

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ VE VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALIÇ (*Crataegus Orientalis*) BİTKİSİNİN ANGIOTENSİN KONVERTİNG ENZİM
ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mahmut YAVUZ

ARALIK 2021

KİMYA ANABİLİMDALİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALİÇ (*Crataegus Orientalis*) BİTKİSİNİN ANGIOTENSİN KONVERTİNG ENZİM
ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Mahmut YAVUZ

Danışman
Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Vedat TÜRKOĞLU
Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN
Dr. Öğr. Üyesi Dilara Başat DERELİ

ARALIK 2021

ONAY

Mahmut YAVUZ tarafından hazırlanan “**Alıç (*Crataegus Orientalis*) Bitkisinin Angiotensin Konverting Enzim Üzerine İnhibisyon Etkisinin Araştırılması**” adlı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan sınavla aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Prof. Dr. Vedat TÜRKOĞLU

(Başkan)

Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

(Danışman)

Dr. Öğr. Üyesi Dilara Başat DERELİ

(Üye)

Bu tezin kabulü, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetin Kurulu’nun/.../... gün .../... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Mehmet Bakır ŞENGÜL
Enstitü Müdürü

BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre hazırlamış olduğum “**Alıç (*Crataegus Orientalis*) Bitkisinin Angiotensin Konverting Enzim Üzerine İnhibisyon Etkisinin Araştırılması**” adlı tezimin özgün bir çalışma olduğunu, tez hazırlanırken tüm aşamalarda bilimsel etik ilkelerine uygun davrandığımı, tez kapsamında sunulan tüm verileri bilimsel etik ilkelerine uygun elde ettiğimi, tezde faydalandığım tüm eserlere atıf yaptığımı ve kaynaklar kısmında bu eserleri gösterdiğimi beyan ederim.
...../...../.....

Mahmut YAVUZ
İmza

ÖZET

ALİÇ (*Crataegus Orientalis*) BİTKİSİNİN ANGIOTENSİN KONVERTİNG ENZİM ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mahmut YAVUZ

Yüksek Lisans Tezi

Bitlis Eren Üniversitesi Lisanüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Aralık 2021, 39 Sayfa

Hipertansiyon günümüzde yaklaşık olarak bir milyar insanın sağlığını etkileyen kritik bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon tedavisinde anjiotensin konverting (dönüştürücü) enzim (ACE) inhibitörleri etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkilerinden dolayı bitkisel bazlı, daha ucuz ve daha az yan etkiye sahip ACE inhibitörlerinin geliştirilmesi için birçok laboratuvar da çalışmalar yürütülmektedir. Bu amaçla, sunulan çalışma *Crataegus orientalis* yapraklarının etanol ve n-hekzan ekstraktlarının insan plazma ACE enzimi üzerine etkilerini irdelemek amacıyla planlandı. Çalışmada bitki ekstraktlarının ACE üzerine etkisi spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlar, *Crataegus orientalis* yapraklarının etanol ve n-hekzan ekstraktlarının insan plazma ACE üzerine önemli düzeyde inhibisyon etkisi olduğunu gösterdi ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 0.124 mg/mL ve 1.092 mg/mL olarak belirlendi. Bunun yanında, her iki ekstraktın nonkompetitif inhibisyon gösterdiği Lineweaver-Burk grafikleri çizilerek saptandı. Sonuç olarak, elde edilen veriler, *Crataegus orientalis* bitkisinin hipotansif olarak geleneksel kullanımını desteklediği gibi *Crataegus orientalis*'in ilaç endüstrisinde diğer *Crataegus* türleri gibi önemli bir yere sahip olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, *Crataegus orientalis*, ACE, İnhibisyon, Plazma

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF HAWTHORN (*Crataegus Orientalis*) PLANT'S INHIBITION EFFECT ON ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

Mahmut YAVUZ

Master Thesis

Bitlis Eren University Graduate Education Institute,

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

December 2021, 39 Pages

Hypertension is a critical health problem that affects the health of approximately one billion people today. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are used effectively in the treatment of hypertension. However, due to the side effects of these drugs, studies are carried out in many laboratories to develop herbal-based, cheaper and less side-effects ACE inhibitors. For this purpose, the presented study was planned to examine the effects of ethanol and n-hexane extracts of *Crataegus orientalis* leaves on human plasma ACE enzyme. In the study, the effect of plant extracts on ACE was studied by spectrophotometric method. The results obtained showed that ethanol and n-hexane extracts of *Crataegus orientalis* leaves had a significant inhibitory effect on human plasma ACE, and the IC₅₀ values were determined as 0.124 mg/mL and 1.092 mg/mL, respectively. Besides, it was determined by drawing Lineweaver-Burk graphs that both extracts showed noncompetitive inhibition. As a result, the obtained data showed that *Crataegus orientalis* could have an important place in the pharmaceutical industry like other *Crataegus* species, as it supports the traditional use of *Crataegus orientalis* as hypotensive.

Keywords: Hypertension, *Crataegus orientalis*, ACE, Inhibition, Plasma

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımda, bana danışmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmamızda kullanılan bitkilerin bilimsel teşhisini yaparak çalışmamıza katkı sunan Van YYÜ Eğitim Fakltesi Biyoloji Bölümü öğretim elemanı Sayın Mehmet FIRAT'a, Van YYÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Vedat TÜRKOĞLU'na, Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zehra BAŞ'a ve hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu aşamada da beni yalnız bırakmayan maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Rosaceae	1
1.2. <i>Crataegus</i>	5
1.3. <i>Crataegus Orientalis</i> (<i>C.orientalis</i>)(Alıç).....	6
1.4. <i>Crataegus</i> 'un İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	8
1.4.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	11
1.4.2. Hipertansiyon Üzerine Etkisi	12
1.4.3. Antiagregan Etki	12
1.4.4. Antienflamatuar Etki	12
1.4.5. Hipoglisemik Etki.....	12
1.4.6. Hipolipidemik Etki	12
1.4.7. Antiiskemik Etki	13
1.4.8. Antioksidan Etki.....	13
1.4.9. Antiviral Etki.....	14
1.4.10. Üreme Sistemi Üzerindeki Etki.....	14
1.4.11. Bağışıklık Sistemi Üzerine Olan Etkisi	14
1.4.12. Hepatoprotektif Etki	14
1.5. Ülkemizde En sık Görülen Alıç Türleri	14
1.6. Alıcın Kimyasal İçeriği ve Farmakolojisi	15
1.7. Anjiyotensin Konverting (Dönüştürücü) Enzim	16
1.8. Enzimler	16
1.9. Enzim Kinetiği.....	17
1.10. Enzim İnhibisyonu	18
1.10.1. Dönüşümlü İnhibisyon.....	19

1.10.1.1. Yarışmalı (Kompetitif) İnhibisyon	19
1.10.1.2. Yarışmasız (Nonkompetitif) İnhibisyon	19
1.10.1.3. Yarı Yarışmalı (Unkompetitif) İnhibisyon	20
1.10.2. Dönüşümsüz İnhibisyon	20
2. MATERYAL VE YÖNTEM	21
2.1. Bitki Ekstraksiyonlarının Hazırlanması	21
2.2. Plazma Eldesi	21
2.3. Enzim Aktivitesinin Ölçümü	21
2.4. Anjiotensin Konverting Enzim'in Holmquist metoduyla aktivite tayini	21
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	23
4. SONUÇ	29
5. KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE

Sayfa

3.1. *C. orientalis* bitkisinin etanol ekstraktının insan plazma ACE üzerine % inhibisyon

Etkisi.....24

3.2. *C. orientalis* bitkisinin n-hekzan ekstraktının insan plazma ACE üzerine % inhibisyon

Etkisi.....26



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Çalışmamızda kullanılan <i>C.Orientalis</i> 'in yakın görünümü.....	7
1.2. Çalışmamızda kullanılan <i>C.Orientalis</i> 'in uzak görünümü.....	7
1.3. Michaelis-Menten grafiği.....	18
1.4. Lineweaver-Burk grafiği.....	18
3.1. <i>C. orietalis</i> 'in etanol ekstraktının insan plazma ACE üzerine inhibisyon etkisi.....	24
3.2. <i>C. orientalis</i> 'in etanol ekstraktının Lineweaver-Burk grafiği.....	25
3.3. <i>C. orientalis</i> 'in n-hekzan ekstraktının insan plazma ACE üzerine inhibisyon etkisi.....	25
3.4. <i>C. orientalis</i> 'in n-hekzan ekstraktının Lineweaver-Burk grafiği.....	26

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
RA	Renin Anjiotensin Sistemi
NYHA	New York Kalp Derneği
E	Enzim
S	Substrat
V	Reaksiyon Hızı
STZ	Streptozosin
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Na	Sodyum
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
K	Potasyum
ATP	Adenozin Tri Fosfat
OPC	Oigometrik Proantosiyanidin
G	Gram
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre
mM	Milimolar
nm	Nanometre
mg	Miligram
IC ₅₀	Enzimin %50'sini İnhibe Eden İnhibitör Konsantrasyonu
WS 1442	Özel Crataegus Ekstraktı
NO	Nitrik Oksidin

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hipertansiyonu dünya çapında morbidite ve mortalite açısından en önemli risk faktörleri arasında göstermiştir. Hipertansiyon her yıl yaklaşık olarak 9 milyon insanın ölümünden sorumlu tutulmaktadır. Bu sebeple, toplumda hipertansiyon taramalarının yapılması, saptanması ve iyileştirilmesi için yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Collins vd, 1990; Kitt vd, 2019).

Yüksek tansiyon dünyada yaklaşık bir milyar insanı etkilemektedir. Anjiotensin Konverting (dönüştürücü) Enzim (ACE) dipeptit yapıda bir karboksipeptitazdır ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu sebeple, ACE inhibitörleri hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ACE, anjiotensin I'i parçalayarak kan basıncını artıran anjiotensin II'yi meydana getirir. Dolayısıyla, ACE'nin bloke edilmesi anjiotensin II'yi inhibe ederek kan basıncı yükselmesini engeller (Khong ve Adeyeye, 2019; Singer, 2019).

Alıç, *Crataegus* cinsi olup *Rosaceae* familyasının bir üyesidir. Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yayılış göstermektedir (Gonzalez-Jimenez vd, 2018). Yurdumuzda ise genel olarak Batı ve Güney Anadolu'da yayılış göstermektedir. Bitkiye daha çok dere yamaçları, kayalık ve taşlık yerlerdeki çalılıklarda veya ormanlarda rastlanılır ve halk tarafından tıbbi amaçlı olarak kullanılır (Sezik vd, 2001; Kültür, 2007).

Alıç kanser ve diyabet için kullanıldığı gibi, kalp-damar hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Ljubuncic vd, 2005).

Bu çalışmanın amacı *Crataegus orientalis* (alıç) yapraklarının etanol ve n-hekzan ekstraktlarının insan plazma ACE'si üzerine etkilerinin belirlenmesidir.

1.1. Rosaceae

Rosaceae (Gülgiller) familyası, genellikle Kuzey yarım kürede bulunan 91 cins ve 2950 tür ile tanımlanmaktadır (Xiaoshuang vd, 2019). Anadolu coğrafyasında ise 39 cins, 319 kadar tür, 352 takson bulunmaktadır (Erik ve Tarıkahya, 2004; Güner, 2012). Meyveleri (elma, armut, kiraz, erik, kayısı, çilek) nedeniyle ekonomik yönden büyük değere sahiptir. Bu familyada bulunan bitkilerin bazıları otsu ya da odunsu bitkilerken oluşurken bazıları da çalı veya ağaçlardan meydana gelmektedir. Bu bitkilerin çoğunluğunu çok yıllık bitkiler oluştururken çok az miktarını tek yıllık bitkiler oluşturmaktadır. Bu bitkilerin bazıları dikenli olup cüz-i miktarda tırmanıcı olanlar bulunmaktadır. Bu türlerin bazılarında kış vakti yaprak dökümü meydana gelirken bir kısmında ise yaprak dökümü meydana gelmez. Bitkilerin yaprakları genellikle

aralarında açılı bir şekilde dizilmişken çok azı karşılıklı olarak dizilmiştir. Yaprakları tam veya tüysüdür. Stipula petiyolün alt bölümü ile bir araya gelmiştir. Çiçekleri aktinomorf (ikiden fazla simetri eksenine bulunan birbirine benzeyen bölümlere ayrılabilen çiçek örtü tabakaları), hermafrodit (erkek ve dişi cinsiyet karakterlerini birlikte barındıran), çok az da olsa monoik (erkek ve dişi organların aynı bitki üzerinde fakat farklı çiçeklerde bulunması); gayet gösterişli ve büyüktür. Çiçekleri tozlaşma için gerekli olan güzelliğe ve çekiciliğe sahiptir (Tanker vd, 2014; Atıcı, 2019).

Çok geniş bir familya olan Rosaceae; Spiraeoideae, Rosoideae, Pomoideae ve Prunoideae olmak üzere 4 alt familyaya ayrılmaktadır (Tanker vd, 2014).

Spiraeoideae; dişi organları birbirinden ayrıdır. Karpel (tohum tomurcuklarını taşıyan değişime uğramış yaprak) beş taneden oluşmakta, her bir yumurtalıktan (ovaryum) bir adet folikül meyve oluşmaktadır. Bu familyaya ait olan *Quillaja saponaria* Molina, Bolivya ve Şili’de yetişmekte olan ve yaprağı dökülmeyen büyük bir ağaç türüdür. Gövdesi ve kökünün kabuğu soyulur, içindeki korteks alınıp *Quillajae cortex* (Panama kabuğu) denilen tedavi amacıyla kullanılan doğal ve sentetik maddeler üretilir. Kilavik asit denilen bir saponozit içerir. Bu saponozit zehirli ve vücut sağlığı için çok zararlıdır. Kesinlikle ilaç olarak kullanılmamaktadır. Temizleyici ve tentür halinde emülgatör olarak kullanılır (Tanker vd, 2014; Atıcı, 2019).

Rosoideae; dişi organların tümü (ginekeum) birbirinden bağımsızdır. Fazla miktarda karpel bulunmaktadır. Bombeleşmiş bir ovaryum sapı üstünde bulunmaktadır. Bu bitkilerde bulunan yumurtalardan ya fındıksı meyve denilen nuks ya da çok az da olsa eriksi meyve denilen drupa oluşmaktadır. Meyveleri çilek ve böğürtlen gibi agregat meyvelerdir. Çiçek tablası yeterince yükselmiş veya düz bir şekilde ya da çukur halinde, ayaklı vazo şeklinde ve geçici olmayıp kalıcı bir şekilde bulunur. Meyveleri yumuşak olur. Her karpelde 1-2 ovül (tohum) oluşturan yapılar bulunmaktadır. Meyveleri her zaman kapalı olur. Çanak yaprakları dökülmeyip meyvenin üzerinde kalmaktadır. *Rosa* cinsi dikenli çalı ve küçük ağaçlardan oluşmaktadır. Yaprakları tüy gibi, dikensi, yaprakçıkların kenarları ise tırtıklı halde bulunmaktadır. Çiçek tablası çukurlaşmıştır. İçerisinde fazla miktarda serbest halde pistil bulunmaktadır. Stilusları yeterince uzun olup tepe noktada, ağız bölümünden dışarıya doğru çıkmaktadırlar. Olgunluk zamanında çiçek tablası etlenmekte içerisinde fazla miktarda fındıksı tipteki meyveler oluşmaktadır. Bu familya içerisinde *Rosa damascena* Mill. (Isparta gülü)’nden elde edilmiş olan *Rosae oleum* ihracatta ülkemizin mühim ürünlerinden bir tanesidir. İçeriğinde özellikle graniol, öjenol bulunmaktadır. Kokusundan dolayı kozmetik ve parfümeri’nde kullanılmaktadır. *Rosae oleum* elde edildiği zaman biriktirilen distilatta, altta biriken sulu kısım da drog olarak

kullanılmaktadır. *Rosae aqua* güçlü iltihap önleyici ve giderici bir drogdur. *Rosae flores* yeni olarak kullanılması gereken başka bir drog olup tanen, kersetol ve antosiyanozit içermektedir. Bu çiçeklerden elde edilen konkret, sanayide ve parfüm sektöründe kullanılan önemli bir üründür. *Rosa Canina L.*(yabani gül) her tarafta fazla olarak bulunan bir türdür. *Rosae caninae fructus* (kuşburnu, gülburnu) ismindeki droğun ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Yüksek miktarda askorbik asit içeren drog olup tanen ve flavonoit de içermektedir. Astrenjan, idrar söktürücü ve P vitamini özelliğini göstermektedir. *Rubus* cinsi dikenli tüysü yapraklara ve tırmanıcı özelliğe sahip bir çalıdır. Çiçek tablası et bağlamış ve bir sütuna benzer şekilde yükselişe geçmiştir. Dişi organlarının tamamı birbirinden ayrılmış ve pistiler bu eksen üzerinde dizilmiştir. Her bir yumurtada eriksi meyveler oluşmaktadır. *Rubus idaeus L.*(ahududu) ve *Rubus tomentosus* (Hudson) *Lyngbye* (böğürtlen) de askorbik asit ve tanen içerdiğinden drog olarak kullanılmaktadır. *Sarcopoterium spinosum L.* (abdestbozan otu) ülkemizde özellikle Akdeniz bölgesinde ve Anadolu'nun batısında oldukça fazla olarak bulunan oldukça kısa çalılardır. Köklerinin idrar söktürücü ve antidiyabetik etkisi bulunmaktadır. *Alchemilla vulgaris L.* (Aslanpençesi, fındık otu) Avrupa, Amerika ve Asya'da fazla miktarda bulunan çok yıllık, rizomlu, otsu yapıya sahip bir bitkidir. İçeriğinde %5 oranında tanen bulunmaktadır. Topikal olarak kanamalara karşı, ağız içinde meydana gelen kanamalarda gargara yaparak ve dahili olarak bunun yanında hafif ishal vakalarında kullanılmaktadır. Fenolik bileşiklerce zengin olması sebebiyle vücutta bulunan zehirli maddelerin atılmasında da rol oynar. (Tanker vd, 2014; Atıcı, 2019).

***Pomoideae*;** Çok sayıda meyve ağacını barındıran bir alt familyadır. Çiçekleri üst durumlu yani epigindir; dişi organlarının tamamı 2-5 karpelden oluşmaktadır. Alt durumlu ovaryumu çiçeğin bütünü ile birleşmekte, etlenmekte ve birbirine kaynaşmış halde bulunmaktadır. Meyvelerinin yenilebilen bölümü bu kısımdadır. *Crataegus L.* (alıç, yemişen) türüne ülkemizde sıkça rastlanmakta, yaprağı 3-7 loblu ve dişli olan dikenli bir çalı veya küçük ağaçtır. Çiçeği bütün halinde ve ak; meyvesi ise sarımsı ya da kırmızımsı renge sahip drupadır. Önemli türlerinden biri *Crataegus monogyna Jacq* olarak bilinir. *Pyracantha coccinea M.roem.* (ateş dikenli) alıç bitkisine benzer bir bitkidir. *Cydoniae* semen, müsilaç içeriğine sahip bir drogdur. Sakinleştirici ve öksürük giderici gibi özellikleri bulunduğu için fazla miktarda kullanılmaktadır. Bu alt familya içerisinde meyvesinden faydalananlar içerisinde *Malus sylvestris L Mill*(elma), *Mespilus germanica L.*(muşmula), *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. (malta eriği, yeni dünya), *Pyrus communis L.*(armut), *P. elaeagnifoli Pall.*(ahlat), *Sorbus aucuparia L.*(üvez) sayılabilir (Tanker vd, 2014; Atıcı, 2019).

Prunoideae; Yaprakları sıradan, bulunan çiçekleri ise perigin yani orta durumlu çiçektir. Çukurlaşmış reseptakulum (çiçek tablası) bulunmaktadır. 11 karpelden oluşmuş olan yumurtalık 1 tane olup yassılaştırmış ve çukurlaşmış halde bulunan çiçek tablasının altında ve serbest halde bulunmaktadır. Meyvenin şekli eriksi meyve tipi de denilen drupadır. *Prunus laurocerasus* L. (taflan, karayemiş), Kuzey Anadolu’da yabani olarak yetişen, genellikle parkta yetiştirilen bir ağaç türüdür. *Laurocerqasirecens folia* (taflan yaprağı) yapraktan meydana gelen bir drogdur. Yapraklarından su buharı distilasyonu ile *Laurocerasi aqua* (taflan suyu) hazırlanmaktadır. Siyanogenetik glikozitler içeren bu doğal veya sentetik maddeler sakinleştirici, öksürük giderici ve koku verici olarak kullanılmaktadır. Heterozit maddesinin hidroliz edilmesi sonucunda hidrosiyamik asit meydana gelmektedir. Bundan dolayı yaprakları zehirlidir. *Prunus amygdalus* L. (badem ağacı), ilkbahar mevsiminde boyları yaklaşık olarak 8 m’ye kadar ulaşır, yaprakları açmadan önce pembe ya da beyaz renge sahip çiçekler açmaktadır. Çiçekleri ya tek başlarına ya da 2’li-3’lü kümeler şeklinde bulunmaktadır. Sapları oldukça kısa, çiçek tablası çukurlaşmıştır. Kaliks ve korolla 5’er tane üyeye sahip, fazla miktarda stamen yani erkek organ, yumurtalık ise çiçek tablasının alt bölümünde, serbest olarak 1 tane bulunmaktadır. Eriksi meyve tipine sahip genç üyelerde oldukça yumuşak bir perikarp yani meyve kabuğu bulunmaktadır. Bunların iç bölümü, gitgide olgunlaşmakta ve gözenekli oldukça sert bir endokarpa dönüşmektedir. Bu bitkinin Anadolu’da iki varyetesi özellikle sıcak iklim kuşağına sahip yerlerde fazla miktarda yetiştirilmektedir. *P. amygdalus dulcis* (tatlı badem) ve *P. amygdalus amara* (acı badem), sadece tohumlarının taşıdığı bileşikler bakımından farklılık gösterdiğinden kimyasal varyetedirler. Tohumların boyları yaklaşık olarak 2-3 cm uzunluğunda, bir ucu yuvarlak, diğer ucu ise sivridir. Bu tohumlardan basınç yoluyla *Amygdali oleum* (badem yağı) elde edilir. Dahili olarak kullanıldığında az miktarda bağırsakları yumuşatmakta ve dışkının atılımını kolaylaştırmaktadır. Kozmetikte kullanılan ürünlerin çoğuna girmekte ayrıca bazı preparatlarında burunlarda kullanılan damlalar yağlı enjeksiyonlar için ise sıvağ yani kıvam verici olarak kullanılmaktadır. Acıbadem’in tohumu, tatlı tohumlardan farklı olarak siyanogenetik bir heterozit olan amigdazolit taşır. Temizlenmiş badem yağı hidrosiyamik asitten arınmıştır, sadece benzaldehit içerir. Yağı alındıktan sonra geriye kalan acıbadem tohumlarının posası su buharı distilasyonuna tabi tutularak uçucu yağ kazanılır. *Amygdali amare oleum*, (acı badem esansı) koku ve lezzet değiştirici olarak, az miktarlarda kullanılır. *Prunus armeniaca* (kayısı) meyveleri değerli olan başka bir türdür. Tohumlarından çıkarılan yağ E vitaminince zengindir (Tanker vd, 2014; Atıcı, 2019).

1.2. *Crataegus*

Crataegus cinsinin sistematikteki yeri (Özdeveci, 2006)

Bölüm	: Spermatophyta
Alt Bölüm	: Angiospermae
Sınıf	: Dicotyledonae
Alt Sınıf	: Dialypetalae
Takım	: Rosales
Familiya	: Rosaceae
Cins	: <i>Crataegus</i>

Rosaceae familyasına ait önemli cinslerden biri olan *Crataegus* L. dünya üzerinde 200 kadar türe sahiptir. Dünyada şu ana kadar 1000'den fazla isimle yayımlanmasına karşın 200 civarında türe sahiptir. Cinsin yaprağının ve çekirdeğinin yapısı, çekirdeğinin miktarı ve meyvesinin rengi gibi bir takım özellikleri polimorf yapıya sahiptir. *Crataegus* türlerinin fazla sayıda sinonim olmasının sebepleri polimorfizm ve melezlenme olarak ortaya çıkmaktadır. Türkiye'de ise 21 tür olup kültürü yapılan sadece 2 tür bulunmaktadır (Dönmez, 2004).

Dönmez 2005 senesinde 1 tane ve 2007 yılında ise 2 tane yeni tür ve 1 tane varyetenin teşhisini yapmış ve Türkiye'de yetişen *Crataegus* taksonu 26'ya ulaştırmıştır. Endemizm oranı %37'dir. Bitki sistematigi yönünden çok karmaşık bir türdür. Cinsin birden fazla türü çok kromozomludur. İklim koşulları, enlem, yükselti miktarı, türün yaşam alanı çeşitliliği, hayat döngüsü, üreme sistemleri, melezleşme, hücrenin boyutu, kromozomun boyutu, kromozomun yapısı, eşey kromozom mekanizması ve soy yapısı gibi birden çok etkenin poliploid karakter ile olan bağlantısını açıklamaktadır. Ülkemizde iklim koşulları, enlem ve yükselti miktarı yönünden farklılık gösteren bölgelerde birden fazla farklı yaşam alanı bulunmaktadır. Her bir *Crataegus* türünün bazıları yeni takson olarak kabul edilmekte olup birçok yerel popülasyonu vardır. Ülkemizin bazı bölgeleri *Crataegus* türlerine özgü iklim koşulları ve yaşam alanı özelliği taşımaktadır. Bu bölgeler en az bir karakteristik tür ve yerel varyeteleri olan diğer ikincil veya yaygın türler içermektedir (Gökunar, 2007). Doğal olarak en çok yayılma gösteren tür *Crataegus monogyna* olarak karşımıza çıkmaktadır. *C. orientalis*, *C. oxyacantha* ve *C. aronia* türleride çok yaygın şekilde bulunmaktadır. *Crataegus*'a ait türler ülkemizde halk arasında daha çok alıç adıyla bilinmekte ve hemen hemen hepsinin meyvesi yenilmektedir. Bölgelere göre bitkiye yemişen, beyaz diken, ekşi muşmula, edran, geviş, geyik diken, kuş yemişi, ayva alıcı, çakır alıcı, godon alıcı, göden alıcı, kotan alıcı da denilmektedir (Ergezen, 1999).

Alıç, kışın yapraklarını döken, dikenli bir ağaç ya da çalı şeklinde bir meyve türüdür. Yaprığı basit veya loplu, meyvesi sarı renkli, kırmızı, mor ya da siyah renge sahip olabilmektedir. Peyzaj planlamasının bitkisel tasarım safhasında *Crataegus L.* taksonları birçok özellikleriyle beraber, ilkbahar zamanında açan çiçeği, sonbahar zamanında renklenmeleri ve parlak meyvesi ile süs ve çit bitkileri olarak yaygın kullanım alanına sahiptir (Everett, 1981; Krüssmann, 1984; Chiristensen, 1992; Jacobson, 1996; Flint, 1997; Dirr, 1998).

Crataegus adı ilk kez Tefrast tarafından kullanılmış olup Yunanca ‘Kratigos-sağlam kuvvet verici’ sözcüğünden türemiştir. Ktatos: set, oxus: keskn, akantha: diken manasına gelir (Verma vd, 2007). Alıç, *Crataegus L.* cinsine ait, kışın yaprağını döken, ender olarak da her dem yeşil çalı ya da ağaççık halinde odunsu türlerdir. Genel olarak dikenlidir (Davis, 1972; Seçmen vd, 1989; Pamay, 1992). Koyu kırmızımsı meyve yeşilimsi calyx ile karakterize edilmektedir. Diğer bir ayırt edici özelliği de tüy örtüsünün bulunması, yaprağın şekli ve yaprağında bulunan dişlerdir (Dönmez, 2004). Yaprakları çok sıralı sarmal, basit, loblu, veya hemen hemen telksi, kenarı düz bir yapıya sahip ya da dişli olmaktadır. Korimboz (çiçeği kurulu şemsiye) şekline sahiptir. Çiçeklerinde çanak ve taç yaprakları 5’li bir yapıya sahiptir. Epikaliks (üst çanağı) bulunmamaktadır. Çukurlaşmış raseptakulumları meyve yaprağına bitişik halde bulunur. Taç yaprakları beyaz ya da pembemsi, genellikle çanak yapraklarından daha uzun olmaktadır. Erkek organları 5-25 tanedir. Meyve yaprakları ise 1-5 tanedir. Meyvesi eriksi bir yapıya sahip, sarımsı, kırmızımsı, siyahımsı, mor ya da siyah renge sahip, genellikle etli bir yapıya sahiptir. Meyvesinin çekirdekleri ise 1-5 tane olup sert bir yapıya sahiptir (Browicz, 1972; Dönmez, 2004; Dönmez, 2007).

1.3. *Crataegus Orientalis (C.orientalis)* (Alıç)

Anadolu bölgesi’nde yaygın olmakla beraber 0 ile 1300 metre yüksekliğindeki ormanlık alanlarda, maki ve çalılıklarda yetişmekte olan, 3 ile 5 metre boyuna ulaşabilen ağaç türüdür. Yaprığı 3 ile 7 loba sahip ve yatık tüylü, meyvesi de 2 cm çapına ulaşabilen, yenilmekte olan, kırmızımtırak-turuncu renge sahiptir (Tanrıverdi, 2010).



Şekil 1.1. Çalışmamızda kullanılan *C.Orientalis*'in yakın görünümü



Şekil 1.2. Çalışmamızda kullanılan *C.Orientalis*'in uzak görünümü

1.4. *Crataegus Orientalis* Bitkisi'nin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Yüzyıllardır içinde flavonoid bulunan preparatlar hastalıklara karşı mücadelede kullanılmakta olup, bu bileşiklerin biyolojik olarak tesir etmesi ile ilgili yapılan araştırmalar hız kazanmıştır. Flavonoidlerin ilk olarak bulunan biyolojik özellikleri arasında kılcal damar duvarlarına olumlu etkisi, genel itibarıyla kanın sızmasının engellenmesinde, geçirgenlik ve kırılabilirliğin ortadan kaldırılmasında kendisini göstermiş olup, yapılan çalışmalarda da kan damarlarının esnekliğini arttırdığı, genişlettiği, kuvvetlendirdiği ve rahatlatmasını sağladığı belirlenmiştir. Flavonoidlerin kan damarlarına olan olumlu etkilerinin, kasılmaları çözme yeteneğinden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Skerget vd, 2005; Karademir, 2005; Mennen vd, 2004; Maron, 2004).

Flavonoidlerin damarlar üzerine etkilerinin yanında, kardiyotonik etkileri de bilinmektedir. Bitkinin flavonoid komplekslerinin kardiyak etkiden sorumlu olduğu, kalbin oksijen kullanımını artırarak metabolizmadaki enzimleri desteklediği, vazodilatasyonla kalpte oluşan yükü azalttığı, rahatlatma sağladığı ve kan basıncını düşürdüğü belirlenmiştir (Pacorny vd, 2001; Middleton, 1984; Cook vd, 1996). Yapılan bazı çalışmalarda kuersetin, rutin ve kateşin, epikateşin gibi bazı flavonoidlerin zayıf çalışmakta olan kalbi güçlendirme ve nabızı normal değerlerine getirme gibi özelliklere de sahip olduğu bulunmuştur (Emrem, 2008).

Bazı flavonoidlerin aktif oksijen türlerini giderdiği, LDL yükseltgenmesini engellediği damar ve kalp içinde kanın pıhtılaşma eğilimini önlediği saptanmıştır (Fuhrman vd, 1997). Ayrıca, kolesterol seviyesini düşürdüğü, arterlerde meydana gelen plakları azalttığı ve kanserin oluşmasını engelleme gibi özelliklerinin de bulunduğu gösterilmiştir. Flavonoidlerin kanserojen ajanlarla mide-bağırsak sisteminde savaşabildiği ve emilimlerini engelleyebildiği bildirilmiştir. Flavonoidlerin diğer önemli özellikleri ise; karaciğer fonksiyonlarını desteklemesi, safra salgılarını hızlandırması, karaciğerin barbiturat ve arsenik gibi bazı bileşiklere karşı detoksifikasyon etkisinin desteklenmesi olarak açıklanmıştır. Flavonoidlerin detoksifikasyon etkilerinden bir tanesinin, diüretik özelliğinin olduğu belirlenmiştir (Skerget vd, 2005; Pacorny vd, 2001; Middleton, 1984; German, 1997; Demirkıran, 2005).

Alıç meyvesinin, çiçeği ve yaprağında genel itibarıyla klorojenik asit, triterpenoid asitler, aromatik aminler, fenolik asitler, kuersetin, hiperosid, viteksin ve viteksin-4'-ramnosid, luteolin, luteolin-3-7-di-glukosid, flavon glikosidaz, apigenin, -7-O-glikosid ve rutin gibi % 1-2 oranında flavonoid içerdiği tespit edilmiştir (Skerget vd, 2005; Çevik, 2011).

Kalp ve damar sağlığını koruyan bileşenler flavonoidler ve bir kısım oligometrik proantosiyanidinlerdir (OPCs). Alıç bitkisinin kalp ve damar sistemi üzerindeki etkisi içerisinde

büyük oranda bulunan proantosiyeninlerin neden olduğu bulunmuştur. OPC'ler yaprakta, meyvede ve çiçekte oldukça yoğun oranda bulunmakta ve meyveye rengini veren pigmentleri de içermektedirler. Yüksek oranda bulunan flavonoid bileşenleri ve az da olsa OPC yoğunluğu nedeniyle *Crataegus* bitkisinin mükemmel derecede antioksidant özelliğinin bulunduğu, kalbi besleyen damarları düzenlemesi, kanın akış hızını arttırması, oksijenin dolaşımını desteklemesi ve bu şekilde kalp için oldukça yararlı olduğu bilinmektedir (Verma vd, 2007; Miller vd, 1998).

Alıç bitkisinin flavonoid bileşenlerinin mükemmel bir şekilde kollajen ve stabilize etme özelliğine sahip olduğu bulunmuştur. Kollajen insanların vücut sağlığı için ihtiyaç duyulan çok önemli bileşenlerden olup tendon, lif ve kıkırdak yapısının bütünlüğünü sağlamaktadır. Kollajen doku romatid artrit, periodontal hastalıklar ve diğer kemik, bağ doku, liflerin iltihaplı durumlarında zarar görmektedir. Antosiyanidinler, proantosiyanidinler ve diğer flavonoidler kollajen dokuda koruyucu etki göstermektedir. Bu koruyucu etkiler ise;

- Kollajen bağ dokusunun birleşmesini sağlayarak,
- Gayet etkili ve güçlü bir şekilde serbest radikallerin geçişini engelleyerek,
- İltihap durumunda akyuvarlar tarafından enzimatik hücre bölünmelerini önleyerek,
- İltihabı özendiren prostaglandin, serin proteaz, histamin ve lökotrienler gibi bileşiklerin sentezlenmesini engelleyerek sağlamakta olduğu bulunmuştur (Murray, 1992).

Alıç bitkisi, hücrenin C vitamini seviyesini artırır. Aynı zamanda antioksidan maddeler yönünden zengin olduğundan, dolaşımda görevli tüm organları genç ve canlı tutmakta, hücreleri canlandırarak zarar görmelerini engellemektedir. Bunun yanında, yaşa bağlı kalp hastalığı olan ve buna bağlı olarak meydana gelen belirtileri alıç bitkisinin azaltabileceği tespit edilmiştir. Antioksidan maddelerin iltihabi bir durumu düzeltmede gayet iyi etkisinin olduğu vurgulanmıştır (Çevik, 2011).

Diğer ana bileşenler ise oleanolik asit, ursolik asit ve crategolik asit gibi triterpenoidler olarak belirlenmiştir ve bu bileşenlerin enfeksiyon durumunu engelleyici, analjezik ve oksijen sağlama gibi etkilerinin olduğunu tespit edilmiştir. Ursolik asitin kan kanseri hücrelerinin normal bir şekilde ölmesini teşvik ettiği, kandaki kalsiyum düzeyini azaltarak kontrollü bir şekilde hücrenin kendisini öldürmesini önlediği ileri sürülmüştür. Oleanolik ve ursolik asit enfeksiyonu ve kandaki yağ seviyesinin yükselmesini önlemektedir. Çin'de karaciğerin zarar görmesini engellemek için ilaç olarak kullanıldığı rapor edilmiştir. Alıç bitkisindeki triterpen asitlerin

hipotansiyonda dengeyi sağladığı, kolesterol seviyesini düşürdüğü ve damar içinde plakların oluşmasını engellediği bildirilmiştir (Çevik, 2011).

Tanenlerin enfeksiyonlara karşı birer ajan olduğu ve alıçta bulunan fazla suyun atılmasında tanenlerin rol aldığı bulunmuştur. Alıcın, kanın inceltilmesinde ve plağın oluşmasını engellemede kumarin bileşiklerinin etkili olduğu bildirilmiştir (Çevik 2011). Bunlara ek olarak, alıcın mineraller yönünden de oldukça zengin bir tür olduğunu belirlenmiştir (Özcan vd, 2005). Alıcın çiçeği, yaprağı ve meyvesi kalp hastalıklarında kullanılır (Georgianne vd, 2002). Alıç bitkisinde mevcut olan fazla miktardaki flavonoid bileşenlerin çeşidine göre kalp ve damarlarda meydana gelen kasılmaların engellenebileceği bulunmuştur. Kalbin işlevinin bozulması hayatı tehlikeli bir duruma sokabileceğinden, tüm bu etkiler hayatın devamı için bir destek sağlamaktadır (Bear, 1964; Murray, 1992).

Alıç bitkisi içerdiği kimyasal bileşenlerden dolayı kan damarlarının esnekliğini arttırmakta, peristaltik hareketleri düzenlemekte, bu şekilde iyi bir dolaşımı ve kan akışını sağlamaktadır. Alıç bitkisinin en önce yaptığı işlev kalbe kanın akışını arttırmaktır. Alıç bitkisinin pozitif kasılmayı destekleyen yönü, kalbin kardiyak potansiyelini koruyan membran enzimin bir parçası olan, Na^+/K^+ ATPaz enzimini engellemesine de bağlı olduğunu vurgulanmıştır. Alıç bitkisinin tansiyon düşüğe yükseltmesi ya da yükseğe düşürmesi gibi tesirinde bulunduğu tespit edilmiştir (Verma vd, 2007; Murray, 1992).

Alıçtan elde edilen ekstraktlar kolesterol, trigliserit, LDL ve VLDL gibi plazma lipidlerinin taşınmasını engellediği, karaciğere hepatik LDL reseptörlerini düzenleyerek, aynı zamanda kolesterolün safra asitlerine bozunmasını ve safranın akışını destekleyerek kolesterol biyosentezini bastırıp karaciğere kolesterol akümülyasyonunu engellediği belirlenmiştir (Miller, 1998). Serbest radikaller ile olan mücadelesinden dolayı iskemi gerçekleştikten sonra kalbi koruduğu belirlenmiştir (Verma vd, 2007).

Almanya, birçok bitkiden elde edilen preparatlar için olduğu gibi, *Crataegus*'dan elde edilen preparatlar için de önemli bir ülkedir. Almanya'da fitofarmasotiklerin çok önemli bir yerde olmasının ve yasayla normal diğer ilaçlar gibi sınıflandırılmasında iki unsur bulunmaktadır. Birinci neden, son 50 yıldır geleneksel tıbbın, doktorlar ve bitkisel ilaçlara ilgisi artan hastalar tarafından canlı tutulmasıdır. Diğer neden ise, ikinci dünya savaşının ardından, ilaç endüstrisinin bitkisel ilaçlarda uzmanlaşması ve onlara güvenmesi, standardizasyon ve bilimsel araştırmalarla bitkisel ilaçların kalitesini optimize etmeyi amaçlayan projeleri geliştirmesi ve desteklemesidir. Bu gelişmeler bitkisel ilaçların ayrıntılı incelenmesi ve aktif bileşenlerinin tespit edilmesi ile paralel olmuştur. Bugün Almanya'da bitkisel ilaçların çoğu, hatta bitkisel ilaç

karışımları bile, normal ilaç olarak kayıtlıdır. Bu da onların sentetik ilaçlar kadar kaliteli, etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir (Wagner, 1990).

1.4.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Alıç bitkisi kalpte meydana gelen hastalıklarda tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Kalp hastalıklarının tedavisindeki başarısının içeriğindeki flavonoidlerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Blesken, 1992).

Diğer bir çalışmada, WS 1442'nin kardiyoprotektif etkisi ratlar üzerinde çalışılmış ve elde edilen bulgular WS 1442 bileşiğinin endotel nitrik oksidin (NO) sentezini artırdığı, elastaz enzimini baskıladığı ve antioksidan özelliğinin kardiyoprotektif etkisine katkı sağladığı bildirilmiştir (Veveris vd, 2004).

Crataegus bitkisinden elde edilen fraksiyonların pozitif inotrop ve negatif kronotrop şeklinde etki ettiği, kalbe giden kanın akımının artmasında rol oynadığı ve kalbin ihtiyaç duyduğu oksijeni önemli derecede azalttığı rapor edilmiştir. *Crataegus* bitkisi içinde mevcut bir flavonoid olan monoasetilviteksin rhamnositinin in vitro çalışmalarda fosfodiesterazı inhibe ederek antiiskemik özellik gösterdiği bildirilmiştir (Schüssler vd, 1995a; Schüssler vd, 1995b).

Yapılan klinik bir araştırmada ise New York Heart Association (NYHA) kalp II yetmezliği olan 88 hastaya standardize edilmiş *Crataegus* meyve ekstresi (Rob 10) uygulanmış ve hastaların yaşam kaliteleri ve egzersiz toleranslarında artış görüldüğü kaydedilmiştir (Rietbrock vd, 2001). *Crataegus oxyacantha*'nın ritim bozukluğuna karşı etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada iskemi-reperfüzyon meydana getirilmiş sıçanlarda meydana gelen ağır ventriküler aritmileri önemli bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir (Al Makdessi vd, 1999). Yapılan diğer bir çalışmada ise *Crataegus meyeri* ekstresinin miyokart iskemisinde aritmideki sayıyı ve şiddeti azaltmayı sağladığı belirlenmiştir (Garjani vd, 2000).

Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş miyokard enfarktüsü üzerine *Crataegus oxyachanta* meyvesinden hazırlanmış olan tentürün etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, tentürün lipid peroksidasyonundaki artış oranını azalttığı rapor edilmiştir (Jayalakshimi ve Niranjali Devaraj, 2004).

1.4.2. Hipertansiyon Üzerine Etkisi

Yapılan bir çalışmada, *Crataegus tanacetifolia*'dan elde edilen sulu yaprak ekstralarının 50 mg/kg dozajında i.v. uygulanması sonucu tansiyon üzerinde geçici olarak azalmanın olduğu bildirilmiştir (Birman vd, 2001).

1.4.3. Antiagregan Etki

Crataegus monogynadan elde edilen ekstrenin pıhtılaşmayı önemli derecede azalttığı bildirilmiştir (Rogers vd, 2000).

1.4.4. Antienflamatuar Etki

Crataegus'un bir bileşeni olan sikloartenolün deneysel olarak iltihap oluşturulmuş olan farelerde lökosit göçünü ve fosfolipaz A2 enzimini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Ahumada vd, 1997).

1.4.5. Hipoglisemik Etki

C. oxyacanthanın yaprağından elde edilen sulu ekstrenin kan glikoz seviyesini düşürücü etkisi, normal ve streptozosin (STZ)-indüklü diyabetik sıçanlarda incelenmiş ve bu sıçanların kanlarındaki şeker seviyesinde doza bağlı olarak önemli düzeyde düşme gözlenmiştir. *C. oxyacanthadan* elde edilen ekstrenin STZ verilerek oluşturulan diyabetik sıçanlarda kan şekeri yükselmesine karşı çok etkili olduğu ileri sürülmüştür (Jouad vd, 2005).

1.4.6. Hipolipidemik Etki

Aterojenik diyet ile beslenmiş olan ratlarda *Crataegus* meyvelerinden elde edilen ekstraların safra asidinin atılımını arttırdığı, karaciğer içinde kolesterol sentezini baskıladığı ve LDL reseptör aktivitesinin bir göstergesi olan 125I—LDL'nin karaciğer plazma membranına bağlanmasını desteklediği belirlenmiştir (Rajendran vd, 1996).

Kandaki yağ oranını yükselten gıdalarla beslenmiş olan hayvanlarda serum total kolesterolünün, trigliseritin ve LDL seviyesinin artmış olduğu, karaciğerde ve aortda yağ birikiminin olduğu gösterilmiştir. Bu hayvanlara *Crataegus*'dan elde edilen ekstre

uygulandığında serum lipidlerinde azalma olduğu ve yağ birikiminin önemli ölçüde gerilemiş olduğu görülmüştür (Zhang vd, 2002; Shanthi vd, 1994).

1.4.7. Antiiskemik Etki

Langendorff perfüzyonu yapılmış olan izole tavşanların kalbinde kalıcı atardamar tıkanıklığıyla geçici bir lokal iskemi oluşturduktan sonra monoasetil-viteksin, rhamnozit verildiğinde kalp kasında meydana gelen iskeminin önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (Al Makdessi vd, 1999).

1.4.8. Antioksidan Etki

Yapılan *in vitro* çalışmalar içerisinde *Crataegus monogyna*'nın yaprağı, çiçeği ve meyvesinden elde edilen ekstraktlardan flavonoid, proantosiyanidin ve fenolik asitin vücuttaki toksinleri temizlemede gayet güçlü etkisinin olduğu bildirilmiştir (Baharun vd, 1994; Baharun vd, 1996; Sroka vd, 2001).

Sokol-Letowska vd (2006) yapmış oldukları çalışmada farklı fenolik bileşikler içeren preparatlar içerisinde alıç preparatlarının dikkati çekecek şekilde antioksidan özellik sergilediği gözlemlenmiştir. Alıç içerisinde mevcut olan fenollerin sinerjik etkisi, ayrı ayrı olan etkilerinden daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bu çalışmadan elde edilen veriler serbest halde bulunan radikaller ile mücadelede antioksidanların kompozisyonun çok daha önemli olduğunu göstermiştir (Sokol-Letowska vd, 2006).

Alıçta bulunan flavonoidler üstüne yapılmış olan diğer araştırmada ise, alıçta bulunan antioksidan maddelerin beyin içerisindeki antioksidan seviyesini arttırmış olduğu ve beyni iskemi ve reperfüzyonda oluşabilecek hasardan korumuş olduğu gösterilmiştir (Zhang vd, 2004). Çinli araştırmacıların Çin alıcısıyla (*C. pinnatifida*) fareler üzerinde yapmış oldukları bir araştırmada alıç bitkisinden elde edilen sulu ekstrenin SOD aktivitesinin başlatılmasında güçlü bir etkisinin olduğunu göstermişlerdir (Ljubunic vd, 2006; Ahumada vd, 1997). Diğer bir araştırmada ise alıç meyvesindeki antioksidan madde içeriği C vitamini cinsinden (VCE) 929 mg VCE/100g olarak bulunmuştur (Emrem, 2008; Yoo vd, 2008).

1.4.9. Antiviral Etki

Crataegus türlerinden *C. aronia* var. *Aronia*, *C. monagyna* ve *C. pseudoheterophylla* türü yaprak ve meyvelerinin total prosiyanidin ve flavonoid miktarlarının ortaya konduğu bir çalışmada alıç ekstresinin uçuk virüsünün üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Orhan vd, 2007).

1.4.10. Üreme Sistemi Üzerindeki Etki

Crataegus cuneata türünün köklerinden hazırlanmış olan ekstreleri asthenospermi yani düşük sperm hareketliliği olan hastalara verildiğinde sperm hareket gücünü arttırdığı gözlemlenmiştir. Hazırlanmış olan ekstrelerin uygulandığı 16 düşük sperm hareketliliği olan hastadan alınmış olan sperm örnekleri bilgisayarlar üzerinde incelenmiş, bu kişilerin spermleri ile kontrol grubundakiler kıyaslandığında sperm hareketliliğinin önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir (Kumar vd, 2012).

1.4.11. Bağışıklık Sistemi Üzerine Olan Etkisi

Crataegus pinnatifida türünden elde edilen, suda çözünebilen polisakkaritlerin antikor oluşmasını uyarıcı özelliğinin araştırıldığı bir çalışmada *Crataegus pinnatifida* türünden elde edilmiş olan polisakkarit parçalarının karın zarı makrofajlarının fagositik indeksini uyardığı tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada *Crataegus* bitkisinin bağışıklık sistemini uyarıcı potansiyeli olabileceği ortaya konmuştur (Li vd, 2009).

1.4.12. Hepatoprotektif Etki

Crataegus pinnatifida türünün karaciğeri koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada bitkinin karaciğeri korumada güçlü bir etki gösterdiği ve iltihaptan koruyucu özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Kao vd, 2005).

1.5. Ülkemizde En sık Görülen Alıç Türleri

Alıç bitkisinin olgunlaşmış olan meyve rengi sınıflandırmada kullanılan önemli kriterlerin başında gelir (Dönmez, 2004). Alıç meyvesinin dış kabuğu 3 farklı renkte olabilir. Bu renkler: sarı, kırmızı ve morumsu -siyah renklerden oluşmaktadır. Meyve rengi sarı olan türe

örnek olarak; *C. Azarolus*, *C. Tanacetifolia*, *C. x Bornmuelleri* gösterilmektedir. Morumsu-siyah türe ise örnek olarak *C. Pentagyna*, *C. Davisii*, *C. Caucasica* verilmektedir. Diğer birçok tür de ya kırmızı olmakta veya sarımsı kırmızımsı tonlarda bulunmaktadır (Dönmez, 2004).

Ülkemiz’de doğal ortamda çok fazla görülmüş olan alıçların türleri ve bu türlerin birkaç özelliği aşağıda verilmiştir.

- 1- Kuzey Anadolu’daki ormanlarda fazla miktarda yetişmekte olan, boyu hemen hemen 3 metreden 8 metreye ulaşan, siyahımsı veya kırmızımtırak-siyah meyve rengine sahip olan *Crataegus pentagyna*.
- 2- Yine Kuzey Anadolu ormanlarında fazla miktarda görülen ve yetiştirilen boyu 8 metreden 10 metreye ulaşmakta olan sarımsı meyve rengine sahip olan *Crataegus tanacetifolia*.
- 3- Anadolu coğrafyasında çok fazla bulunan boyu 3 metreden 5 metreye kadar uzayabilen kırmızımtırak-turuncu rengindeki meyveye sahip olan *Crataegus orientalis*.
- 4- Batı ve Güney Anadolu coğrafyasında çok fazla bulunan boyu 10 metre uzunluğuna kadar uzayabilen kırmızımsı veya koyu kırmızımsı rengindeki meyveye sahip olan *Crataegus monogyna* ve hemen hemen aynı özelliklere sahip olan *Crataegus oxyacantha* (Christensen, 1992; Emrem, 2008).

1.6. Alıçın Kimyasal İçeriği ve Farmakolojisi

Alıç yaprağı ve meyvesi fazla sayıda biyolojik aktif bileşikleri içermektedir. Bu bileşikler; flavonoidler, glikosidler, oligometrik prosiyanidinler, antosiyanidin, proantosiyanidin, saponin ve tanenler, cratategin, vitamin C, mineraller ve diğer kimyasal bileşenleri içermektedir.

Vücut içerisinde antioksidan özelliğe sahip olduğunu son zamanlarda yapılmış olan çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca kollojenin yapısının sağlamlaştırılmasını sağlayarak diş etinin, vücut derisinin, kan damarının ve eklem yapısının daha dirençli ve güçlü olmasını sağlamaktadır. Vücut içerisinde oluşan serbest radikalleri okside edip parçalamakta ve ortadan kaldırmaktadır (Steinmetz ve Potter, 1996).

Alıç önemli tıbbi bitkiler içerisinde bulunmaktadır. Flavonoid içeriği yönünden zengindir. Önemli bir bileşik olan flavonoidler tümörden, virüsten ve iltihabi bir durumdan koruma gibi özelliklerinin yanı sıra damarları genişletme özelliğine de sahiptir (Stavric 1994; Formica ve Regelson, 1995).

Alıç antioksidan özelliğe sahip olan flavonoidler, C vitamini, organik asitler, eter yağı ve şekerleri başta olmak üzere, insan sağlığı açısından önemli birçok bileşiği ihtiva eder. Alıç ağacının yaprağı, çiçeği ve meyvesinin içerdiği antioksidanlar serbest radikallerin oluşmasını

önleyerek kalp sisteminin daha düzgün çalışmasını desteklemekte ve kalbin damar sağlığını olumlu olarak etkilemektedir. Diğer bir özellik olarak da kalp içerisindeki kanın akış hızını dengeye getirerek kalbin düzenli atmasını sağlamakta, kalbin kasılma gücünü ve kalbin basıncını dengeye sokmaktadır. Alıç bitkisinin kurutulmuş olan çiçeği ve meyvesi çaya benzer şekilde hazırlanarak üst solunum yolu enfeksiyonlarında, öksürüğün iyileşmesinde, kalp kası hastalıklarında, taşikardide, kan basıncının dengelenmesinde, böbreklerde meydana gelen hastalıklarda ve damar sertliğinin iyileşmesinde kullanılır (Chen vd, 1998; Scwinger vd, 2000; Pittler vd, 2008).

1.7. Anjiotensin Konverting (Dönüştürücü) Enzim

Anjiotensin konverting enzim (ACE; EC 3.4.15.1) klorür maddesine bağlı olan bir dipeptidil karboksipeptidazdır. ACE oligopeptidlerin karboksil uç bölümünden peptidlerin hidrolitik olarak ayrılmalarını katalizleyip sıvı dengesini düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır (Bunning ve Rioordan, 1985). ACE; anjiotensin I'in damarları daraltma özelliğine sahip (vazokonstriktör) olan anjiotensin II'ye dönüşmesini gerçekleştirip tansiyonun dengelenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca ACE, damarları genişletme özelliğine sahip olan bradikinin bileşik maddesinin ortadan kaldırılmasından da sorumlu bir enzimdir (Bull vd, 1985).

1.8. Enzimler

Enzimler, canlılar tarafından doğal yollarla sentezlenen protein yapılı biyolojik moleküllerdir. Doğal katalizör özelliğine sahiptir. Enzimler, vücudun devamlılığını sürdürmesi için gerekli olan ana maddelerdir. Sindirim sisteminde, solunum sisteminde, büyümede, kasların kasılmasında, fotosentez olayı vb. birçok fiziksel ve kimyasal olarak gerçekleşen olayların oluşmasında rol almaktadır (Sargın ve Öngen, 2003). Hücrenin biyokimyasal reaksiyonlarını kataliz eden enzimler hücre içerisinde çok etkili fonksiyonlara sahiptir (Dinçbaş, 2009).

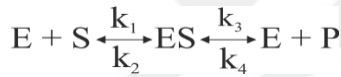
Enzimler, aktivasyon enerjisini azaltarak reaksiyonları hızlandırabilmektedir. Enzimatik reaksiyonlar oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşebilmektedir. Enzimatik maddelerin reaksiyonunu kataliz etmek için kofaktör ya da koenzime ihtiyaç duyabilmektedir (Karaca, 2018).

Biyokatalizör maddeler olan ve çok fazla seçici bir özelliğe sahip olan enzimler asırlardır gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. Farklı olarak tekstilde, deterjanda, ilaçlar ve kağıtlar gibi birçok sektörde önemli bir role sahiptirler (Koç, 2015).

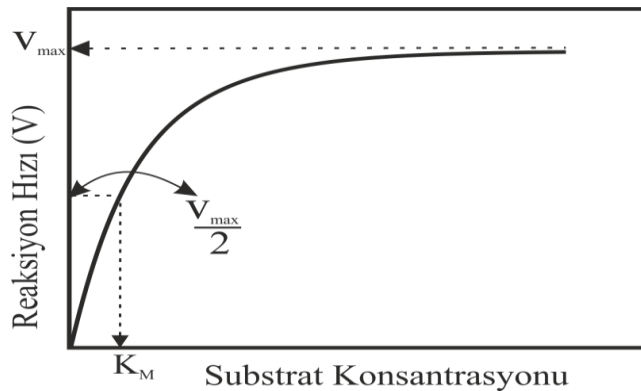
1.9. Enzim Kinetiği

Enzimlerin gerçekleştirdiği katalizlerden dolayı reaksiyon hızlarının önemli bir şekilde arttığı görülmektedir. Enzim kinetiği; reaksiyon hızı, enzim ve substrat konsantrasyonu arasında mevcut olan kantitatif bir ilişki ile uğraşmaktadır. Enzim kinetiği günümüzde kendi başına bir bilim dalını oluşturmaktadır (Karlson, 1992).

Sabit bir konsantrasyona sahip olan birçok enzimatik maddenin reaksiyon hızı substratın konsantrasyon oranına bağlı bir şekilde artış göstermektedir. Eğer enzimatik reaksiyonun hızı (V), substratı (S) konsantrasyon oranına göre grafiksel gösterilirse hiperbolik şekle sahip bir eğrinin ortaya çıkacağı görülmektedir. 1913 senesinde Leonart MICHAELIS ve Malid MENTEN tarafından bu hiperbol eğrisinin matematiksel bir şekilde nasıl ifade edileceği bir formül ile gösterilmiştir. Leonart MICHAELIS ve Malid MENTEN bir enzimatik reaksiyon içerisinde enzim-substrat kompleksinin çok önemli bir ara bileşik olduğunu belirtmişlerdir. Enzimatik reaksiyonun şema şeklinde gösterimi aşağıdaki gibi olmaktadır (Önen, 2017).



Enzimi E, substratı S ve k_1 hız sabitiyle birleşmekte ve ES kompleksinin oluşmasını sağlamaktadır. Enzim ve P'den k_4 hız sabiti ile ES kompleksinin oluşmasının olasılığı, bu yönde gerçekleşen reaksiyonun ilerleme oranının düzeyi düşük olduğu için ihmal edilebilmektedir. ES kompleksini oluşturduktan sonra bu komplekste iki şekilde yıkım söz konusu olmaktadır. ES kompleksinin bir bölümünün k_2 hız sabiti ile tekrardan E ve S'ye ayrılmaktadır, asıl önemli kısmı ise k_3 sabiti ile E ve P'ye dönüşmesidir (Önen, 2017).

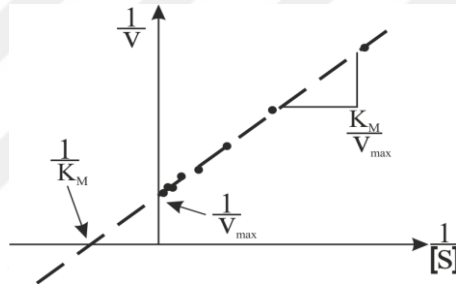


Şekil 1.3. Michaelis-Menten grafiği

Michaelis- Menten denklemi

$$V = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{[S] + K_M}$$

$V_{\max}$, hiperbol grafiğinin y eksenini ile kesiştiği noktadır ve maksimum hız şeklinde belirlenmektedir. Maksimum hız oranının yarısına ($V_{\max}/2$) ise denk gelen substratın derişimi ise K_M (Michaelis-Menten sabiti) şeklinde belirtilmektedir. $V_{\max}$ ve K_M , herhangi bir enzimin aktivitesinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Pratik olarak, Michaelis-Menten grafiğiyle bir hiperbol belirlendikten sonra bu hiperbol Lineweaver-Burk tarafından 1934 yılında denklem şekline getirilmiştir (Coon vd, 1987; Gözükara, 1997).



Şekil 1.4. Lineweaver-Burk Grafiği

Lineweaver-Burk Grafiği Denklemi

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{\max} \cdot [S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

1.10. Enzim İnhibisyonu

Enzimatik bir reaksiyonun hızının inhibe edici bir madde olarak gösterilen bazı maddeler tarafından azaltılması ya da hızın tümünden durdurulması olarak tanımlanabilmektedir. Enzimin inhibisyonu dönüşümlü (Reversibl) ve dönüşümsüz (İrreversibl) olarak 2 başlık altında incelenmektedir (Keha ve Küfrevioğlu, 2009).

1.10.1. Dönüşümlü İnhibisyon

Enzim ile inhibitörün etkileşim halinde olması dengeli bir reaksiyon oluşturur. Bu inhibitör ise enzim ya da enzim-substrat kompleksi ile beraber kovalent bağ olmayacak biçimde bağlanmaktadır (Lehninger, 2005). Dönüşümlü inhibisyonda enzim ile inhibitörün arasındaki bağ, inhibitör olan maddeye göre enzimin ya da substratın konsantrasyonlarının arttırılmasıyla ters bir hale çevrilebilir. Dönüşümlü inhibisyon üç alt başlık altında incelenmektedir (Boldaz, 2021).

- 1- Yarışmalı (Kompetitif) İnhibisyon
- 2- Yarışmasız (Nonkompetitif) İnhibisyon
- 3- Yarı yarışmalı (Unkompetitif) İnhibisyon

1.10.1.1. Yarışmalı (Kompetitif) İnhibisyon

Yapı biçimi olarak substrata benzemekte olan inhibitör, enzimlerin etkin olan bölgeleri için substrat ile bir yarışa girmiş durumdadırlar. İnhibisyonun etkisini ortadan kaldırmak için substratın konsantrasyonunun arttırılması gerekmektedir (Telefoncu, 1986; Keha ve Küfrevioğlu, 2009).

1.10.1.2. Yarışmasız (Nonkompetitif) İnhibisyon

Yarışmasız inhibisyonda substrat ile inhibitör, kompetitif olan inhibisyonun içerisindeki gibi enzimin aktif olan bölgesi için birbiri ile yarışa girmezler. Bunun en önemli sebebi substratla inhibitör olan maddenin, enzimin aynı olmayan bölgesine bağlanmaları ve EI, ESI kompleksinin oluşmasını sağlamasıdır (Telefoncu, 1986; Keha ve Küfrevioğlu, 2009).

1.10.1.3. Yarı Yarışmalı (Unkompetitif) İnhibisyon

Unkompetitif inhibisyon içerisinde inhibitör olan madde yalnız enzim-substrat (ES) kompleksine bağlanmaktadır, serbest halde olan enzimatik maddeye bağlanmayı gerçekleştirmez ve bunun sonucunda ES konsantrasyon oranında azalma meydana gelmektedir (Keha ve Küfrevioğlu, 2009).

1.10.2. Dönüşümsüz İnhibisyon

İnhibitör maddeler enzim ile zor ayrılan bir kompleksi oluşturmakta ve kovalent bağı kurmaktadır (Keha ve Küfrevioğlu, 2009). Bunun sonucunda enzimatik maddenin aktifleşmemesi söz konusudur. Dönüşümsüz olan inhibisyon içerisinde K_m sabit değeri değişime uğramazken V_{max} değeri azalmaktadır (Segel, 1975; Keha ve Küfrevioğlu, 2009).



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Bitki Ekstraksiyonlarının Hazırlanması

Crataegus orientalis Bitlis ili Hizan mevkisinden toplandı. Bitkilerin bilimsel teşhisi Van YYÜ Eğitim Fakültesi Arş. Gör. Mehmet FIRAT tarafından yapıldı. Bitkinin bir örneği Van YYU Herbaryumuna bırakıldı. Analizi yapılan bitkilerin kurutulmuş örnekleri 10 g alınarak 50 mL etanol ve n-hekzan içinde uygun şartlarda 72 saat bekletilerek elde edildi. Çözücüler evaporatör yardımıyla uzaklaştırılarak elde edilen ekstrakt su fazına alındı.

2.2. Plazma Eldesi

Bu çalışmada enzim kaynağı olarak insan plazması anjiotensin konverting enzimi kullanıldı. Çalışma için Bitlis Kızılay Kan Merkezi'nden bir ünite plazma alındı. Plazma 8500 rpm'de santrifüjlendi. Tüpün üst kısmında toplanan plazma kısmı dikkatli bir şekilde aspire edildi. Böylece bulanık olmayan, iktersiz ve hemoliz olmamış plazma elde edildi. Bu plazmalar 3-5 mL'lik porsiyonlar halinde çalışmada kullanılmak üzere derin dondurucuda saklandı (Mehmetoğlu, 2004).

2.3. Enzim Aktivitesinin Ölçümü

Enzimin aktivite tayini yapılırken; kontrol ve numune olmak üzere iki tüp alınarak her birine 100 µL plazma eklendi. Sonra kontrol tüpüne 900 µL HEPES tamponu bırakıldı ve karıştırıldı. Spektrofotometre kontrol ile sıfırlandı. Numune tüpüne ise 700 µL 50 mM (pH 7.5) HEPES tamponu ve 200 mL 1 mM'lık substrat (FAPGG) eklendikten sonra 345 nm'de absorbansı ölçüldü. Numune tüpü 30 dakika 35°C'de inkübasyona bırakıldı. 30 dakika sonra tüplerin 345 nm'deki absorbansları tekrar ölçülerek absorbanslarındaki azalış miktarı bulundu (Holmquist vd, 1979; Andújar Sánchez vd, 2003).

2.4. Angiotensin Konverting Enzim'in Holmquist metoduyla aktivite tayini

HEPES tamponu ve 200 mL 1 mM'lık substrat (FAPGG) eklendi, karıştırıldı ve 345 nm'de absorbans ölçüldü. Numune tüpü 30 dakika 35°C'de inkübasyona bırakıldı. 30 dakika sonra tüplerin 345 nm'deki absorbansları tekrar ölçülerek absorbanslarındaki azalış miktarı

bulundu (Holmquist vd, 1979; Andújar Sánchez vd, 2003). FAPGG 345 nm’de maksimum absorbans vermektedir. Reaksiyon ortamına eklenen ACE enzimi FAPGG’nin azalmasına sebep olmaktadır. Bu azalma spektrofotometrik olarak 345 nm’de takip edilmektedir. Bu yöntem Holmquist metodundan modifiye edilmiştir (Holmquist vd, 1979; Andújar Sánchez vd, 2003).

Enzim ünitesi hesaplamalarında aşağıdaki eşitlik kullanıldı.

$$A = (\Delta OD / 0.517) \times (V_c / V_e) \times f$$

A: mL başına enzim ünitesi (EU/mL)

ΔOD : Bir dakikadaki absorbans değişimi

V_c : Ölçümün yapıldığı toplam küvet hacmi

V_e : Ölçümün yapıldığı küvete eklenen enzim numunesinin hacmi

f: Seyreltme faktörü

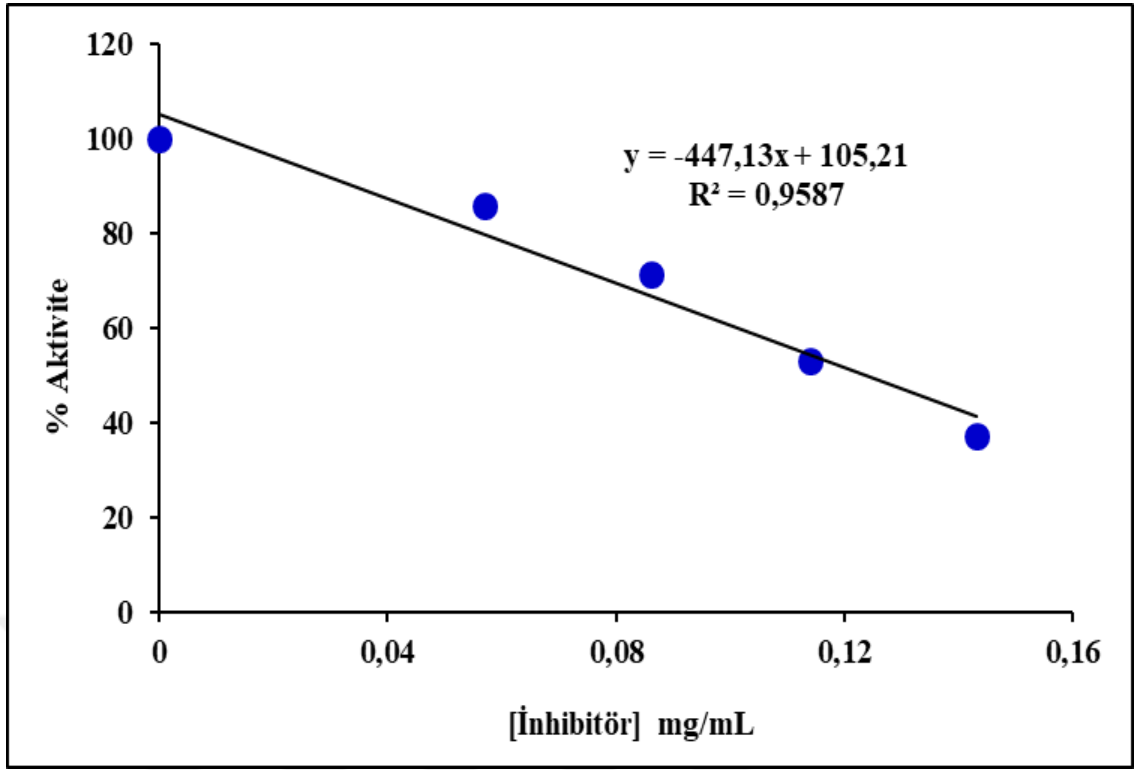
Ekstinksiyon katsayısı: $0.517 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Hipertansiyon, arterioskleroz, konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü ve inme gibi birçok kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (Vasan vd, 2001) 2000 yılında, dünya nüfusunun yaklaşık %26.4'ünde hipertansiyon var iken bu oranın 2025 yılında %60'lık bir artış göstereceği tahmin edilmektedir (Kearney vd, 2005).

Kan basıncı farklı biyokimyasal yollarla düzenlenmektedir. Kan basıncını düzenleyen fizyolojik ana yollardan biri renin-anjiyotensin sistemidir (RAS) (Weir ve Dzau, 1999). ACE inhibitörleri RAS'ı inhibe ederek kan basıncını düşüren ilaçlar olup yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Khan ve Kumar, 2019). Fakat, ACE inhibitörü kullanımının, bronkospazm ve öksürük gibi birçok yan etkiye sebep olduğu ve bu inhibitörlerin gebelikte kontrendike olduğu bildirilmiştir (Alderman, 1996). Günümüzde daha az yan etkiye sahip ACE inhibitörlerinin bulunması için birçok laboratuvar çalışmaları yürütülmektedir. Bu bağlamda, bitkilerin ACE inhibisyonunda kullanılabilecek yeni anahtar molekülleri keşfetmek için mükemmel kaynaklar olduğu rapor edilmiştir (Khan ve Kumar, 2019; Somanadhalan vd, 1999).

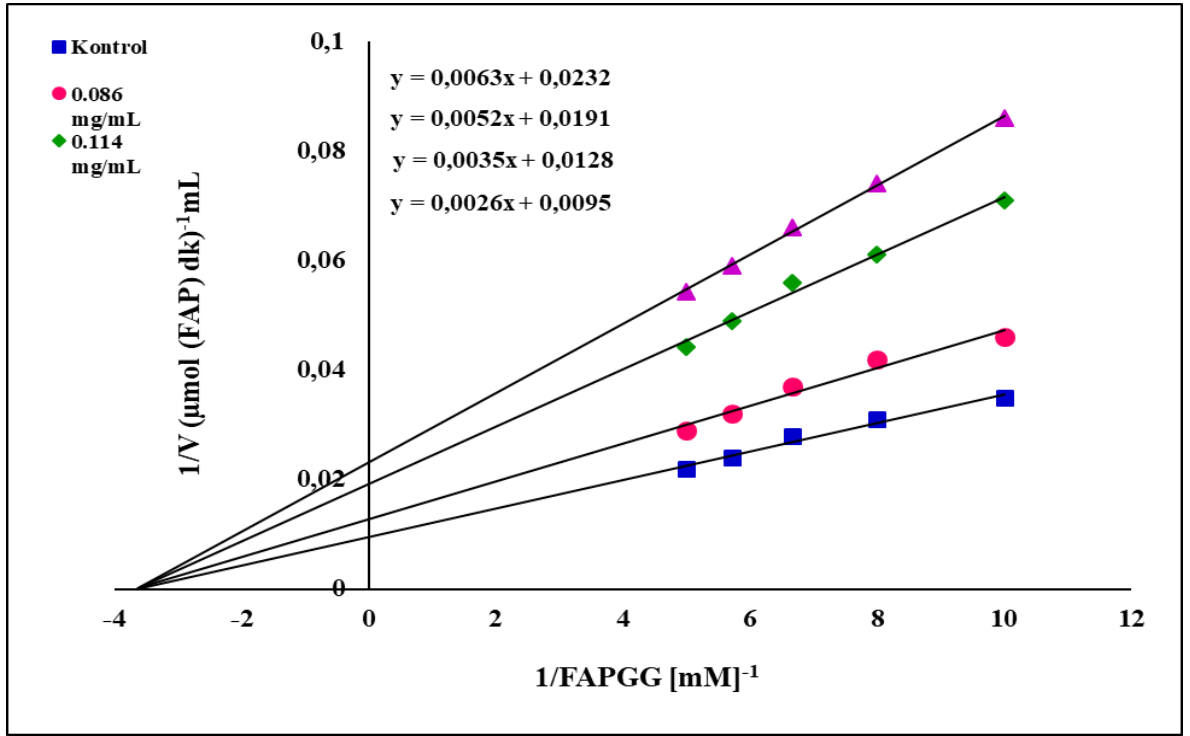
Bu bağlamda, sunulan çalışma ile *C. orientalis*'in etanol ve n-hekzan ekstraktlarının insan plazma ACE enzimi üzerine inhibisyon ekisi gösterdiği ilk kez tespit edildi (Şekil 3.1.ve Şekil 3.3.). Her iki ekstrakta ait konsantrasyon ve % aktivite değerleri belirlendi (Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2). *C. orientalis*'in etanol ekstraktının IC_{50} değeri 0.124 mg/mL, n-hekzan ekstraktının ise IC_{50} değeri 1.092 mg/mL olarak bulundu. Bunun yanında, Lineweaver Burk grafikleri ayrı ayrı çizilerek inhibisyon tipi her iki ekstrakt için non-kompetitif inhibisyon olarak tespit edildi (Şekil 3.2 ve Şekil 3.4).



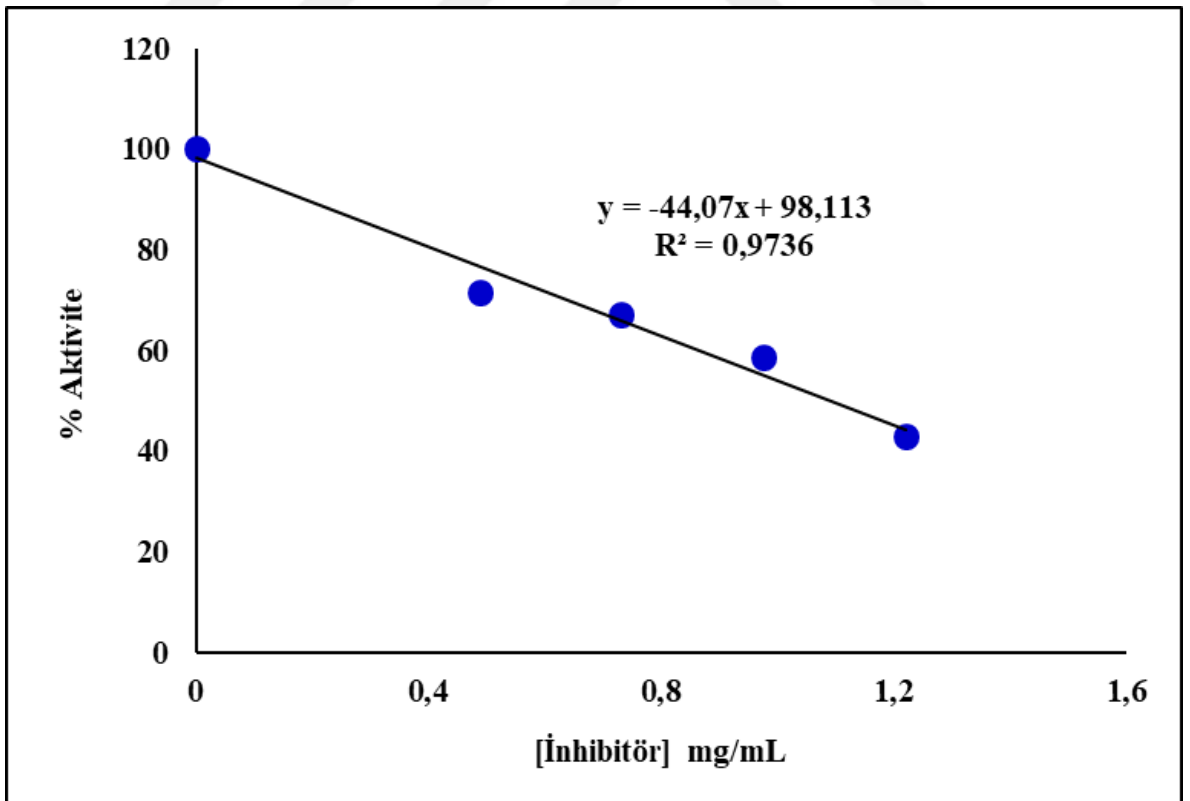
Şekil 3.1. *C. orientalis*'in etanol ekstraktının insan plazma ACE üzerine inhibisyon etkisi

Çizelge 3.1. *C. orientalis* bitkisinin etanol ekstraktının insan plazma ACE üzerine % inhibisyon etkisi (IC₅₀: 0.124 mg/mL)

<i>C.orientalis</i> (mg/mL)	0	0.057	0.086	0.114	0.143
% Aktivite	100	85.73	71.44	52.87	37.14



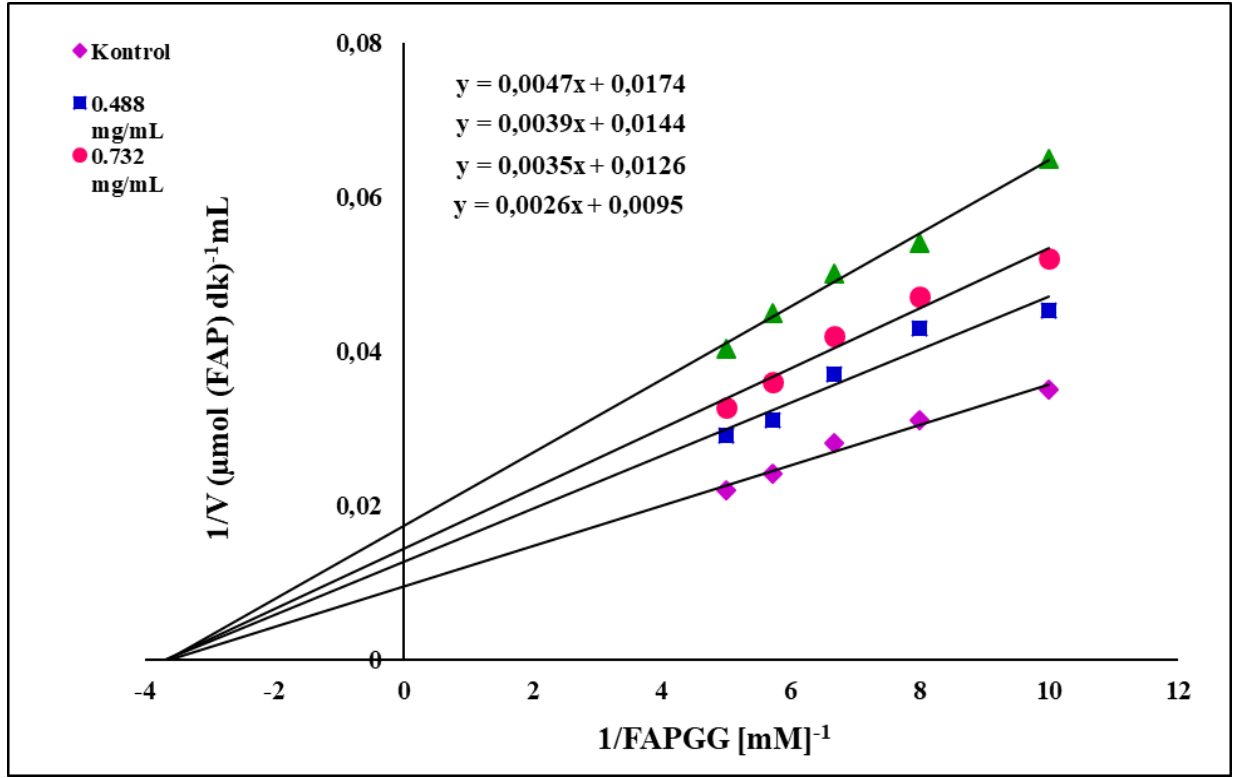
Şekil 3.2. *C. orientalis*'in etanol ekstraktının Lineweaver Burk grafiği
(Farklı iki etanol ekstraktı ve farklı beş substrat konsantrasyonu)



Şekil 3.3. *C. orientalis*'in n-hekzan ekstraktının insan plazma ACE üzerine inhibisyon etkisi

Çizelge 3.2. *C. orientalis* bitkisinin n-hekzan ekstraktının insan plazma ACE enzimi üzerine % inhibisyon etkisi (IC₅₀: 1.092 mg/mL)

<i>C.orientalis</i> (mg/mL)	0	0.488	0.732	0.976	1.22
% Aktivite	100	71.44	67.14	58.59	42.85



Şekil 3.4. *C. orientalis*'in n-hekzan ekstraktının Lineweaver Burk grafiği
(Farklı iki n-hekzan ekstraktı ve farklı beş substrat konsantrasyonu)

Elde edilen sonuçlara paralel olarak, Khan ve Kumar (2019) tarafından yapılan bir çalışmada *Crataegus oxyacantha* L.'nin etanol-su (70/30), kloroform, etil asetat, bütanol ve su ekstraktlarının ACE üzerine farklı düzeylerde inhibisyon etkisi gösterdiği bildirilmiştir (Khan ve Kumar, 2019). Farklı bir çalışmada alıç (*Crataegus monogyna*) ekstresinin içeriğinde bulunan oleanolik asit ve triterpenik asitlerin anti-ACE aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Attard ve Attard, 2006). *Crataegus monogyna*'nın antihipertansif aktivitesinin, bir ACE inhibitör testi ile in vitro olarak incelendiği bir çalışmada fenolik asitlerin önemli bir ACE inhibisyonuna sebep olmadığı saptanırken, flavonoidler ve proantosiyanidinlerin 0.33 mg/mL'de inhibitör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Lacaille vd, 2001).

Younis vd (2020) *Crataegus songarica*'nın diüretik ve hipotansif ajan olarak etnomedikal kullanımını destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. Sonuçlar, *C. songarica*'nın suda çözünür fraksiyonunun hipotansif ve diüretik aktivitelerden sorumlu bileşikleri içerdiğini ve bu etken maddelerin toksik özellikte olmadığını göstermiştir. Ayrıca bu etkilerin muskarinik reseptörler tarafından aktive edilen nitrik oksit yolunu inhibe edebileceği gibi ACE'nin inhibisyonuna da neden olabileceğini rapor etmişlerdir (Younis vd, 2020).

Sharifi vd (2013) *Crataegus microphylla* C. bitkisinin 330 µg/mL konsantrasyonda önemli düzeyde ACE inhibisyon aktivitesi gösterdiğini saptamışlardır (Sharifi vd, 2013). Başka bir çalışmada, *Crataegus oxyacantha* / *Crataegus monogyna* karışık özlerinin tavşan akciğer ACE enzimleri üzerine 33 ± 2 % inhibisyon etkisi gösterdiği bildirilmiştir (Lacaille vd, 2001).

Crataegus'un, özellikle hiperosit fraksiyonunun, ratlarda L-NAME ile indüklenen hipertansiyonu önlediği ve kardiyovasküler sistem üzerine faydalı etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Koçyıldız vd, 2006). Yapılan bir çalışmada, artan dozlarda uygulanan *Crataegus*'un kalp hızında ve ortalama arter basıncında doza bağlı olarak azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, yüksek dozların, hem kalp hızında hem de ortalama arter basıncında daha ciddi bir azalmaya neden olduğu ve sinüs düğümü baskılanması ile atriyo-ventriküler blokajı uyardığı rapor edilmiştir (Andrew ve Elizabeth, 2012).

Alıç kullanılarak yapılan bazı klinik çalışmalarda, kan basıncının orta düzeyde bir düşüş gösterdiği saptanmıştır. Alıçın hipertansiyon üzerindeki etkilerini araştırmak için randomize kontrollü olarak (alıç ekstresi ($n = 39$) ve plasebo ($n = 40$)) yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabet hastalarına 16 hafta boyunca günlük 1200 mg alıç kullanırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, alıç grubunun ortalama diyastolik kan basıncında saptanan düşüşlerinin plasebo grubundan daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Belz vd, 2002).

Alıç özü ve magnezyum diyet takviyelerinin ayrı ayrı ve bir kombinasyon halinde hipotansif potansiyelinin bir plaseboya karşı kıyaslandığı çalışmada, gönüllüler rastgele dört gruba ayrılmış ve gruplara 600 mg alıç özü, 500 mg alıç özü, önceki iki grubun bir kombinasyonu ve plasebo verilmiştir. Sonuçlar, tüm tedavi grupları ile plasebo grubunda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında bir düşüş olduğunu göstermiştir. Ancak, alıç özü uygulanan grupta 10. haftada diyastolik kan basıncında diğer gruplara göre daha etkili bir düşüş saptandığı bildirilmiştir (Walker, 2006).

Crataegus'un farklı preparatlarının konjestif kalp yetmezliği üzerindeki etkisini incelemek amacıyla bir dizi randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Alıç klinik deneylerinin çoğu, çiçekli alıç yapraklarından elde edilen ve kuru bir ekstrakt olan WS 1442 kullanılarak yapılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen veriler, 50W ergometrik egzersizde, maksimum iş

yükü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve basınç-kalp hızı ürün artışının, tedavisinde plasebo kullanan hastalara göre daha fazla iyileştiğini göstermiştir. Bunun yanında, daha şiddetli semptomları olan hastalarda egzersiz toleransında azalma, efor dispnesi, halsizlik, yorgunluk ve çarpıntı gibi tipik belirtilerin iyileşmesinin daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (Eggeling vd, 2011).

Farklı bir plasebo kontrollü çalışmada ise kalp yetmezliği olan 143 hastaya 8 hafta boyunca günde 3 kez 30 damla özüt ($n = 69$) veya plasebo ($n = 74$) uygulanarak yapılmış ve *Crataegus oxyacantha* L. ve *C. monogyna* Jacq'ın standartlaştırılmış taze meyve ekstraktının etkinliği ve güvenilirliği incelenmiştir. Çalışmadan elde edilen datalar, 50 watt'ta ve karşılaştırılabilir maksimum yükte kan basıncı ve kalp hızındaki değişikliklerin *Crataegus* ekstraktı lehine olduğunu doğrulamıştır ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Degenring vd, 2003).

Diğer bir klinik çalışmada da hastalar üzerinde etkili tedaviler gösterilmiştir. Yine bir plasebo kontrollü, randomize, çift kör ve 12 hafta süren bir klinik araştırmada, WS 1442 ($n = 20$) veya plasebo ($n = 20$) grupları arasındaki fark, egzersiz toleransı ve çift ürün (kalp hızı $\times$ sistolik kan basıncı $\times 10^{-2}$) açısından kıyaslandığında; değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. WS 1442' nin güvenli ve iyi tolere edildiği ve NYHA sınıf II'ye karşılık gelen konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda klinik olarak etkili olduğu bildirilmiştir (Zapfe, 2001).

Bunlara ek olarak, konjestif kalp yetmezliği olan hastalar üzerine yapılan farklı bir klinik çalışmada, ilave tedavinin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için WS 1442 kullanılmıştır. Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışmaların birine 2681 hasta (WS 1442: 1338; plasebo: 1343) dahil edilmiş ve sonuçlar, WS 1442' nin ani kardiyak ölümü %39.7 oranında azalttığını, dolayısıyla kalp yetmezliği için optimal ilaç alan hastalarda kullanımının güvenli olduğunu sergilemiştir (Holubarsch vd, 2008).

Diğer taraftan, bu sonuçlardan farklı olarak alıç bitkisinin kalp yetmezliği olan hastalara standart tıbbi tedavi ile verildiğinde semptomatik veya fonksiyonel bir fayda sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. NYHA sınıf II-III kronik kalp yetmezliği olan randomize, çift körlü, plasebo kontrollü ve 120 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar 6 ay boyunca günde iki kez 450 mg alıç veya plasebo verilerek randomize edilmiştir. Ancak, 6 dakikalık yürüme mesafesindeki değişiklikte veya yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasite, nörohormonlar, oksidatif stres veya inflamasyon ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Zick vd, 2009).

4. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, *C. orientalis* yapraklarından elde edilen n-hekzan ve etanol ekstratlarının insan plazma ACE aktivitesi üzerine önemli düzeyde inhibisyon etkisi gösterdiği ilk kez belirlendi. *C. orientalis*'in etanol ekstraktının IC_{50} değeri 0.124 mg/mL, n-hekzan ekstraktının IC_{50} değeri ise 1.092 mg/mL olarak bulundu. Bunun yanında, inhibisyon türlerinin nonkompetitif olduğu yine ilk kez sunulan çalışma ile ortaya kondu. Bu sonuçlar, *C. orientalis* bitkisinin hipotansif olarak geleneksel kullanımını desteklediği gibi *C. orientalis*'in ilaç endüstrisinde diğer *crataegus* türleri içinde önemli bir yere sahip olabileceğini göstermektedir.



5. KAYNAKLAR

- Ahumada C, Saenz T, Garcia D, De La Puerta R, Fernandez A, Martinez E, 1997. The Effects Of A Triterpene Fraction Isolated From *Crataegus Monogyna* Jacq. on Different Acute Inflammation Models in Rats and Mice. Leucocyte Migration and Phospholipase A₂ Inhibition. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49 (3): 329-331.
- Al Makdessi S, Sweidan H, Dietz K, Jacob R, 1999. Protective Effect of *Crataegus Oxyacantha* Against Reperfusion Arrhythmias After Global No-Flow Ischemia in the Rat Heart. *Basic Research in Cardiology*, 94 (2): 71-77.
- Alderman CP, 1996. Adverse Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*, 30 (1): 55-61.
- Andrew MS, Elizabeth JW, 2012. Hawthorn. *American Literary Scholarship*, 2010 (1): 37–51.
- Andújar-Sánchez M, Cámara-Artigas A, Jara-Pérez V, 2003. Purification of Angiotensin I Converting Enzyme From Pig Lung Using Concanavalin-A Sepharose Chromatography *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 783: 247-252.
- Atıcı AD, 2019. Türkiye’de Yayılış Gösteren *Agrimonia L.* Cinsi (Rosaceae) Üzerinde Farmasötik Botanik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Attard E, Attard H, 2006. The Potential Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity of Oleanolic Acid in The Hydroethanolic Extract of *Crataegus Monogyna* Jacq. *Natural Product Communications*, 1 (5): 381-385.
- Bahorun T, Troitin F, Pommery J, Vasseur J, Pinkas M, 1994. Antioxidant Activities of *Crataegus Monogyna* Extracts. *Planta Medica*, 60 (4): 323-328.
- Bahorun, T, Gressier B, Troitin F, Brunet C, Dine T, Luyckx M, Vasseur J, Cazin M, Cazin JC, Pinkas M, 1996. Oxygen Species Scavenging Activity of Phenolic Extracts From Hawthorn Fresh Plant Prgans and Pharmaceutical Preparations. *Arzneimittel-Forschung*, 46 (11): 1086-1089.
- Bear JG, 1964. *Comparative Anatomy of Vertabrates*. Butterworths Press. London.
- Belz GG, Butzer R, Gaus W, Loew D, 2002. Camphor *Crataegus* Berry Extract Combination Dose-Dependently Reduces Tilt Induced Fall in Blood Pressure in Orthostatic Hypotension. *Phytomedicine*, 9 (7): 581–588.
- Birman H, Tamer S, Melikoglu G, 2001. Hypotensive Activity of *Crataegus Tanacetifolia*. *İstanbul Journal of Pharmacy*, 34 (2): 23-26.
- Blesken R, 1992. *Crataegus* in cardiology. *Fortschritte Der Medizin*, 110 (15): 290-292.

- Boldaz B, 2021. Pazı Kökü (Beta Vulgaris L. Var. Cicla) Peroksidaz Enziminin Saflaştırılması, Karakterizasyonu ve Substrat Spesifikliğin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Browicz PH, 1972. Crataegus.133-147, in: Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Fourth Edition (ed: Davis PH). Edinburg University, Edinburg.
- Bull HB, Thornberry NA, Cordes EH, 1985. Purification of Angiotensin Converting Enzyme From Rabbit Lung and Human Plasma by Affinity Chromatography. Journal of Biological Chemistry, 260: 2963-2972.
- Bunning P, Riordan JF, 1985. The Functional Role of Zinc in Angiotensin Converting Enzyme: Implications for the Enzyme Mechanism. Journal of Inorganic Biochemistry, 24: 183-198.
- Chen ZY, Zhang ZS, Kwan KY, Zhu M, Ho WK, Huang Y, 1998. Endothelium Dependent Relaxation Induced by Hawthorn Extract in Rat Mesenteric Artery. Life Sciences, 63: 1983-1991.
- Christensen KI, 1992. Revision of Crataegus Sect. Crataegus and Nothosect. Crataeguineae (Rosaceae-Maloideae) in the Old World. The American Society of Plant Taxonomists. Saint Louis.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH, 1990. Blood Pressure, Stroke and Coronary Heart Disease. Part 2, Short-Term Reductions in Blood Pressure: Overview of Randomised Drug Trials in Their Epidemiological Context. Lancet, 335: 827–838.
- Cook N, Samman S, 1996. Flavonoids-Chemistry Metabolism, Cardioprotective Effects and Dietary Sources. Journal of Nutritional Biochemistry, 7 (2): 66-76.
- Coon EE, Stumpf PK, Bruening G, Doi RY, 1987. Outlines of Biochemistry. Wiley India; 5th edition. New York.
- Çevik L, 2011. Diklorvosla Oluşturulan Böbrek Harabiyetine Alıç Özütünün Etkilerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Davis P, 1972. Introduction in Flora of Turkey and The East Aegean Islands. University Press. Edinburg.
- Degenring FH, Suter A, Weber M., Saller R, 2003. A Randomised Double Blind Placebo Controlled Clinical Trial of a Standardised Extract of Fresh Crataegus Berries (Crataegisan) in the Treatment of Patients With Congestive Heart Failure NYHA II. Phytomedicine, 10 (5): 363–369.

- Demirkıran Ö, 2005. *Hypericum Montbretii* Spach. Bitkisindeki Fenolik Bilesiklerin İzolasyonu ve Tanımlaması. Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Dinçbaş S, 2009. Alginat Kapsüllerinde Tutuklanan *Bacillus Amyloliquefaciens* α -Amilaz Enziminin Farklı Nişasta Kaynaklarını Hidrolizleme Yeteneğinin Araştırılması. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi , Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Dirr MA, 1998. *Manual of Woody Landscape Plants: Their Identification, Ornamental Characteristics, Culture, Propagation and Uses* Champaign. Stipes Publishing Company. Champaign.
- Dönmez A, 2004. The Genus *Crataegus* L. (Rosaceae) With Special Reference to Hybridisation and Biodiversity in Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 28: 29-37.
- Dönmez A, 2007. Taxonomic Note on the Genus *Crataegus* (Rosaceae) in Turkey. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 155: 231-240.
- Eggeling T, Regitz-Zagrosek V, Zimmermann A, Burkart M, 2011. Baseline Severity but not Gendermodulates Quantified *Crataegus* Extract Effects in Early Heart Failure-a Pooled Analysis of Clinical Trials. *Phytomedicine*, 18 (14):1214–1219.
- Emrem Ö, 2008. Alıç meyvesinden (*Crataegus Oxyacantha*) Pekmez ve Marmelat Üretimi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon.
- Ergezen KM, 1999. *Crataegus tanacetifolia* (Lam.) Pers. Üzerine Farmokognozok Araştırmalar. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Erik S, Tarıkahya B, 2004. Türkiye Florası Üzerine. *Kebikeç İnsan Bilimleri İçin Kaynak Araştırmaları Dergisi*, 17: 139-163.
- Everett TH. 1981. *The New York Botanical Garden Illustrated Encyclopedia of Horticulture*, Garland Publishing, New York.
- Flint HL, 1997. *Landscape Plants for Eastern North America: Exclusive of Florida and the Immediate Gulf Coast*. Wiley, 2nd edition. New York.
- Formica JV, Regelson W, 1995. Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids. *Food and Chemical Toxicology*, 33: 1061-1080.
- Fuhrman B, Buch S, Vaya J, Belinky PA, Coleman R, Hayek T, Aviram M, 1997. Licorice Extract and Its Major Polyphenol Glabridin Protect Low-Density Lipoprotein Against Lipid Peroxidation: in Vitro and Ex Vivo Studies in Humans and in Atherosclerotic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66 (2): 267.

- Garjani A, Nazemiyeh H, Maleki N, Valizadeh H, 2000. Effects of extracts from flowering tops of *Crataegus* Meyeri A. Pojark. on Ischaemic Arrhythmias in Anaesthetized Rats. *Phytotherapy Research*, 14 (6): 428-431.
- Georgianne V, Elsa-Gace V, Giardina MD, 2002. Benefits, Adverse Effects and Drug Interactions of Herbal Therapies with Cardiovascular Effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 39: 1083-1095.
- German JB, 1997. Fruits and Vegetables. Foods with Unappreciated Nutritional Value as Sources of Antioxidants. *Perishables Handling Quarterly*, 91: 1-14.
- González-Jiménez FE, Salazar-Montoya JA, Calva-Calva G, Ramos-Ramírez EG, 2018. Phytochemical Characterization, in Vitro Antioxidant Activity, and Quantitative Analysis By Micellar Electrokinetic Chromatography of Hawthorn (*Crataegus pubescens*) Fruit. *Journal of Food Quality*, 22: 1-11.
- Gökbunar L, 2007. Alıç (*Crataegus* sp.)'ın in Vitro Mikro Çoğaltımı. Yüksek Lisans Tezi, Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Gözükara ME, 1997. Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Güner A, 2012. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları. İstanbul.
- Holmquist B, Bünning P, Riordan JF, 1979. A Continuous Spectrophotometric Assay for Angiotensin Converting Enzyme. *Analytical Biochemistry*, 95 (2): 540-548.
- Holubarsch CJF, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M, 2008. The Efficacy and Safety of *Crataegus* Extract WS 1442 in Patients with Heart Failure: the Spice Trial. *European Journal of Heart Failure*, 10 (12):1255–1263.
- Jacobson AL, 1996. North American Landscape Trees. Ten Speed Press. California.
- Jayalakshmi R, Niranjali Devaraj S, 2004. Cardioprotective Effect of Tincture of *Crataegus* on Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56 (7): 921–926.
- Jouad H, Lemhadri A, Maghrani M, Burcelin R, Eddouks M, 2005. Hawthorn Evokes a Potent Anti Hyperglycemic Capacity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal Herbal Pharmacother*, 3: 19-29.
- Kao ES, Wang CJ, Lin WL, Yin YF, Wang CP, Tseng TH, 2005. Antiinflammatory Potential of Flavonoid C from Dried Fruit of *Crataegus Pinnatifida* in Vitro and in Vivo. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53 (2): 430–436.

- Karaca MT, 2018. *Aspergillus Section Nigri* Üyelerinin Amilaz Üretme Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Karademir ES, 2005. Bazı Polifenolik Bileşiklerin Antioksidant Aktivitelerinin Tayini. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Karlson P, 1992. Tıp ve Fen bilimciler için Biyokimya. Arkadaş Tıp Kitapları. İstanbul.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J, 2005. Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data. *The Lancet*, 365 (9455): 217-223.
- Keha E, Küvrevioğlu Öİ, 2009. Biyokimya. Aktif yayınları. Erzurum.
- Khan MY, Kumar V, 2019. Mechanism & Inhibition Kinetics of Bioassay-Guided Fractions of Indian Medicinal Plants and Foods as ACE Inhibitors. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 9: 73-84.
- Khong TK, Adeyeye E, 2019. First-Line Drugs for Hypertension. *Drug Therapeut Bull*, 57 (9): 135–136.
- Kitt J, Fox R, Tucker KL, McManus RJ, 2019. New Approaches in Hypertension Management: a Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care. *Current Hypertension Reports*, 21 (44):1-8.
- Koç Ö, 2015. *Aspergillus Fumigatus* hbf125 Ekstraselüler α -Amilazinin Üretimi, Saflaştırılması ve Karakterizasyonu. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Koçyıldız ZÇ, Birman H, Olgac V, Akgün-Dar K, Melikoğlu G, Meriçli AH, 2006. *Crataegus Tanacetifolia* Leaf Extract Prevents L-NAME-Induced Hypertension in Rats: Amorphological Study. *Phytotherapy Research*, 20 (1): 66-70.
- Krüssmann G, 1984. *Manual of Cultivated Broad-Leaved Trees and Shrubs*. Timber Press in Cooperation with the American Horticultural Society. Portland.
- Kumar D, Arya V. Bhat ZA. Khan NA, Prasad DN, 2012. The Genus *Crataegus*: Chemical and Pharmacological Perspectives. *Brazilian Journal Pharmacogn*, 22 (5): 1187–1200.
- Kültür Ş, 2007. Medicinal Plants Used in Kırklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 341-36.
- Lacaille-Dubois MA, Franck U, Wagner H, 2001. Search for Potential Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-inhibitors From Plants. *Phytomedicine*, 8: 47-52
- Lehninger AL, 2005. *Principles of Biochemistry*. Worth publisher. New York.

- Li F, Yuan Q, Rashid F, 2009. Isolation, Purification and Immunobiological Activity of a New Water- Polysaccharide from *Crataegus Pinnatifida* Bge Soluble Bee Pollen. *Carbohydrate Polymers*, 78 (1): 80–88.
- Ljubuncic P, Azaizeh H, Cogan U. ve Bomzon A, 2006. The Effects of a Decoction Prepared From the Leaves and Unripe Fruits of *Crataegus Aronia* in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 3 (1): 1-13.
- Ljubuncic P, Partnaya I, Cogan U, Azaizeh H, Bomzon A, 2005. Antioxidant Activity of *Crataegus Aronia* Aqueous Extract Used Traditional Arab Medicine in Israel. *Journal of Ethnopharmacology*, 101: 153-161.
- Maron D, 2004. Flavonoids for Reduction of Atherosclerotic Risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 6 (1): 73-78.
- Mehmetoğlu İ, 2004. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. Yelken Basım. Konya.
- Mennen L, Sapinho D, de Bree A, Arnault N, Bertrais S, Galan P. Hercberg S, 2004. Consumption of Foods Rich in Flavonoids is Related to a Decreased Cardiovascular Risk in Apparently Healthy French Women. *Journal of Nutrition*, 134 (4): 923-926.
- Middleton E, 1984. The Flavonoids. *Trends in Pharmaceut Science*, 5: 335-380.
- Miller AL, 1998. Botanical Influences on Cardiovascular Disease. *Alternative Medicine Review*, 3 (6): 422-431.
- Murray M, 1992. *Hawthorn. The Healing Power of Herbs*. Three Rivers Press. New York.
- Orhan I, Özçelik B, Kartal M, Özdeveci B, and Duman H, 2007. HPLC Quantification of Vitexine-2"-O-Rhamnoside and Hyperoside in Three *Crataegus* Species and Their Antimicrobial and Antiviral Activities. *Chromatographia*, 66: 153–157.
- Önen Y, 2017. Dağçayı (*Sideritis brevidens* P.H. Davis), Çakır diken (Centaurea solstitialis L. Subsp. Carneola (Boiss.) Wagenitz) ve Beyaz Kekik (*Origanum Majorana* L.) Bitki Ekstraktlarının İnsan Plazması Anjiyotensin Konverting Enzimi (ACE; EC 3.4.15.1) Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Özcan M, Haciseferogulları H, Marakoglu T, Arslan D, 2005. Hawthorn (*Crataegus* spp.) Fruit: Some Physical and Chemical Properties. *Journal of Food Engineering*, 69 (4): 409-413.
- Özdeveci B, 2006. *Crataegus* Türlerinin Fitoterapideki Önemi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Pamay B, 1992. Bitki Materyali I Ağaç ve Ağaçcıklar. Uycan, İstanbul.
- Guo R, Pittler MH, Ernst E, 2008. Hawthorn Extract For Treating Chronic Heart Failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD005312.pub2.

- Pocorny J, Yanishlieva N, Gordon M, 2001. Antioxidants in Food: Practical Applications. Woodhead Publishing Limited. Cambridge.
- Rajendran S, Deepalakshmi P, Parasakthy K, Devaraj H, Devaraj S, 1996. Effect of Tincture of Crataegus on the LDL-Receptor Activity of Hepatic Plasma Membrane of Rats Fed an Atherogenic Diet. *Atherosclerosis*, 123 (1-2): 235-241
- Rietbrock N, Hamel M, Hempel B, Mitrovic V, Schmidt T, Wolf G, 2001. Actions of Standardized Extracts of Crataegus Berries on Exercise Tolerance and Quality of Life in Patients With Congestive Heart Failure. *Arzneimittel-Forschung*, 51 (10): 793-798.
- Rogers KL, Grice ID, Griffiths LR, 2000. Inhibition of Platelet Aggregation and 5-HT Release By Extracts of Australian Plants Used Traditionally as Headache Treatments. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 (4): 355-363.
- Sargın S, Öngen G, 2003. Kanatlı Yemi Katkısı Olarak Kullanılan Ksilanaz Enziminin Katı Kültür Fermantasyon Yöntemi ile Üretiminde Ölçek Büyütme Çalışmaları. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 40 (3): 145-152.
- Schüssler M, Hölzl J, Fricke U, 1995b. Myocardial Effects of Flavonoids From Crataegus Species. *Arzneimittel-Forschung*, 45 (8): 842-845.
- Schüssler M, Hölzl J, Rump A, Fricke U, 1995a. Functional and Antiischaemic Effects of Monoacetyl-Vitexinrhamnoside in Different in Vitro Models. *General Pharmacology: The Vascular System*, 26 (7): 1565-1570.
- Schwinger RH, Pietsch M, Frank K, Brixius K, 2000. Crataegus Special Extract WS 1442 Increases Force of Contraction in Human Myocardium cAMP Independently. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 35: 700-707.
- Seçmen Ö, Gemici Y, Leblebici Y, Gök G, Bekat L, 1989. Tohumlu Bitkiler Sistematığı. *Ege Üniversitesi Yayınları*. İzmir.
- Segel IH, 1975. *Enzyme Kinetics*. John Wiley and Sons. New York.
- Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T, 2001. Traditional Medicine in Turkey X. Folk Medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75: 95-115.
- Shanthi S, Parasakthy K, Deepalakshmi P, Devaraj S, 1994. Hypolipidemic Activity of Tincture of Crataegus in Rats. *Indian Journal Of Biochemistry and Biophysics*, 31: 143-143.
- Sharifi N, Souri E, Ziai SA, Amin G, Amanlou M, 2013. Discovery of New Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors from Medicinal Plants to Treat Hypertension Using an in Vitro assay. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21 (1): 74.

- Singer PS, 2019. Updates on Hypertension and New Guidelines. *Advances in. Pediatrics*, 66: 177–187.
- Skerget M, Kotnik P, Hadolin M, Hras AR, Simoncic M, Knez Z, 2005. Phenols, Proanthocyanidins. Flavones and Flavonols in Some Plant Materials and Their Antioxidant Activities. *Food Chemistry*, 89: 191-198.
- Sokol-Letowska A, Oszmianski J, Wojdyto A, 2006. Antioksidant Activity of The Phenolic Compounds of Hawthorn. Pine and Skullcap. From The journal *Food Chemistry*, 103: 853-859.
- Somanadhan B, Varughese G, Palpu P, Sreedharan R, Gudiksen L, Smitt UW, Nyman U. 1999. An Ethnopharmacological Survey for Potential Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors from Indian Medicinal Plants. *Journal Ethnopharmacol*, 65: 103-112.
- Sroka Z, Cisowski W, Serebnyńska M, Luczkiewicz M, 2001. Phenolic Extracts from Meadowsweet and Hawthorn Flowers Have Antioxidative Properties. *Journal of Zeitschrift Für Naturforschung C*, 56 (9): 739-744
- Stavric B, 1994. Role of Chemopreventers in Human Diet. *Clinical Biochemistry*, 27: 319-332.
- Steinmetz KA, Potter JD, 1996. Vegetable Fruit and Cancer Epidemiology. *Cancer Causes Control*, 2: 325-351.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M, 2014. *Farmasötik Botanik*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. Ankara.
- Tanrıverdi M, 2010. Organofosfatlı Bileşiklerle Oluşturulan Karaciğer Harabiyetinin Alıçla Sağıtımı. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Telefoncu A, 1986. *Temel ve Uygulamalı Enzimoloji*. Ege Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Yayını. İzmir.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. 2001. Impact of High-Normal Blood Pressure on The Risk of Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, 345: 1291-1297.
- Verma SK, Jain V, Verma D, And Khamesra R, 2007. Crataegusi Oxyacantha-A Cardioprotective Herb. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, 1: 65-71.
- Veveris M, Koch E, Chatterjee SS, 2004. Crataegus special Extract WS 1442 Improves Cardiac Function and Reduces Infarct Size in a Rat Model of Prolonged Coronary Ischemia and Reperfusion. *Life Science*, 74 (15): 1945-1955.
- Wagner, H. 1999. Phytomedicine Research in Germany. *Environ Health Perspect*, 107 (10): 779-781.

- Walker AF, Marakis G, Simpson E, Hope JL, Robinson PA, Hassanein M, Simpson HCR. 2006. Hypotensive Effects of Hawthorn for Patients with Diabetes Taking Prescription Drugs: a Randomised Controlled Trial. *The British Journal of General Practice*, 56 (527): 437–443.
- Weir MR, Dzau VJ, 1999. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System: a Specific for Hypertension Management. *The American Journal of Hypertension*, 12 (3): 205-213
- Xiaoshuang Z, Zhilin J, Ziyoviddin Y, Menghua Z, Daigui Z, Komiljon T, Ying M, Tao D, 2019. *Prunus Sunhangii*: A New Species of *Prunus* From Central China. *Plant Diversity*, 41 (1): 19-25.
- Yoo KM, Lee CH, Lee H, Moon B, Lee CY, 2008. Relative Antioxidant and Cytoprotective Activities of Common Herbs. *Food Chemistry*, 106 (3): 929-936.
- Younis W, Alamgeer, Schini-Kerth VB, Brentan da Silva D, Junior AG, Bukhari IA, Assiri AM, 2020. Role of The NO/cGMP Pathway and Renin-Angiotensin System in the Hypotensive and Diuretic Effects of Aqueous Soluble Fraction From *Crataegus Songarica* K. Koch. *Journal of Ethnopharmacology*. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112400.
- Zapfe JG, 2001. Clinical Efficacy of *Crataegus* Extract WS (R) 1442 in Congestive Heart Failure NYHA Class II. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytomedicine*, 8 (4): 262–266.
- Zhang DL, Zhang Y, Yin J, Zhao B, 2004. Oral Administration of *Crataegus* Flavonoids Protects Against Ischemia/Reperfusion Brain Damage in Gerbils. *Journal of Neurochemistry*, 90: 211-219.
- Zhang Z, Ho W, Huang Y, James A, Lam L, Chen Z, 2002. Hawthorn Fruit is Hypolipidemic in Rabbits Fed a High Cholesterol Diet. *Journal of Nutrition*, 132 (1): 5-10.
- Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD, 2009. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) Trial. *European Journal of Heart Failure*, 11 (10): 990–999.