotu özü, sulu ekstraktan daha güçlü bir antikonvülsan etki gösterirken, valerenik asit ve her iki kediotu özütü, gecikme süresini nöbet başlangıcına kadar uzatmak için klonazepam ile sinerjik olarak etkileşime girmiştir. Fenitoin ise sadece etanolik kediotu özleri ile etkileşim göstermiştir. Valerenik asit ve kediotu ekstraktlarının yetişkin zebra balığında antikonvülsan özelliklere sahip olabileceği ve kediotu ekstraktlarının, hem klonazepamın hem de fenitoinin antikonvülsan etkisini belirgin şekilde artırdığı ve dolayısıyla epileptik hastaların tedavisine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Torres-Hernández et al., 2015).

Günümüzde genel olarak, *Valeriana'* nın antikonvülsan (nöbet önleyici) ve antiepileptik etkilerinin, beyindeki GABA düzeylerinin düzenlenmesiyle yakından ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Zhang et al., 2014).

Valeriana officinalis L. köklerinin sulu ekstresi, yalnızca pellto-barbitalum natricum ile tedavi edilen farelerin uyku süresini uzatmakla kalmamış, aynı zamanda ön ayak kaldırma sayısını azaltmış, nöbet eşik değerini artırmış ve pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetlerin başlamasını geciktirmiştir. PTZ, GABA reseptör antagonisti olarak GABA reseptörleri ile etkileşime girerek nöbetlere yol açmaktadır. Bu nedenle, *V. officinalis*' in antikonvülsan etkisinin, nöbet geçiren farelerde GABA nörotransmitter düzeylerinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. (Wu et al., 2008).

Benzer bir başka çalışma, *V. officinalis*'in sulu ekstresinin GABA'nın geri alımını inhibe ettiğini ve salınımını artırdığını, bu yolla sinapslarda GABA konsantrasyonunu yükselttiğini ortaya koymuştur. (Santos et al., 1994)

Valeriana officinalis' ten elde edilen uçucu yağın, PTZ (pentilentetrazol) ile indüklenen epileptik sıçanlardaki konvülsif durumu (nöbet hâlini) zamanla hafiflettiği tespit edilmiştir. Ayrıca, epileptik sıçanların hipokampusunda GABA düzeylerinin artması ve glutamat düzeylerinin azalması, *V. officinalis* uçucu yağının antiepileptik etkisinin, epileptik beyinlerdeki uyarıcı ve baskılayıcı amino asit dengesinin düzenlenmesine bağlı olduğunu göstermektedir (Wu et al, 2008).

V. officinalis kök ve rizomlarının toplam iridoidleri, PTZ ile indüklenen epileptik sıçanlarda nöbet sayısını, nöbet süresini azaltmış ve hipokampusta GABA geri alım taşıyıcısı (GAT-1) ifadesini belirgin şekilde düşürmüştür. Bu nedenle, *V. officinalis*' in toplam iridoidlerinin antiepileptik etkisi, GAT-1 aktivitesini inhibe ederek GABA etkisini artırmakla ilişkili olabilir (Luo et al., 2004).

Ayrıca, *V. officinalis* köklerinin sulu ekstresi, 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin ile indüklenen amigdala-tetiklemeli temporal lob epilepsi sıçan modelinde 5. evre nöbetlerin süresini ve deşarj süresini

azaltmış, bilateral ön ayak klonuslarının başlamasına kadar geçen süreyi uzatmış ve genel nöbet aktivitesini düşürmüştür. Ancak, *V. officinalis*'in antikonvülsif etkisi, selektif bir adenozin A1 reseptör antagonisti olan 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin ile azaltılmıştır. Bu nedenle, *V. officinalis*'in antikonvülsif etkisinin, adenozin sisteminin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Rezvani et al., 2010).

Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Sistem Üzerindeki İyileştirici Etkiler

Valeriana'nın kardiyovasküler ve serebrovasküler sistemler üzerindeki etkileri arasında miyokard koruması, antiaritmik etki ve serebral iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma yer almaktadır. *Valeriana officinalis*'in sulu ekstraktı, izole kalp iskemi-reperfüzyon sıçan modelinde miyokard spazmını belirgin şekilde hafifletmiş, bunun sonucunda miyokardın kasılma ve gevşeme süreçleri daha düzenli, güçlü ve düzgün hâle gelmiştir. Yapılan ileri düzey çalışmalar, *V. officinalis*'in laktik dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz (CK) aktivitelerini ve malondialdehit (MDA) düzeylerini azalttığını ortaya koymuştur. Buna karşılık, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve adenozin trifosfataz (ATPaz) aktiviteleri miyokard hücrelerinde artarken, Ca^{2+} düzeylerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, *V. officinalis* sulu ekstraktının miyokard iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkisinin, hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun azalması ve lipid peroksidasyonunun engellenmesi ile yakından ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Wang et al., 2012).

Başka bir çalışmada, *V. officinalis*'in miyokard iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisinin, ksantin oksidaz enzimini inhibe etmesi, serbest radikal oluşumunu azaltması, prostasiklin 2 / tromboksan A2 oranını artırması, trombosit agregasyonunu engellemesi, koroner mikrosirkülasyonu

iyileştirmesi, TNF- α üretimini azaltması ve reperfüzyon bölgesindeki aseptik inflamasyonu azaltması yoluyla meydana geldiği gösterilmiştir (Yin et al., 2000).

V. officinalis'in etanol ekstraktı, anestezi altındaki kedilerde kalp atım hızını yavaşlatmış, kan basıncını ve arteriyovenöz oksijen basınç oranını azaltmıştır; bu durum miyokard oksijen tüketiminin azalması ve koroner damarların genişletilmesi etkilerini doğrulamaktadır (Zhang et al., 1982).

V. officinalis' in sulu ve n-bütanol ekstraktları, sıçanlarda akonitin ile indüklenen ventriküler ekstrasistol ve ventriküler fibrilasyonun (VF) oluşma süresini önemli ölçüde geciktirmiş ve VF görölme sıklığını azaltmıştır. Buna karşılık, uçucu yağ ve etil asetat ekstraktları, kloroform ile indüklenen VF'nin sıklığı da anlamlı şekilde azalmıştır. Akonitin kaynaklı aritmiler, miyokardı doğrudan uyararak Na⁺ kanallarını açmakta ve kardiyomiyositlerde Na⁺ girişini artırmaktadır. Kloroformun tetiklediği VF ise adrenal medulladan adrenalın salgılanmasını uyararak β -reseptörlerini aktive etmesiyle ilişkilidir. Bu nedenle, *V. officinalis*' in antiaritmik etkisi, Na⁺ girişinin inhibisyonu ve kardiyomiyosit β -reseptörlerinin blokajı ile ilişkilendirilmiştir (Wen et al., 2009).

Ayrıca, *V. officinalis*'in uçucu yağı, fare beyin hücrelerinde teknesyum-99m etil sisteinat dimer alımını, beyin radyasyon sayımını ve beyin kan oranını artırarak, beyin dokusunun mikrosirkülasyon perfüzyonunu iyileştirmiştir. Uçucu yağ ayrıca norepinefrin kaynaklı akut serebral iskemiye antagonize etmiş, beyin hücrelerindeki kan yetersizliğini anlamlı şekilde azaltmıştır. Bu mekanizmanın, arteriyel spazmı hafifletmek, serebral kan akışını artırmak, trombosit agregasyonunu inhibe etmek ve mikrosirkülasyonu iyileştirmek yoluyla işlediği düşünölmektedir (Li et al, 2023).

Antibakteriyel ve Antiviral Etkiler

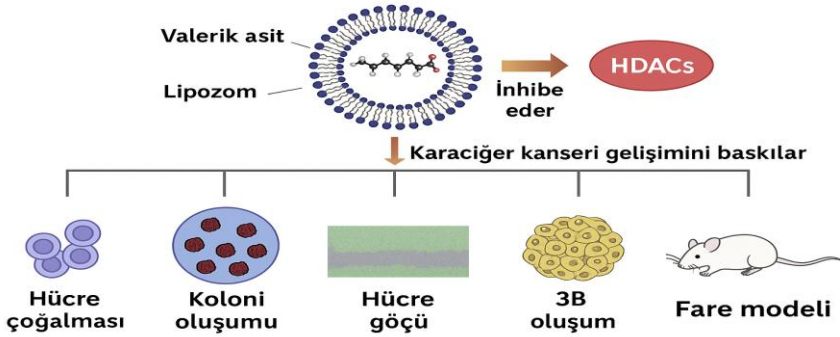
Valeriana officinalis' in toplam alkaloidleri ve uçucu yağı, belirgin antibakteriyel etki göstermiş ve özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı etkili bulunmuştur. *V. officinalis* uçucu yağı, geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri 62.5 ila 400 µg/ml arasında değişirken, IC₅₀ (yarı maksimal inhibitör konsantrasyon) değerleri 36.93 ila 374.72 µg/ml aralığında tespit edilmiştir. Ayrıca, *V. officinalis* uçucu yağı bazı mantar türlerine karşı da inhibitör aktivite göstermiştir. Örneğin, *Candida albicans*' in büyümesine karşı orta düzeyde antifungal etki göstermiş ve *Magnaporthe oryzae* sporlarının çimlenmesini inhibe etmiştir (Wang et al., 2010).

Valeriana officinalis' in L. Kanser Çalışmalarındaki Yeri

Son yıllarda yapılan çalışmalar; kedi otunun kanser tedavisinde kullanılabileceği hipotezi üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan bir çalışmada; kediotu kökü ekstraktının ana bileşiklerinden biri olan valerik asit (pentanoik asit [C₅H₁₀O₂]) karaciğer kanseri tedavisinde terapötik kullanımı açısından incelenmiştir. Valerik asidin antikanser etkinliği, bir dizi *in vitro* deney ve ortopik ksenograft fare modelinde test edilmiştir. Valerik asit, hücre proliferasyonu, koloni oluşumu, yara iyileşmesi, hücre istilası ve 3D sferoid oluşumu testlerinde karaciğer kanseri için özellikle yüksek sitotoksositeye sahip geniş bir antikanser aktivite spektrumuna sahiptir. Fare modelleri ayrıca, lipit bazlı nanoparçacık kapsüllenmiş valerik asidin sistematik olarak uygulanmasının tümör yükünü önemli ölçüde azalttığını ve hayatta kalma oranını artırdığını göstermektedir. Valerik asidin histon deasetilaz (HDAC) inhibe edici fonksiyonları, yapısal bir hedef tahmin aracı ve HDAC aktivite tahlili ile de ortaya çıkmaktadır. Daha fazla transkripsiyonel profillemeye ve ağ analizi, valerik asidin apoptoza neden olabilecek kanserle ilgili birkaç yolağı etkilediğini göstermektedir. Bu

çalışmanın sonucunda, valerik asidin potansiyel bir yeni HDAC inhibitörü olarak hareket ederek karaciğer kanseri gelişimini baskıladığını ve bu sonucunda terapötik etkileri hakkında daha fazla araştırmayı gerektirdiğini ilk kez göstermiştir (Han et al., 2020).

Şekil 8. Valerik asidin HDAC inhibitörü olarak karaciğer kanser hücrelerine etkisi



Kaynak: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112500>

Oksidatif stres, DNA hasarı yoluyla kanser hücresi çoğalmasına neden olabilir veya apoptoz yoluyla kanser hücresi ölümünü indükleyerek kanseri tedavi etmek için terapötik bir strateji olabilir. Farklı klinik çalışmalarda, *in vitro* ve *in vivo* kediotu türleri hakkında çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. İnsan nöroblastomunda (SH-SY5Y) hücre hattında, sulu *V. officinalis* ekstraktının rotenon maruziyeti ile apoptoza karşı koruyucu bir rol oynadığını bildirilmiştir (Maia et al., 2009).

Sudati ve arkadaşlarının yapmış olduğu farklı bir çalışmada, *V. officinalis* etanolik ekstraktının sıçan beyni homojenatlarındaki farklı toksik ajanlara karşı antioksidan etkiye sahip olduğunu

bildirilmiştir. Ek olarak, farklı çalışmalar *V. officinalis'* in antioksidan etkisini göstermiştir (Sudati et al., 2009).

Bos ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise; *V. officinalis'* ten izole ettikleri farklı bileşenlerle MTT testi ile insan küçük hücreli akciğer kanseri hücresi ve insan kolorektal kanser hücre hattı (COLO 320) üzerindeki sitotoksik etkileri test edilmiştir. *V. officinalis'* ten elde edilen valerenik asit ve asetoksivalerenik asit, hidroksivalerenik asit ve metil valerenat gibi türevleri, 100-200 µM konsantrasyon aralığında her iki hücre hattında da son derece düşük toksisite sergilemiştir (Bos et al., 1998).

Kara ve arkadaşlarının yapmış olduğu farklı bir çalışmada ise; kediotu kökü ekstraktının sitotoksikite ve oksidatif stres etkileri insan karaciğeri hepatoselüler karsinomunda (HepG2) ve insan kolorektal adenokarsinomunda (Caco2) hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Kediotu kökü ekstraktının HepG2 ve Caco2 hücre hatlarında oksidatif strese neden olmadığı gözlemlenmiştir. Ancak araştırma sonuçlarının ışığında kanser tedavisinde alternatif bir yöntem olarak kediotu kökü ekstresi kullanımının etkili olamayacağını ve halk sağlığı açısından risk oluşturabileceğini, diğer yandan oksidatif strese neden olmadığı için tavsiye edilen tolere edilen konsantrasyonlarda güvenli olabileceğini göstermektedir (Kara et al., 2021).

***Valeriana officinalis* L.'NİN ELDE EDİLME VE KULLANIM YÖNTEMLERİ**

Valerian (kediotu), deniz seviyesinde, taşlı ve humuslu topraklarda ve nemli ortamlarda yetiştirilmektedir. Rizomları, kökleri ve stolonları sonbaharda, Eylül ayında hasat edilir. Hasat edilen bitki kısımları özenle kurutulur ve 40°C' nin altındaki sıcaklıklarda saklanır. Rizomlar, kökler ve taze bitkiler; bitki çayları,

tentürler, ekstreler ve kapsül, tablet gibi çeşitli preparatların hazırlanmasında kullanılmaktadır.

Maksimum tek dozlar şu şekildedir:

- Ezilmiş ham bitki materyali ve infüzyonlar için 3 gram,
- Etanol veya metanol ile hazırlanmış kuru ekstreler için (4–7.4:1 ham madde: çözücü oranıyla) 600 mg,
- Etanol ile 1:1 oranında hazırlanmış sıvı ekstreler için 1 mL, 1:5–10 oranında hazırlanmış tentürler için ise 10 mL.

Tüm bu dozların günde 3 kez alınabileceği bildirilmiştir.

Dahili kullanım için meyve suyu, tentür, ekstre veya diğer galenik preparatları halinde; başka bir kullanım şekli verilmediyse:

İnfüzyon: Bardak başına 2-3 g taze veya kurutulmuş drog, günlük bir veya birkaç bardak

Tentür: 1/2:1 çay kaşığı (1-3 ml), günlük bir veya birkaç defa

Ekstre: 2-3 g preparat eşit miktarda, günlük bir veya birkaç defa kullanılır.

İnfüzyon: 150 ml suya 2-3 g olacak şekilde kullanılır. (Bisset 1994; ESCOP Monographs, 2003, WHO Monographs, 1999)

Valeriana officinalis L. rizom kökleri (VORK), *Humulus lupulus* L. (Cannabaceae) meyvesi ile birlikte tablet hâline getirilerek kullanılabilir. Ağız yoluyla iki tablet alımı kafein kaynaklı uyarılmayı azaltabilirken, altı tabletin alınması bu uyarılmayı tamamen baskılayabilmektedir (Zou & Chen, 2011)

Uykusuzluk tedavisi amacıyla, VORK genellikle kliniklerde *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae), *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill (Schisandraceae), *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* (Bunge) H.H. Hu ex H.F. Chow (Rhamnaceae) tohumları ve diğer sedatif ve

hipnotik geleneksel Çin tıbbi ilaçlarıyla kombinasyon hâlinde kullanılmaktadır (Huang et al., 2007).

Aritmi tedavisinde VORK ekstraktları *Adonis* L. (Ranunculaceae), *Crataegus* L.(Rosaceae) ekstraktları, kafur ve sodyum bromür ile birleştirilerek kompleks bir bitkisel ilaç haline getirilmiştir (Shikov et al., 2014).

Buna ek olarak, VORK anksiyete tedavisinde kullanılmak üzere sakız formuna getirilmiş, yetişkin ve çocuklarda uykusuzluk tedavisi için şurup hâlinde hazırlanmış ya da sedasyon amacıyla kafeinsiz kahve ile kombine edilmiştir (Yuan, 1992).

***Valeriana officinalis* Bitkisiyle İlgili Uyarılar ve Önlemler**

Bitkinin kullanımında yan etki olarak nadiren gastrointestinal şikâyetler ve kontakt dermatitler görülmüştür. PDR Monografları' na göre bitkinin devamlı kullanımı baş ağrısı, uykusuzluk, huzursuzluk, midriyazis ve kardiyak rahatsızlıklara sebebiyet verebilmektedir (Kemper, 1999).

Uyarı ve önlem olarak bitkinin 12 yaşından küçüklerde kullanılmaması yönündedir. Ayrıca bilinen hipertansiyonu olan hastalarda da *Valeriana officinalis* bitkisi kullanımı önerilmez. Tedavi için 2 aydan fazla kullanılması uygun değildir. Gebelik ve emzirmede ise herhangi bir sınırlama bulunmamaktadır. Hamilelik sırasında güvenilirliği henüz kanıtlanmamıştır. Bu nedenle hekim gözetimi olmadan gebelik ve emzirme döneminde kullanılmaması önerilir (ESCOP Monographs, 2003).

Droğun kronik kullanımı uykusuzluk, huzursuzluk gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Çok yüksek dozlarda aritmi ve bradikardiye yol açabilmektedir (WHO Monografları, 1999).

***Valeriana officinalis* L. Türüyle Yapılan Diğer Çalışmalar**

Letchamo ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda sertifikalı ticari organik alanlardan seçilmiş yaşları birbirinden farklı iki çeşit *V. officinalis* L. bitkisinin yeraltı kısımlarının bileşimi ve uçucu yağ içeriği; hidrodistilasyon, ardından gaz kromatografisi ve spektrometre ile analiz edilmiştir. Bitkilerden daha yaşlı olanlarda valerenal, valerenik asit ve alfa-humulen içeriklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Uçucu yağın *Aspergillus niger*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Saccharomyces cerevisiae*' ye karşı güçlü bir antimikrobiyal etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Letchamo et al., 2004).

Kwon ve arkadaşlarının yapmış olduğu farklı bir çalışmada ise; Valeryan bitkisinden yeni bir seskiterpen sentaz cDNA' sı (VoTPS3) tanımlanmıştır. VoTPS3 tarafından üretilen terpenin saflaştırılması ve NMR analizleri ile VoTPS3 enziminin karakterizasyonu, bu enzimin (–)-drimenol sentezlediğini doğrulamıştır. Yapılan deneylerde, muhtemel ara ürünler olan farnezol ve drimenil difosfat, drimenole dönüştürülememiştir; bu da ara ürünün kataliz sırasında enzime sıkı şekilde bağlı kaldığını göstermektedir. (–)-Drimenol sentezinin mekanizması göz önünde bulundurulduğunda, drimenol sentazın nadir olarak görülen bir yöntem olan protonasyon başlatmalı halkalanmayı kullandığı öne sürülmektedir. VoTPS3 enzimi, faydalı drimane tipi terpenlerin sentezinde kullanılabilecek (–)-drimenol üretimi için kullanılabilir (Kwon et al., 2014).

Mineo ve ark. (2017)' nin yaptıkları farklı bir çalışmada ise, VE' nin kortikal uyarılabilirlik üzerindeki etkilerini transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) yöntemiyle tek doz uygulama sonrası incelemişlerdir. On beş sağlıklı gönüllü, çift kör, rastgele, çapraz ve plasebo kontrollü bir çalışmaya katılmış ve katılımcılar ya 900 mg VE (içeriğinde %0,8 valerenik asit) ya da eşdeğer dozda E vitamini

(plasebo) almışlardır. Motor korteks uyarılabilirliği, oral uygulamadan önce ve 1 saat ile 6 saat sonra yapılan tekli ve ikili TMS ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak tek doz oral VE intrakortikal fasilitatör devreleri modüle ettiği görülmüştür. Sağlıklı bireylerde elde edilen bu sonuçlar, hasta bireylerde tedavi yanıtını öngörebilecek biyobelirteçler sağlayabilmekte ve bitkisel tedavilerin nöropsikiyatrik etkilerini araştırmak için farmako-TMS kullanımını desteklemektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

V. officinalis türü, sinir sistemi koruması, diüretik, antispazmodik, antihelmintik, antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, antiromatizmal yatıştırıcı, antikonvülsan ve terapötik etkilere sahip olabilecek farklı fitokimyasallar içeren Caprifoliaceae familyasına ait bir türdür. Tıbbi bir bitki olarak kediotu, GABA A reseptör sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle uyku ve anksiyete bozuklukları için geleneksel tedavide önemli bir yer almıştır. *V. officinalis* ürünleri farklı hastalık türleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda da, kanser tedavisinde kediotu ürünlerinin kullanımı artmıştır. *Valeriana*'nın tıbbi kısımları üzerine yapılan çalışmaların çoğu köklerine ve köksaplarına veya toprak üstü kısımlarına odaklanırken; çok az sayıda çalışma yaprakların, tohumların ve çiçeklerin potansiyel tıbbi kısımlarına odaklanmıştır. *Valeriana*'nın kökleri ve rizomlarının geleneksel etkinlikleri arasında korkuyu yatıştırma ve zihni sakinleştirme, kanı akışını iyileştirme kan dolaşımını aktive etme ve adet düzenleme, regl dönemini düzenleyerek ağrıyı hafifletme, sindirime yardımcı olma ve ishal kontrolü yer almaktadır (Li et al., 2022).

İlgili klinik uygulamaları, sinir sistemi hastalıkları olan uykusuzluk, anksiyete, histeri epilepsi, nevrastenia ve manik-depresif psikoz; kardiyovasküler sistem hastalıkları olan çarpıntı,

aritmî, koroner kalp hastalığı ve pulmonör ödem; romatizma, romatizmal ağrı, hepatit, karın şişliği ve ağrısı, anemi, menokseni ve dismenore; sindirim bozuklukları olan ishal, hazımsızlık ve dizanteri tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüz çalışmaları kapsamında uykusuzluk tedavisi dışında, *V. officinalis*’in diğer geleneksel klinik uygulamaları modern klinik uygulamalarda pratikte gerçekleştirilmemiştir. Bundan dolayı, *Valeriana*’nın geleneksel etkinlikleri veya kullanımları temelinde daha fazla klinik çalışma yapılmalıdır. Böylece sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, jinekoloji, sindirim bozuklukları ve sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılabilirler.

Farmakolojik çalışmalarda, *Valeriana officinalis* L. kökleri ve rizomlarının ekstreleri veya bileşenleri üzerinde sedatif, hipnotik, antispazmodik, analjezik, antidepresan, anksiyolitik, antikonvülsan, antiepileptik, nöroprotektif, antibakteriyel, antiviral, sitotoksik ve antitümör etkileri ile kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem iyileştirmelerini değerlendiren deneylere yer verilmiştir (Li et al., 2022).

In vitro aktivite tarama deneyleri, lignanların antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkiler sergilediğini, iridoitlerin antiinflamatuvar ve sitotoksik etkiler gösterdiğini, flavonoidlerin sedatif ve antiinflamatuvar etkiler sergilediğini, esansiyel yağların sedatif etkide bulunduğunu göstermiştir. *Valeriana officinalis* ile yapılan çalışmaların etkili fraksiyonlar ve aktif bileşenler üzerinde yapılan derinlemesine çalışmalar, yaptığımız literatür taraması çalışmalarına göre yeterli düzeyde değildir. Sadece sedatif etkisi olan esansiyel yağ, klinik olarak uykusuzluk tedavisi için geliştirilmiştir. Gelecekte yapılan çalışmalarda; *Valeriana officinalis* türünün etkili fraksiyonları ve aktif bileşenleri, nörodejenerasyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, inflamasyon ve tümör ilişkili hastalıkları tedavi etmek için yeni ilaç moleküllerinin öncüsü olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKÇA

Alagöz, G., & Özcan, M. (2024). Medicinal Effects Of Valeriana Officinalis Extract on Living Organisms. *Recent Applications and Biological Activities in Aquaculture and Agriculture*, 79.

Altundag, E., & Ozturk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.

Andreatini, R., Sartori, V.A., Seabra, M.L., & Leite, J.R. (2002). Effect of valepo-triates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study. *Phytotherapy Research*, 16: 650-654.

Aslan, S. (2003). Valeriana phu L.nin Terpenik Bileşikleri Üzerinde Çalışmalar, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Ankara (2003)

Auda H, Waller GR, Eisenbraun E. Biosynthesis of Methylcyclopentane Monoterpenoids. *J Biol Chem*. 1967; 242: 4157.

Azizi, H., Shojaii, A., Hashem-Dabaghian, F., Noras, M., Boroumand, A., Haghani, B. E. ve Ghods, R. (2020). Effects of Valeriana officinalis (Valerian) on tension-type headache: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(3), 297. doi:10.22038/AJP.2019.14211

Bayır, E. ve Elgin Cebe, G. (2023). Medicinal Herbs Used In Anxiety And Sleep Disorders. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakultesi Dergisi*. University of Ankara. doi:10.33483/jfpau.1270660

Baytop, T. (1999). Therapy with medicinal plants in Turkey (past and present). *Publication of the istanbul University*, 312, 2-3.

Bisset, N. G., & Wichtl, M. (1994). Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis.

Bisset, N. G., Wichtl, M. and Evans, D. H. (2004). Herbal drugs and phytopharmaceuticals: A handbook for practice on a scientific basis. 3rd.ed. Boca Raton, FL. CRC Press,56-58.

Bos, R., Woerdenbag, H. J., van Putten, F. M., Hendriks, H., & Scheffer, J. J. (1998). Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives, and valepotriates in *Valeriana officinalis* roots and rhizomes, and the selection of plants suitable for phytomedicines. *Planta Medica*, 64(02), 143-147.

Clark JD, Davis JM, Favor D, Fay LK, FranklinL, Henegar KE. Google Patents: 2006

Chen, H. W., He, X. H., Yuan, R., Wei, B. J., Chen, Z., Dong, J. X. ve Wang, J. (2016). Sesquiterpenes and a monoterpenoid with acetylcholinesterase (AchE) inhibitory activity from *Valeriana officinalis* var. *latifolia* in vitro and in vivo. *Fitoterapia*, 110, 142-149. doi:10.1016/J.FITOTE.2016.03.011

Circosta, C., De Pasquale, R., Samperi, S., Pino, A., & Occhiuto, F. (2007). Biological and analytical characterization of two extracts from *Valeriana officinalis*. *Journal of ethnopharmacology*, 112(2), 361-367.

Çelik, C. ve Kirmızibekmez, H. (t.y.). The genus *Valeriana* L.: ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities-an updated review Cansel C , elik. Hasan Kirmızibekmez. *Phytochemistry Reviews*. doi:10.1007/s11101-024-10061-x

ESCOP Monographs, 2.nd ed., Thieme, New York NY (2003)

Fan, H., Li, Y., Liang, X., Yan, S., Cui, Y., Zhang, H., ... & Song, X. (2020). Chemical constituents isolated from *Valeriana officinalis* L. *Biochemical Systematics and Ecology*, 93, 104143.

Felgentreff, F., Becker, A., Meier, B., & Brattström, A. (2012). Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity. *Phytomedicine*, 19(13), 1216-1222.

Gholamreza Mirzaee, M., Kheiri, S., & Bahrami, M. (2015). Effect of valerian capsules in patients with migraine attacks treated with sodium valproate: a randomized clinical trial. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 16(6).

Hadley, S., & Petry, J. J. (2003). Valerian. *American family physician*, 67(8), 1755-1758.

Hamaidia, M., Barez, P. Y., Carpentier, A., Lebecque, S., Miazek, K., Paul, A., ... & Willems, L. (2016). From *Valeriana officinalis* to cancer therapy: the success of a bio-sourced compound. *BASE*.

Han, R., Nusbaum, O., Chen, X. ve Zhu, Y. (2020). Valeric Acid Suppresses Liver Cancer Development by Acting as a Novel HDAC Inhibitor. *Molecular Therapy Oncolytics*, 19, 8-18. doi:10.1016/j.omto.2020.08.017

Harada, K., Kato, Y., Takahashi, J., Imamura, H., Nakamura, N., Nishina, A., ... & Kobayashi-Hattori, K. (2020). The effect of methanolic *Valeriana officinalis* root extract on adipocyte differentiation and adiponectin production in 3T3-L1 adipocytes. *Plant Foods for Human Nutrition*, 75, 103-109.

Houghton, P. J. (1999). The Scientific Basis for the Reputed Activity of Valerian. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(5), 505-512. doi:10.1211/0022357991772772

https1:<https://turkiyebitkileri.com/fotoğraf-galerisi/caprifoliaceae-hanımeligiller/valeriana-kediotu/valeriana-officinalis/34135-ingiltere.html>

https2:<https://turkiyebitkileri.com/fotoğraf-galerisi/caprifoliaceae-hanımeligiller/valeriana-kediotu/valeriana-officinalis/34148-ingiltere.html>

https3: <https://doi.org/10.53388/TMR20220320003>

https4:<https://commons.wikimedia.org>

https5: <https://www.botanical.com>

https6: www.pixgood.com/valeriana-officinalis-root.html

https7: <https://doi.org/10.53388/TMR20220320003>

https8: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024815/>

http9://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&ta
x_id=4533(TUBİVES)

Huang B. K., Zheng H. C., Qin L. P. (2007). The hyprotic and sedative actions of *Valeriana* and its mechanism. J. Pharm. Pract. 25, 134–142. 10.3969/j.issn.1006-9690.2006.01.003

Kara, M., Alparslan, E. D., Öztaş, E., & Erdoğan, Ö. N. (2021). *In Vitro* Cytotoxicity and Oxidative Stress Evaluation of Valerian (*Valeriana officinalis*) Methanolic Extract in Hepg2 and Caco2 Cells. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 18(5), 604–608. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.04903>

Karamanoğlu, K., & Koyuncu, M. (1974). Türkiye Valeriana (Kedinin) Türleri Üzerinde Sistematik Araştırmalar. *Ankara Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 149-178.

Kemper, K. J. (1999). Valerian (*Valeriana officinalis*). The Longwood Herbal Taskforce and The Center for Holistic Pediatric Education and Research.

Kwon, M., Cochrane, S. A., Vederas, J. C. ve Ro, D. K. (2014). Molecular cloning and characterization of drimenol synthase from valerian plant (*Valeriana officinalis*). *FEBS Letters*, 588(24), 4597-4603. doi:10.1016/J.FEBSLET.2014.10.031

Letchamo, W., Ward, W., Heard, B. ve Heard, D. (2004). Essential Oil of *Valeriana Officinalis* L. Cultivars and Their Antimicrobial Activity As Influenced by Harvesting Time Under Commercial Organic Cultivation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(12), 3915-3919. DOI:10.1021/jf0353990

Li, J., Li, X., Wang, C., Zhang, M., Ye, M. ve Wang, Q. (2022). The potential of *Valeriana* as a traditional Chinese medicine: traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 973138. doi:10.3389/FPHAR.2022.973138/XML/NLM

Li, S. W., Xue, B. X., Yang, T. T., Li, R., Zhang, M., Wang, M., ... Wu, H. H. (2023). Sesquiterpenoids and monoterpenoids from the water decoction of *Valeriana officinalis* L. *Phytochemistry*, 205, 113474. doi:10.1016/J.PHYTOCHEM.2022.113474

Luo, G. J., He, G. H., Wang, X. X., and Wang, H. (2004). Effects and mechanism of *Valeriana officinalis* var. *latifolia* on epileptic rats induced by pentylenetetrazol. *Shanghai J. Tradit. Chin. Med.* 38,45-48.

Maia, L. S., SOUZA, L. Q. R. D., ARAÚJO NETO, A. P., Andrade, M. A., SILVA, R., Medeiros, C. I. S., & OLIVEIRA FILHO, A. A. (2019). Potencial fitoterápico da *Valeriana Officinalis* aplicada à odontologia. *Journal of Medicine and Health Promotion, João Pessoa*, 4(4), 1291-1297.

Marawne, H., Mohammadhassan, R., Mohammadalipour, Z., & Ahmadvpour, S. (2022). Valerian (*Valeriana officinalis*) extract inhibits TNF- α and iNOS gene expression in mouse LPS-activated microglial cells. *Tradit Med Res*, 7(5), 47.

Mineo, L., Concerto, C., Patel, D., Mayorga, T., Paula, M., Chusid, E., ... & Battaglia, F. (2017). *Valeriana officinalis* root extract modulates cortical excitatory circuits in humans. *Neuropsychobiology*, 75(1), 46-51.

Mishra, M. K., Kukal, S., Paul, P. R., Bora, S., Singh, A., Kukreti, S., ... Kukreti, R. (2021). Insights into Structural Modifications of Valproic Acid and Their Pharmacological Profile. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 104, 27(1), 104. doi:10.3390/MOLECULES27010104

Murphy, K., Kubin, Z. J., Shepherd, J. N., & Ettinger, R. (2010). *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine*, 17(8-9), 674-678.

Nandhini, S., Narayanan, K. B., & Ilango, K. (2018). *Valeriana officinalis*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(1), 36-41.

Neamati, A., Chaman, F., Hosseini, M. ve Boskabady, M. H. (2014). The Effects of *Valeriana Officinalis* L. Hydro-Alcoholic Extract on Depression Like Behavior In Ovalbumin Sensitized Rats. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 6(2), 97. DOI: 10.4103/0975-7406.129174

Neves, J. M., Matos, C., Moutinho, C., Queiroz, G., & Gomes, L. R. (2009). Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Trás-os-Montes (northern of Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*, 124(2), 270-283.

Nielsen, N. M., Svanström, H., Stenager, E., Magyari, M., Koch-Henriksen, N., Pasternak, B. ve Hviid, A. (2015). The use of

valproic acid and multiple sclerosis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 24(3), 262-268. doi:10.1002/PDS.3692

Occhiuto, F., Pino, A., Palumbo, D. R., Samperi, S., De Pasquale, R., Sturlese, E., & Circosta, C. (2009). Relaxing effects of *Valeriana officinalis* extracts on isolated human non-pregnant uterine muscle. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(2), 251-256.

Ortiz, J. G., Nieves-Natal, J., & Chavez, P. (1999). Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [3 H] flunitrazepam binding, synaptosomal [3 H] GABA uptake, and hippocampal [3 H] GABA release. *Neurochemical Research*, 24, 1373-1378.

Pakseresht, S., Boostani, H. ve Sayyah, M. (2011). Extract of Valerian root (*Valeriana Officinalis* L.) vs. Placebo in treatment of obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind study. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 8(1). doi:10.2202/1553-3840.1465

Patočka, J., & Jakl, J. (2010). Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Journal of applied biomedicine*, 8(1), 11-18.

Perucca, E. (2012). Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate. *CNS Drugs 2002 16:10, 16(10)*, 695-714. doi:10.2165/00023210-200216100-00004

Qin Y. J., Lin Y. K., Zhou C. C., Li Y., Zhong Z. Q., Zeng Y. S. (2009). Effects of Valerian on serum cortisol level and caspase-3 positive cells of hippocampus in depressive rats induced by chronic mild stress. *Anat. Res.* 31, 88–93.

Ravikumar Hosamani, R. H., & Muralidhara, M. (2009). Neuroprotective efficacy of *Bacopa monnieri* against rotenone induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*.

Rezvani, M. E., Roohbakhsh, A., Allahtavakoli, M., & Shamsizadeh, A. (2010). Anticonvulsant effect of aqueous extract of *Valeriana officinalis* in amygdala-kindled rats: possible involvement of adenosine. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 313-318.

Sándor P, Kovách A, Horváth K, Szentpétery G, Clauder O. Pharmacological studies on the effect of synthetic alpha-methyl-pyrrol-ketone on the central nervous system and blood circulation. *Arzneimittel-Forsch (Drug Res)*. 1970;20: 29

Santos, M. S., Ferreira, F., Faro, C., Pires, E., Carvalho, A. P., Cunha, A. P., & Macedo, T. (1994). The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [3H] GABA release in synaptosomes. *Planta medica*, 60(5), 475-476.

Shikov, A. N., Pozharitskaya, O. N., Makarov, V. G., Wagner, H., Verpoorte, R., & Heinrich, M. (2014). Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *Journal of ethnopharmacology*, 154(3), 481-536.

Shinjyo, N., Waddell, G., & Green, J. (2020). Valerian root in treating sleep problems and associated disorders—A systematic review and meta-analysis. *Journal of evidence-based integrative medicine*, 25, 2515690X20967323.

Sudati, J. H., Fachinetto, R., Pereira, R. P., Boligon, A. A., Athayde, M. L., Soares, F. A., ... & Rocha, J. B. T. (2009). In vitro antioxidant activity of *Valeriana officinalis* against different neurotoxic agents. *Neurochemical research*, 34, 1372-1379.

Sudati, J. H., Vieira, F. A., Pavin, S. S., Dias, G. R. M., Seeger, R. L., Golombieski, R., ... Barbosa, N. V. (2013). *Valeriana officinalis* attenuates the rotenone-induced toxicity in *drosophila melanogaster*. *NeuroToxicology*, 37, 118-126. doi:10.1016/j.neuro.2013.04.006

Tanker M, Tanker N, Farmakognozi stanbul. 2. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınlar : 65; 1990.

Tanrıkulu, N. (2021). Ege yöresinde yetişen bazı önemli tıbbi bitkilerin kadim tıpta, halk tıbbında ve bugünkü araştırmalardaki yerinin karşılaştırmalı incelenmesi (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Torres-Hernández, B. A., Del Valle-Mojica, L. M. ve Ortíz, J. G. (2015). Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylenetetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1-10. doi:10.1186/S12906-015-0731-3/FIGURES/5

Üstün, C. (1998). Santral sinir sistemine etkili tıbbi bitkilerin tarihsel süreç içinde ve günümüz tedavisindeki yeri. *Basılmamış Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir*.

Wang R-J, Huang Q, Yong Y, Li H-X, Zhang S-J, Chen B-H, et al.(2016). Studies on chemical constituents of Valeriana plants and their biological activities. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhongyao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica*;41(8):1405-14.

Wang, L., Sun, Y., Zhao, T., Li, Y., Zhao, X., Zhang, L., ... & Yan, Z. (2020). Antidepressant effects and mechanisms of the total iridoids of Valeriana jatamansi on the brain-gut axis. *Planta medica*, 86(03), 172-179.

Wang, Y., Jin, L., Yu, S., Shi, Q., Gu, Y., & Kiyota, H. (2010). Chemical constituents of plants from the genus Valeriana. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 7(2), 161-172.

Wen, L., Zhou, Y., Zhou, W., Duan, X. Y., and Fang, Y. (2009). Effect of the extracts of Valeriana officinalis L. on cardiac arrhythmias. *J. Chin. Pharm. Sci.* 29, 191–194.

WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (1999), Vol 1 , Geneva.

Wu, B., Fu, Y. M., Huang, A. H., and Ma, Y. J. (2008). Changes of GABA and Glu content in hippocampus of PTZ-Induced epileptic rats treated with volatile oil of Valeriana. *Chin. Arch. Tradit. Chin. Med.* 26, 2476–2477. doi:10.13193/j.archtem.2008.11.173.wub.053

Xu, H., Yuan, H., Pan, L., & Guo, X. (1997). The Pharmacological effects of volatile oil from Valeriana on central nervous system. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 17(6), 399-400.

Yang, S. H., Chen, F., Ma, H. M., & Wang, T. (2012). Protection of Valeriana officinalis L. extract preconditioning on ischemia-reperfusion injury in rat hearts in vitro. *Medical Journal of Wuhan University*, 33(5), 639-643.

Yilmaz, E., Motlagh, H. A. ve Yilmaz, S. (2025). Impact of Valerian (Valeriana officinalis) Extract Supplementation on Common Carp (Cyprinus carpio L.) Growth Performance, Immune Responses, and Gene Expression. *Aquaculture Research*, 2025(1), 7950238. doi:10.1155/ARE/795023

Yin, H., Xue, C. K., Ye, J. M., Zhu, X. Z., Li, Y., & Zeng, L. (2000). An experimental study of Valerian extract combating myocardial ischemia reperfusion injury. *Chin. J. Microcirc*, 10, 12-14.

Yuan S. Q. (1992). Research progress on chemistry and pharmacology of Valeriana . *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 19, 346–352.

Zhang, B. H., Meng, H. P., Wang, T., Dai, Y. C., Shen, J., Tao, C., ... & Yuan, S. H. (1982). Effects of Valeriana officinalis L extract on cardiovascular system. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 17(5), 382-384.

Zhang D., Zhou L. X., Lin N. M. (2014). Research progress on pharmacological action of *Valeriana officinalis* . Chin. J. Clin. Pharma. 23, 397–402

Zhou H. Y., Chen S. L. (2011). Sedative and hypnotic effects of Valerian plants. Med. Pharm. Yunnan 2, 261–263.

Zhao, Y. X., Ma, Q. Y., Wang, P. C., Li, N., & Huang, S. Z. (2011). Research progress on constituents of *Valeriana officinalis* linn. And its pharmacological activities. *J. Anhui Agric. Sci*, 39, 7078-7080.

***Acanthamoeba castellanii*' YE KARŞI BİTKİSEL ÜRÜNLERİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ**

Necati ÖZPINAR⁵

Giriş

Acanthamoeba spp., granülomatöz amebik ensefalit (GAE) denilen multifokal ensefalite ve amibik keratite (AK) neden olan serbest yaşayan amiplerdir (Ak & Dağcı, 2007). *Acanthamoeba* spp., ayrıca akciğerleri, karaciğeri, böbrekleri, böbreküstü bezlerini, kalbi, cildi ve kemikleri etkiler. Bunlar, organ nakli sonrası olanlar da dahil olmak üzere, çoğunlukla bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan nadir enfeksiyonlardır (Kot et al., 2018). *Acanthamoeba* spp. yüzme havuzları (Ahmad, et al., 2016), baraj ve göller (Mahmoudi et al., 2017), toprak (Todd et al., 2015; Xuan et al., 2017) gibi bir çok ekolojik alandan izole edilmiştir. Doğal ve yapay su rezervuarlarının yanı sıra toz, fan, klima (Ozcelik et al., 2017) lens sıvıları ve diş üniteleri, diyaliz istasyonları ve tıbbi ekipmanlarda da bulunabilirler. Ayrıca kum havuzlarında, çeşmelerde, ortak kanalizasyon ve musluk sularından da izole edilmiştir. İlaveten bu amip türleri, meyveler, sebzeler, bitkiler, mantarlar ve bazı hayvan

⁵ Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji AD.
Orcid: 0000-0002-7317-885X

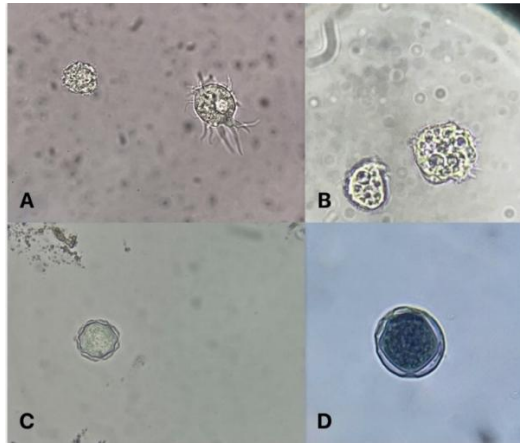
türlerinden izole edilmiştir (Kot et al., 2018). İnsanların doğayla temasının artması, serbest yaşayan amiplerle kontaminasyon olasılığını artırmakta ve gün geçtikçe serbest yaşayan amiplerden kaynaklı hastalıklar da önem kazanmaktadır. *Acanthamoeba* spp. doğal ortamda her yerde bulunan kozmopolit protozodur. *Acanthamoeba* IgG'ye karşı doğal antikorlar, insan popülasyonunun% 80'inden fazlasında periferik kanda bulunmuştur (Brindley, et al., 2009). İnsanların bu amipe bu kadar çok maruz kalmasına karşın olgu sayıları bu orana göre oldukça azdır. Bunun sebebi parazitin patojenik özelliğiyle ilgilidir. Bu güne kadar tanımlanan 20 *Acanthamoeba* genotipinin sadece bir kaçının patojen olduğu gösterilmiştir (Milanez et al., 2020; Scheid, 2015).

Tedavide kullanılan terapötikler genellikle birkaç terapötüğün kombinasyonu şeklindedir (Lorenzo-Morales et al.,2015). Literatürde belirtilen mevcut tedavi yöntemleri hastalığın seyrine, korneanın durumuna ve klinisyenin tecrübesine bağlı olarak büyük ölçüde değişmiştir (Lorenzo-Morales et al., 2015). AK tedavisi oldukça zordur. Günümüzde etkili bir tedavi kesin olarak bulunmamaktadır. AK enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak biguanidler ve diamidinler gibi antimikrobiyal ajanların bir kombinasyonunu kullanılırken, bazı durumlarda bu kombinasyona bir topikal azol ve/veya neomisin eklenmektedir (Anwar et al., 2018; Oldenburg et al., 2011). GAE enfeksiyonlarında ise hala tanımlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi girişimlerine rağmen bu amiplerin stres ortamında kistleşmesi bir çok terapötiğe karşı direncin ana sebeplerindendir (Turner et al., 2000). Bunun yanı sıra stres ortamı ortadan kalktığında amiplerin trofozoit formuna geçerek enfeksiyonların nüks etmesi sıklıkla görülen bir durumdur. *Acanthamoeba* enfeksiyonlarının tedavisi önündeki en büyük engel kistlerin sağlam yapısı, fiziksel ve kimyasal ajanlara karşı oldukça dirençli olmasıdır. Başarılı bir prognoz için kist evresini hedeflemek zorunludur. Enkistasyon sırasında, trofozoitler aşırı gıdayı dışarı

akıtır ve çift duvarlı (ektokist ve endokist) korumalı kistler oluşturarak kendilerini minimum metabolik aktiviteye hapseder (Anwar et al., 2019).

Acanthamoeba castellanii (*A. castellanii*) enfeksiyonlarında karşılaşılan en büyük klinik engel, standart medikal tedavide kullanılan ajanların sıklıkla sadece trofozoit formu hedef alması ve buna bağlı olarak dirençli kistlerin dokuda canlı kalmaya devam etmesidir. Tedavi sürecinde hayatta kalan bu kistler, ilaç baskısı azaldığında tekrar aktif trofozoitlere dönüşerek enfeksiyonun nüksetmesine ve kronikleşmesine zemin hazırlamaktadır. Bu direnç ve nüks döngüsü, sadece patojenin biyolojik yapısından değil, aynı zamanda uzun süreli sentetik ilaç kullanımının yarattığı seçici baskıdan da kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda, bitkisel kaynaklı doğal ürünler; içerdikleri çok sayıda biyoaktif bileşiğin sağladığı geniş kimyasal spektrum sayesinde, patojene karşı eş zamanlı olarak birden fazla hücresel hedefi vurabilen çok hedefli bir strateji sunmaktadır.

Şekil 1: *Acanthamoeba castellanii* kist ve trofozoitlerinin mikroskopik görünümü 40X A; Trofozoit (Canlı), B; Trofozoit (Canlı), C; Kist (Canlı), D; Kist (Ölü, Tripan blue boyalı)



Bitkisel droglar, insanlık tarihi boyunca terapötik çözümlerin ana kaynağı olmuş ve modern farmakopelerin temelini oluşturmuştur. Bugün klinikte kullanılan birçok hayati ilacın kökeni bitkilere dayanmaktadır; örneğin kalp yetmezliğinde kullanılan dijitalis glikozitleri *Digitalis purpurea*'dan, güçlü bir analjezik olan morfin *Papaver somniferum*'dan ve hatta sıtma tedavisinde devrim yaratan artemisinin bileşiği *Artemisia annua*'dan izole edilmiştir. Bu tarihsel başarılar, bitkilerin sadece birer kaba ekstrakt kaynağı değil, aynı zamanda yüksek özgünlüğe sahip moleküler yapılar barındıran devasa birer doğal kütüphane olduğunu kanıtlamaktadır.

Bitkisel drogların önemi, özellikle amip gibi çok dirençli mikroorganizmalara karşı yeni ilaç etken maddelerinin keşfedilmesinde yatmaktadır. Sentetik kimyanın kısıtlı kalabildiği karmaşık halkalı yapılar ve stereokimyasal çeşitlilik, bitkilerin ikincil metabolitlerinde doğal olarak bulunmaktadır. Bu biyoaktif moleküller, standart kemoterapötiklerin aksine, amibin savunma mekanizmalarını daha düşük sitotoksosite ile aşma potansiyeline sahiptir. Dolayısıyla, bitkisel kaynaklı yeni moleküllerin keşfi, sadece mevcut ilaçlara alternatif sunmakla kalmayacak, aynı zamanda amip tedavisinde direnci kıran, konakçı hücreye zarar vermeyen ve nüks riskini minimize eden yeni nesil farmakolojik ajanların geliştirilmesine öncülük edecektir.

A. castellanii enfeksiyonlarının tedavisinde karşılaşılan farmakolojik engeller, literatürde doğal kaynaklı biyoaktif bileşiklerin derinlemesine incelenmesine yol açmıştır. Yapılan çalışmalar, bitkisel sekonder metabolitlerin amibin trofozoit ve kist formları üzerinde sentetik ilaçlarla yarışır düzeyde amoebisidal ve amoebistatik etkinlik sergileyebildiğini, hatta bazı durumlarda çoklu etki mekanizmaları sayesinde direnç gelişimini sınırlayan daha avantajlı bir profil sunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle membran bütünlüğünün bozulması, mitokondriyal fonksiyon kaybı, enerji metabolizmasının baskılanması, proteaz aktivitesinin

inhibisyonu ve kist duvarı penetrasyonu gibi birbirini tamamlayan mekanizmaların rapor edilmesi, bitkisel kökenli bileşiklerin *Acanthamoeba* biyolojisini çok yönlü olarak hedefleyebildiğini göstermektedir. Bu çok hedefli etki modeli, mevcut kemoterapötik ajanların sınırlı etki spektrumu ve toksisite sorunları göz önüne alındığında, bitkisel kaynaklı ajanların alternatif veya tamamlayıcı tedavi stratejileri açısından dikkate değer bir potansiyel taşıdığını düşündürmektedir.

Bu çerçevede şekillenen literatür, bitkisel kökenli biyoaktif bileşiklerin *A. castellanii* üzerindeki etkilerinin yalnızca hücre zarının bütünlüğünü bozarak hızlı bir lizis oluşturmakla sınırlı olmadığını, aksine parazitin yaşam döngüsünü ve hücresel dengesini düzenleyen daha incelikli biyolojik süreçleri hedefleyebildiğini ortaya koymaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle nekrotik hücre yıkımından ziyade programlanmış hücre ölümü benzeri mekanizmaların aktive edilmesinin, parazitin kontrollü biçimde elimine edilmesini sağladığını ve bu yaklaşımın konak dokular açısından daha az yıkıcı sonuçlar doğurabileceğini vurgulamaktadır. Bitkisel sekonder metabolitlerin bu tür düzenleyici hücresel yollar üzerindeki etkilerinin tanımlanması, *Acanthamoeba* biyolojisine ilişkin bakış açısını genişletmiş ve araştırmacıları, belirli bitkisel kaynakların moleküler düzeyde ayrıntılı olarak incelenmesine yönlendirmiştir. Bu bağlamda Tablo1’de görüldüğü gibi;

Zeytin yaprağından elde edilen triterpenik bileşiklerin *A. castellanii* üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmada, amip hücresinin nekrotik bir yıkıma uğramadığı, bunun yerine programlanmış hücre ölümü benzeri bir sürece yönlendirildiği ortaya konmuştur. Çalışmada, tedavi sonrası mitokondriyal membran potansiyelinde belirgin bir düşüş, hücre içi ATP seviyelerinde azalma ve vakuolizasyon artışı gözlenmiştir. Ayrıca, hücre morfolojisinde küçülme ve sitoplazmik yoğunlaşma gibi

apoptoz benzeri değişiklikler rapor edilmiştir. Bu bulgular, zeytin yaprağı bileşiklerinin hücresele enerji metabolizmasını hedef alarak *A. castellanii*'yi kontrollü bir ölüm yoluna sokabildiğini ve bunun konak dokuda inflamatuvar yanıtı azaltabilecek bir avantaj sunduğunu göstermektedir (Sifaoui et al., 2017).

Artemisia argyi'nin metanolik ekstraktı ile gerçekleştirilen çalışmada, 24–72 saatlik inkübasyon süresi boyunca artan konsantrasyonlarda uygulanan ekstraktın *A. castellanii* trofozoitlerinde canlılık oranını anlamlı biçimde düşürdüğü gösterilmiştir. Kist formlarında ise tam bir öldürücü etki yerine, kistlerin metabolik aktivitesini baskılayan amoebistatik bir etki saptanmıştır. Çalışmada ayrıca ekstraktın toplam fenolik ve flavonoid içeriği ölçülmüş ve antiparaziter etkinlik ile bu parametreler arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu durum, *Artemisia* türlerinin tek bir aktif molekülden ziyade çok bileşenli bir etki profiline sahip olabileceğini düşündürmektedir (Kolören et al., 2019).

Sarımsaktan (*Allium sativum*) elde edilen metanolik ekstraktın değerlendirildiği çalışmada, ekstraktın hem trofozoit hem de kist formlarında belirgin amoebisidal ve cysticidal etki gösterdiği rapor edilmiştir. Özellikle kist formlarında uzun süreli inkübasyon sonrasında canlılık oranlarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Aynı çalışmada, ekstraktın insan korneal epitel hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi de test edilmiş ve terapötik konsantrasyonlarda sınırlı toksisite gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, sarımsak bileşiklerinin tiyol-reaktif yapıları sayesinde amip hücresinde enzimatik süreçleri bozarak selektif bir antiparaziter etki oluşturabileceğini düşündürmektedir (Polat et al., 2008).

Türkiye florasına ait dört farklı *Allium* türünün metanolik ekstraktlarıyla yapılan başka bir çalışmada, bu türlerin tamamının *A. castellanii* trofozoitlerine karşı belirli düzeylerde amoebisidal etki

gösterdiği, ancak etkinliğin türler arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Kist formlarında ise bazı türlerin diğerlerine kıyasla daha güçlü baskılayıcı etki sergilediği rapor edilmiştir. Bu çalışma, bitkisel kaynaklı antiparaziter etkinliğin yalnızca bitki cinsine değil, tür ve hatta kemotip düzeyine bağlı olarak değişebileceğini açıkça ortaya koymaktadır (Polat et al., 2007).

Propolisin etanolik ekstraktı ile gerçekleştirilen çalışmada, *A. castellanii* trofozoitlerinde doz ve zamana bağlı olarak büyüme inhibisyonu meydana geldiği, kist formlarında ise canlılık oranlarının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, propolis uygulamasının amiplerin yüzeylere tutunma kapasitesini azaltarak adhezyon basamağını baskıladığı bildirilmiştir. Elektron mikroskobu incelemelerinde hücre yüzeyinde düzensizlikler ve sitoplazmik yapı bozuklukları gözlenmiştir. Bu bulgular, propolisin kompleks fenolik yapısı sayesinde birden fazla hücresel hedefi aynı anda etkileyebildiğini düşündürmektedir (Topalkara et al., 2007).

Peucedanum cinsine ait dört farklı türün değerlendirildiği çalışmada, bu bitkilerin ekstraktlarının *A. castellanii* trofozoit ve kist formlarında anlamlı in vitro amoebisidal etki gösterdiği rapor edilmiştir. Özellikle kist formlarında uzun süreli inkübasyon sonrasında hücresel bütünlüğün bozulduğu ve kist duvarında hasar oluştuğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar, Anadolu florasında yer alan bitkilerin, dirençli kist evresini hedefleyen yeni antiparaziter adaylar açısından önemli bir potansiyel sunduğunu göstermektedir (Malatyali et al., 2012).

Origanum syriacum ve *Origanum laevigatum* metanolik ekstraktlarının incelendiği çalışmada, her iki ekstraktın da *A. castellanii* trofozoit ve kist viabilitesini anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada, ekstrakt uygulaması sonrasında hücre membran bütünlüğünde bozulma ve sitoplazmik sızıntıya işaret eden morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Bulgular, *Origanum*

türlerinin lipofilik bileşenlerinin membran hedefli bir etki mekanizmasıyla antiprotozoal aktivite gösterebileceğini desteklemektedir (Degerli et al., 2012).

Melaleuca alternifolia ile gerçekleştirilen yarı in vivo çalışmada, uçucu yağın *Acanthamoeba* trofozoit ve kist formlarında yüksek inhibisyon sağladığı bildirilmiştir. Uygulama sonrası parazit yükünde belirgin azalma gözlenmiş ve mikroskopik incelemelerde hücre bütünlüğünün bozulduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, çalışmada oküler dokularda irritasyon potansiyeline de dikkat çekilmiş ve klinik uygulamalar için uygun doz ve formülasyonun önemine vurgu yapılmıştır (Hadaś et al., 2017).

Yeşil çay (*Camellia sinensis*) ekstraktlarının değerlendirildiği çalışmada, *A. castellanii*'nin çoğalma hızının belirgin biçimde azaldığı ve elektron mikroskobu analizlerinde mitokondriyal yapı bozuklukları, sitoplazmik yoğunlaşma ve membran hasarı gibi ultrastrüktürel değişiklikler gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu bulgular, yeşil çay polifenollerinin parazit hücresinde oksidatif dengeyi bozarak antiparaziter etki oluşturabileceğini düşündürmektedir (Fakae et al, 2020).

Matcha çayı ve saf epigallokateşin gallatın (EGCG) karşılaştırıldığı çalışmada, her iki formun da *A. castellanii* trofozoit büyümesini anlamlı ölçüde baskıladığı ve enkistasyon sürecini inhibe ettiği gösterilmiştir. Saf EGCG'nin daha öngörülebilir bir etki profili sunduğu, ancak kompleks bitkisel karışımın çoklu hedeflere yönelik avantajlar sağlayabileceği ifade edilmiştir. Bu karşılaştırma, fitoterapötik ürünlerin standardizasyonunun klinik kullanım açısından kritik olduğunu ortaya koymaktadır (Dickson et al., 2020).

Eugenol türevlerinin sentezlendiği çalışmada, elde edilen türevlerin anti-amöbik aktiviteleri detaylı biçimde değerlendirilmiş ve bazı türevlerin doğal eugenole kıyasla daha düşük konsantrasyonlarda etkili olduğu rapor edilmiştir. Moleküler

modelleme ve yapı-aktivite ilişkisi analizleri, kimyasal modifikasyonların hücresel hedeflere bağlanmayı güçlendirebileceğini göstermiştir. Bu yaklaşım, bitkisel kökenli moleküllerin farmasötik optimizasyon yoluyla daha güçlü antiparaziter ajanlara dönüştürülebileceğini desteklemektedir (Zamli et al., 2023).

Sinnamaldehitin nanoemülsiyon formunun incelendiği çalışmada, nanoformülasyonun serbest sinnammaldehite kıyasla *A. castellanii* trofozoit ve kist formlarında daha yüksek inhibisyon sağladığı bildirilmiştir. Nanoemülsiyonun çözünürlük ve yüzey temasını artırarak hücre içine penetrasyonu kolaylaştırdığı ifade edilmiştir. Bulgular, formülasyon mühendisliğinin bitkisel bileşiklerin biyolojik etkinliğini artırmada kritik bir rol oynadığını göstermektedir (Bahrami et al., 2025).

Son olarak, (-)-epikateşin ile gerçekleştirilen çalışmada, bu polifenolün *A. castellanii* hücrelerinde apoptoz benzeri programlanmış hücre ölümü ile birlikte otofajik hücre ölümü yollarını eş zamanlı olarak aktive ettiği gösterilmiştir. Hücrelerde otofagozom oluşumu, mitokondriyal stres belirteçleri ve hücresel morfolojide belirgin değişiklikler rapor edilmiştir. Bu bulgular, bitkisel polifenollerin tek bir ölüm mekanizmasına bağlı kalmadan hücresel stres ağlarını çok yönlü biçimde tetikleyebildiğini ve kombinasyon terapileri için güçlü bir biyolojik zemin sunduğunu ortaya koymaktadır (Lê et al., 2024).

Tablo 1: *Acanthamoeba castellanii* 'ye Karşı Etkinlik Gösteren Bitkisel Kaynaklar, Aktif Bileşenler ve Temel Etki Mekanizmaları

Bitki Kaynağı / Doğal Ürün	Aktif Bileşen(ler)	Temel Mekanizma / Bulgu	Referans
<i>Olea europaea</i> (zeytin yaprağı)	Triterpenik asitler (ursolik, oleanolik, maslinik asit vb.)	Programlanmış hücre ölümü (PCD), mitokondriyal stres, ATP azalması	Sifaoui et al., 2017
<i>Artemisia argyi</i>	Metanolik ekstrakt (fenolik/flavonoid profil)	Trofozoitlerde amoebisidal, kistlerde amoebistatik etki	Kolören et al., 2019
<i>Allium sativum</i>	Metanol ekstraktı (tiyol-reaktif bileşenler)	Trofozoit ve kistlere karşı amoebisidal/cysticidal etki	Akin Polat et al., 2008
<i>Allium</i> spp. (4 tür)	Metanolik ekstraktlar	Trofozoit ve kistlerde in vitro amoebisidal aktivite	Polat et al., 2007
Propolis	Fenolik/flavonoid kompleks	Amoebisidal ve cysticidal etki; adhezyon baskılanması	Topalkara et al., 2007
<i>Peucedanum</i> spp.	Bitki ekstraktları	Trofozoit ve kistlere karşı in vitro etkinlik	Malatyali et al., 2012
<i>Origanum syriacum</i> , <i>O. laevigatum</i>	Metanolik ekstraktlar	Trofozoit ve kist viabilitesinde düşüş	Değerli et al., 2012
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Tea tree oil (terpinen-4-ol ağırlıklı)	Trofozoit+kistlere karşı yüksek etkinlik	Hadaş et al., 2017
<i>Camellia sinensis</i> (yeşil çay)	Polifenol karışımı	Büyüme inhibisyonu, ultrastrüktürel hasar	Fakae et al., 2020
<i>Camellia sinensis</i> (matcha)	EGCG	Trofozoit büyümesi ve encystation inhibisyonu	Dickson et al., 2020
Eugenol türevleri	Eugenol türevleri	Anti-amoebik aktivite, yapı-aktivite ilişkisi	Zamli et al., 2023
Sinnamaldehit (nanoemülsiyon)	Sinnamaldehit-NE	Trofozoit ve kistlerde artmış etkinlik	Bahrami et al., 2025
(-)-Epikateşin	Epikateşin	Apoptoz benzeri PCD + otofaji aktivasyonu	Lê et al., 2024

Bitkisel kökenli ajanların *A. castellanii* üzerindeki etkilerinin tek bir biyolojik hedef veya mekanizma ile sınırlı olmadığını açıkça ortaya koymaktadır. İncelenen literatürde, mitokondriyal disfonksiyon ve enerji metabolizmasının çökmesiyle ilişkili programlanmış hücre ölümü, hücre membranı bütünlüğünün bozulması, proteaz ve metabolik enzimlerin inhibisyonu, adhezyon ve enkistasyon süreçlerinin baskılanması ile kist duvarı hasarı gibi çok sayıda ve birbiriyle örtüşen etki mekanizmalarının rapor edilmesi dikkat çekicidir. Bu çok hedefli etki profili, özellikle yüksek direnç gösteren kist evresi ve uzun süreli tedavi gereksinimi göz önünde bulundurulduğunda, bitkisel ajanların mevcut kemoterapötik yaklaşımlara kıyasla önemli bir avantaj sunduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, ekstraktların kimyasal içeriğindeki değişkenlik, doz etki ilişkilerinin yeterince standartlaştırılamamış olması ve in vitro bulguların sınırlı sayıda in vivo modellerle desteklenmiş olması, bu ajanların klinik uygulamaya geçişinde aşılması gereken temel engeller olarak öne çıkmaktadır. Dolayısıyla, bitkisel kaynaklı anti-*Acanthamoeba* araştırmalarının geleceği; mekanizma temelli karşılaştırmalı analizlerin derinleştirilmesi, kist evresini merkeze alan deneysel tasarımların yaygınlaştırılması ve formülasyon ile kombinasyon stratejileri aracılığıyla biyoyararlanım ve seçiciliğin artırılmasına yönelik bütüncül yaklaşımların geliştirilmesine bağlı görünmektedir.

Bu bölümde ele alınan çalışmalar, *A. castellanii* enfeksiyonlarının tedavisinde bitkisel kökenli biyoaktif bileşiklerin, mevcut kemoterapötik yaklaşımlara kıyasla dikkate değer biyolojik ve farmakodinamik avantajlar sunabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde sıklıkla vurgulanan temel klinik sorunlar; trofozoitlere karşı sınırlı etki, kist evresinin yüksek direnci, uzun süreli tedavi gereksinimi ve oküler toksisite riskidir. İncelenen bitkisel ajanların önemli bir kısmının bu sınırlılıkların birden fazlasını aynı anda hedefleyebilen çoklu etki mekanizmalarına sahip olması, bu

ajanların yalnızca tamamlayıcı değil, potansiyel olarak alternatif terapötik adaylar olarak da değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Çalışmaların büyük bölümünde, bitkisel sekonder metabolitlerin *A. castellanii* hücresinde nekrotik hücre yıkımı yerine programlanmış hücre ölümü benzeri süreçleri tetiklediği gösterilmiştir. Zeytin yaprağı triterpenleri, epikateşin ve bazı polifenolik bileşiklerin mitokondriyal membran potansiyelini düşürdüğü, ATP üretimini baskıladığı ve hücresel stres yanıtlarını aktive ettiği bildirilmiştir (Lê et al., 2024; Sifaoui et al., 2017). Bu mekanizma, parazitin kontrollü biçimde elimine edilmesini sağlarken, konak dokuda inflamatuvar yanıtın sınırlandırılmasına katkı sağlayabilecek önemli bir avantaj sunmaktadır. Benzer hücresel ölüm yanıtlarının diğer protozoon parazitlerde de tanımlanmış olması, bu etkinin biyolojik açıdan tutarlı ve hedeflenebilir bir yolak olduğunu desteklemektedir. Buna karşın, özellikle uçucu yağlar ve lipofilik bitkisel bileşikler ile yapılan çalışmalarda, hücre membranı bütünlüğünün hızla bozulduğu ve iyon dengesinin altüst olduğu bildirilmektedir. *Origanum* türleri ve *Melaleuca alternifolia* uçucu yağı ile yapılan çalışmalar, trofozoitlerde hızlı amoebisidal etki sağlandığını göstermektedir (Degerli et al., 2012; Hadaş et al., 2017). Ancak bu ajanların oküler dokularda irritasyon ve toksisite potansiyeli taşıması, klinik uygulamaya geçişte doz, süre ve taşıyıcı sistemlerin dikkatle optimize edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, etkinlik kadar güvenlik profilinin de terapötik değerlendirmelerde eş zamanlı ele alınmasının zorunlu olduğunu göstermektedir. Tedaviye dirençli kist evresi, *Acanthamoeba* enfeksiyonlarının yönetiminde belirleyici olmaya devam etmektedir. Sarımsak ekstraktları, *Peucedanum* türleri ve nanoformülasyon hâline getirilmiş sinnammaldehit gibi ajanların kist viabilitesini azaltabildiği veya metabolik aktiviteyi baskıladığı bildirilmiştir (Bahrami et al., 2025; Malatyali et al., 2012; Polat et al., 2007). Bununla birlikte, bu

bulguların büyük ölçüde in vitro düzeyde kalması, kist hedefli etkinliğin in vivo modeller ve uzun dönemli eksistasyon analizleri ile desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Klinik başarı açısından, yalnızca kist canlılığının azalması değil, kistten çıkışın kalıcı olarak engellenmesi temel hedef olmalıdır.

Gelecek Perspektifleri

Gelecekteki araştırmalar açısından en kritik başlıklardan biri, bitkisel kökenli ajanların formülasyon bilimi ile entegrasyonudur. Nanoemülsiyonlar, nanotaşıyıcı sistemler ve kontrollü salım platformları; çözünürlük, stabilite ve biyoyararlanım gibi temel sınırlılıkların aşılmasına olanak tanımaktadır. Sinnamealdehit nanoemülsiyonu gibi örnekler, uygun taşıyıcı sistemlerin bitkisel bileşiklerin biyolojik etkinliğini anlamlı ölçüde artırabileceğini göstermektedir (Bahrami et al., 2025). Bu yaklaşım, özellikle oküler uygulamalarda hedefli ve güvenli tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük potansiyel taşımaktadır.

Bir diğer önemli gelecek yönelimi, bitkisel kökenli moleküllerin kimyasal türevlendirme ve yapı-aktivite optimizasyonu yoluyla geliştirilmesidir. Eugenol türevleri üzerine yapılan çalışmalar, doğal bir moleküler iskeletin farmasötik özelliklerinin artırılabilceğini ve daha yüksek seçicilik elde edilebileceğini ortaya koymuştur (Zamli et al., 2023). Bu yaklaşım, bitkisel ürünlerin “ham ekstrakt” algısından çıkarılarak modern ilaç geliştirme süreçlerine dâhil edilmesini sağlayan önemli bir paradigma değişimini temsil etmektedir.

Ayrıca, bitkisel ajanların kombinasyon terapileri çerçevesinde değerlendirilmesi, gelecek çalışmalar için stratejik bir yönelim olarak öne çıkmaktadır. Kist duvarını zayıflatan veya adhezyon ve enkistasyon süreçlerini baskılayan bitkisel bileşiklerin, mevcut antiseptik ajanlarla birlikte kullanılması; tedavi süresinin kısaltılması, nüks oranlarının azaltılması ve toksisite riskinin

düşürülmesi açısından rasyonel bir yaklaşım sunabilir. Bu bağlamda sinerji analizleri ve zaman-canlılık eğrileri gibi ileri deneysel tasarımların kullanımı önem kazanmaktadır.

Son olarak, gelecekteki çalışmaların yalnızca paraziter etkinliğe odaklanmakla kalmayıp, konak hücre güvenliği, oküler tolerabilite ve translasyonel uygunluk gibi parametreleri de bütüncül biçimde ele alması gerekmektedir. Bu doğrultuda, *A. castellanii* enfeksiyonlarında bitkisel kökenli biyoaktif bileşiklerin, mekanizma temelli, formülasyon destekli ve kombinasyon odaklı yaklaşımlar aracılığıyla daha etkili, güvenli ve sürdürülebilir tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

Ahmad, A.-H., Bahgat, M., Mohammed, A.-E., Ashour, A., & Hikal, W. (2014). Acanthamoeba species in swimming pools of Cairo, Egypt. *Iranian journal of parasitology*, 9(2), 194.

Ak, M., & Dağcı, H. (2007). *Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları*: Türkiye Parazitoloji Derneği.

Anwar, A., Khan, N. A., & Siddiqui, R. (2018). Combating Acanthamoeba spp. cysts: what are the options? *Parasites & vectors*, 11(1), 1-6.

Anwar, A., Khan, N. A., & Siddiqui, R. (2019). Galactose as novel target against Acanthamoeba cysts. *PLoS neglected tropical diseases*, 13(7), e0007385.

Bahrami, S., Navidi, F., Ghaderi-Ghahfarokhi, M., & Zarei, M. (2025). Effect of Cinnamaldehyde and Its Nanoemulsion on Acanthamoeba castellanii Cysts and Trophozoites. *Acta Parasitologica*, 70(1), 1.

Brindley, N., Matin, A., & Khan, N. A. (2009). Acanthamoeba castellanii: high antibody prevalence in racially and ethnically diverse populations. *Experimental Parasitology*, 121(3), 254-256.

Degerli, S., Tepe, B., Celiksoz, A., Berk, S., & Malatyali, E. (2012). In vitro amoebicidal activity of Origanum syriacum and Origanum laevigatum on Acanthamoeba castellanii cysts and trophozoites. *Experimental parasitology*, 131(1), 20-24.

Dickson, A., Cooper, E., Fakae, L. B., Wang, B., Chan, K. L. A., & Elsheikha, H. M. (2020). In vitro growth-and encystation-inhibitory efficacies of matcha green tea and epigallocatechin gallate against Acanthameoba castellanii. *Pathogens*, 9(9), 763.

Fabres, L. F., dos Santos, S. P. R., Benitez, L. B., & Rott, M. B. (2016). Isolation and identification of *Acanthamoeba* spp. from thermal swimming pools and spas in Southern Brazil. *Acta parasitologica*, 61(2), 221-227.

Fakae, L. B., Stevenson, C. W., Zhu, X.-Q., & Elsheikha, H. M. (2020). In vitro activity of *Camellia sinensis* (green tea) against trophozoites and cysts of *Acanthamoeba castellanii*. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 13, 59-72.

Hadaś, E., Derda, M., & Cholewiński, M. (2017). Evaluation of the effectiveness of tea tree oil in treatment of *Acanthamoeba* infection. *Parasitology research*, 116(3), 997-1001.

Kolören, O., Kolören, Z., Şekeroğlu, Z. A., Çolayvaz, M., & Karanis, P. (2019). Amoebicidal and amoebistatic effects of *Artemisia argyi* methanolic extracts on *Acanthamoeba castellanii* trophozoites and cysts. *Acta Parasitologica*, 64(1), 63-70.

Kot, K., Lanocha-Arendarczyk, N., & Kosik-Bogacka, D. I. (2018). Amoebas from the genus *Acanthamoeba* and their pathogenic properties. *Annals of parasitology*, 64(4).

Lê, H. G., Kang, J.-M., Vồ, T. C., Yoo, W. G., Hong, Y., & Na, B.-K. (2024). (–)-Epicatechin reveals amoebicidal activity against *Acanthamoeba castellanii* by activating the programmed cell death pathway. *Phytomedicine*, 125, 155389.

Lorenzo-Morales, J., Khan, N. A., & Walochnik, J. (2015). An update on *Acanthamoeba keratitis*: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite*, 22.

Mahmoudi, M. R., Taghipour, N., Eftekhar, M., Haghighi, A., & Karanis, P. (2012). Isolation of *Acanthamoeba* species in surface waters of Gilan province-north of Iran. *Parasitology research*, 110(1), 473-477.

Malatyali, E., Tepe, B., Degerli, S., Berk, S., & Akpulat, H. A. (2012). In vitro amoebicidal activity of four *Peucedanum* species on *Acanthamoeba castellanii* cysts and trophozoites. *Parasitology research*, 110(1), 167-174.

Milanez, G. D., Masangkay, F. R., Scheid, P., Dionisio, J. D., Somsak, V., Kotepui, M., . . . Karanis, P. (2020). *Acanthamoeba* species isolated from Philippine freshwater systems: epidemiological and molecular aspects. *Parasitology Research*, 119(11), 3755-3761.

Oldenburg, C. E., Acharya, N. R., Tu, E. Y., Zegans, M. E., Mannis, M. J., Gaynor, B. D., . . . Keenan, J. D. (2011). Practice patterns and opinions in the treatment of *acanthamoeba* keratitis. *Cornea*, 30(12), 1363.

Ozcelik, S., Yunlu, O., & Ozpinar, N. (2017). Isolation and morphotyping of *Acanthamoeba* spp. and *Vermamoeba* spp. from hospital air-conditioning systems. *Cumhuriyet Medical Journal*, 39(1), 369-373.

Polat, Z. A., Vural, A., Ozan, F., Tepe, B., Özcelik, S., & Cetin, A. (2008). In vitro evaluation of the amoebicidal activity of garlic (*Allium sativum*) extract on *Acanthamoeba castellanii* and its cytotoxic potential on corneal cells. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 24(1), 8-14.

Polat, Z. A., Vural, A., Tepe, B., & Cetin, A. (2007). In vitro amoebicidal activity of four *Allium* species on *Acanthamoeba castellanii* and their cytotoxic potentials on corneal cells. *Parasitology research*, 101(2), 397-402.

Saburi, E., Rajaii, T., Behdari, A., Kohansal, M. H., & Vazini, H. (2017). Free-living amoebae in the water resources of Iran: a systematic review. *Journal of Parasitic Diseases*, 41(4), 919-928.

Scheid, P. (2015). Free-Living Amoebae as Human Pathogens:(Genus) Acanthamoeba. In: Encyclopedia of parasitology. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org>

Sifaoui, I., Lopez-Arencibia, A., Martín-Navarro, C. M., Reyes-Batlle, M., Wagner, C., Chiboub, O., . . . Pinero, J. E. (2017). Programmed cell death in *Acanthamoeba castellanii* Neff induced by several molecules present in olive leaf extracts. *PloS one*, 12(8), e0183795.

Todd, C. D., Reyes-Batlle, M., Martín-Navarro, C. M., Dorta-Gorrín, A., López-Arencibia, A., Martínez-Carretero, E., . . . Lorenzo-Morales, J. (2015). Isolation and genotyping of *Acanthamoeba* strains from soil sources from Jamaica, West Indies. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 62(3), 416-421.

Topalkara, A., Vural, A., Polat, Z., Toker, M. I., Arici, M. K., Ozan, F., & Cetin, A. (2007). In vitro amoebicidal activity of propolis on *Acanthamoeba castellanii*. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 23(1), 40-45.

Turner, N., Russell, A., Furr, J., & Lloyd, D. (2000). Emergence of resistance to biocides during differentiation of *Acanthamoeba castellanii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(1), 27-34.

Xuan, Y., Shen, Y., Ge, Y., Yan, G., & Zheng, S. (2017). Isolation and identification of *Acanthamoeba* strains from soil and tap water in Yanji, China. *Environmental health and preventive medicine*, 22(1), 58.

Zamli, K. M., Hashim, F., Razali, S. A., Yusoff, H. M., Mohamad, H., Abdullah, F., & Asari, A. (2023). Synthesis, anti-amoebic activity and molecular docking simulation of eugenol derivatives against *Acanthamoeba* sp. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(9), 101703.