

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK KOLESTEROLLÜ DİYETLE BESLENEN RATLARDA
REYHAN EKSTRAKTI VE ESANSİYEL YAĞININ LİPİD
METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**DOKTORA TEZİ
Yasemin GÖKÇE**

GIDA MÜHENDİSLİĞİ Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

AĞUSTOS 2021

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK KOLESTEROLLÜ DİYETLE BESLENEN RATLARDA REYHAN
EKSTRAKTI VE ESANSİYEL YAĞININ LİPİD
METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**DOKTORA TEZİ
Yasemin GÖKÇE
(23613200323)**

GIDA MÜHENDİSLİĞİ Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

AĞUSTOS 2021

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince, bilgi, birikim ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman beni destekleyen ve yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU' na;

Tez deneyleri aşamasında laboratuvar imkanlarını sunan, çalışmanın her aşamasında bilgi ve birikimleriyle yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Kazım ŞAHİN ve çalışma arkadaşlarına;

Deneyin uygulanmasında bilgi ve görüşlerinden yararlandığım sayın Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR'a;

Çalışmalarım süresince sahip olduğu bilgi ve deneyimleri benimle paylaşarak desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Didem ŞAHİNGİL ve Prof. Dr. Gökhan DURMAZ'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostluklarını ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim çalışma arkadaşlarım, Hilal KANMAZ, Büşra KAYA, Kübra URUÇ ve Uğur BARAN'a;

2018-1432 No'lu proje ile araştırmamı maddi olarak destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Koordinasyon Birimi'ne;

Hayatım boyunca her an yanımda olan, her alanda inanç, güven ve sabırla desteklerini benden esirgemeyen aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim....

Yasemin GÖKÇE

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “**Yüksek Kolesterol­lü Diyetle Beslenen Ratlarda Reyhan Ekstraktı ve Esansiyel Yağının Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakça da yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Yasemin GÖKÇE



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Lipidler	3
2.1.1 Lipidlerin önemi ve fonksiyonları	3
2.1.2 Trigliseridler (Triasilgliseroller)	4
2.1.3 Kolesterol	6
2.2 Lipoprotein Döngüsü.....	8
2.2.1 Lipoproteinler	8
2.2.2 Lipoprotein çeşitleri.....	9
2.2.2.1 Şilomikronlar	11
2.2.2.2 Şilomikron kalıntıları.....	11
2.2.2.3 Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL).....	12
2.2.2.4 Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL; VLDL kalıntıları).....	12
2.2.2.5 Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)	12
2.2.2.6 Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)	13
2.2.2.7 Lipoprotein (a) (Lp (a))	13
2.2.3 Apolipoproteinler	14
2.2.4 Lipoprotein metabolizmasında bulunan enzimler ve transfer proteinleri	17
2.2.4.1 Lipoprotein lipaz (LPL).....	18
2.2.4.2 Hepatik lipaz.....	18
2.2.4.3 Endotel Lipaz	18
2.2.4.4 Lesitin kolesterol açiltransferaz (LCAT).....	18
2.2.4.5 Kolesterol ester transfer proteini (CETP).....	18

2.2.5 Lipoprotein reseptörleri ve lipid taşıyıcılar	19
2.2.5.1 LDL Reseptörü	19
2.2.5.2 LDL reseptörü ile ilgili protein (LRP).....	20
2.2.5.3 B sınıfı çöpçü reseptörü B1 (SR-B1).....	20
2.2.5.4 ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 (ABCA1)	21
2.2.5.5 ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G1 (ABCG1)	21
2.2.5.6 ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G5 ve G8.....	21
2.2.5.7 Niemann-Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1)	21
2.2.6 Lipoprotein metabolizması.....	21
2.2.6.1 Eksojen lipoprotein yolu (Şilomikronlar).....	22
2.2.6.2 Endojen lipoprotein Yolu	26
2.2.6.3 HDL metabolizması ve ters kolesterol taşınması	29
2.3 Hiperlipidemi Esasları	33
2.3.1 Hiperlipidemi.....	33
2.3.2 Hiperlipidemi komplikasyonları.....	35
2.3.3 Hiperlipidemi belirtileri.....	37
2.3.4 Hiperlipidemi tedavisi	38
2.3.4.1 İlaç tedavisi.....	38
2.3.5 Hiperlipidemi ve ateroskleroz	41
2.3.5.1 Ateroskleroz tanımı	41
2.3.5.2 Ateroskleroz patolojisi.....	42
2.3.5.3 Aterosklerozda lipoprotein metabolizması.....	43
2.3.5.4 Ateroskleroz, oksidatif stres	46
2.4 Serbest Radikaller ve Polifenoller	47
2.4.1 Reaktif oksijen türleri (ROS).....	49
2.4.2 Reaktif oksijen türlerinin fiziko-kimyasal özellikleri.....	51
2.4.3 ROS Toksisitesi: Moleküler Hedefler	52
2.4.4 Antioksidanların insanlar için önemi.....	52
2.4.5 Polifenollerin antioksidan özelliklerinin	
moleküler temeli	53
2.4.6 Fenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri	56
2.4.6.1 Serbest radikal temizleyiciler ve metal şelatörler	
olarak fenolikler.....	57
2.4.6.2 Fenolik bileşiklerin prooksidan aktivitesi	59

2.5 <i>Ocimum basilicum</i>	59
2.5.1 Botanik yapısı	61
2.5.2 Tarih/ Köken	62
2.5.3 Demografi ve konum	62
2.5.4 Kimyası	63
2.5.5 Kullanımı	64
2.5.6 <i>Ocimum</i> türlerinin farmakolojik kullanımları	65
2.5.7 Yan tesir ve toksisite	75
3. MATERYAL VE YÖNTEM	79
3.1 Materyal	79
3.1.1 Bitki materyali	79
3.1.2 Deney hayvanları	79
3.1.3 Hiperkolesterolemik yemin hazırlanışı	81
3.1.4 Deney grupları	81
3.1.5 Kullanılan kimyasallar	82
3.2 Yöntem	82
3.2.1 Bitki materyalinin hazırlanması	82
3.2.2 Metanollü ekstraksiyon prosedürü	82
3.2.3 Esansiyel yağ elde edilmesi	83
3.2.4 Antioksidan aktivitenin belirlenmesinde	
kullanılan yöntemler	83
3.2.4.1 DPPH radikal süpürücü etki tayini	83
3.2.4.2 ABTS radikal sönmölendirme aktivitesi	83
3.2.4.3 CUPRAC yöntemiyle antioksidan kapasite tayini	84
3.2.4.4 FRAP analizi	85
3.2.5 ACE İnhibitör aktivite analizi	85
3.2.5.1 Esansiyel yağın ACE inhibisyon aktivitesi	85
3.2.5.2 Ekstraktın ACE inhibisyon aktivitesi	86
3.2.6 Toplam fenolik madde miktarı belirlenmesi	87
3.2.7 Toplam flavonoid madde miktarı belirlenmesi	87
3.2.8 Esansiyel yağ bileşiminin belirlenmesi	87
3.2.9 Kan ve doku örneklerinin alınması ve hazırlanması	88
3.2.10 Karaciğer dokusuna ait örneklerin homojenizasyonu	88
3.2.11 Biyokimyasal analizler	89

3.2.12 Karaciğer dokusundaki SREBP-1, FAS, ACLY, LXR- α proteinlerinin Western blot ile analizi....	89
3.3 İstatistiksel Analizler	91
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	92
4.1 Arapgir Mor Reyhanı Metanollü Ekstraktında Antioksidan Analizler	92
4.2 Metanolik Ekstraktta Toplam Fenolik Madde Miktarı.....	93
4.3 Metanolik Ekstraktta Toplam Flavonoid Madde Miktarı.....	94
4.4 Arapgir Mor Reyhan Esansiyel Yağının Kimyasal Analizi	95
4.5 Metanollü Ekstrakt ve Esansiyel Yağda ACE Aktivitesinin Belirlenmesi.....	98
4.6 Canlı Vücut Ağırlıkları.....	98
4.7 Biyokimyasal Analizler	100
4.8 Karaciğer Serum Lipid Analizleri	106
4.9 Karaciğer Dokusundaki SREBP-1, FAS, ACLY ve LXR- α Proteinlerinin Western Blot İle Analizi	111
5. TARTIŞMA VE YORUM	114
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	148
KAYNAKLAR	152
EKLER	202
ÖZGEÇMİŞ	203

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 : Lipoprotein sınıfları	10
Çizelge 2.2 : Apolipoproteinler	17
Çizelge 3.1 : Çalışmada kullanılan ratlara verilen standart diyetin besin madde bileşimi.....	80
Çizelge 4.1 : Arapgir mor reyhanı metanollü ekstraktı ve esansiyel yağın % İnhibisyon değerleri.....	92
Çizelge 4.2 : Arapgir mor reyhan esansiyel yağının uçucu bileşenleri	96
Çizelge 4.3 : Araştırmaya alınan ratların vücut ağırlığındaki değişimler	98
Çizelge 4.4 : Kan serum parametreleri.....	101
Çizelge 4.5 : Karaciğer ve serum lipid parametreleri.....	106
Çizelge 4.6 : Hepatik protein ekspresyon değerleri	111



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 : Kolesterolün yapısı.....	6
Şekil 2.2 : Kolesterol taşıma sistemi.....	8
Şekil 2.3 : Molekül büyüklüklerine göre lipoprotein sınıfları	11
Şekil 2.4 : LDL reseptör yolu	19
Şekil 2.5 : SREBP yolu.....	20
Şekil 2.6 : Eksojen lipoprotein yolu	22
Şekil 2.7 : Bağırsak hücresi ve sterol metabolizması	23
Şekil 2.8 : Endojen lipoprotein yolu	26
Şekil 2.9 : HDL metabolizması	29
Şekil 2.10 : Makrofajlardan kolesterol dışı akımı.....	32
Şekil 2.11 : Hiperlipideminin sınıflandırılması	34
Şekil 2.12 : ROS oluşumu ve kaybıyla ilgili reaksiyonlar.....	50
Şekil 2.13 : Polifenollerin tipik sınıflandırılması	55
Şekil 2.14 : <i>Ocimum basilicum</i> bitkisine ait görseller	62
Şekil 2.15 : Farklı basil türlerinin esansiyel yağına ait ana kimyasal bileşenler	64
Şekil 3.1 : Arapgir Kozluk Vadisi reyhan ekim alanı.....	79
Şekil 3.2 : Saplarından ayıklanmış kuru reyhan	82
Şekil 4.1 : $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ standart eğri grafiği.....	93
Şekil 4.2 : Gallik asit standart eğri grafiği	94
Şekil 4.3 : Rutin standart eğri grafiği.....	95
Şekil 4.4 : Reyhan esansiyel yağına ait GC-MS kromatogramı.....	97
Şekil 4.5 : Ratların haftalık ağırlık değişimi grafiği	99
Şekil 4.6 : Serum trigliserit dağılımı.....	102
Şekil 4.7 : Serum toplam kolesterol düzeyleri.....	103
Şekil 4.8 : Serum ALT düzeyleri	104
Şekil 4.9 : Serum AST düzeyleri	105
Şekil 4.10 : Serum leptin dağılımı	107
Şekil 4.11 : Karaciğer trigliserit düzeyi.....	108
Şekil 4.12 : Karaciğer toplam kolesterol düzeyi.....	109
Şekil 4.13 : Karaciğer MDA düzeyi	110
Şekil 4.14 : Protein ekspresyon seviyeleri.....	112

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ABTS	: 2,2' -Azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), diammonium salt)
ALT	: Alanin aminotransferaz
ApoE	: ApolipoproteinE
AST	: Aspartat aminotransferaz
DGAT	: Diaçilgliserol açıl transferaz
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DPPH	: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EO	: Esansiyel yağ
FFA	: Serbest yağ asiti
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IDL	: Orta yoğunluklu lipoprotein
İNÜTFDEHÜM	: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KTS	: Kolesterol taşıma sistemi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LCAT	: Lesitin kolesterol açıltransferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MGAT	: Monoaçilgliserol açıltransferaz
MIC	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MPO	: Miyeloperoksidaz
NSAID	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OB	: <i>Ocimum basilicum</i>
RCT	: Ters kolesterol taşınması
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ÖZET

Doktora Tezi

YÜKSEK KOLESTEROLLÜ DİYETLE BESLENEN RATLARDA REYHAN EKSTRAKTİ VE ESANSİYEL YAĞININ LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Yasemin GÖKÇE

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

204 + XI sayfa

2021

Danışman: Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücrel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Geleneksel bitkisel ilaçlar ve bunların preparatları, doğal kökenli olmaları ve daha az yan etkileri nedeniyle tedavi edici ve diğer farmakolojik etkilere sahip doğal ilaçlar olarak binlerce yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Malatya'nın Arapgir ilçesi'nde yetişen coğrafi işaret almış olan Arapgir mor reyhanının (*Ocimum basilicum* L.) hipolipidemik aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 70 adet Wistar Albino erkek rat kullanılmış ve 7 grup oluşturulmuştur. Kontrol, Kontrol + reyhan ekstaktı (200 mg/kg vücut ağırlığı), Kontrol + reyhan esansiyel yağı (70 mg/kg vücut ağırlığı), Kolesterol Kontrol, Kolesterol + reyhan ekstaktı (200 mg/kg vücut ağırlığı), Kolesterol + reyhan esansiyel yağı (70 mg/kg vücut ağırlığı) ve Kolesterol + fenofibrat (200 mg/kg vücut ağırlığı) şeklinde bir deneme dizaynı oluşturulmuştur. Çalışma sonunda analizler için tüm hayvanlardan kan ve karaciğer örnekleri alınmıştır. Ratların yüksek kolesterolü bir diyetle beslenmesi sonucunda, ratlarda serum lipid profillerini, leptini, hepatik trigliserit, kolesterol seviyelerini, malondialdehit (MDA) konsantrasyonlarını, FAS, LXR'ler, ACLY ve SREBP-1c karaciğerde ekspresyon seviyelerini artırmıştır. Ekstrakt ve uçucu yağ, serum trigliserit seviyelerini sırasıyla %28.2, %30.7 ve toplam kolesterolü %21.7 ve %14.5 oranında azaltmıştır. Uygulamalar, AST ve ALT aktivitelerini normal seviyelerine döndürememiştir. Ekstrakt ve fenofibrat uygulaması, serum leptin düzeylerini sırasıyla %17.5 ve %27.5 oranında azaltmıştır. Ekstrakt, hepatik trigliseriti %16.4 ve toplam kolesterolü %22.1 oranında azaltmıştır. Fenofibratın, trigliserit ve hepatik toplam kolesterol seviyelerini sırasıyla %25.5 ve %46.3 oranında azalttığı belirlenmiştir. MDA seviyelerindeki düşüş, ekstrakt uygulananlarda %34.6, oranında gerçekleşmiştir. Karaciğerde FAS, LXR'ler, ACLY ve SREBP-1c ekspresyonu ekstrakt uygulandığında sırasıyla %20.9, %15.4, %20.7 ve %16.9 düzeyinde olmuştur. Uçucu yağ uygulananlar için düşüş %9.9, %13.6, %10.2 ve %12.5 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, Arapgir mor reyhanının, yapısındaki fenolik bileşiklere bağlı olarak serum ve karaciğer lipid profilinde olumlu değişimlere yol açtığı ve kolesteol seviyesini düşürdüğü saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hiperlipidemi, Mor reyhan, Ekstrakt, Esansiyel yağ

ABSTRACT

Phd. Thesis

THE EFFECTS OF BASIL EXTRACT AND ESSENTIAL OIL ON LIPID PARAMETERS IN RATS FED WITH HIGH CHOLESTEROL DIET

Yasemin GÖKÇE

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Food Engineering

204 + XI pages

2021

Supervisor: Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

Hyperlipidemia develops due to lipid metabolism disorder and is expressed as an increase in plasma lipoprotein and triglyceride levels. Hyperlipidemia causes a vascular disorder called atherosclerosis, which causes cellular-humoral reactions as a result of lipid accumulation under the intima layer of the vessels. Traditional herbal medicines and their preparations have been widely used for thousands of years as natural remedies with therapeutic and other pharmacological effects due to their natural origin and fewer side effects. In this study, it was aimed to investigate the hypolipidemic activity of purple basil (*Ocimum basilicum* L), grown in the Arapgir district of Malatya and received geographical indication. In the study, male 70 Wistar Albino rats were used and 7 groups were formed. Control, Control + basil extract (200 mg/kg body weight), Control + basil essential oil (70 mg/kg body weight), Cholesterol Control, Cholesterol + basil extract (200 mg/kg body weight), Cholesterol + basil essential oil (70 mg/kg body weight) and Cholesterol + fenofibrate (200mg/kg body weight) a trial design was created. At the end of the study, blood and liver samples were taken from all animals for analysis. Feeding a high-cholesterol diet increased serum lipid profiles, leptin, hepatic triglyceride, cholesterol levels, malondialdehyde (MDA) concentrations, FAS, LXRs, ACLY and SREBP-1c expression in the liver in rats. The extract and essential oil reduced serum triglycerides by 28.2%, 30.7%, and total cholesterol by 21.7% and 14.5%, respectively. The applications did not return the AST and ALT activities to their normal levels. Extract and fenofibrate administration decreased serum leptin levels by 17.5% and 27.5%, respectively. The extract reduced hepatic triglyceride by 16.4% and total cholesterol by 22.1%. Fenofibrate reduced the triglyceride and hepatic total cholesterol by 25.5% and 46.3%, respectively. While the decrease in MDA levels was 34.6% in the extract applied group, this rate was lower in the essential oil applied group. Expression of FAS, LXRs, ACLY and SREBP-1c in the liver decreased by 20.9%, 15.4%, 20.7% and 16.9%, respectively, when the extract was applied. For those treated with essential oil, the decline was 9.9%, 13.6%, 10.2%, and 12.5%. In conclusion, Arapgir purple basil causes positive changes in serum and liver lipid profile and lowering effect in cholesterol depending on the phenolic components in its structure.

Keywords: Hyperlipidemia, Purple basil, Extract, Essential oil

1. GİRİŞ

Son yıllarda teknolojik gelişmeler, fiziksel aktivitenin azalması ve hayvansal ürün tüketimi artışı insanlar için hiperlipidemi riskini arttırmaktadır. Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Yüksek seviyelerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, apoprotein B100, lipoprotein (a) ya da düşük seviyelerdeki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve apoprotein A1 hiperlipidemi gelişimini arttıran faktörlerdir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücrel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Ateroskleroz ise, koroner kalp hastalığına (KKH)'a zemin hazırlayan faktörlerin başında gelmektedir. Kalp hastalıkları günümüzde ölüm nedenlerinin %50'sini oluştururken, miyokard enfarktüsü geçirenlerin %40'ının yaşamını yitirdiği de bilinmektedir (Kayaalp, 2000).

Son yıllarda tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen ve antioksidan etkisi olan doğal ürünlere ilgi git gide artmaktadır. Günümüzde sentetik antioksidanların zararlı etkilerinden dolayı pek çok ülkede kullanımına sınırlama gelmiştir. Bu yüzden doğal antioksidanların önemi giderek artmış ve bilim insanları tarafından araştırma konusu olmuştur. Tıp alanında, bir yandan hastalıkların tedavisinde yeni yöntemler araştırılırken, öte yandan da sağlıklı bir hayat sürdürme ve hastalıkları önleme yolunda yoğun çabalar sarf edilmektedir. Bu kapsamda özellikle üzerinde en çok durulan konulardan biri de doğal antioksidanlardır. Teknolojinin gelişmesi, oluşan çevre kirliliği ve diğer pek çok etken çeşitli toksik maddelere maruz kalmamıza neden olmaktadır. Bu toksik maddelerden dolayı insanlarda oluşan hastalıkların (kalp, kanser, erken yaşlanma vb. gibi) sayısı da her geçen gün artmaktadır. Bu hastalıklara çözüm getirmek, öncelikle bu hastalıkların oluşumunu tetikleyen etkenlerin başlıca sorumluları olan serbest radikallerin kontrol edilmesiyle gerçekleştirilebilir. Tıbbi ve aromatik bitkilerin günümüzde önemi gittikçe artmaktadır. İçerdikleri sekonder metabolitler sayesinde son yıllarda tamamlayıcı tıp, eczacılık, gıda ve kozmetik alanlarında daha da önem kazanmıştır (Chanda ve Dave, 2009). Sekonder metabolit gruplarından polifenoller en çok önem arz eden bileşiklerdir. Özellikle flavonoidler, fenolik asitler, tanenler, kumarinler, lignanlar ve ligninlerde antioksidan aktivitenin yüksek olmasına sebep olan önemli bileşenlerdendir (Stankovic ve diğ, 2016). Yapılan çalışmalarda göstermiştir ki, tıbbi bitkilerin antioksidan aktivitelerinin yüksek olması fenolik bileşiklerce zengin olmasından kaynaklanmaktadır. Bu bitkilerle yapılmakta olan araştırmalarla antioksidan aktivitesi

yüksek olan etkili bileşenler tespit edilip, gıda sektöründe sentetik antioksidanların yerini alarak ve tamamlayıcı tıpta da takviye olarak kullanımlarının artacağı düşünülmektedir.

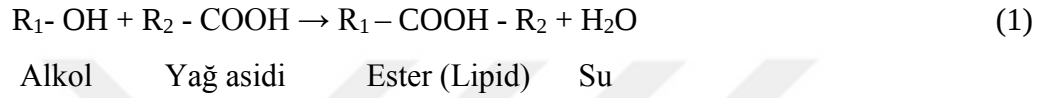
Lamiaceae familyasına ait *Ocimum* türleri üzerinde günümüze kadar yapılan fitokimyasal araştırmalar bu bitkilerin flavonoid ve fenolik asitler gibi fenolik bileşiklerce zengin olduğunu göstermiştir. Fenolik bileşikler çeşitli hastalıkların tedavisinde veya oluşmasının önlenmesinde etkili olabilecekleri düşünülen ve üzerlerinde çalışmaların halen devam ettiği önemli bileşiklerdir. Halk arasında çeşitli hastalıkların (soğuk algınlığı, öksürük, iltihaplanma, baş ağrısı, sıtma önleyici, dizanteri, diyabet vs.) tedavisinde kullanılan çeşitli *Ocimum* türleri vardır.

Literatürde *Ocimum* türlerinin antioksidan ve hipolipidemik aktivitesi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Tez çalışması için belirlenen Arapgir mor reyhanıyla ilgili bu konuda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda çalışılması planlanan mor reyhana ait metanolik ekstrakt ve esansiyel yağın antioksidan kapasiteleri, ACE inhibisyon aktiviteleri, yüksek kolesterolü diyetle oluşturulmuş hiperlipidemi modelinde hipolipidemik aktiviteleri ve elde edilen esansiyel yağın aktif bileşenlerinin karakterizasyonu amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Lipidler

Lipidler, canlı organizmasının önemli yapı maddelerinden biridir. Hidrofobik gruplarının fazlalığı nedeniyle suda çözünürlükleri son derece zayıf olan, eter, kloroform, benzen, aseton, karbon tetra klorür gibi organik çözücülerde kolayca çözünen heterojen, organik biyomoleküllerdir. Yapılarında C, H, O elementlerinin yanında N, P vb. elementleri de bulunabilir (Vance ve Vance, 2002). Kimyasal olarak lipidler, yağ asitlerinin esterleridirler ya da esterleşebilen bileşiklerdir; temel yapı taşları yağ asitleridir (Tepkime 1).



Lipidler, hidrolize yağ asitlerine ve kompleks alkollere veya yağ asidi esterlerine dönüşebilen kimyasal bileşiklerdir (Rodrigo ve Alfonso, 2013).

Bu bileşikler; plazmada kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidler olarak bulunurlar. Plazmada bulunan bu yapıların hepsi uzun zincirli yağ asitlerinin esterleridir. Plazmada bulunan başlıca yağ asitleri, palmitik, stearik, linoleik, miristik, oleik, palmitoleik, araşidonik, dokosahegsanoik ve eikosapentanoik asittir (Ophardt, 2013). Bunlar arasında vücutta sentez edilemeyen linoleik asit ve metaboliti olan araşidonik asit, linolenik asitten türeyen dokosahegsanoik ve eikosapentanoik asitler esansiyel yağ asitleridir. Diğer yağ asitleri ise karaciğer dokusunda karbonhidrat öncüllerinden elongasyon ile mikrozomal enzimler kullanılarak yağ açıl zincirlerinin bozulması yoluyla oluşturulmaktadır (Mayes, 1990).

2.1.1 Lipidlerin önemi ve fonksiyonları

Lipidler, yapısal olarak triaçilgliserollerden, sfingolipidlerden, fosfolipidlerden ve glikolipidlerden oluşur. Triaçilgliseroller temel enerji kaynağı olarak depo lipidleri iken fosfolipidler, sfingomiyelin ve glikosfingolipidler hücre zarlarının yapısında bulunmaktadır (Walther ve Farese, 2012). Özgül işlevlerinden bazıları arasında; hormonal ikinci haberci özellikleri, akciğerde yüzey aktif özellikleri ve trombosit aktivatörlüğü sayılabilir.

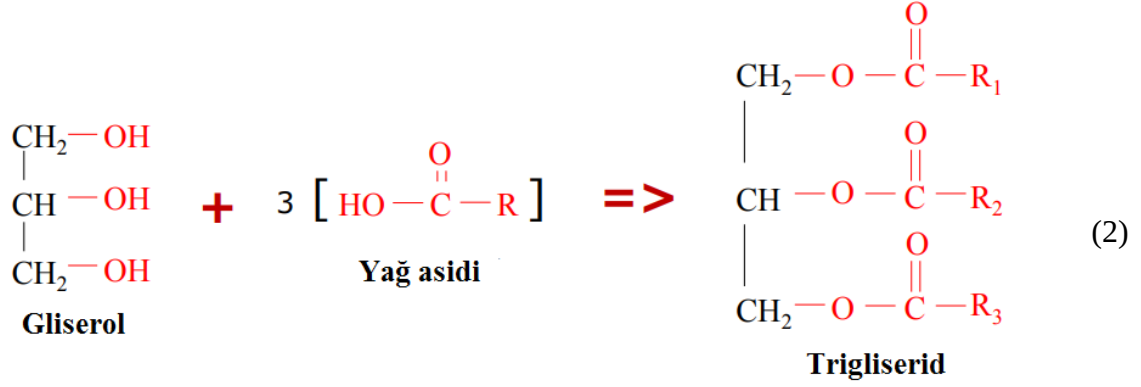
- Lipidler, biyolojik membranların yapı taşlarını oluştururlar ve sinir hücreleri için gereklidirler. Membran lipidlerinin çoğu amfipatik yapıdadır (polar ve non- polar grupları içerirler).
- Fazla sayıda karbon atomu içerirler, yüksek enerjili bileşiklerdir. Deri altı dokusunda ve bazı organların çevresinde ısı yalıtıcısı olarak fonksiyon görürler.
- İç organların destek maddesidirler.
- Organizmayı ısı, ışık, elektrik ve fiziksel şoklardan korur, vücut yüzeyini ve iç organları dış etkenlerden korurlar.
- Hücre yüzey reseptörlerinin ve kan grubu antijenlerinin yapısında bulunurlar.
- Lipid türevi olan steroid hormonlar ve prostaglandinler metabolik olayların kontrolünde önemli rol oynarlar.
- Enfeksiyonlardan korunmada (immunité), suyun fazla miktarda kaybında ya da kazanımında etkilidirler.
- Hücrelerin kendini yenilemesinde ve türün kendine özgü özelliklerini sergilemesinde görev alırlar.
- Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) alımı ve depolanmasında görev alırlar.
- Eklemlerin çalışmasında rol oynarlar.

Klinik olarak en önemli plazma lipidleri kolesterol ve trigliserittir (trیاçilgliserol olarak da adlandırılır) (Breslow, 2000). Karaciğer tarafından enerji veya sentez için gerekli olmayan yağ veya karbonhidrat, çeşitli biyosentetik yollarla trigliseride dönüştürülür.

Bu çalışmamızda, önem taşıyan, hiperlipidemi, obezite, Diabetes mellitus, gibi hastalıklarda etmen olan başlıca plazma lipidleri: trigliseridler ve kolesteroldür.

2.1.2 Trigliseridler (Triaçil gliseroller)

Trigliseritler (TG), tüm lipidlerin en bol olanlarıdır. 1 gliserol ve esterleştirilmiş 3 yağ asidi molekülü içerir. Bir yağ asidi gliserolle esterleştğinde monoaçilgliserol; daha fazla yağ asidi ile esterleşme sonucu diaçilgliseroller ve sonuçta da triaçilgliseroller; yani trigliseridler oluşturur (Verma, 2017) (Tepkime 2). Trigliseritlerdeki yağ asitlerinin cins ve miktarları en önemli özelliktir.



TG sentezi adipoz doku ve karaciğer hücresinde endoplazmik retikulumun sitoplazmik yüzeyinde gerçekleşir (Lass ve diğ, 2011). Bunlar, bitki ve hayvan hücrelerinde depolanan yağların ana bileşenleridir. TG'ler, adipoz dokuda lipid damlaları halinde depolanır, yağ asitlerinin depolanmasını sağlarlar (Dallinga ve diğ, 2010). Esnek moleküller olup, apolar yapıda bulunmaktadır. Yapıda tek bağlarla bağlanmış karbonlar bağ etrafında rotasyon yaparak farklı koformasyonlara dönüşebilirler. Apolar yapıdaki üç karbon zinciri molekülün lipofilik yapısından sorumludur. Enerji depolanmasının en ideal yolu olup, TG hidrolizi ile açığa çıkan yağ asitleri kas ve diğer dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır. Yüksek karbon içerikleri nedeniyle biyosentetik reaksiyonlar için karbon atomu kaynağıdır.

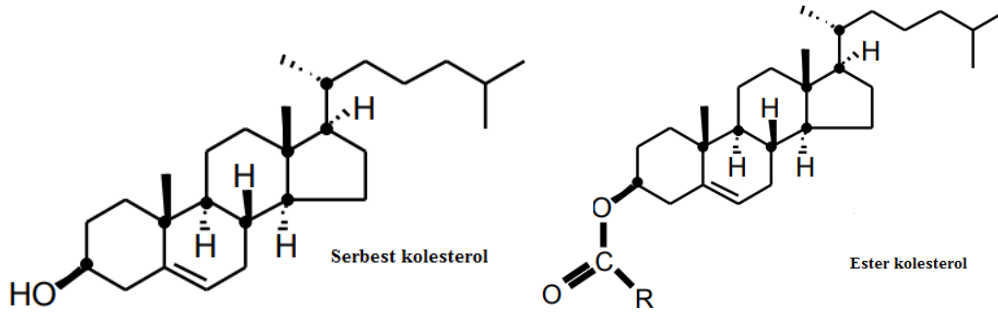
Trigliserit, gıdalar ile alınan eksojen kaynaklarının yanında karaciğer tarafından endojen olarak ta sentez edilmektedirler. Trigliseridin hidrolizi ince bağırsakta gerçekleşir. Trigliseridin hidrolizinden sorumlu olan enzim pankreastan salgılanan ve nötr pH aralığında optimum etki gösteren pankreatik lipazdır (Yuan ve diğ, 2007).

Vücuttaki fazla kalori, alkol ve şeker trigliseritlere dönüştürülür ve vücuttaki yağ hücrelerinde depolanır (Smelt, 2010). Karaciğer, dolaşımdaki yağ asitlerinden veya glukozdan TG sentezleyebilir. Dolaşımdaki trigliseritleri ve kolesterolü diğer dokulara taşımak eksojen TG taşıyıcısı olan şilomikronların ana işlevidir. Dolaşıma girdikten sonra, şilomikronlarda bulunan trigliseritler, lipoprotein lipaz (LPL) enzimi tarafından serbest yağ asitlerine (FFA'lar) hidrolize edilir, bu da kolesterol-ester ve apoE ile zenginleştirilmiş şilomikron kalıntılarının oluşumuyla sonuçlanır. Bu serbest yağ asitleri ya yağ dokusunda trigliserit olarak depolanır ya da periferik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır (Connelly, 1990). Endojen TG taşıyıcı ise çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'dir (Sundaram ve Yao, 2010).

Ulusal Sağlık Enstitüsü, trigliserit değerini normal aralık olarak 200 mg/dl ve anormal aralık olarak 500 mg/dl ile sınırlar. 500 mg/dl'den daha yüksek aralık kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için tehlikeli kabul edilir (Ginsberg ve Goldberg, 2001).

2.1.3 Kolesterol

Kolesterol 150 °C'de eriyen tatsız, kokusuz, beyaz kristaller halinde bulunmaktadır. Kolesterol spesifik halka yapısı (siklopentano- perhidro- fenantren) ile bir zoosteroldür (Verma, 2017) (Şekil 2.1).

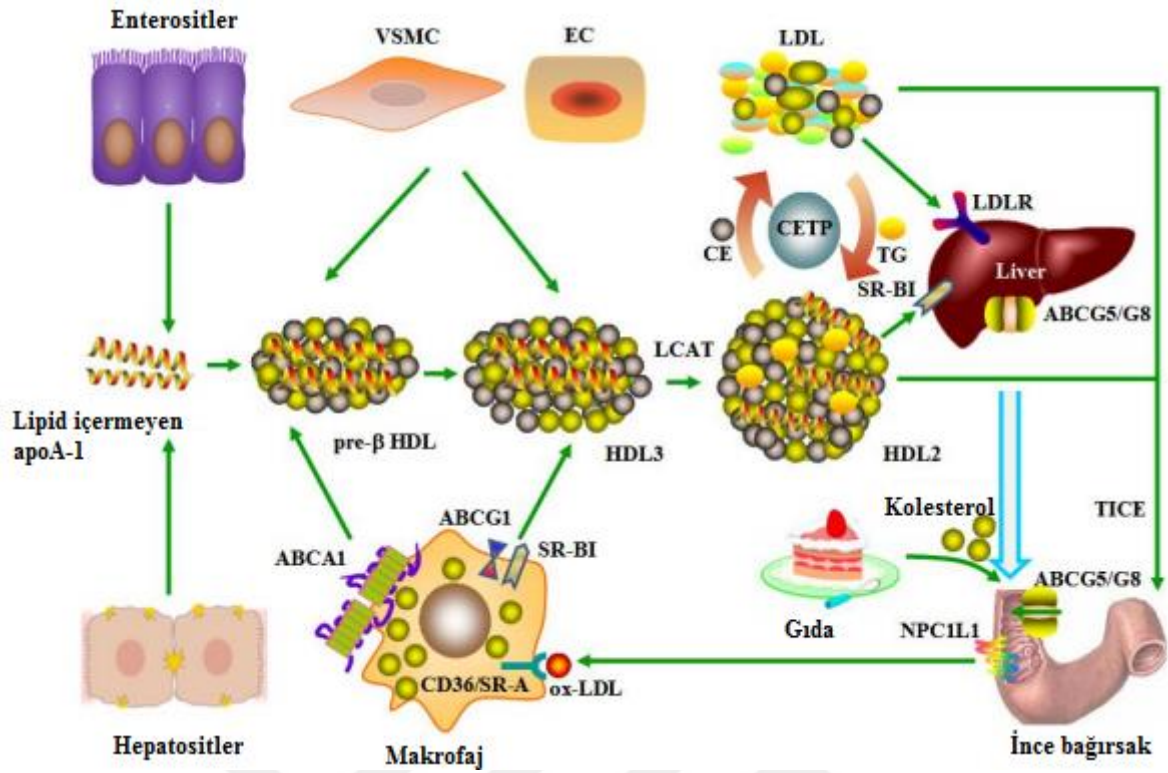


Şekil 2.1: Kolesterolün yapısı

Genellikle organik çözücülerde çözünür, hava ve ışıkla temas edince oksitlenir. Bakteri toksinleri, yılan zehiri, safra tuzları ve diğer hemoliz yapıcı maddelere karşı antihemolitik etkiye sahiptir. Organizmada farklı dokularda farklı oranlarda bulunur. Nöronal sinyal moleküllerinin aktivasyonu için gereklidir (Brown ve Goldstein, 1986; Incardona ve Roelink, 2000; Repa, 2000). En çok sinir dokusu, adrenal bezler ve yumurta sarısında bulunur. Kolesterol, hücreler ve çevre arasında bir bariyer oluşturduğu, geçirgenliği ve akışkanlığı düzenlediği ve çeşitli sinyal moleküllerini bir araya getirerek "lipidraftlar" oluşturduğu plazma membranının önemli bir yapısal bileşenidir (Di Angelantonio ve diğ., 2009). Lipoprotein yapısında yer alır. Memelilerde steroid hormonlarının, A, D, E ve K vitaminlerinin metabolizmasında önemli rolü vardır. Safra asitlerinin sentezi için substrat görevi görür (Davis ve diğ., 1987). Kanda serbest ve ester halde bulunmaktadır (Sato, 1995). Plazma kolesterolünün çoğu esterleşmiş haldedir. Esterleşme yapıyı daha da hidrofobik yapar kolesterol hidrofobik özelliğinden dolayı ya da bir lipoprotein partikülünün bileşeni olarak proteinle birlikte ya da safradaki fosfolipid ve safra tuzları tarafından çözünmüş halde taşınabilir (Mayes, 1990). Kolesterol dışarıdan alınabildiği gibi organizmada endojen olarak da sentezlenebilmektedir. Üreme organları, böbrek üstü bezi ve bağırsakta da önemli

miktarlarda sentezlense de, memelilerde kolesterol sentezini ve katabolizmasını yöneten organ karaciğerdir (Berg ve diğ, 2002). Yetersiz kolesterol olması durumu, hücre fonksiyonu, doku gelişimi ve tüm vücut fizyolojisi üzerinde zararlı etkiler yaratır. Bununla birlikte, aşırı kolesterol veya hiperkolesteroleminin patolojik sonuçları vardır. Ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, felç ve periferik arter hastalığı olmak üzere çoğu kardiyovasküler hastalığın (KVH) patolojik temelidir (Mozaffarian ve diğ, 2016). Aterosklerotik lezyonların oluşumu, arteriyel intimada aşırı kolesterol birikimi ile karakterize kronik bir süreçtir. Klinik deneyler ve hayvan çalışmaları, plazma kolesterol düzeyleri ile dünya çapında önde gelen ölüm ve sakatlık nedeni olan KVH görülme sıklığı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (Dai ve diğ, 2008; Barton ve diğ, 2013; Kihara ve diğ, 2013).

Kolesterolün hücre biyolojisindeki önemi nedeniyle, memeliler vücutta kolesterol homeostazını sürdürmek için çeşitli hücrel ve sistemik mekanizmalar geliştirmiştir. İlk olarak Glomset ve diğ. (1973) tarafından önerilen ters kolesterol taşınması (RCT), aşırı periferik kolesterolün yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) tarafından safra ve dışkıya atılmak üzere karaciğere taşındığı fizyolojik bir süreçtir. HDL'nin ateroskleroza karşı koruma sağladığı kritik bir mekanizma olduğuna inanılmaktadır (Rader, 2009). RCT, kolesterol taşınması ve metabolizmasının sadece küçük bir bölümünü ortaya koymaktadır. Bağırsak kolesterol emilimi, periferik hücrelere modifiye edilmiş lipoprotein akışı ve hepatik düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikül alımı olmak üzere diğer yollar da genel kolesterol homeostazını korumak için gereklidir (Wang ve diğ, 2012; Yu ve diğ, 2013; Van de Sluis ve diğ, 2017). Bilindiği kadarıyla, ilk bağırsak kolesterol emiliminden son dışkı atılımına kadar olan süreci tarif edecek bir model bulunmamaktadır. Bu nedenle, Şekil 2.2'de gösterildiği gibi kolesterol taşıma sistemi adlı bir çalışma modeli bulunmaktadır. Bu model sadece geleneksel RCT yolunu içermekle kalmaz, aynı zamanda ince bağırsakta kolesterol emilimi, kolesterol akışı ve periferik hücrelerde esterleşme, karaciğer tarafından LDL alımı ve bağırsaktan kolesterol atılımı gibi ek adımları da içeren bir modeldir (Yu ve diğ, 2018).



Şekil 2.2 : Kolesterol taşıma sistemi (Yu ve diğ, 2018)

2.2 Lipoprotein Döngüsü

2.2.1 Lipoproteinler

Proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerin yanı sıra çeşitli lipidler de yaşamın hayati yapı taşlarıdır. Bununla birlikte, bazı proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerin aksine, tüm lipidler suda çok az çözünürler. Ancak lipidlerin hücrede bu rolleri yerine getirebilmesi için, gastrointestinal kanalda emildikten sonra hedef hücrelerine gitmeleri gerekir. Kanın hidrofilik ortamı, kolesterol gibi lipidlerin hidrofobik doğası ile uyumlu olmadığından, bu taşıma mümkün olamaz. Endojen ve eksojen kaynaklı lipidler suda çözünmedikleri için sulu bir ortam olan plazmada serbest olarak taşınamazlar. Bunun sağlanabilmesi için suda çözünür özgün proteinler ile kompleks oluşturmaları gerekir (Mayes, 1990). Proteinleri lipidlere kaynaştırmak, lipidleri suda daha çözünür hale getirir. Lipidlerin yoğunluğu (g/mL çözünen madde) yaklaşık 0,88 iken (suda yüzerler), proteinlerin yoğunluğu yaklaşık 1 g/mL veya biraz daha yüksektir (suda çözünürlüğe sahiptir). Fosfolipidlerin polar uçları sulu ortam ile ara yüzü sağlarken lipidlerin polar olmayan kısmı partikülün içinde bulunur ve su molekülleri ile temas etmez. Lipoproteinlerin dış kısmındaki hidrofilik tabaka lipoproteine plazmada çözünürlük kazandırır (Oğuz, 2002). Bu nedenle, lipoproteinler, insan vücudunun

lipitleri kullanma kabiliyetinde ayrılmaz bir rol oynar ve bu lipoproteinlerin metabolizması, serumdaki lipidlerin seviyesi ve hücre içindeki lipitleri içeren sonraki işlemler üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir.

Plazma proteinleri ile birleşmiş lipitlere lipoprotein adı verilir (Ginsberg, 1998). Lipoprotein protein kısmına apolipoprotein (apoprotein) denir. Her bir lipoproteinde bir veya birden fazla apolipoprotein bulunur. Lipoproteinlerin yapısında bulunan triaçilgliserol, fosfolipid, serbest ve ester kolesterol kovalent olmayan bağlarla apoproteinlere bağlanarak bir kompleks oluştururlar (Verma, 2017). Serbest yağ asitleri ise plazmada albümine bağlanarak taşınırlar. Lipoproteinler kolesterol, trigliserid ve A, D, E ve K vitaminlerinin taşınması için gerekli olan yapılardır (Rigotti ve diğ, 1999; Ginsberg, 1998).

Lipoproteinler, diyet lipitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin ince bağırsak tarafından emilmesi ve karaciğerden periferik dokulara taşınmasında, lipidlerin periferik dokulardan karaciğere ve bağırsağa taşınmasında (ters kolesterol taşınması), önemli bir rol oynar (Rigotti ve diğ, 1999; Ginsberg, 1998). İkincil bir işlevi ise, istila ve enfeksiyon alanlarından bakteriyel endotoksin gibi toksik yabancı hidrofobik ve amfipatik bileşikleri taşımaktır (Feingold ve diğ, 2012).

2.2.2 Lipoprotein Çeşitleri

Lipoproteinler, -ultrasantrifüjdeki davranışlarına, -yoğunluklarına, -elektroforezdeki göç hızlarına ve molekül büyüklüklerine göre 4 gruba ayrılırlar (Ginsberg, 1998).

- **Yoğunluklarına göre lipoproteinler;**

Lipoproteinler içerdikleri protein miktarı arttıkça yoğunlukları (dansiteleri) artar, içerdikleri triaçilgliserol miktarı arttıkça yoğunlukları azalır.

HDL (α_1)- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high- density lipoprotein)

LDL (β)- Düşük yoğunluklu lipoprotein (low- density lipoprotein)

VLDL (α_2 veya pre β)- Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (very low- density lipoprotein)

Şilomikronlar

- **Elektroforezdeki davranışlarına göre lipoproteinler**

Lipoproteinler alkali pH’ da selüloz asetat ve agaroz jel elektroforezi yapılarak birbirinden ayrılabilirler. Elektroforez sonucu şilomikronlar uygulama noktasında kalır. Göçme hızındaki artışa göre sırasıyla LDL, VLDL, HDL anoda doğru hareket eder.

- **Molekül büyüklüklerine göre lipoproteinler**

En büyük moleküllü lipoprotein şilomikron, en küçük moleküllü lipoprotein ise HDL’ dir. Plazma lipoproteinleri boyut, lipid bileşimi ve apolipoproteinlere göre Çizelge 2.1’de sınıflandırılmıştır. Şekil 2.3’de molekül büyüklüklerine göre lipoprotein sınıfları gösterilmektedir.

Çizelge 2.1 : Lipoprotein sınıfları (Kenneth ve diğ, 2021)

Lipoprotein	Yoğunluk (g/mL)	Boyut (nm)	Elektroforetik Hareket	Major Lipidler	Major Apoproteinler
a	b	c	d		
Şilomikronlar	<0.930	75-1200	Orijin	Trigliseritler	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Şilomikron kalıntıları	0.930-1.006	30-80	Yavaş Pre-β	Trigliseritler Kolesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0.930-1.006	30-80	Pre-β	Trigliseritler	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1.006-1.019	25-35	Yavaş Pre-β	Trigliseritler Kolesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1.019-1.063	18-25	β	Kolesterol	Apo B-100
HDL	1.063-1.210	5-12	α	Kolesterol Fosfolipid	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp(a)	1.055-1.085	~30	Pre-β	Kolesterol	Apo B-100, Apo (a)

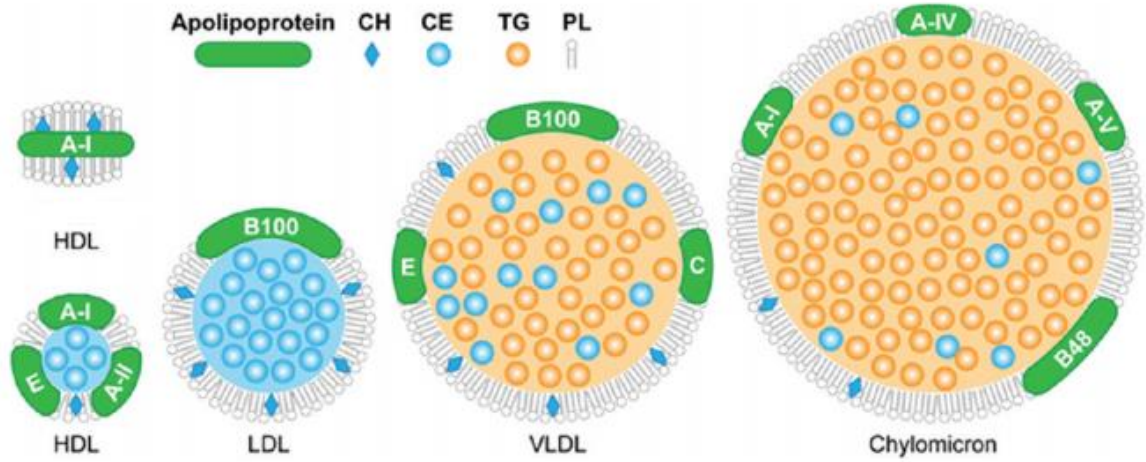
a: Lipoprotein sınıfları, değişen oranlarda fosfolipd, esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol ve trigliserid içerirler.

b: Partikül yoğunluğu ultra-sentrifügasyon ile belirlenir.

c: Partikül boyutu jel elektroforezi kullanılarak ölçülür.

d: Partikülün agaroz jel elektroforeindeki hareketi, büyüklüğünü ve yüzey elektriksel yükünü yansıtır; LDL’nin pozisyonu

β, HDL’nin pozisyonu α olarak adlandırılır.



Şekil 2.3 : Molekül büyüklüklerine göre lipoprotein sınıfları (Daniels ve diğ. 2011)

2.2.2.1 Şilomikronlar

Bunlar, besinsel trigliseritlerin ve kolesterolün periferik dokulara ve karaciğere taşınmasında rol oynayan, trigliserid açısından zengin büyük parçacıklardır. Bağırsak mukozasında sentezlenirler. %85 triačilgliserol, %5 kolesterol içerirler. Bu parçacıklar apolipoprotein AI, A-II, A-IV, AV, B-48, C-II, C-III ve E içerir. Apo B-48 çekirdek yapısal proteindir ve her şilomikron parçacığı bir Apo B-48 molekül içerir. En büyük moleküllü lipoproteinlerdir (Mayes, 1990). Şilomikronların boyutu, alınan yağ miktarına bağlı olarak değişir. Yüksek yağlı bir yemek, taşınan trigliserid miktarının artması nedeniyle büyük şilomikron partiküllerinin oluşumuna yol açarken, açlık durumunda şilomikron partikülleri az miktarda trigliserid taşır. Şilomikronların sentezlenmesi ve salgılanması doğrudan besinlerle alınan lipidlerin emilimine bağlıdır. Protein miktarı az olduğu için yoğunluğu düşüktür (Ginsberg, 1998).

Şilomikronlar bağırsakta sentezlendikten sonra lenfatik sistem üzerinden dolaşıma geçer. Kapillere girdikleri zaman endotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz şilomikronun yapısındaki triačilgliserolleri hidroliz eder. Açığa çıkan yağ asitlerinin %80'i yağ ve kas dokusuna, %20'si karaciğere taşınır (Bhavagan, 2002). Gliserol ise karaciğerde metabolize olur (Shepherd, 2004).

2.2.2.2 Şilomikron kalıntıları

Trigliseridin şilomikronlardan periferik dokular tarafından uzaklaştırılması, şilomikron kalıntıları (kolesterol esterleri, fosfolipid, protein ve az miktarda triačilgliserol içerir) adı verilen daha küçük parçacıklarla sonuçlanır. Şilomikronlarla karşılaştırıldığında bu partiküller kolesterol açısından zengin ve pro-aterojeniktir. Karaciğer tarafından alınarak

hidroliz edilir. Şilomikron kalıntıları damar endotel tabakasında hasara yol açarak aterojenik olduğu düşünülmektedir (Ginsberg, 1998).

2.2.2.3 Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)

α_2 veya pre- β lipoproteinler, karaciğer tarafından sentezlenirler, trigliserit açısından zengindirler (Sundaram ve Yao, 2010). Apolipoprotein B-100, C-I, C-II, C-III ve E içerirler. Apo B-100 çekirdek yapısal proteindir ve her bir VLDL parçacığı bir Apo B-100 molekülü içerir. Şilomikronlara benzer şekilde, VLDL partiküllerinin boyutu, partikülde taşınan trigliserit miktarına bağlı olarak değişebilir. Karaciğerde trigliserid üretimi arttığında salgılanan VLDL partikülleri büyüktür. Şilomikronlardan daha az triaçilgliserol, daha çok kolesterol, fosfolipid ve protein içerir. %50 triaçilgliserol, %24 kolesterol içerir. VLDL karaciğerde, şilomikron ise bağırsakta sentezlenir. VLDL endojen olarak karaciğerde sentezlenen triaçilgliserolleri taşır, şilomikron ise besinlerle alınan triaçilgliserolleri taşır. VLDL dolaşımında kapiller endotelinde bulunan lipoprotein lipaz ile triaçilgliserollerin büyük bir kısmını kaybeder (şilomikron gibi). Boyutu küçülür ve yoğunluğu artar. LDL'ler plazmada bu VLDL'lerden sentezlenirler (Young, 1990; Tietz, 1986).

2.2.2.4 Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL; VLDL kalıntıları):

VLDL'den trigliseridlerin kas ve yağ dokusu tarafından uzaklaştırılması, kolesterol yönünden zengin IDL partiküllerinin oluşumuyla sonuçlanır. Bu partiküller apolipoprotein B-100 ve E içerir. IDL partikülleri pro-aterojeniktir (Ginsberg, 1998).

2.2.2.5 Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL):

Bu parçacıklar, β lipoproteinlerdir. Plazmada sentezlenirler. VLDL ve IDL parçacıklarından türetilir ve kolesterol açısından daha da zenginleştirilirler. %46 kolesterol ve %11 triaçilgliserol içerirler. LDL, plazmanın kolesterol taşıyan başlıca lipoproteinidir, dolaşımdaki kolesterolün çoğunu taşır (Goldstein ve diğ, 2001). Baskın apolipoprotein B-100'dür ve her LDL parçacığı bir Apo B-100 molekülü içerir. Fonksiyonu periferik dokulara kolesterol sağlamaktır. LDL ile periferik dokulara taşınan kolesterol, tüm hücrelerde membran sentezinde, adrenal, over, testis ve deride steroid hormon sentezinde, karaciğerde safra asidi sentezinde kullanılır (Mayes, 1990). LDL, boyut ve yoğunluk bakımından değişen bir parçacık spektrumundan oluşur. Hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyeleri, obezite, tip 2 diyabet (yani metabolik sendromlu hastalar), enfeksiyöz ve enflamatuar durumlar ile ilişkili olarak çok sayıda küçük yoğun LDL partikülü görülmektedir (Costel, 2010).

Oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğun LDL partiküllerinin çeşitli nedenlerden dolayı büyük LDL partiküllerinden daha pro-aterojenik olduğu kabul edilir. Küçük yoğun LDL partikülleri, LDL reseptörü için azalmış bir afiniteye sahiptir ve bu da dolaşımda uzun süreli bir tutma süresine neden olur. Ek olarak, arter duvarına daha kolay girerler ve onları arter duvarına hapseden intra-arteriyel proteoglikanlara daha hevesle bağlanırlar. Son olarak, küçük yoğun LDL partikülleri oksidasyona daha duyarlıdır ve bu da makrofajlar tarafından daha fazla alımla sonuçlanabilir (Tietz, 1986).

2.2.2.6 Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL):

α lipoproteinlerdir. Karaciğerde sentezlenir (Ridker ve diğ, 2010). Bu partiküller, periferik dokulardan, damarlardan karaciğere ters kolesterol taşınmasında önemli bir rol oynar; dolayısıyla kanı kolesterol ve triaçilgliserollerden arındırırlar (Tall ve diğ, 2000). Bu, HDL'nin anti- aterojenik olabileceği potansiyel bir mekanizmadır. Ek olarak, HDL partikülleri antiinflamatuvar, anti-trombotik ve anti-apoptotik özelliklere sahiptir ve bu da bunların ateroskleroza inhibe etme yeteneklerine katkıda bulunabilir. HDL parçacıkları %55 protein, %45 lipid içerirler. Apolipoproteinler A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III ve E bu partiküllerle ilişkilidir. Apo A-I, çekirdek yapısal proteindir ve her bir HDL parçacığı birden fazla Apo A-I molekülü içerebilir (Tietz, 1986). HDL parçacıkları çok heterojendir ve yoğunluk, boyut, yük veya apolipoprotein bileşimine göre sınıflandırılabilir (Asztalos ve diğ, 2011; Duriez ve Fruchart, 1999). En küçük molekülü lipoproteinlerdir.

2.2.2.7 Lipoprotein (a) (Lp (a)):

Lipoprotein (a) karaciğerden salgılanır. Lp (a), bir LDL molekülünden ve tek bir disülfid bağıyla LDL'nin Apo B-100'üne bağlanan bir apolipoproteinden (a) oluşur (Gaubatz ve diğ, 1983). Lp (a), 1: 1 molar oranında Apo (a) ve Apo B-100 içerir. Apo B-100 gibi Apo (a) da hepatositler tarafından yapılır. %27 protein, %65 lipid ve %8 karbonhidrat içermektedir (MBewu ve Durrington, 1990). Lp (a) seviyeleri, büyük ölçüde, öncelikle genetik olarak düzenlenen Lp (a) üretim oranlarını yansıtır (Mbewu, 1990). Karaciğerin yüksek moleküler ağırlıklı Apo (a) salgılamada daha az etkili olduğu varsayılmaktadır (Loscalzo, 1990). Lp (a) klirensinin mekanizması belirsizdir ancak LDL reseptörlerini içerdiği görülmemektedir. Bu parçacık pro-aterojeniktir, yüksek plazma Lp (a) seviyeleri, artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir (Kamstrup ve diğ, 2009). Lipoprotein (a) ateroskleroz ile doğrudan ilişkili olan kolesterolden zengin bir plazma lipoproteini olarak tanımlanmıştır (Danesh ve diğ, 2007). LDL klirensini hızlandıran ve LDL seviyelerini düşüren tedaviler,

Lp (a) seviyelerini düşürmez (örneğin statin tedavisi) (Bennet ve diğ, 2008). Lp (a) düzeylerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu ve yaşla birlikte Lp (a) plazma düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendiği sonucuna varılmıştır (Sharpe ve diğ, 1998).

2.2.3 Apolipoproteinler

Apolipoproteinler, 1) yapısal bir role hizmet eden, 2) lipoprotein reseptörleri için ligand görevi gören, 3) lipoproteinlerin oluşumuna rehberlik eden ve 4) lipoproteinlerin metabolizmasına dahil olan enzimlerin aktivatörleri veya inhibitörleri olarak hizmet veren dört ana fonksiyona sahiptir (Young, 1990; Onat ve diğ, 1992) (Çizelge 2.2). Apolipoproteinler bu nedenle lipoprotein metabolizmasında önemli bir rol oynarlar. Apolipoproteinler, plazma lipoproteinlerine yapısal stabilite ve çözünürlük sağlar (Hegele ve Breslow, 1987).

Apolipoprotein A-I:

Apo A-I, karaciğerde ve bağırsakta sentezlenir ve HDL proteininin yaklaşık %70'ini oluşturan temel yapısal HDL proteindir. Şilomikronlar dahil olmak üzere çeşitli lipoproteinlerin yapısında yer alır (Stein ve Myers 1994). Apo A-I, serbest kolesterolü kolesterol estere dönüştüren bir enzim olan lesitin: kolesterol açıltransferazın (LCAT) bir aktivatörüdür. Tersine kolesterol taşınmasında önemli bir yere sahiptir (Asztalos ve Roheim 1995).

Apolipoprotein A-II:

Apo A-II, karaciğerde sentezlenir ve HDL proteininin yaklaşık %20'sini oluşturan, HDL'de en bol bulunan ikinci proteindir. Metabolik yolu kesin olarak bilinmemektedir (Mayes 1990).

Apolipoprotein A-IV:

Apo A-IV, yağ emilimi sırasında bağırsakta sentezlenir. Apo A-IV, şilomikronlar ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler ile ilişkilidir, ancak lipoprotein içermeyen fraksiyonda da bulunur. Lipoprotein metabolizmasındaki kesin rolü henüz belirlenmemiştir, ancak çalışmalar, gıda alımını düzenlemede Apo A-IV'ün bir rol oynadığını öne sürmüştür (Wang ve diğ, 2015).

Apolipoprotein A-V:

Apo A-V, karaciğerde sentezlenir ve trigliseridden zengin lipoproteinlerle birleşir. LPL aracılı lipoliz aktivatörüdür ve bu nedenle trigliseridden zengin lipoproteinlerin metabolizmasında önemli bir rol oynar (Hubacek, 2016).

Apolipoprotein B-48:

Apo B-48, bağırsakta sentezlenir ve şilomikronların ve şilomikron kalıntılarının ana yapısal proteinidir (Bhavagan 2002). Şilomikron parçacığı başına tek bir apo B-48 molekülü vardır. Hem karaciğerde hem de bağırsakta ifade edilen tek bir apolipoprotein B geni vardır. Özellikle Apo B-48, LDL reseptörü tarafından tanınmaz (Mayes, 1993).

Apolipoprotein B-100:

Apo B-100, karaciğerde sentezlenir ve VLDL, IDL ve LDL'nin ana yapısal bileşenidir. VLDL, IDL ve LDL partikülü başına tek bir Apo B-100 molekülü vardır. Apo B-100, LDL reseptörü için bir ligandır ve bu nedenle lipoprotein partiküllerinin temizlenmesinde önemli bir rol oynar (Rashid ve Genest 2007).

Apolipoprotein C:

C apolipoproteinleri öncelikle karaciğerde sentezlenir ve lipoprotein partikülleri arasında serbestçe değiş tokuş edilir ve bu nedenle şilomikronlar, VLDL ve HDL ile birlikte bulunur (Mayes, 1993).

Apo C-II, lipoprotein lipaz (LPL) için bir kofaktördür ve bu nedenle trigliserid hidrolizini uyarır (Wolska ve diğ, 2017). Apo C-II'deki fonksiyon mutasyonlarının kaybı, trigliseridden zengin lipoproteinleri metabolize edememe nedeniyle belirgin hipertrigliseridemiye neden olur.

Apo C-III, bir LPL inhibitörüdür. Ek olarak Apo C-III, trigliseridce zengin lipoproteinlerin reseptörleri ile etkileşimini inhibe eder. Son çalışmalar, Apo C-III'teki fonksiyon kaybının, serum trigliserit düzeylerinde düşüslere ve azalmış kardiyovasküler hastalık riskine yol açtığını göstermiştir. İlginç bir şekilde, Apo C-III ekspresyonunun inhibisyonu, lipoprotein lipaz eksikliği olan hastalarda bile serum trigliserit seviyelerinde bir düşüşe neden olur; bu, Apo C-III'ün serum trigliserit seviyelerini modüle etme kabiliyetinin, yalnızca lipoprotein lipaz aktivitesinin düzenlenmesine bağlı olmadığını gösterir (Taskinen ve diğ, 2016).

Apolipoprotein E:

Apolipoprotein E birçok dokuda sentezlenir, ancak karaciğer ve bağırsak dolaşımdaki Apo E'nin birincil kaynağıdır (Mahley, 2016). Apo E, lipoprotein parçacıkları arasında değiş tokuş yapar ve şilomikronlar, şilomikron kalıntıları, VLDL, IDL ve bir HDL parçacık alt grubu ile ilişkilidir (Walden ve Hegele, 1994). Apo E'nin üç yaygın genetik varyantı vardır (Apo E2, E3 ve E4). Apo E3 ve E4, LDL reseptörü için ligand iken, Apo E2, LDL reseptörü tarafından zayıf bir şekilde tanınır. Karaciğerde LDL reseptörüne bağlanır. Aynı zamanda LDL reseptörüyle ilişkili olan protein LRP'ye bağlanma özelliğine sahiptir. Apo E2 için homozigot olan hastalar, ailesel disbetalipoproteinemi geliştirebilir. Apo E4, Alzheimer hastalığı riskinde artış ve ateroskleroz riskinde artış ile ilişkilidir (Mahley, 2016).

Apolipoprotein (a):

Apo (a) karaciğerde sentezlenir. Bu protein, plazminojenin bir homologudur ve moleküler ağırlığı 300.000 ile 800.000 Da arasında değişir. Yüksek Apo (a) seviyeleri, ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Apo (a), bir fibrinoliz inhibitörüdür ve ayrıca, ateroskleroz riskini artırabilen makrofajlar tarafından lipoprotein alımını artırabilir. Apo (a)'nın fizyolojik işlevi bilinmemektedir (Nordestgaard ve diğ, 2016).

Çizelge 2.2 : Apolipoproteinler (Kenneth ve diğ, 2021)

Apolipoprotein	Birincil Kaynak	Lipoprotein Bağlantı	Fonksiyon
Apo A-I	Karaciğer,	HDL, Şilomikronlar	HDL için yapısal protein, LCAT'yi etkinleştirir
Apo A-II	Bağırsak	HDL, Şilomikronlar	HDL için yapısal protein, Hepatik lipazı aktive eder
Apo A-IV	Karaciğer	HDL, Şilomikronlar	Bilinmiyor
Apo A-V	Bağırsak	VLDL, Şilomikronlar, HDL	LPL aracılı TG lipolizini destekler
Apo B-48	Karaciğer	Şilomikronlar	Şilomikronlar için yapısal protein
Apo B-100	Bağırsak	VLDL, IDL, LDL, Lp (a)	Yapısal protein, LDL reseptörü için Ligand
Apo C-I	Karaciğer	Şilomikronlar, VLDL, HDL	LCAT'yi etkinleştirir
Apo C-II	Karaciğer	Şilomikronlar, VLDL, HDL	LPL için Kofaktör
Apo C-III	Karaciğer	Şilomikronlar, VLDL, HDL	LPL'yi ve lipoprotein alımını inhibe eder
Apo E	Karaciğer	Şilomikron Kalıntıları, IDL, HDL	LDL reseptörü için ligand
Apo (a)	Karaciğer	Lp (a)	Plazminojen aktivasyonunu engeller

2.2.4 Lipoprotein metabolizmasında bulunan enzimler ve transfer proteinleri

Lipoprotein metabolizmasında anahtar rol oynayan birkaç enzim ve transfer proteini vardır.

2.2.4.1 Lipoprotein lipaz (LPL)

LPL, kas, kalp ve yağ dokusunda sentezlenir, daha sonra salgılanır ve bitişik kan kılcal damarlarının endotelyumuna bağlanır (Olivecrona, 2016). Bu enzim, şilomikronlarda ve VLDL'de taşınan trigliseritleri, hücreler tarafından alınabilen yağ asitlerine hidrolize eder. Trigliseridlerin katabolizması, şilomikronların şilomikron kalıntılarına ve VLDL'nin IDL'ye dönüşümü ile sonuçlanır. Bu enzim, kofaktör olarak Apo C-II'ye gereksinim duyar. Apo A-V, bu enzimin aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Aksine Apo C-III ve Apo A-II, LPL'nin aktivitesini inhibe eder. İnsülin LPL ekspresyonunu uyarır ve diyabetli hastalarda LPL aktivitesi azalır, bu da trigliseridden zengin lipoproteinlerin metabolizmasını bozarak hipertrigliseridemiye neden olabilir (Olivecrona ve diğ, 2016). Özellikle açken enerji ihtiyacında etkili olmaktadır.

2.2.4.2 Hepatik lipaz:

Hepatik lipaz, karaciğer hücrelerinin sinüzoidal yüzeyinde lokalizedir. IDL ve LDL'de trigliseridlerin ve fosfolipidlerin hidrolizine aracılık ederek daha küçük parçacıklara yol açar (IDL, LDL'ye dönüştürülür; LDL, büyük LDL'den küçük LDL'ye dönüştürülür). Aynı zamanda, HDL'de ise trigliseritlerin ve fosfolipitlerin hidrolizine aracılık ederek, daha küçük HDL partiküllerinin oluşumuna yol açar (Kobayashi ve diğ, 2015).

2.2.4.3 Endotel lipaz:

Bu lipaz, HDL'deki fosfolipidlerin hidrolize edilmesinde önemli bir rol oynar (Yasuda, 2010).

2.2.4.4 Lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT):

LCAT karaciğerde üretilir. Plazmada, HDL'de kolesterol esterlerinin sentezini katalize eder. Bu, kolesterolün HDL partikülünün (serbest kolesterol) yüzeyinden HDL partikülünün (kolesterol esteri) çekirdeğine transferine izin verir, bu da HDL yüzeyinden kolesterol konsantrasyonunu azaltarak serbest kolesterolün HDL partikülleri tarafından sürekli alımını kolaylaştırır (Ossoli ve diğ, 2016).

2.2.4.5 Kolesterol ester transfer proteini (CETP):

Bu protein karaciğerde sentezlenir ve plazmada kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye, şilomikronlara ve LDL'ye transferine ve trigliseridlerin VLDL'den ve

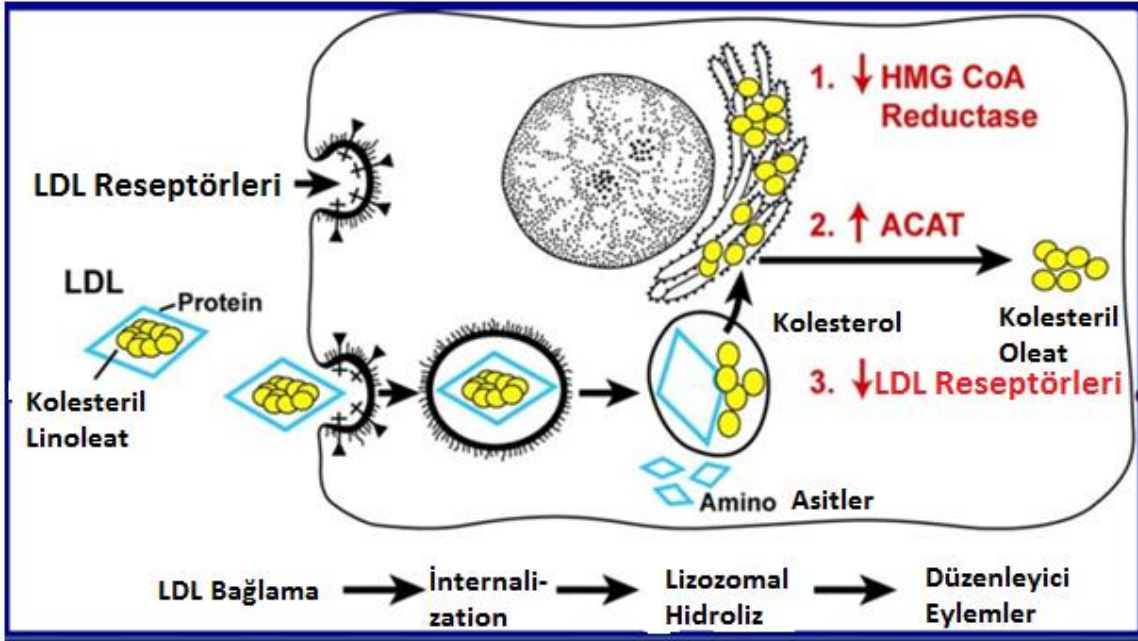
şilomikronlardan HDL'ye transferine aracılık eder. CETP aktivitesinin engellenmesi, HDL kolesterolde bir artışa ve LDL kolesterolde bir azalmaya yol açar (Mabuchi vd. 2014).

2.2.5 Lipoprotein reseptörleri ve lipid taşıyıcılar

Lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynayan birkaç reseptör ve taşıyıcı vardır.

2.2.5.1 LDL Reseptörü

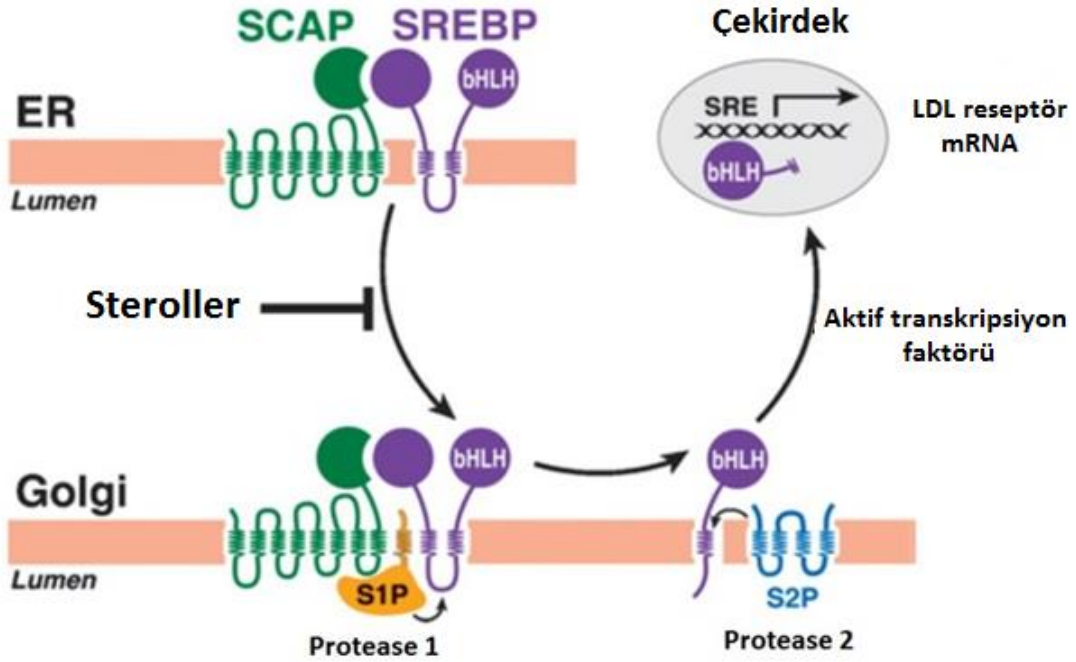
LDL reseptörü, karaciğerde ve diğer birçok dokuda mevcuttur. Apo B-100 ve Apo E'yi tanır ve dolayısıyla endositoz yoluyla meydana gelen LDL, şilomikron kalıntıları ve IDL alımına aracılık eder (Şekil 2.4). Bu aşamadan sonra lipoprotein parçacığı lizozomlarda bozulur ve kolesterol salınır (Goldstein ve diğ, 2009).



Şekil 2.4 : LDL reseptör Yolu (Kenneth ve diğ, 2021)

Kolesterolün hücreye verilmesi, kolesterol biyosentezinde anahtar bir enzim olan HMG CoA redüktazın aktivitesini ve LDL reseptörlerinin ekspresyonunu azaltır. Karaciğerdeki LDL reseptörleri, plazma LDL seviyelerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar (düşük sayıda reseptör, yüksek plazma LDL seviyeleri ile ilişkiliyken, yüksek sayıda hepatik LDL reseptörü, düşük plazma LDL seviyeleri ile ilişkilidir). LDL reseptörlerinin sayısı, hücrenin kolesterol içeriği ile düzenlenir (Goldstein ve diğ, 2006). Hücrel kolesterol seviyeleri düştüğünde, transkripsiyon faktörü SREBP, endoplazmik retikulumdan proteazların SREBP'

yi parçaladığı ve aktive ettiği, daha sonra çekirdeğe göç eden ve LDL reseptörlerinin ifadesini uyaran golgi'ye taşınır (Şekil 2.5). Tersine, hücresel kolesterol seviyeleri yüksek olduğunda SREBP, endoplazmik retikulumda inaktif bir formda kalır ve LDL reseptörlerinin ekspresyonu düşüktür. PCSK9, LDL reseptörlerinin bozunma hızını düzenler.



Şekil 2.5 : SREBP yolu (Kenneth ve diğ, 2021)

2.2.5.2 LDL reseptörü ile ilgili protein (LRP):

LRP, LDL reseptör ailesinin bir üyesidir. Karaciğer dahil birçok dokuda salgılanır. LRP, Apo E'yi tanır ve şilomikron kalıntılarının ve IDL'nin alımına aracılık eder (Van de Sluis, 2017).

2.2.5.3 B sınıfı çöpçü reseptörü B1 (SR-B1)

SR-B1, karaciğerde, adrenal bezlerde, yumurtalıklarda, testislerde, makrofajlarda ve diğer hücrelerde salgılanır. Karaciğer ve steroid üreten hücrelerde, HDL partiküllerinden seçici kolesterol ester alımına aracılık eder. Makrofajlarda ve diğer hücrelerde kolesterolün hücreden HDL parçacıklarına geçişini kolaylaştırır (Trigatti ve diğ, 2017).

2.2.5.4 ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 (ABCA1)

ABCA1, hepatositler, enterositler ve makrofajlar dahil birçok hücrede salgılanır. Hücreden kolesterol ve fosfolipidlerin lipitten fakir HDL parçacıklarına (beta-HDL öncesi) taşınmasına aracılık eder (Wang ve Smith, 2014).

2.2.5.5 ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G1 (ABCG1)

ABCG1 birçok farklı hücre tipinde salgılanır ve kolesterolün hücreden HDL partiküllerine geçişine aracılık eder (Baldan vd. 2006).

2.2.5.6 ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G5 ve G8 (ABCG5 / ABCG8)

ABCG5 ve ABCG8, karaciğer ve bağırsakta oluşturulur ve bir heterodimer oluşturur. Bağırsakta bu taşıyıcılar, bitki sterollerinin ve kolesterolün enterositin içinden bağırsak lümenine hareketine aracılık eder, böylece bunların emilimini azaltır ve diyet bitki sterollerinin alımını sınırlar. Karaciğerde bu taşıyıcılar, kolesterol ve bitki sterollerinin safraya hareketinde rol oynar ve bitki sterollerinin atılımını kolaylaştırır (Kidambi ve diğ, 2008).

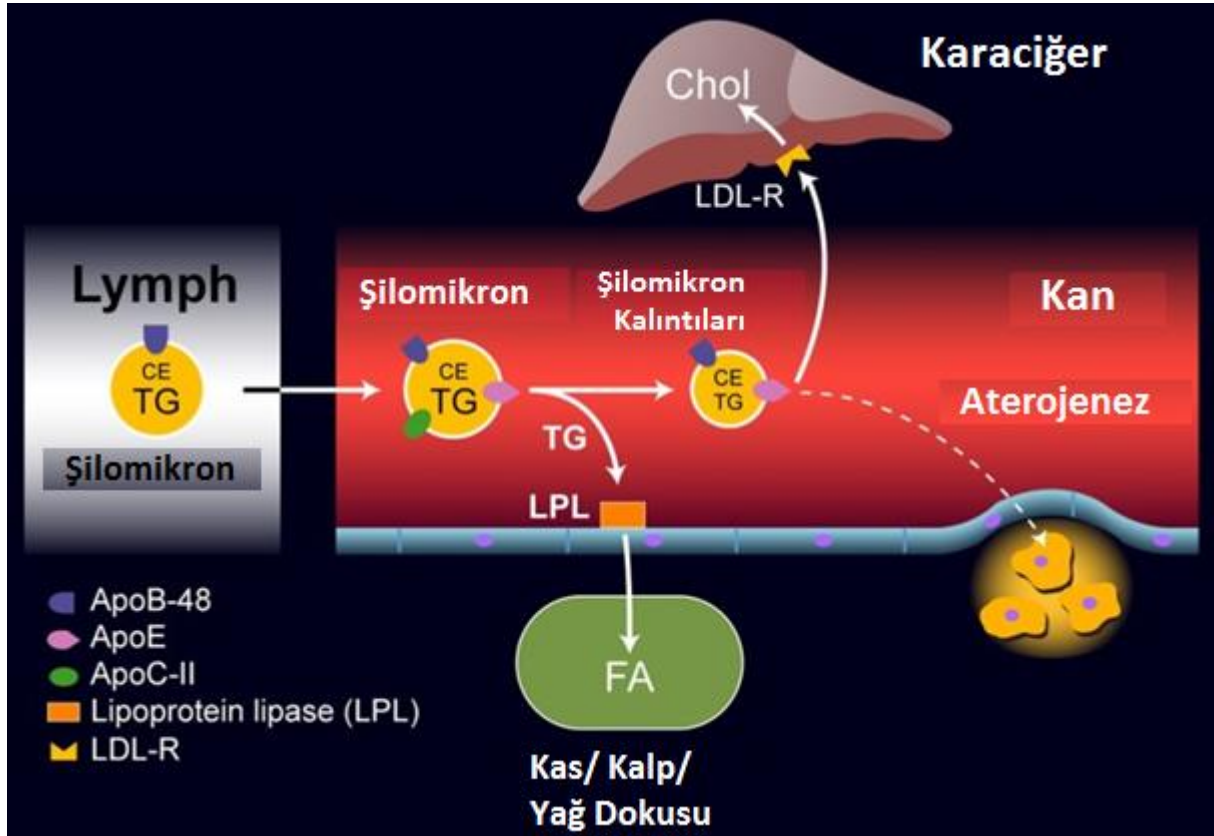
2.2.5.7 Niemann-Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1)

NPC1L1 bağırsakta eksprese edilir ve kolesterol ve bitki sterollerinin bağırsak lümeninden enterosit içine alımına aracılık eder (Kidambi ve diğ, 2008).

2.2.6 Lipoprotein metabolizması

Lipoprotein metabolizması endojen ve eksojen olmak üzere iki yol ile meydana gelmektedir. Karaciğer bu yollarda önemli rol oynar. Bu metabolik yolun regülasyonunda apolipoproteinler, enzimler ve reseptörler görev alırlar. Lipoproteinlerin ve apolipoproteinlerin metabolizması, birden fazla organ tarafından gerçekleştirilen sentez, salgılama, alım, kolesterol taşınması ve ters kolesterol taşınması (RCT) sürecini içerir (Tall, 2008). Karaciğer ve bağırsak, lipoproteinleri ve apolipoproteinleri sentezleyen başlıca organlardır. Lipoproteinler, belirli reseptörler aracılığıyla birçok hücre tipi tarafından alınabilir (Chistiakov ve diğ, 2016). LDL alım reseptörleri, hücrel kolesterol homeostazında esastır ve reseptör genlerindeki çeşitli mutasyonların, dislipidemiye ve artan plazma kolesterolüne katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.

2.2.6.1 Eksojen lipoprotein yolu (Şilomikronlar)

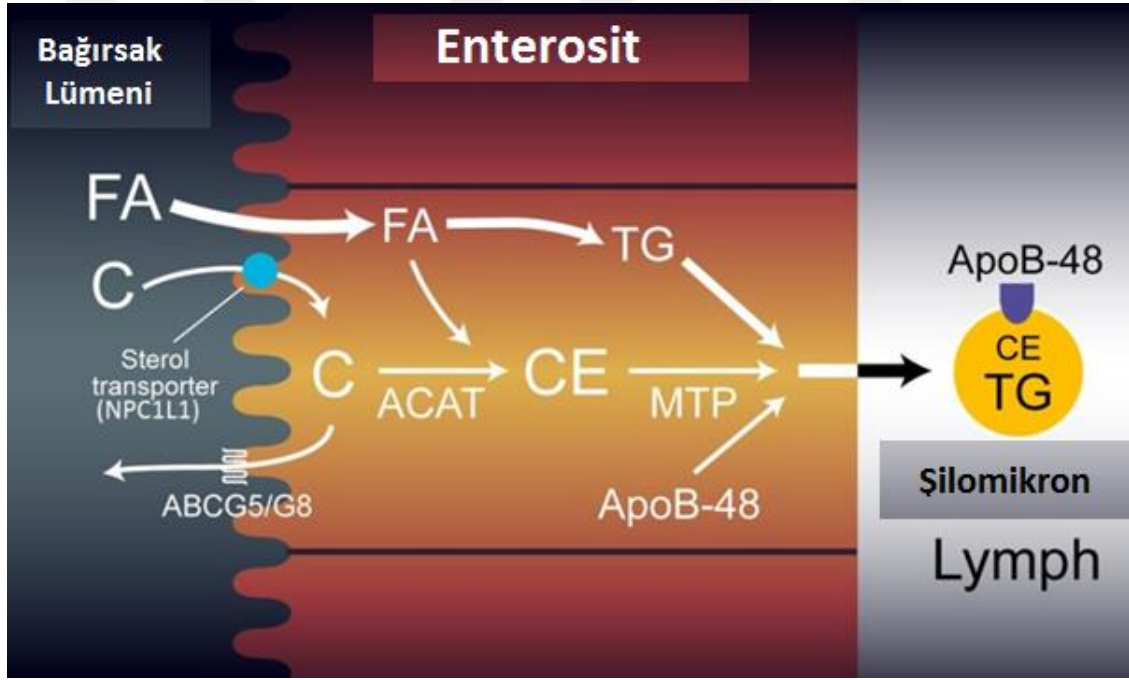


Şekil 2.6 : Eksojen lipoprotein yolu (Kenneth ve diğ, 2021)

Yağ emilimi

Eksojen lipoprotein yolu bağırsakta başlar. Diyet trigliseridleri (günde yaklaşık 100 gram) bağırsak lipazları tarafından serbest yağ asitlerine ve monoasilgliserole hidrolize edilir ve miseller oluşturmak için safra asitleri, kolesterol, bitki sterolleri ve yağda çözünen vitaminler ile emülsifiye edilir (Abumrad vd. 2012). Bağırsaktaki yağ asitleri büyük ölçüde diyet alımıyla açıklanırken, bağırsak lümenindeki kolesterol esas olarak safradan elde edilir (safradan yaklaşık 800-1200 mg kolesterol ve diyetten 300-500 mg). Bitki sterolleri, diyet sterol alımının yaklaşık % 25'ini oluşturur (yaklaşık 100-150 mg / gün). Misellerde bulunan kolesterol, bitki sterolleri, yağ asitleri, monoasilgliserol ve yağda çözünen vitaminler daha sonra bağırsak hücrelerine taşınır (D'Aquila ve diğ, 2016). Kolesterol ve bitki sterollerinin bağırsak lümeninden bağırsak hücrelerine alımı, bir sterol taşıyıcı, Niemann-Pick C1-benzeri 1 protein (NPC1L1) ile kolaylaştırılır (Şekil 2.7). Bağırsak kolesterolü ve bitki sterol alımını engelleyen bir ilaç olan ezetimib, NPC1L1'e bağlanarak aktivitesini inhibe eder. Bağırsak hücrelerine girdikten sonra, kolesterol ve bitki sterolleri, ABCG5 ve ABCG8'in

aracılık ettiği bir süreç olan bağırsak lümenine geri nakledilebilir veya asil-CoA kolesterol açıl transferaz (ACAT) tarafından sterol esterlere dönüştürülebilir; bu, sterole bir yağ asidi bağlar (Hussain, 2014). Kolesterol ile karşılaştırıldığında, bitki sterolleri ACAT için zayıf substratlardır. İnsanlarda, diyet bitki sterollerinin yalnızca <% 5'i emilir ve büyük çoğunluğu, bitki sterollerini bağırsak hücresinden bağırsak lümenine boşaltmada çok etkili olan ABCG5 ve ABCG8'in aracılık ettiği bir süreç olan bağırsak hücresinden dışarı taşınır. Bu nedenle, ABCG5 ve ABCG8, ACAT ile birlikte kapı bekçileri olarak hizmet eder ve bitki sterollerinin alımını engeller ve muhtemelen kolesterol emiliminin etkinliğini belirlemede de önemli bir rol oynar. İnsanlar diyet kolesterolünün sadece yaklaşık %50'sini %25-75 aralığında absorplar (Kindel ve diğ, 2010).



Şekil 2.7 : Bağırsak hücresi ve sterol metabolizması (Kenneth ve diğ, 2021)

Serbest yağ asitlerinin emilme yolu tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hem pasif difüzyonun hem de spesifik taşıyıcıların bir rol oynaması muhtemeldir. Yağ asidi taşıyıcısı CD36, bağırsağın proksimal üçte birinde güçlü bir şekilde eksprese edilir ve villuslarda lokalizedir. Bu taşıyıcı muhtemelen bağırsak hücreleri tarafından yağ asidi alımında bir rol oynasa da, bu proteinden yoksun insanlar ve farelerde yağ emilim bozukluğu olmadığı için bu taşıyıcı gerekli değildir (D' Aquila ve diğ, 2016).

Şilomikronların oluşumu

Emilen yağ asitleri ve monoaçilgliseroller, trigliseritleri sentezlemek için kullanılır. Trigliserid sentezi için gerekli anahtar enzimler, monoaçilgliserol açiltransferaz (MGAT) ve diaçilgliserol transferazdır (DGAT) (D' Aquila ve diğ, 2016). Yukarıda belirtildiği gibi, bağırsak tarafından emilen kolesterolün çoğu, ACAT tarafından kolesterol esterlerine esterleştirilir. Trigliseritler ve kolesterol esterleri, endoplazmik retikulumda şilomikronlar halinde paketlenir. Bağırsakta oluşan şilomikronların boyutu ve bileşimi, bağırsak tarafından alınan ve emilen yağ miktarına ve emilen yağın türüne bağlıdır. Artan yağ Emilimi, daha büyük şilomikronlarla sonuçlanır. Endoplazmik retikulumda şilomikron oluşumu, Apo B-48'in bağırsak hücresi tarafından sentezini gerektirir (Kindel ve diğ, 2010) (Şekil 2.7). Lipidin endoplazmik retikulumdan Apo B-48'e hareketi için mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTP) gereklidir. MTP'nin yokluğu, şilomikronlar (Abetalipoproteinemi) oluşturmama ile sonuçlanır (Abumrad ve diğ, 2012). Lomitapid, MTP fonksiyonunu inhibe eder ve homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastaları tedavi etmek için kullanılır.

Şilomikron metabolizması

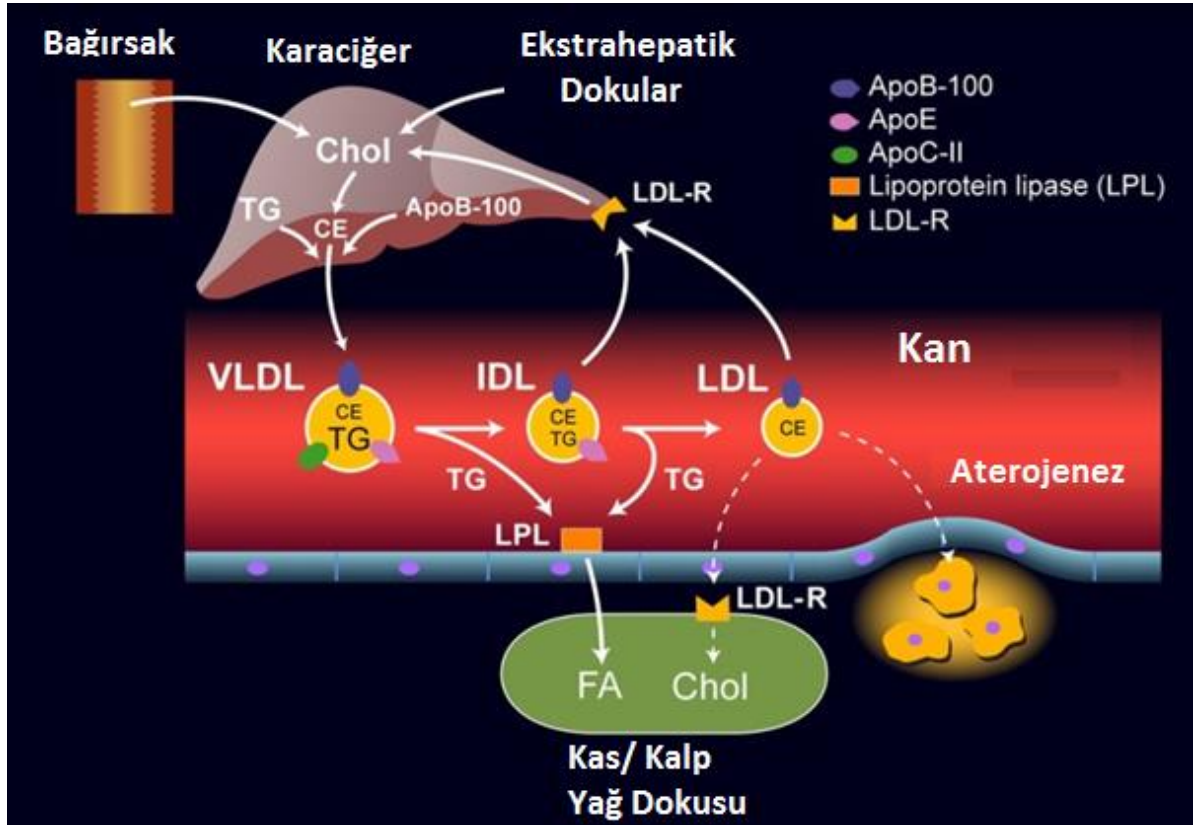
Şilomikronlar lenf içine salgılanır ve torasik kanal yoluyla dolaşıma verilir. Bunun, yeni oluşan şilomikronların sistemik dolaşıma taşınmasına ve portal dolaşım yoluyla doğrudan karaciğere verilmemesine neden olduğu unutulmamalıdır (Kindel ve diğ, 2010). Bu, şilomikronlarda bulunan besin maddelerinin kas ve yağ dokusuna verilmesini kolaylaştırır (Wolska ve diğ, 2017). Kas ve yağ dokusunda lipoprotein lipaz (LPL) yüksek seviyelerde eksprese edilir. Şilomikronlar üzerinde taşınan Apo C-II tarafından LPL'nin aktivasyonu, şilomikronlarda taşınan trigliseridlerin hidrolizine yol açar ve bu da serbest yağ asitlerinin oluşumuyla sonuçlanır, bu da enerji üretimi veya depolama için komşu kas hücreleri ve adipositler tarafından alınabilir (Olivecrona, 2016). Yağ asidi taşıma proteinleri (FATP'ler) ve CD36, yağ asitlerinin adipositlere ve kas hücrelerine alımını kolaylaştırır. Şilomikronlardan salınan serbest yağ asitlerinin bir kısmı albümine bağlanır ve diğer dokulara taşınabilir. Apo A-V ayrıca LPL aktivitesinin etkinleştirilmesinde önemli bir rol oynar. LPL, Apo C-II ve Apo A-V'deki fonksiyon mutasyonlarının kaybı, belirgin hipertrigliseridemiye (şilomikronemi) neden olabilir. Apo C-III, LPL aktivitesini inhibe eder ve bu gendeki fonksiyon kaybı mutasyonları, LPL aktivitesindeki artışlar ve plazma trigliserit düzeylerindeki düşüşlerle ilişkilidir (Taskinen, 2016). Son olarak, LPL'nin kas

hücreleri ve adipositler tarafından ekspresyonu, hormonlar (özellikle insülin), beslenme durumu ve inflamasyon tarafından düzenlenir (Dallinger- Thie, 2010).

Şilomikronlarda taşınan trigliseritlerin metabolizması, bu partiküllerin boyutunda belirgin bir azalmaya yol açarak, kolesterol esterleri bakımından zengin olan ve Apo E'yi alan şilomikron kalıntılarının oluşumuna yol açar. Bu parçacıklar boyut olarak küçüldükçe, şilomikronların yüzeyindeki fosfolipidler ve apolipoproteinler (Apo A ve C), başta HDL olmak üzere diğer lipoproteinlere aktarılır (Fong ve diğ., 2016). Apo C-II'nin şilomikronlardan HDL'ye transferi, LPL'nin trigliseridleri daha fazla parçalama yeteneğini azaltır. Bu şilomikron kalıntıları, karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Şilomikron kalıntıları üzerindeki Apo E, LDL reseptörüne ve LRP ve diğer hepatik reseptörlere bağlanır ve partikülün tamamı hepatositler tarafından alınır. Apo E, bu süreç için çok önemlidir ve Apo E'deki mutasyonlar (örneğin Apo E2 izoformu), şilomikron klirensinin azalmasına ve plazma kolesterol ve trigliserit düzeylerinde yükselmelere (ailevi disbetalipoproteinemi) neden olabilir (Peterfy, 2012).

Eksojen lipoprotein yolu, enerji kullanımı ve depolanması için diyet yağ asitlerinin kas ve adipoz dokuya verimli transferiyle sonuçlanır. Kolesterol, VLDL, safra asitlerinin oluşumu için kullanılabileceği karaciğere verilir veya safraya salgılanarak bağırsağa geri salınır. Normal bireylerde bu yol, plazma trigliserid seviyelerinde belirgin artışlara neden olmadan büyük miktarlarda yağı (günde 100 gram veya daha fazla) idare edebilir. Aslında, normal bir kişide, 75 gram yağ içeren bir yemek, yemek sonrası trigliserit seviyelerinde yalnızca çok küçük bir artışa neden olur.

2.2.6.2 Endojen Lipoprotein Yolu (VLDL ve LDL)



Şekil 2.8 : Endojen lipoprotein yolu (Kenneth ve diğ, 2021)

VLDL oluşumu

Karaciğerde trigliseritler ve kolesterol esterleri, endoplazmik retikulumda yeni sentezlenen Apo B-100'e aktarılır. Trigliseridlerin mevcudiyeti, VLDL sentezi hızının birincil belirleyicisidir. Trigliserid arzı sınırlıysa, yeni sentezlenen Apo B hızla bozulur. Bu nedenle, birçok proteinin aksine, Apo B-100'ün sentez hızı, salgılama hızının ana belirleyicisi değildir. Daha ziyade, mevcut lipid miktarı, Apo B-100'ün bozunup bozulmadığını veya salgılanıp salgılanmadığını belirler (Tiwari ve diğ, 2012). Apo B-100'deki fonksiyon mutasyonlarının kaybı, VLDL üretememe ve plazma trigliserit ve kolesterol seviyelerinde belirgin düşüslere (ailevi hipobetalipoproteinemi veya abetalipoproteinemi) neden olur (Hooper ve diğ, 2015).

VLDL metabolizması

VLDL partikülleri, trigliseritlerin LPL tarafından hidrolize edildiği ve yağ asitlerinin salındığı periferik dokulara taşınır. Bu süreç yukarıda şilomikronlar için anlatılana çok benzer ve şilomikron metabolizması ile VLDL arasında rekabet vardır. Yüksek şilomikron seviyeleri VLDL'nin temizlenmesini engelleyebilir. Trigliseritlerin VLDL'den uzaklaştırılması, VLDL kalıntılarının (Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL)) oluşumuyla sonuçlanır. Bu IDL partikülleri, kolesterol esterleri bakımından nispeten zenginleştirilir ve HDL partiküllerinden Apo E elde eder (Tiwari ve diğ, 2012). Şilomikron kalıntılarının uzaklaştırılmasına benzer bir yolda bu IDL partikülleri, Apo E'nin LDL ve LRP reseptörlerine bağlanması yoluyla karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılabilir. IDL partiküllerinde kalan trigliseritler, hepatik lipaz tarafından hidrolize edilerek trigliserit içeriğinde daha fazla düşüşe yol açar ve değiştirilebilir apolipoproteinler IDL partiküllerinden diğer lipoproteinlere aktarılır ve bu da LDL oluşumuna yol açar. Bu LDL partikülleri ağırlıklı olarak kolesterol esterleri ve Apo B-100 içerir. Bu nedenle LDL, VLDL metabolizmasının bir ürünüdür (Dallinga ve diğ, 2010).

LDL Metabolizması

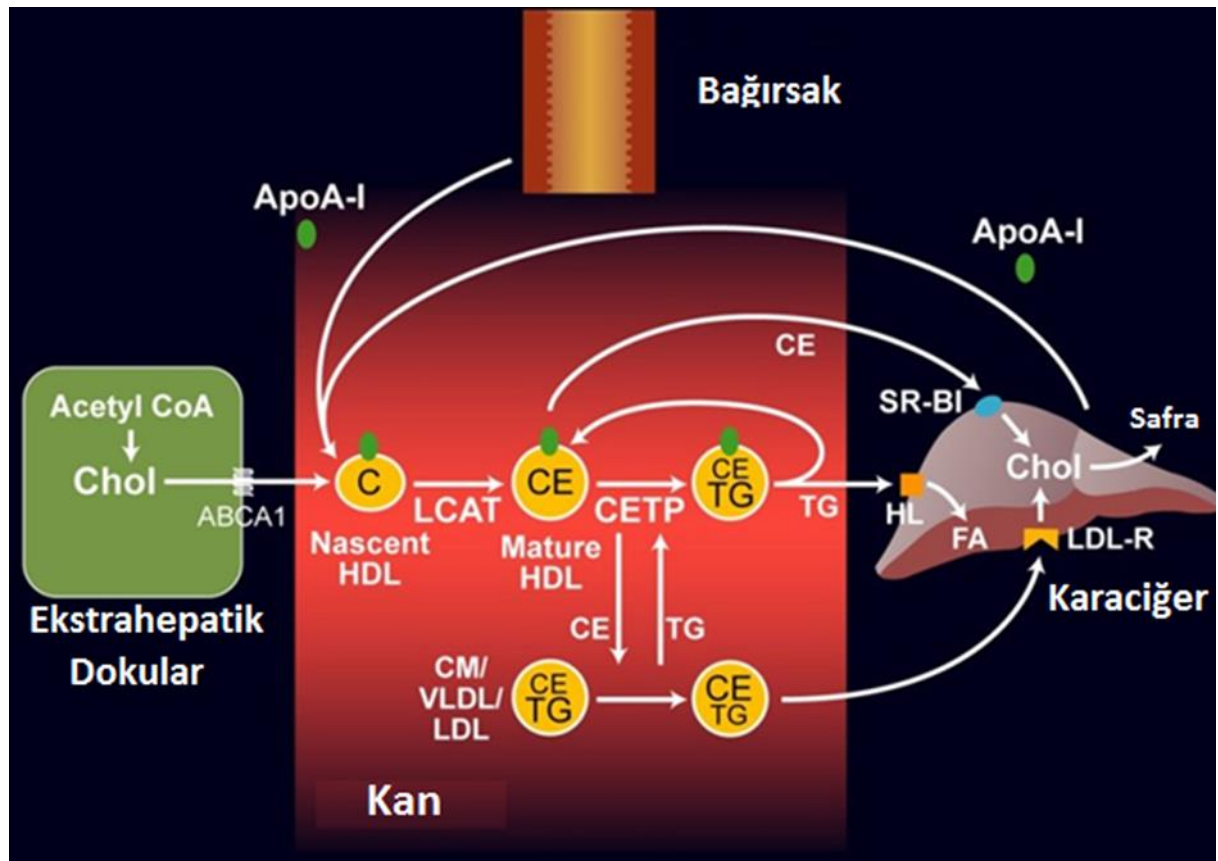
Plazma LDL seviyeleri, her ikisi de karaciğerdeki LDL reseptörlerinin sayısı ile düzenlenen LDL üretim hızı ve LDL temizleme hızı ile belirlenir. VLDL'den LDL üretim hızı, kısmen, IDL alımındaki bir artışa bağlı olarak LDL üretiminde bir azalmaya neden olan yüksek bir LDL reseptör aktivitesi ile hepatik LDL reseptör aktivitesi ile belirlenir. Hepatik LDL reseptörlerinin sayısındaki bir artış, LDL klirensini arttırır ve bu da plazma LDL seviyelerinde bir azalmaya yol açar. Bunun aksine, hepatik LDL reseptörlerinde bir azalma, LDL klirensini yavaşlatır ve bu da plazma LDL seviyelerinde bir artışa yol açar. Bu nedenle, hepatik LDL reseptörlerinin seviyesi, plazma LDL seviyelerinin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynar (Goldstein ve diğ, 2009).

Karaciğerdeki LDL reseptörlerinin seviyeleri esas olarak hepatositin kolesterol içeriği tarafından düzenlenir. Hücredeki kolesterol seviyeleri düştükçe, LDL reseptörlerinin ve kolesterol ve yağ asidi metabolizmasında rol oynayan diğer anahtar genlerin ekspresyonuna aracılık eden transkripsiyon faktörleri olan inaktif SREBP'ler endoplazmik retikulumdan golgiye taşınır. Burada proteazlar SREBP'leri aktif transkripsiyon faktörlerine böler (Şekil 2.5). Bu aktif SREBP'ler, LDL reseptörünün ve kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz dahil diğer genlerin transkripsiyonunu uyardıkları çekirdeğe

hareket eder. Hücredeki kolesterol seviyeleri yüksekse, SREBP'ler endoplazmik retikulumda inaktif bir formda kalır ve LDL reseptör sentezini uyarmaz (Goldstein ve Brown, 2015). Ek olarak, hücredeki kolesterol oksitlenir ve oksitlenmiş steroller, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün bir transkripsiyon faktörü olan nükleer bir hormon reseptörü olan LXR'yi aktive eder. Böylece hücre, kolesterolün mevcudiyetini algılayabilir ve LDL reseptör aktivitesini düzenleyebilir (Zhang ve diğ, 2012). Hücrenin kolesterol içeriği azalırsa, LDL reseptör aktivitesi artırılarak kolesterol alımının artmasına izin verilir. Tersine, hücrenin kolesterol içeriği artarsa, LDL reseptör aktivitesi azalır ve LDL'nin hücre tarafından alımı azalır. Son olarak, LDL reseptörü, LDL reseptörüne bağlanan ve lizozomlarda LDL reseptörü bozunmasını artıran, salgılanan bir protein olan PCSK9 tarafından degradasyon için hedeflenir. PCSK9'daki fonksiyon mutasyonlarının kaybı, artmış LDL reseptör aktivitesi ve azalmış LDL seviyeleri ile sonuçlanırken, PCSK9'daki fonksiyon mutasyonlarının kazanımı, LDL reseptör aktivitesinin azalmasına ve LDL seviyelerinde yükselmelere yol açar (Horton ve diğ, 2007).

Böylece, endojen lipoprotein yolu, karaciğerde sentezlenen trigliseritlerin kas ve yağ dokusuna hareketini kolaylaştırır. Ek olarak, kolesterolün karaciğerden periferik dokulara taşınması için bir yol sağlar (Brown ve diğ, 2017).

2.2.6.3. HDL Metabolizması ve Ters Kolesterol Taşınması



Şekil 2.9 : HDL metabolizması (Kenneth ve diğ, 2021)

HDL oluşumu

Olgun HDL parçacıkları oluşturmak için birkaç adım gereklidir. İlk adım, HDL, Apo A-I'de bulunan ana yapısal proteinin sentezini içerir. Apo A-I, ağırlıklı olarak karaciğer ve bağırsak tarafından sentezlenir. Apo A-I salgılandıktan sonra hepatositlerden ve enterositlerden dışı akan kolesterol ve fosfolipidleri alır (Rothblat ve Phillips, 2010). Kolesterol ve fosfolipitlerin yeni sentezlenen Apo A-I'e (beta öncesi HDL) akışı ABCA1 tarafından kolaylaştırılır. ABCA1'de işlev kaybı mutasyonları olan hastalar (Tangiers hastalığı), yeni salgılanan Apo A-I'i lipide edemezler ve bu da Apo A-I'in hızlı katabolizmasına ve çok düşük HDL seviyelerine yol açar (Wang ve Smith, 2014). Başlangıçta kolesterol ve fosfolipidler karaciğer ve bağırsaktan elde edilirken, HDL ayrıca diğer dokulardan ve diğer lipoproteinlerden de lipit alır. Ek olarak, yeni oluşan HDL ayrıca LPL ile lipolizleri sırasında şilomikronlardan ve VLDL'den kolesterol ve fosfolipidler elde

edebilir. Bu, klirensin azalması nedeniyle yüksek plazma trigliserit düzeylerine sahip hastaların sıklıkla düşük HDL kolesterol düzeylerine sahip olduğu gözlemini açıklar (Trigatti, 2017).

HDL kolesterol esterifikasyonu

HDL'nin çekirdeğindeki kolesterol esterleştirilir (kolesterol esterleri). Hücrelerden HDL'ye akıtılan kolesterol, serbest kolesteroldür ve HDL partiküllerinin yüzeyinde lokalizedir. Bir kolesterol ester çekirdeği ile olgun büyük küresel HDL partikülleri oluşturmak için hücrelerden HDL partiküllerinin yüzeyine aktarılan serbest kolesterolün esterlenmesi gerekir. HDL ile ilişkili bir enzim olan LCAT, bir yağ asidinin fosfolipidlerden serbest kolesterole transferini katalize ederek kolesterol esterlerinin oluşumuna neden olur. Oluşan kolesterol ester daha sonra HDL partikülünün yüzeyinden çekirdeğe hareket edebilir. Apo A-I, bir LCAT aktivatörüdür ve bu esterleşme sürecini kolaylaştırır. Büyük HDL partiküllerinin oluşumu için LCAT aktivitesi gereklidir. İnsanlarda LCAT eksikliği, azalmış HDL kolesterol ve Apo A-I seviyelerine ve daha yüksek bir küçük HDL partikül yüzdesine neden olur (Ossoli ve diğ, 2016).

HDL metabolizması

Lipazlar ve transfer proteinleri, HDL partiküllerinin boyutunun ve bileşiminin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. HDL partiküllerinin çekirdeğinde taşınan kolesterol ester, trigliserid karşılığında Apo B içeren partiküllere aktarılabilir. Bu aktarıma CETP aracılık eder ve daha sonra lipazlar tarafından metabolize edilebilen trigliserit bakımından zenginleştirilmiş HDL ile sonuçlanır. CETP aktivitesi eksikliği olan insanlar, çok yüksek HDL kolesterol seviyelerine ve büyük HDL partiküllerine sahiptir. CETP ayrıca LDL kolesterol seviyelerini etkiler ve CETP'nin yokluğu LDL kolesterolde bir düşüşe neden olur. (Mabuchi ve diğ, 2014). Hepatik lipaz, HDL'de hem trigliseritleri hem de fosfolipitleri hidrolize eder. CETP aktivitesi ile HDL'ye aktarılan trigliseritler, hepatik lipaz tarafından katabolize edilerek küçük HDL partiküllerini oluşturur ve Apo A-I salınımı ve artan Apo A-I bozunması ile sonuçlanır. Hepatik lipazın genetik eksikliği, HDL kolesterol seviyelerinde ve daha büyük HDL partiküllerinde bir yükselme ile sonuçlanır. Hepatik lipaz aktivitesi, insüline dirençli durumlarda artar ve bu, azalmış HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir. Endotel hücre lipazı, HDL parçacıklarında taşınan fosfolipitleri hidrolize eden bir fosfolipazdır. Farelerde artan endotelial lipaz aktivitesi, azalmış HDL kolesterol

seviyelerine neden olurken, azalmış endotelyal lipaz aktivitesi, HDL kolesterol seviyelerini arttırır (Rosenson ve diğ, 2012).

HDL'de taşınan kolesterol öncelikle karaciğere verilir. HDL kolesterolün karaciğer tarafından alınma, HDL kolesterolün seçici alımını teşvik eden SR-BI aracılık eder. HDL partikülü, SR-BI'ye bağlanır ve HDL'deki kolesterol karaciğere taşınır (Şekil 2.9). SR-BI eksikliği olan farelerde, HDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir artış vardır. İlginç bir şekilde, HDL kolesterol seviyelerinde bir artışa rağmen bu SR-BI eksikliği olanlarda ateroskleroz riski artmıştır. SR-BI eksikliği olan farelerde HDL kolesterol seviyeleri artarken, ters kolesterol taşıma yolu aslında azalmıştır (Trigatti, 2017).

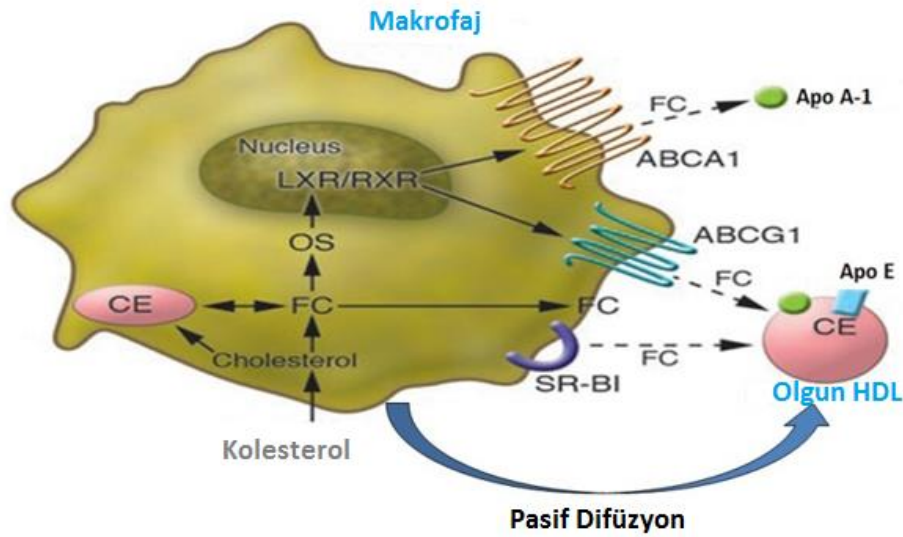
HDL partikülleri Apo E içerebilir ve bu nedenle Apo E içeren HDL partiküllerinin LDL reseptörü ve karaciğerdeki diğer Apo E reseptörleri aracılığıyla alınması ve bozunması mümkündür (Rye ve Barter, 2014).

Ters Kolesterol Taşınması

Periferik hücreler, dolaşımdaki lipoproteinlerin alımı ve de novo kolesterol sentezi yoluyla kolesterol biriktirir. Çoğu hücre, kolesterolü katabolize edecek bir mekanizmaya sahip değildir. Steroid hormonlarını sentezleyen hücreler, kolesterolü glukokortikoidlere, östrojene, testosterona vb. dönüştürebilir. Bağırsak hücreleri, sebositler ve keratinositler, kolesterolü bağırsak lümenine veya deri yüzeyine salgılayarak kolesterolü ortadan kaldırabilir. Ancak çoğu hücrenin kolesterol içeriğini düşürmesi için ters kolesterol taşınması gerekir (Siddiqi ve diğ, 2015). Klinik bir bakış açısına göre, makrofajların kolesterolü ters kolesterol taşıma yoluna verimli bir şekilde boşaltma kabiliyeti, aterosklerozun önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (Zhao ve diğ, 2010).

Daha önce belirtildiği gibi, ABCA1 kolesterolün lipide zayıf pre-beta Apo A-I partiküllerine geçişinde önemli bir rol oynar (Şekil 2.10). ABCG1, kolesterolün hücrelerden olgun HDL partiküllerine geçişinde önemli bir rol oynar. Bazı çalışmalarda, SR-BI kolesterolün HDL partiküllerini olgunlaştırmak için akışında rol oynar. Ek olarak, kolesterolün plazma zarından HDL'ye pasif difüzyonu da kolesterol dışı akımına katkıda bulunabilir (Shao ve Heinecke, 2009). Hem ABCA1 hem de ABCG1 seviyeleri, LXR aktivasyonu ile artırılır. LXR, oksisteroller tarafından aktive edilen bir nükleer hormon transkripsiyon faktörüdür. Bir hücredeki kolesterol seviyeleri arttıkça, oksisterollerin oluşumu artar ve bu da LXR'nin aktivasyonuna yol açar, bu da ABCA1 ve ABCG1 ekspresyonunda bir artışa neden olur, bu da hücreden HDL'ye artan kolesterol akışına neden

olur (Wang ve Smith, 2014). Hücresel kolesterolde bir artış, SREBP2 ekspresyonunu azaltır ve bu da LXR ekspresyonunun artmasına neden olur. Bu nedenle, SREBP2 transkripsiyonundaki azalma, LDL reseptör aktivitesinde bir azalmaya ve kolesterol alımında bir azalmaya yol açarken, eşzamanlı olarak LXR aktivitesinde ABCA1 ve ABCG1 ekspresyonunu uyaran bir artışa yol açarak kolesterol akışının artmasına neden olacaktır (Shao ve Heinecke, 2009). Tersine, hücresel kolesterol seviyelerinde bir azalma, SREBP2 ekspresyonunu artırarak LDL reseptör aktivitesinde bir artışa ve bu da LXR aktivitesinde bir azalmaya, ABCA1 ve ABCG1 ekspresyonunda azalmaya ve kolesterol akışında bir azalmaya neden olur. LDL reseptörünün aracılık ettiği kolesterol alımındaki değişiklikler ve ABCA1 ve ABCG1'in aracılık ettiği kolesterol dışarı akışındaki değişiklikler birlikte hücresel kolesterol homeostazını koruyacaktır (Moore ve diğ, 2011).



Şekil 2.10 : Makrofajlardan kolesterol dışı akımı (Kenneth ve diğ, 2021)

Kolesterol hücrelerden HDL'ye aktarıldıktan sonra, kolesterolün karaciğer tarafından alınması için iki yol vardır. HDL hepatik SR-BI reseptörleri ile etkileşime girebilir bu da HDL partiküllerinden kolesterolü seçici olarak alınmasına neden olur. Alternatif olarak CETP, kolesterolü HDL partiküllerinden Apo B içeren partiküllere aktarabilir ve ardından Apo B içeren lipoproteinlerin karaciğer tarafından alınmasını sağlar (Lee- Rueckert ve diğ, 2016). Kolesterolün karaciğere verilmesinden sonra, kolesterolün elimine edilebileceği

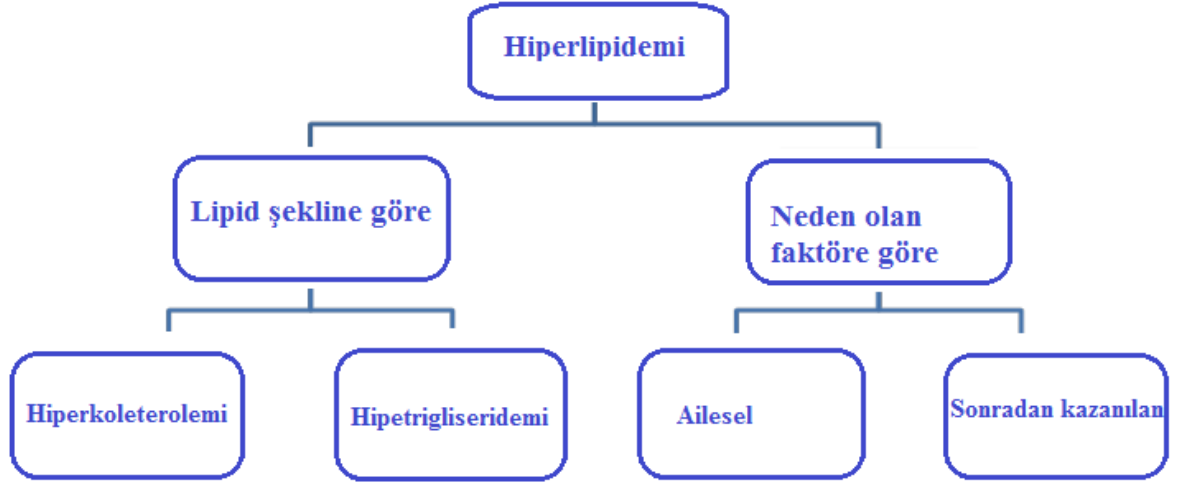
birkaç yol vardır. Kolesterol, safra asitlerine dönüştürülebilir ve safrada salgılanabilir. Veya kolesterol doğrudan safraya salgılanabilir (Shao ve Heinecke, 2009). ABCG5 ve ABCG8, kolesterolün safraya taşınmasını destekler ve bu genlerin ekspresyonu, LXR aktivasyonu ile güçlendirilir. Bu nedenle, artmış oksisterol üretimine yol açan hepatik kolesterol seviyelerinde bir artış, LXR'yi aktive edecek ve safrada kolesterol salgılanmasını kolaylaştıran ABCG5 ve ABCG8 ekspresyonunun artmasına neden olacaktır (Tall, 2008). Kanıtlar, ters kolesterol taşınmasının ateroskleroz gelişiminden korunmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

2.3 Hiperlipidemi esasları

Son yıllarda teknolojik gelişmeler, fiziksel aktivitenin azalması ve hayvansal ürün tüketimi artışı insanlar için hiperlipidemi riskini artırmaktadır. Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Yüksek seviyelerdeki düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, apoprotein B100, lipoprotein (a) ya da düşük seviyelerdeki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve apoprotein A1 hiperlipidemi gelişimini arttıran faktörlerdir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücresel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Ateroskleroz ise, koroner kalp hastalığına (KKH) zemin hazırlayan faktörlerin başında gelmektedir. Kalp hastalığı günümüzde ölüm nedenlerinin %50'sini oluştururken, miyokard enfarktüsü geçirenlerin %40'ının yaşamını yitirdiği de bilinmektedir (Kayaalp, 2000).

2.3.1 Hiperlipidemi

Lipidler vücudun metabolik süreçlerinde hayati rol oynayan, organizmada önemli fonksiyonlarda görev alan ve hücre membranlarının yapı taşı olduklarından, metabolizmalarının doğru işleyişi açısından oldukça önemlidirler. Hiperlipidemi, kanda anormal derecede yüksek lipid (yağ) seviyeleri ile karakterize edilen bir hastalık ailesidir, geleneksel olarak plazmadaki kolesterol veya trigliserit taşıyan lipoproteinlerin konsantrasyonunun normal sınırı aştığı durumlar olarak tanımlanır (Goodman, 1970). Hiperlipidemi lipid şekline göre ve neden olan faktöre göre sınıflandırılabilir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 : Hiperlipideminin sınıflandırılması

Lipid şekline göre

Tek başına hiperkolesterolemi ve hipetrigliseridemi veya hiperkolesterolemi + hipetrigliseridemi kombinasyonu ve HDL kolesterol düşüklüğü şeklinde seyredebilmektedir.

Sebebi olan faktör temeline göre

Sebebi olan faktörler temelinde hiperlipidemi, birincil veya ikincil olarak belirlenebilir (Schonfeld, 1990).

Ailesel (Birincil) hiperlipidemi – Fredrickson'a göre ailesel hiperlipidemi, lipoproteinlerin elektroforez veya ultrasantrifüj modeli temelinde beş tipte sınıflandırılır (Fredrickson, 1965).

- Tip I–Yüksek trigliserit düzeylerine sahip yüksek kolesterol.
- Tip II–Normal trigliserit seviyelerine sahip yüksek kolesterol.
- Tip III–Yükselmiş kolesterol ve trigliseritler.
- Tip IV–Yükselmiş trigliseritler, aterom ve ürik asit.
- Tip V–Yükselmiş trigliseritler.

Bu sınıflandırma daha sonra WHO tarafından kabul edilmiştir. Bu yöntem, HDL'yi doğrudan hesaba katmaz ve ayrıca bu koşulların bazılarının kısmen sorumlu olabilecek

farklı genler arasında ayrım yapmaz. Popüler bir sınıflandırma sistemi olmaya devam etmektedir (Jain, 2007).

Edinilmiş (İkincil) hiperlipidemi – Edinilmiş hiperlipidemi (ikincil dislipoproteinemiler) altta yatan bozukluklardan kaynaklanır ve plazma lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişikliklere yol açar (Chait ve Brunzell, 1990). Bu tip hiperlipidemi, hiperlipideminin birincil formlarını taklit edebilir ve benzer sonuçlara sahip olabilir. Erken ateroskleroz, pankreatit ve şilomikronemi sendromunun diğer komplikasyonları riskinde artışa neden olabilirler. Edinilmiş hiperlipideminin en yaygın nedenleri aşağıda verilmiştir (Stone, 1994).

- Diabet mellitus
- Diüretikler, β -blokerler ve östrojen ilaçlarının kullanımı.
- Alkol tüketimi.
- Nadir görülen bazı endokrin bozuklukları ve metabolik bozukluklar.
- Hipotiroidizm
- Böbrek yetmezliği
- Nefrotik sendrom
- Protein yapı bozuklukları
- Kronik karaciğer hastalığı (obstruktif)

National Cholesterol Education Program (NCEP)'ın hazırladığı klavuz programda KKH açısından risk faktörleri olarak; 44 yaşın üzerinde erkek ve 54 yaşın üzerinde kadın olmak, erken koroner hastalığı aile hikayesinin varlığı, sigara içmek, hipertansiyon, diyabet ve obeziteyi belirlemiştir. Genetik ve/veya çevresel nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan hiperlipidemi, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip, kronik olarak seyreden kardiyovasküler hastalıkların değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelmektedir (NCEP, 2002). 2012 yılında 17.5 milyon insanın ölümüne neden olan kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin 2030 yılında 22.2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (WHO, 2014).

2.3.2 Hiperlipidemi komplikasyonları

Kolesterol, trigliseritler ve fosfolipidler kan dolaşımında lipit ve lipoproteinler olarak bilinen protein kompleksleri olarak taşınır. Yüksek toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, koroner kalp

hastalığının (KKH) gelişimi ile ilişkilidir. Hiperlipideminin erken evrelerinde, kan monositleri ve trombositler, endotel hasarının olduğu bölgelerde damar duvarına yapışır. Trombosit kaynaklı groth faktörleri gibi mediatörlerin salınımı damarın intimal ve medial astarında düz hücrelerin çoğalmasına, kollajen sentezine, kolesterol alımına ve hiperlipidemik plak başlamasına yol açar. Plak yırtılmaları, kararsız angina, miyokard enfarktüsü ve ani kardiyak ölüm gibi akut sendromlarla sonuçlanır (Scott, 1991).

Kalp damar hastalıkları için birincil ve önemli bir risk faktörü olan hiperlipidemi, etkisini diğer risk faktörlerinden önce göstermeye başladığından, ön koşul olarak tanımlanabilmektedir. İskemik atak için, hiperlipideminin yanında koroner aterosklerozun da risk faktörü olduğu bilinmektedir (Allen ve diğ, 2002). Koroner arter hastalığından kaynaklanan ölümlerin toplam kolesterol seviyeleriyle bir ilişkisi bulunmaktadır (Pfeffer ve diğ, 1999).

Koroner arter hastalığı riski için önemli ve duyarlı bir belirteç olarak, toplam kolesterolün veya LDL kolesterolün HDL kolesterole oranı kullanılmaktadır. Serum HDL düzeyinin düşük olmasının kardiyovasküler riski artıran önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (Sacks ve diğ, 2002). Yapılan bir çalışmada HDL kolesterol düzeyinde meydana gelen her 1 mg/dL'lik artışın koroner arter hastalığı riskini erkeklerde %2, kadınlarda %3 oranında düşürdüğünü göstermiştir (Jellinger ve diğ, 2012; Kastelein ve diğ, 2008). HDL kolesterolün, LDL oksidasyonunu engellemesi, yüksek seviyelerdeki kolesterolün kandan uzaklaştırılmasında görev alması (ters kolesterol taşınması) gibi özelliklerinden kaynaklanan kalp koruyucu etkisi bulunmaktadır (Parish ve diğ, 2009).

Hiperlipidemi komplikasyonları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- I. *Ateroskleroz:* Yaygın bir bozukluktur ve arteriyel astarlarda yağ, kolesterol ve kalsiyum biriktiğinde ortaya çıkar. Bu birikim fibröz plakların oluşumu ile sonuçlanır. Fibröz bir plak üç bileşenden oluşur: 1) bağışıklıkta rol oynayan hücreler olan makrofajlardan oluşan daha büyük bir plağın merkezinde bulunan yağlı, yumuşak, sarımsı nodüler bir kütle olan aterom; 2) kolesterol kristallerinden oluşmuş tabaka ve 3) kireçlenmiş dış katman. Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalığın önde gelen nedenidir (Wouters, 2005).
- II. *Koroner Arter Hastalığı (KAH):* Ateroskleroz, KAH'nın başlıca nedenidir. Miyokardiyumu besleyen atardamarların daralması ile karakterizedir ve kan akışının azalmasıyla, kalbin ihtiyacı olan oksijen miktarının yetersiz kalmasıyla

sonuçlanır. Daralmayla meydana gelen yetersiz kan akışı, kalp kasının hasar görmesine kadar sebebiyet verebilir. Yüksek lipid profili, koroner ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir (Gao ve diğ 2012).

- III. *Miyokard Enfarktüsü (MI)*: MI, kalp atardamarlarına giden kan ve oksijen beslemesinin kısmen veya tamamen bloke edilmesi sonucu kalp hücrelerinin hasar görmesi veya ölümüyle sonuçlanan bir durumdur. Arterlerde meydana gelen tıkanma genellikle pıhtı oluşumundan kaynaklanmaktadır. Bu durum genellikle kalp krizi olarak bilinir. Yapılan çalışmalar, miyokard enfarktüsü geçiren her dört kişiden birinin yüksek lipid profiline sahip olduğunu göstermektedir (Nickolas ve diğ, 2003).
- IV. *Angina Pectoris*: Angina bir hastalık değil, altta yatan bir kalp rahatsızlığının belirtisidir. Göğüs ağrısı, rahatsızlık veya sıkma basıncı ile karakterizedir. Angina, kalp kasının bir kısmına veya tamamına giden kan akımının azalması veya eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Zayıf kan dolaşımı, genellikle koroner arterlerde kısmi veya tam tıkanıklık olduğunda KKH'ye bağlıdır.
- V. *İskemik İnme veya Serebrovasküler Kaza*: Beynin bir bölümünde kan dolaşımı engellendiğinde veya azaldığında meydana gelir. Dokulara oksijen, glikoz ve diğer besin maddelerini taşıyan kan akışında meydana gelen bozulma hücrelerin ölümüne ve işlevini yitirmesine sebep olmaktadır. Bir arterin bir kan pıhtısı veya aterosklerotik bir plak parçasıyla tıkanması felç oluşumuna neden olmaktadır.

LDL kolesterol düzeyindeki artış ateroskleroz oluşumuna yol açarak inme ve miyokard enfarktüsü gibi ciddi sorunlara neden olabilmektedir (Patel ve diğ, 2010). LDL dolaşımdaki inflamatuvar monosit sayısını artırırken bu hücrelerin aterosklerotik lezyonlara migrasyon eğilimini de arttırmaktadır (Drechsler ve diğ, 2010). Yapılan klinik çalışmalar, toplam kolesterol ve LDL'nin %15 oranında düşürülmesinin inme riskini büyük oranda azalttığını ortaya koymuştur (Amarenco ve Labreuche, 2009).

2.3.3 Hiperlipidemi belirtileri

Hiperlipidemi genellikle belirgin semptomlara sahip olmayan ve kardiyovasküler hastalık için rutin muayene sırasında keşfedilen bir bozukluktur (Bhatnagar ve diğ, 2008; Grundy ve diğ, 1998).

- Belirtiler arasında göğüs ağrısı (anjina), kalp krizi veya inme.

- Kolesterol seviyeleri aşırı derecede yüksek olduğunda, kolesterolün tendonlarda veya derinin hemen altında, gözlerin altında birikmesi.
- Karaciğer, dalak veya pankreas gibi organların şişmesi.
- Beyin ve kalpteki kan damarlarının tıkanması.
- Daha yüksek oranda obezite ve glukoz intoleransı.
- Vücudun her yerinde sivilce benzeri lezyonların oluşması.

2.3.4 Hiperlipidemi Tedavisi

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için hiperlipidemi tanısı ve takibi birinci basamak sağlık hizmetlerinde sıkça kullanılan bir yöntemdir (Nelson, 2013). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından yayımlanan Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) rehberine göre, 20 yaş üstü yetişkinlerin her beş yılda bir serum kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerine bakılması gerektiği bildirilmiştir (Tatlı, 2010).

Hiperlipidemi tedavisinde yapılması gerekenler; lipid seviyelerinin kontrolü, hiperlipidemi ile ilişkili metabolik bozuklukların tedavisi, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi sorunların önlenmesi ile sigaranın bırakılması olarak sıralanmaktadır (Waters ve diğ, 2009). Yaşam tarzı değişikliği tedavisinden sonraki aşamada kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin azaltılması amacıyla ilaç tedavisi, hasta eğitim programları ve ağırlık kaybı gibi diğer önlemlerin uygulanması önerilmektedir (Jellinger ve diğ, 2012).

2.3.4.1 İlaç Tedavisi

Hipolipidemik ilaçlar esas olarak primer hiperlipidemilerin tedavisinde kullanılırlar. Sekonder hiperlipidemilerde ise primer etkenin düzeltilmesi esastır. Hipolipidemik ilaçlar, aterosklerotik risk faktörlerinden sadece birini yok ettiğinden diğer risk faktörlerinin de önlenmesinde antitrombotik ve antikoagülan ajanların eklenmesi de gerekebilir (Kayaalp, 2000). Hiperlipidemide kombine ilaç tedavisi LDL kolesterol ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterolün ve ikisinde yüksekliği durumlarında veya LDL kolesterolün tek ilaçla düşürülemediği durumlarda özellikle gerekmektedir. Bu ilaçlar hiperlipidemili hastalarda kronik olarak kullanılan, lipidemiye azaltan ve koroner lezyonları geriletği angiografik yöntemlerle de gösterilen ilaçlardır. Etkilerine göre lipoprotein sentezini azaltan ve lipoprotein katabolizmasını artıranlar olmak üzere iki grupta toplanırlar

(Malloy ve diğ, 1995). Prensipte olarak, hipolipidemik ilaçlar ömür boyu kullanımlarının gerekliliği ve ekonomik yönden çok gelişmemiş toplumlar için maliyetinin yüksekliği yanında, yan etkileri de göz önünde bulundurularak başlanması gereken ilaçlardır (NCEP, 2002).

Lipoprotein katabolizmasını artıran ilaçlar

Safra asidi bağlayan reçineler:

Safra asitlerini bağlayıp yeniden emilmelerini önleyerek etki gösterirler. Kolestiramin, kolestipol, kolesevelam ve neomisin bu grupta yer almaktadır. Bu ilaçlar, bağırsaktaki safra asitlerini bağlayarak, safra asidi yeniden emilimini ve enterohepatik döngüyü engelleyerek, kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü artırarak ve hepatik LDLR'lerin sayısını artırarak kolesterolü düşürürler. Bu, LDL-C klirensinin artmasına ve LDL-C düzeylerinin düşmesine neden olur (Einarsson ve diğ, 1991). Çalışmalar, statinlere, fibratlara, niasine veya ezetimibe bu ilaçların eklenmesinin, monoterapiye kıyasla LDL-C düzeylerini önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir (McKenney ve diğ, 2005; Davidson ve diğ, 2001). Bu ilaç, VLDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini tedavi sırasında artırabildiğinden, hiperkolesterolemili hastalara daha uygundur (Malloy ve diğ, 1995). Artan kanama riskine ilişkin bu risk, kronik safra asiti bağlayan reçinelerin kullanımına bağlı yağda çözünen vitaminlerin emilimindeki azalma nedeniyle K vitamini eksikliğinden kaynaklanan hipoprotrombinemi oluştuğunda ortaya çıkar. Bu nedenle, ilaç etkileşimleri açısından (fenilbutazon, varfarin, tiazidler, propanolol, penisilin G, tetrasiklin, fenobarbital ve tiroksin) da dikkatli olunmalıdır (Rodenburg ve diğ, 2004).

Lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar

Fibrik asit türevleri (Fibratlar):

Fibrik asit türevleri, trigliseritleri $\leq$ %50 oranında azalttığı, HDL-C'yi $\leq$ %15 oranında artırdığı, LDL-C seviyelerini %15 ila %25 oranında azalttığı ve majör koroner olayları azalttığı gösterilen peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör a (PPARa) agonistleridir (Brown ve diğ, 1986; Knopp ve diğ, 1987). Özellikle hipertrigliseridemi tedavisinde önemlidirler (Uiterwaal ve diğ, 1994). Gemfibrozil, fenofibrat, klofibrat, sibrofibrat ve bezofibrat bu grubun önemli ilaçlarıdır. Bu grup ilaçlar yağ asitlerinin karaciğer ve kaslarda oksidasyonlarını arttırarak, trigliseritten zengin lipoproteinlerin salınımını azaltmaktadırlar. Fibratlar, statinlerle kombine edildiğinde tek başına statinler veya

fibratlarla karşılaştırıldığında LDL-C düzeylerini daha da düşürürler (Farnier ve diğ, 2011; Roth ve diğ, 2010). Yan etkileri; dispepsi, deri döküntüleri, safra taşı oluşumu ve oral antikoagülan etki de artış olarak belirtilmektedir (Yüksel, 2006).

Nikotinik asit (Niasin) ve türevleri:

Niasin, hiperlipidemi tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Niasin, HDL düzeylerini artırdığı, lipoprotein (a) düzeyini azalttığı ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düzeylerini düşürdüğü, buna bağlı olarak da LDL-C düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir (Probstfield ve Hunninghake, 1994). En yaygın görülen yan etkileri: sıcak basması, yüz-boyunda kızarıklık, kaşıntı, gastro-intestinal bozukluklar, ishal, glukoz intoleransı, baş ağrıları, hepatotoksisite, miyopati. (Malloy ve diğ, 1995; Rodenburg ve diğ, 2004).

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (Statinler):

Bu grupta yer alan ilaçlar karaciğerde kolesterol sentezinde önemli olan HMG KoA (3-hidroksi-3metil glutaril- koenzim A) redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederler. Lovastatin, fluvastatin, pravastatin, mevastatin, simvastatin ve atorvastatin bu grubun elemanıdır. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri; kolesterol sentezi inhibe etmekte, hepatositlerdeki LDL reseptör sayısı arttırmakta, dolaşımdaki LDL kolesterolü temizleyerek yağ dengesini ayarlamakta, böylece yüksek LDL-C'li hastalarda KVD gelişme riskini düşürdüğünü ve klinik ASCVD'li hastalarda mortaliteyi ve hastalık ilerlemesini azalttığını açıkça göstermiştir (Davidson ve diğ, 2002; Bertolini ve diğ, 1997). Bu grup ilaçlar HDL kolesterol düzeyinde de artışa yol açmaktadırlar. Ayrıca bu grup ilaçların hipolipidemik etkileri dışında, pleotropik etkiler olarak adlandırılan antineoplastik, antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik etkileride mevcuttur (Kayaalp, 2000; Heuer ve diğ, 2000; Kazmin ve diğ, 2007).

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri diğer ilaçlara oranla yan etkilerinin daha az oluşu ve belirgin uyum sorunlarının olmaması nedeniyle sıkça tercih edilen ilaçlar olmaktadır. Fakat büyük oranda karaciğerde metabolize edildiklerinden karaciğer toksisiteleri açısından dikkatli olunması gerekmektedir (Kayaalp, 2000; Heuer ve diğ, 2000). Uzun süren tedavi sürecine bağlı olarak, kaslarda rabdamiyoliz nedeniyle, dikkatli kullanımı ve karaciğer ve kas enzimlerinin düzenli takibi gerekmektedir. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin tavşan, rat ve farede teratojenik olduğu ve kas, kıkırdak ve kemik gelişimi üzerine olumsuz etkileri tespit edildiğinden, emzirenlerde ve gebelerde kullanılmaması gerekmektedir (Kayaalp, 2000; Kazmin ve diğ, 2007).

Ezetimib:

Ezetimib, bağırsaklarda kolesterol emilimini inhibe ederek LDL-C'yi azaltan bir ilaçtır. Çoklu klinik çalışmalardan elde edilen veriler ezetimib/simvastatin kombinasyonunun, ortalama LDL-C düzeylerini statin veya ezetimib monoterapisinden önemli ölçüde daha fazla azalttığını göstermiştir (McKenney ve diğ, 2005; Ballantyne ve diğ, 2003). Kombinasyon tedavisi gerektiğinde ezetimibin statin tedavisine eklenen ilk nonstatin ajan olması gerektiğini öne süren bir güncelleme bulunmaktadır (Lloyd- Jones ve diğ, 2016).

Mipomersen

Mipomersen, apo B100 sentezini inhibe eden bir antisens oligonükleotittir ve LDL-C, apo B, toplam kolesterol ve non-HDL-C'yi azaltmak için lipid düşürücü ilaçlara ve diyetle ek tedavi olarak endikedir. Yüksek risk altındaki statin intoleransı olan kişilerde etkili olduğu bilinmektedir (Visser ve diğ, 2012). Mipomersen ile ilişkili yaygın yan etkiler arasında, grip benzeri semptomlar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı, bulantı ve alanin aminotransferaz yükselmeleri bulunur (Akdım ve diğ 2010; Mc Govan ve diğ, 2012).

PCSK9 İnhibitörleri

Son zamanlarda, PCSK9 inhibitörleri adı verilen yeni bir ilaç sınıfı onaylanmıştır. Alirocumab ve evolocumab, PCSK9'a bağlanan monoklonal antikorlardır. Normalde PCSK9, LDLR'lere bağlanır ve bozulmalarını arttırır, bu da daha yüksek LDL-C seviyelerine neden olur. Bu ilaç sınıfı, PCSK9'u inhibe ederek, dolaşımda daha fazla LDLR kalmasına yol açar ve bu da LDL-C'yi düşürür. LDL-C seviyeleri ve statin intoleransı olan hastalarda LDL-C seviyelerini azaltabilir (Moriarty ve diğ, 2015; Kastelein ve diğ, 2015).

2.3.5 Hiperlipidemi ve ateroskleroz

2.3.5.1 Ateroskleroz tanımı

Kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi ateroskleroz kaynaklı hastalıklar, tüm dünyada, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ateroskleroz, atar damar duvarlarının kalınlaşması ve sertleşmesi ile karakterize, kalp krizleri, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, miyokardiyel enfeksiyon ve inmelerin en önemli sebebidir (Mercanoğlu, 1999). Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık, ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar. Aterosklerotik lezyon kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu sürece damar endoteli, lipidler, fibroblastlar, monositler/makrofajlar, düz kas hücreleri, hücre dışı maddeleri bazı büyüme faktörleri ve

sitokinler değişik oranlarda katılmaktadırlar (Morrow, 2000). İntimal plakalara bağlı olarak meydana gelen, progresif arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin antitrombotik özellik ve esnekliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir (Berliner ve diğ, 1995). Ateroskleroz, ateromların içi yumuşacık, dışı sert yapısından dolayı Yunanca athero- “yulaf lapası” ve “-sclerosis” (sert) anlamına gelen kelimelerinden türetilmiştir. Bu isim, iki farklı bileşenden oluşan lipidden zengin (yumuşak) bileşen ve kollajenden zengin (set) bileşen ateroskleroz plağını tanımlamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, pek çok genetik ve çevresel faktör arasında artmış serum kolesterol düzeylerinin, diğer bilinen risk faktörlerinin yokluğunda bile ateroskleroz gelişimine tek başına yeterli olduğunu göstermektedir.

Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında, vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipid depolanması yanı sıra kandan gelen enflamatuvar ve immün hücrelerinde bulunduğu görülür. Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Mallika ve diğ, 2007). İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. Enflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (Falk ve diğ, 1995; Libby, 1995).

2.3.5.2 Ateroskleroz patolojisi

Ateroskleroz için risk faktörleri analiz edildiğinde, epidemiyolojik çalışmalarda hem genetik hem de çevresel bileşenler ortaya konmuştur (Musunuru ve Kathiresan, 2016). Bunlar arasında aterojenik lipoproteinlerin bolluğu bir ön koşul olarak bulunmuştur ve bu nedenle hiperlipidemi ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynar. ApoB içeren LDL'nin artması ve arteriyel intimada birikmesi aterosklerozun gelişmesi için yeterlidir (Khalil ve diğ, 2004). LDL'ye yanıt veren hücreler arasında monositler ve makrofajlar aterogeneze esastır. Hiperkolesterolemi ile diğer risk faktörleri (örneğin, sigara, hipertansiyon ve diyabet) arasındaki etkileşimler aterogenezi daha da hızlandırabilir (McIntyre ve Hazen, 2010). Bu işlem sırasında damar duvarında bir dizi değişiklik meydana gelir. Endotel hücreleri, türbülanslı kan akışı veya okside LDL (oxLDL) tarafından zarar gördükten sonra, kandan türetilen inflamatuvar monositler ve diğer doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, yaralı bölgelere toplanır, endotel hücrelerine yapışır ve monosit türevli makrofajların olduğu intimaya nüfuz eder. Yerleşik vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler) lipidleri fagosite eder ve aterosklerotik

plağın ana bileşenleri olan köpük hücreler haline gelir (Davidson ve Rotondo, 2003). Morfolojik olarak, bir aterosklerotik plak gelişiminde, hücre içi lipid birikiminden kaynaklanan yağlı çizgi oluşumundan, bol miktarda köpük hücreleriyle dolu hücre dışı bir lipid çekirdeğinden oluşan görünür ara lezyon ve aterom oluşumuna kadar sürekli aşamalar vardır. ; bu aşamalar esas olarak lipid ilavesiyle ilerler (Subbotin, 2016). Daha sonra, fibrotik bir başlık ve artmış VSMC'ler ve kollajen ile tek veya çoklu lipid çekirdeklerinden bir fibroaterom oluşturulabilir. Tromboz gelişimindeki son aşama, genellikle hematoma ve kanama ile sonuçlanma potansiyeli olan komplike lezyonların bozulmasından gelir (Usman ve diğ, 2015). Teorik olarak aterosklerotik plaklar, bileşimlerine göre iki tipte sınıflandırılabilir: trombotik komplikasyonlara daha az yatkın olan stabil plaklar ve yırtılma ve komplikasyonlara duyarlı hassas plaklar (Finn ve diğ, 2010).

2.3.5.3 Aterosklerozda lipoprotein metabolizması

Lipoproteinlerdeki lipid/protein oranı tarafından belirlenen yoğunluğa göre, plazma lipoproteinleri beş ana kategoriye ayrılır: düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlar. Boyut ne kadar büyük olursa, yoğunluk o kadar düşük olur. Bu lipoprotein partiküllerinin anahtar bileşenleri apolipoproteinlerdir. Apolipoproteinler, lipoprotein partiküllerinin yapısal bileşenleri, enzimler için kofaktörler ve lipid taşınmasında hücre yüzeyi reseptörleri için ligandlardır.

ApoB yardımıyla intimada tutulan lipoproteinler, ateroskleroz patogenezi sırasında hücre dışı matristeki (ECM) proteoglikanlara bağlanarak damar duvarlarına yapışır. ApoA-I, HDL'nin ana protein bileşenidir ve apoE ayrıca bazı HDL partiküllerinde bulunur. ApoE, LDL reseptörlerine (LDLR) yüksek afiniteye sahip olduğundan; apoE' deki kusurlar, VLDL ve şilomikron kalıntılarının bozulmuş klirensinin sonucu olarak plazma kolesterolü ve trigliseritlerin (TG) birikmesiyle hiperlipoproteinemi ile sonuçlanır (Feig ve diğ, 2014).

Ateroskleroz patogenezinin aracılık etmede lipoproteinlerin ve apolipoproteinlerin metabolik fonksiyonları araştırılırken, başlıca dört çeşit lipid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, lipoprotein(a) (Lp(a)) ve TG dikkate alınır (Aluganti Narasimhulu ve diğ, 2016).

LDL Kolesterol

LDL kolesterol genellikle kötü kolesterol olarak adlandırılır, çünkü LDL partikülleri içinde arter duvarına taşınabilir, köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroza başlatır (Segrest ve

diğ, 2001). LDL ile uyarılan enflamatuar hücreler, LDL'ye olan afiniteyi arttırdığından, bu süreç kendi kendine hızlanıyor gibi görünmektedir. Ek olarak, LDL'nin yutulması, makrofajların lipoprotein lipaz (LPL) üretmesini sağlar ve böylece LDL tutulmasını daha da artırır (Hasham ve Pillarisetti, 2006; Rutledge ve diğ, 1997).

Endoteliumu işgal ettikten sonra, LDL oksitlenir ve/veya kümeleşir. Endoteldeki bu reaksiyonlara hem nekrotik hücre döküntüleri hem de serbest radikaller katılır (Khalil ve diğ, 2004). Doğal LDL ile karşılaştırıldığında, oksitlenmiş LDL formları intimada daha kolay tutulur, daha sonra tanınır, yutulur ve makrofajlar tarafından biriktirilir, köpük hücreleri oluşturur ve inflammatuar yanıtları başlatır (Libby, 2002). Bu süreçte oxLDL, VSMC'yi daha fazla proteoglikan üretmesi için tetikler ve arter duvarında daha fazla LDL'nin tutulmasına yardımcı olur; LDL'nin tutulması LDL'nin oksidatif modifikasyonuna yol açarak bir kısır döngü oluşturur (Kiyan ve diğ, 2014). oxLDL, çeşitli hücre tiplerini aktive etmek ve ateroskleroz gelişimini yönlendirmek için çok çeşitli etkiler uygular. Makrofajlar üzerindeki çöpçü alıcılar için bir ligand olarak oxLDL, köpük hücre oluşumu için yutulabilir ve makrofajların proinflammatuar özelliklerini başlatabilir (Boullier ve diğ, 2001). oxLDL ayrıca makrofajların apoptozunu ve plak yırtılmasını da etkiler (Hundal ve diğ, 2001).

Klinik olarak, artan plazma LDL kolesterol seviyesi, artan ateroskleroz insidansı ve şiddeti ile ilişkilidir (Plakkal Ayyappan ve diğ, 2016). Akut koroner sendromlu hastalarda oxLDL'de önemli yükselme gözlenirken, bir statin ilacı ile tedavi, seviyelerini belirgin şekilde düşürmektedir (Ramadan ve diğ, 2009). Bu nedenle, oxLDL seviyeleri, oxLDL seviyeleri ile KVH sonucu arasındaki korelasyona dayalı olarak ateroskleroz ve diğer KVH'lerin gelişimini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Shimada ve diğ, 2004). Bununla birlikte, oxLDL'nin oldukça heterojen olduğunu belirtmek önemlidir, bu da oxLDL'nin aterosklerozun ilerlemesine aracılık etmede daha karmaşık işlevleri olduğunu düşündürür (Levitan ve diğ, 2010).

HDL kolesterol

HDL, periferik dokulardaki hücrelerden (örneğin arter duvarındaki köpük hücreleri) fazla kolesterolü karaciğere götüren bir süreç olan RCT'nin itici gücüdür (Ohashi ve diğ, 2005). Bu nedenle, HDL ateroskleroza karşı güçlü koruma sağlar ve aterosklerotik KVH riski ile güçlü bir negatif korelasyona sahiptir. HDL tarafından taşınan kolesterolün plazma seviyesi (HDL-C), fonksiyonel HDL'nin mevcudiyetini yansıtır (Rosenson ve diğ, 2016; Ansell ve diğ, 2005).

İşlevsel olarak, HDL ve lipidden fakir apoAI, enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerinin antioksidan özellikleri ve hücrelerden normal ve toksik lipid türlerini uzaklaştırma yeteneği nedeniyle aterosklerozun gerilemesini destekler (Feig ve diğ, 2014). HDL, LDL'nin oksidatif modifikasyonuna müdahale eder ve oxLDL'nin biyolojik aktivitesini inhibe eder. Başka bir enzim olan miyeloperoksidaz (MPO) da HDL'nin antiaterojenik işlevine katkıda bulunur. Bu antioksidan ve antiinflamatuvar bileşenlerin sağladığı HDL'nin işlevselliğinin, periferik kandaki HDL miktarından daha önemli olduğu düşünülmektedir (Calabresi ve diğ, 2015). HDL ayrıca nitrik oksit sentaz aktivasyonu yoluyla arter endotelini koruyabilir ve plazma membran kolesterol içeriğini modüle ederek sinyalini azaltarak antiinflamatuvar etkiler gösterebilir (De Nardo ve diğ, 2014).

Lipoprotein(a)

Lp(a), Lp(a) plazma konsantrasyonlarına ve farklı apo(a) izoformlarının değişken antifibrinolitik kapasitesine bağlı olarak hem aterojenez hem de trombojenizin patolojik süreçlerine katkıda bulunur. Böylece artan bir plazma Lp(a) seviyesi, aterotrombotik bir olay için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Kronenberg ve diğ, 1996).

Lp(a), aterosklerozun hem erken hem de ileri evrelerinin patogenezi destekler. Lp(a), inflamatuvar hücreleri arter duvarlarına sızmak için çeker ve VSMC'lerin çoğalmasını teşvik eder (Bergmark ve diğ, 2008). Genellikle arteriyel duvarın subendotelial boşluğunda tutulduğu için, Lp(a), dolaşımdaki monositlerin arteriyel endotelyuma yapışmasını destekleyen hücreler arası yapışma moleküllü-1'in ekspresyonunu artırmak için endotel hücrelerini uyandırabilir (Takami ve diğ, 1998). Ayrıca, Lp (a), ateroskleroz gelişiminde doza bağlı bir şekilde monositler için güçlü bir kemo-çekici madde olarak da işlev görebilir. Bu fonksiyonlara dayalı olarak, yüksek LDL kolesterol düzeyleri olan kişilerde erken ateroskleroz riskini tahmin etmek için Lp(a)'nın plazma seviyeleri kullanılabilir (Kronenberg ve diğ, 1999).

Trigliserit

Hem aterojenik apoB içeren lipoproteinlere hem de Lp(a)'ya benzer şekilde (Kimak ve Solski, 2002), TG açısından zengin kalıntı lipoproteinler de aterotrombozu teşvik eder. Kan dolaşımındaki yüksek TG seviyelerinin, birden fazla mekanizmaya atfedilen ateroskleroz ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. TG açısından zengin lipoproteinler bol miktarda kolesterol taşıdıklarından ve böylece köpük hücre oluşumunu desteklediğinden, TG aterosklerotik plak gelişimini doğrudan etkileyebilir (Krauss, 1998). TG'ler çoğu hücre tarafından

parçalanabildiğinden, kolesterol yapamazken, TG'den zengin lipoproteinlerin kolesterol içeriğinin ateroskleroz ve KVD'nin nedeni olması daha olasıdır. Kolesterol dağıtımının yanı sıra, TG açısından zengin lipoproteinler, lipid toksisitesini indükleyerek ateroskleroza da teşvik edebilir (Goldberg ve diğ., 2012). Lipidler, özellikle kalıntıların yüzeyindeki lipoprotein-lipaz aktivitesinin aktif olduğu arter duvarında, hücre ölümünü ve lokal inflamatuvar hasarı teşvik edebilir (Liu ve Czaja, 2013). TG açısından zengin lipoproteinler ayrıca hipertrigliseridemiye hızlandırabilir, çünkü bu lipoproteinler, LPL'yi ve karaciğer tarafından kalıntı alımını engelleyen apoCIII içerir (Larsson ve diğ., 2013). Ayrıca, yüksek bir TG seviyesi, fibrinojen ve inflamatuvar mediatörler dahil olmak üzere trombotik faktörlerin plazma seviyelerinin artmasına neden olabilir (McLaughlin ve diğ., 2005).

2.3.5.4 Ateroskleroz, oksidatif stres

Koroner kalp hastalığı dünyadaki ölüm nedenleri arasında birinci sırada olup dünya popülasyonundaki ölümlerin yaklaşık %48'inden sorumludur. 2008 yılında 17.3 milyon insan kalp krizi nedeniyle ölmüştür ve Dünya Sağlık Örgütü 2030 yılında kardiyovasküler hastalık nedeniyle 23.6 milyon insanın ölebileceğini öngörmüştür (Halit, 2012).

Oksidatif stres, mitokondri içinde solunum zincirinin disfonksiyonuna yol açarak doku hasarına ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur (Vallance ve diğ., 2003). Ateroskleroz- koroner kalp hastalığının önde gelen nedeni olarak- gelişiminde bir evrede oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan serbest radikallerden kaynaklanan endotel disfonksiyonunun olduğu bilinmektedir (Halit, 2012).

Normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller, hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasar, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (Yalın, 2011)

Hidroperoksitler, doymamış lipidlerin peroksidasyonu sırasında oluşan ilk stabil ürünlere (Gauthier ve diğ., 1995). Lipid hidroperoksitlerin dekompozisyonu, hidrokarbon gazları (etan, pentan) ve aldehitler (malondialdehit, 4-HNE) gibi sekonder peroksidasyon ürünlerinin kompleks bir karışımını oluşturur (Libby ve diğ., 2002).

Malondialdehitin (MDA) hücre membranlarının geçirgenliğini arttırdığı, membranların iyon alışverişine etki ederek hücre içi iyon dengesini bozduğu, enzim aktivitelerinin

bozulmasına, DNA'nın yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olduğu bildirilmektedir (Cominacini, 2001). Ayrıca MDA düzeyindeki artışın serbest radikal üretimini artırdığı ve antioksidan aktiviteyi azalttığı bunun neticesinde antioksidanlar ile serbest radikaller arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak endotel disfonksiyonu ve neticesinde ateroskleroza neden olabileceği bilinmektedir (Halit, 2012).

Ateroskleroz patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezler arasında en geçerli olanı oksidatif stres hipotezidir (Binder ve diğ, 2002; Steinberg, 2002)

Oksidatif stres ve ateroskleroz arasındaki ilişki gerek insanlarda (Steinberg 2002; Carr ve diğ, 2000) ve gerekse deney hayvanlarında (Stiko- Rahm ve diğ, 1992; Boulanger ve diğ, 1992) çeşitli araştırma gruplarınca incelenmiştir. Kolesterol verilerek ateroskleroz oluşturulan deney hayvanlarında prooksidan antioksidan dengenin etkilendiği, aterom plaklarının derecesi ile bu değişiklikler arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (Liao ve diğ, 1995), MDA'nın belirteç olarak alındığı bir çok çalışmada, yüksek düzeylerdeki MDA'nın tavşan aortunda ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı gözlenmiş ve ateromatöz plaklar ile MDA konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Kockx, 1998). Buna karşılık insanlar arasında yapılan çalışmalarda genellikle kan örnekleri kullanılmış ve analizlerde daha çok lipid peroksidasyonu göstergelerine bakılmıştır. Aterosklerotik kalp-damar hastalıklarında serumda MDA, dien konjugatları veya lipid hidroperoksitlerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Carr ve diğ, 2000; Doi ve diğ, 2000).

2.4 Serbest radikaller ve polifenoller

Aerobik yaşam, sinyal iletim yolları dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerin bir parçası olarak normal metabolizmada fizyolojik koşullar altında üretilen reaktif oksijen ve nitrojen türleri (sırasıyla ROS ve RNS) gibi serbest radikallerin sürekli üretimi ile karakterize edilir (Valko ve diğ, 2007). ROS hem zararlı hem de faydalı türler olarak ikili bir rol oynamaktadır (Valko ve diğ, 2007; Bhattacharya, 2015). ROS'un faydalı etkileri, düşük/orta konsantrasyonlarda ortaya çıkar ve hücrel tepkileri (örneğin, bulaşıcı ajanlara karşı savunma), hücrel sinyalleşmeyi ve mitojenik tepkilerin indüklenmesini içerir (Liochev, 2013; Schieber ve Chandel 2014; Zhang ve diğ, 2016). Potansiyel biyolojik hasara neden olan serbest radikallerin zararlı etkileri, ROS üretimindeki artış, antioksidan savunmadaki azalma veya prooksidanların (örneğin metal iyonları) fazlalığının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Di Domenico ve diğ, 2015; Valko ve diğ, 2007). ROS ve radikallerden türetilen diğer türler, hücrelerde düşük ancak ölçülebilir konsantrasyonlarda

çalışır. Her hücre, belirli bir oksidan ve antioksidan konsantrasyonu ile karakterize edilir ve ROS üretim oranları ile uzaklaştırma oranları (örneğin, antioksidan temizleme süreçleri ile) arasındaki denge, onların "kararlı durum" konsantrasyonlarını belirler (Di Domenico ve diğ, 2015; Simons ve Clevers, 2011). Bir hücrenin redoks durumu ve salınımı, hücresel işleyişi belirler ve genellikle normal koşullar altında biyolojik bir sistemin pH'ını düzenleme biçimine benzer şekilde dar bir aralıkta tutulur. Herhangi bir nedenle, ROS üretimi ile ROS'un uzaklaştırılmasından sorumlu hücresel savunma sistemi arasında bir dengesizlik olduğunda, hastalıkların gelişimini teşvik eden toksik maddelerin oluşumu mümkündür (Schieber ve Chandel 2014; Zhang ve diğ, 2016; Wang ve diğ, 2013).

Serbest radikallerin faydalı ve zararlı etkileri arasındaki bu hassas denge, oksijen kullanan ve canlı organizmaları korumanın ve *in vivo* redoks düzenlemesini kontrol ederek "redoks homeostazını" sürdürmenin çok önemli bir yönünü oluşturan metabolik reaksiyonlardan kaynaklanır (Wang ve diğ, 2013). Bu nedenle, ROS'un lipidler, proteinler ve DNA için afinitesi nedeniyle, insan hastalıklarında serbest radikal reaksiyonların biyoloji, toksikoloji ve gıda bozulmalarında yıllardır ilgi odağı haline gelmiştir (Krumova ve Cosa 2016).

Polifenolik antioksidanlar (POH), koruyucu tıpta yüzyıllardır kullanılmaktadır ve insan epidemiyolojik çalışmaları, antioksidan seviyeleri ile hastalık gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu fikrini desteklemektedir (Choi ve diğ, 2012; Ebrahimi ve Schluesener, 2012).

Polifenoller, bitkilerin ikincil metabolitlerinin en önemli gruplarından birini oluşturur. Bitkiler aleminde geniş bir dağılıma sahiptirler ve doğrudan bitkilerden ve diğer antioksidan bakımından zengin gıdalardan veya ilaç takviyelerinden elde edilebilirler ve çeşitli hastalıkların önlenmesinde nutrasötikler olarak dünya çapında dikkat çekerler (Kelsey ve diğ, 2010). Bu polifenol bakımından zengin gıdaların düzenli tüketimiyle bağlantılı sağlık yararları ve antikanser etkileri, polifenoller ve vitaminler (örneğin, C vitamini, E) gibi eksojen antioksidanların alımının, sağlığımızı ROS'a karşı korumak için etkili bir tedavi olmasını sağlamıştır (Basu ve diğ, 1999; Roleira ve diğ, 2015).

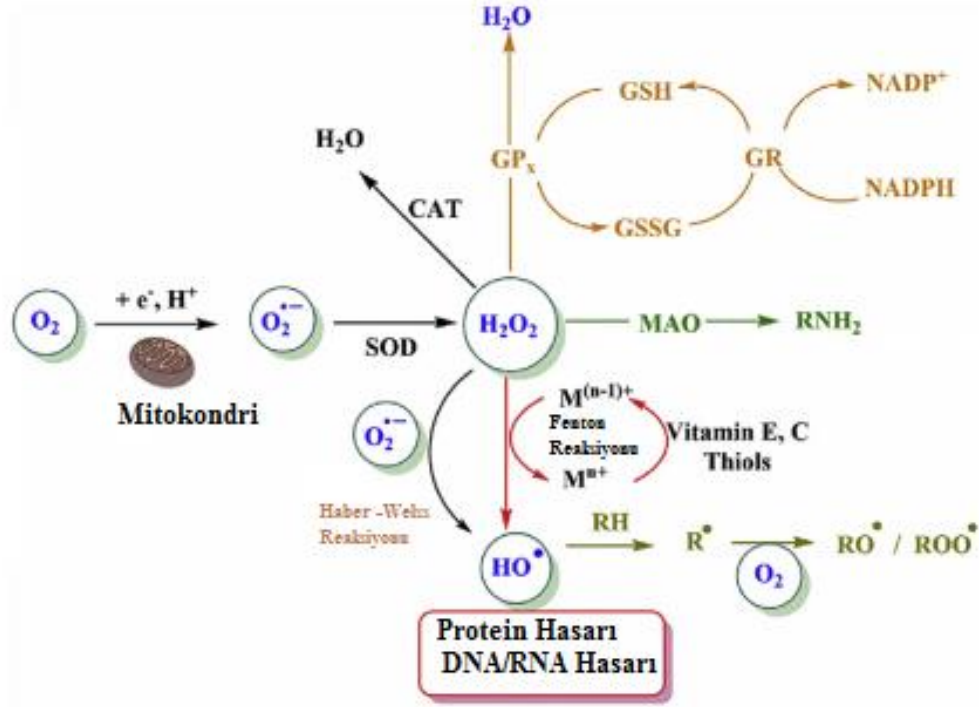
Polifenoller, çok daha az reaktif radikal ve radikal olmayan türler vermek üzere reaktif radikal tarafından kabul edilen mükemmel hidrojen donörleri oldukları için antioksidanlar olarak işlev görürler (Togo, 2004). Polifenollerin fizikokimyasal özelliklerinin dikkatli bir şekilde seçilmesi, biyoyararlanımlarını ve ROS'a karşı kimyasal reaktivitelerini güçlü bir şekilde etkilediği için çok önemlidir (Chavarria ve diğ, 2015). Polifenollerin biyoyararlanımı

bir bileşikten diğerine büyük ölçüde değişir (Manach ve diğ, 2005; Rein ve diğ, 2012; Manach ve diğ, 2004). Genel olarak, kimyasal yapılarındaki modifikasyonlar, absorpsiyonlarını, biyoyararlanımlarını ve membranları ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneklerini iyileştirebilir, ancak aynı zamanda değişen farmakokinetiklerle ilgili olası yan etkilerden kaçınmak için kullanılan kritik terapötik dozları güçlü bir şekilde etkiler (Schaffer ve Halliwell 2012; Garrido ve diğ, 2012). Ek olarak, polifenolün kimyasal yapısındaki değişiklikler, esas olarak yapılarındaki -OH gruplarının sayısı ve konumu ve aromatik halkadaki diğer süstitüentlerin doğası, ROS 'a karşı reaktivitelerini güçlü bir şekilde etkiler (Vladimir ve diğ, 2012; Ross ve diğ, 2003).

2.4.1 Reaktif oksijen türleri (ROS)

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde tek bir eşleşmemiş elektrona sahip reaktif kimyasal türlerdir (Rice –Evans ve Burdon, 1994; Rani ve Yadav, 2014). Bu elektronik konfigürasyon oldukça enerjiktir ve serbest radikalleri kimyasal olarak kararsız ve çok reaktif hale getirir. Gıdalarda veya biyolojik dokularda üretildiklerinde, lipitler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler gibi moleküllerle kolayca reaksiyona girerek, çoğu durumda insanlar için zararlı olan, farklı, radikal olmayan ve radikal türler üretirler (Halliwell, 2007; Nimse ve Palb, 2015; Ozcan ve Ogun, 2015).

Moleküler oksijen, kararlı bir serbest radikaldir ancak aynı zamanda yaşam ve hücre fonksiyonu için gerekli bir bileşiktir. Canlı sistemlerde, moleküler oksijenin metabolizasyonu, çeşitli fizyolojik süreçler yoluyla oksijen merkezli radikaller, ROS üretir, (Şekil 2.12) ROS, canlılarda ve lipid bazlı gıda sistemlerinde en önemli radikal tür sınıfları arasındadır (Bhattacharya, 2015; Buonocore ve diğ, 2010) ve süperoksit anyon radikalleri ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($HO^{\cdot}$), singlet oksijen (1O_2), alkoksil radikalleri ($RO^{\cdot}$) ve peroksil radikalleri ($ROO^{\cdot}$) gibi yüklü ve nötr türleri içerir. Bununla birlikte, dahil olan tek radikal türler değildirler ve nitrojen merkezli (örn: peroksinitritler $ONOO^-$) ve karbon merkezli (örn: lipid $R^{\cdot}$) radikaller de önemlidir.



Şekil 2.12 : ROS oluşumu ve kaybıyla ilgili reaksiyonların basitleştirilmiş gösterimi. GPx: Glutasyon peroksidaz, GR: Glutasyon redüktaz, GSH: İndirgenmiş glutasyon; GSSG: Glutasyon disülfid veya oksitlenmiş glutasyon, SOD: Süperoksit dismutaz, CAT: Katalaz, MAO: Monoamin oksidaz, RH: Lipid.

Hücrelerde, ROS üretiminin ana kaynağı, bir kişinin tükettiği O_2 'nin yaklaşık %80-90'ını kullanan mitokondriyal solunum zinciridir (Rosini ve diğ, 2014; Bhattacharya, 2015; Gella ve Bolea, 2011; Alfadda ve Sallam, 2012). Ancak ROS, iyonlaştırıcı, UV radyasyonu, geniş bir ilaç ve ksenobiyotik spektrumunun metabolizması, hücrelerde veya gıdalarda bulunan metal iyonları ve ksantin oksidaz gibi oksidatif enzimlerin etkisi gibi farklı kaynaklardan da üretilir (Krumova ve Cosa 2016; Lee ve diğ, 2004). Örneğin, Alzheimer hastalığında yer alan β -amiloyid proteini (Ab), hücrel ROS üretebilir (Smith ve diğ, 2007; Murphy ve LeVine, 2010).

Fe veya Cu gibi dokularda bulunan metal iyonları da ROS üretiminde rol oynar. Bu nedenle, hücrelerdeki serbest metallerin (özellikle Fe) seviyelerini artıran herhangi bir şey veya regüle edilmemiş redoks aktif metaller, ROS'u aşırı üretmek için oksijen ile uygun olmayan şekilde reaksiyona girebilir (Ozcan ve Ogun, 2015; Floris ve Agro, 2004; Arredondo ve Nunez, 2005).

ROS'u oluşturan mekanizma ne olursa olsun, lipid ve DNA oksidasyonları gibi zararlı radikal reaksiyonlar gerçekleşebilir ve biyolojik işlev bozuklukları meydana gelebilir

(Rosini ve diğ, 2014; Bhattacharya, 2015; Alfadda ve Sallam, 2012). Ayrıca oksidasyon reaksiyonları nükleer ve mitokondriyal DNA'da peroksitler, alkoller, aldehitler, serbest karboniller, ketonlar, kolestenon gibi toksik maddelerin oluşumuna ve oksidatif modifikasyonlara neden olabilir (Murphy ve Le vine, 2010; Mangialasche ve diğ, 2013). Bu nedenle, aşırı ROS üretimi ile karakterize edilen oksidatif stres, yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel gerileme süreçleri olmak üzere çok sayıda insan dejeneratif hastalığının patogeneze katkıda bulunur (Cuccaroa ve diğ, 2017; Silva ve diğ, 2014).

2.4.2 Reaktif oksijen türlerinin (ROS) fiziko-kimyasal özellikleri

Oksijen, canlı organizmalar için temel bir bileşiktir, ancak radikal doğası nedeniyle çok tehlikelidir. Döndürme engelinin üstesinden gelmek için, başlatıcıların veya katalizörlerin, oksijenin elektron dönüşünü değiştirerek veya oksitlenebilir substrattan (örneğin doymamış bir lipid) veya oksijenden bir elektronu çıkararak oksidasyon işlemlerini başlatması gerekir. Çoklu katalizörler ve başlatıcılar, biyolojik sistemlerde, gıdalarda ve hatta laboratuvar deneylerinde her zaman etkindir çünkü yalnızca eser miktarlara ihtiyaç vardır. En yaygın katalizörler veya başlatıcılar arasında redoks-aktif metaller (örneğin: O_2 ile aktive edilmiş kompleks oluşumu yoluyla), ışık (örneğin, uyarma enerjisi daha sonra tekli oksijen oluşturmak için oksijene aktarılan bir duyarlılaştırıcının uyarılması yoluyla) ve endojen enzimler (örneğin, süperoksit dismutaz) bulunmaktadır (Krumova ve Cosa, 2016; Ozcan ve Ogun, 2015; Winterbourn, 2008). Başlatma mekanizması ne olursa olsun, süperoksit anyonlar ($O_2^{\bullet-}$), singlet oksijen (1O_2), peroksil ($ROO^{\bullet}$), alkoksil ($RO^{\bullet}$), hidroperoksitler ($ROOH$) ve semikinin ($SQ^{\bullet-}$) bileşikler gibi oksijen radikalleri ve hidrojen peroksit gibi radikal olmayan türler oluşturulabilir. (Halliwell ve Gutterer, 1999; Choe ve Min, 2009; Augusto ve Miyamoto, 2011). ROS moleküllerinin üretimi, aerobik solunumun mitokondriyal elektron taşınması, oksidoredüktaz enzimleri, metal katalizli oksidasyon, lipid oksidasyonu, ışınlama, enflamasyon, sigara, hava kirleticileri ve glikoksidasyon gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla tüm aerobik türler için ortaktır (Lee ve diğ, 2004; Winterbourn, 2008).

ROS'un biyolojik etkisini anlamak için, farklı deneysel koşullar altında hangi türlerin üretildiğini ve reaktivitelerinin ne olduğunu bilmemiz gerekir. Redoks potansiyeli 0.16 V olan moleküler oksijen (Wood, 1988) zayıf bir tek değerlikli elektron alıcısı ve dolayısıyla zayıf bir oksidandır. Elektronların ardışık eklenmesi, oksijenin azalmasına ve bir dizi oksijen merkezli radikal ve oksijen merkezli radikal olmayanların oluşumuna yol açar (Krumova ve Cosa, 2016; Augusto ve Miyamoto, 2011).

Bazı reaktif oksijen türleri, diğerlerinden çok daha reaktif veya güçlü oksitleyicidir. Genel olarak, ROS radikalleri tek elektronlu zincir reaksiyonlarını (örneğin, lipid peroksidasyonları) tercih eder ve reaksiyonlarının fenolik antioksidanlar tarafından inhibe edilmesi muhtemeldir (Winterbourn, 2008).

2.4.3 ROS Toksisitesi: Moleküler hedefler

Hücreleri çevreleyen zarların yanı sıra çekirdek ve mitokondri gibi diğer hücre sel yapılar, lipid bileşenlerinde yüksek konsantrasyonda çoklu doymamış yağ asitleri (PUFAS) içerir. ROS, PUFAS ile reaksiyona girerek, lipid karbon merkezli radikaller ($R\bullet$) oluşturur ve bu radikaller, daha sonra, lipid zinciri oto-oksidasyonunda etkili zincir taşıyıcıları olarak işlev gören lipid peroksil radikalleri ($ROO\bullet$) oluşturmak için fizyolojik koşullar altında moleküler oksijeni kolaylıkla hapseder. *Cis* çift bağlarının peroksidasyonu ve yok edilmesi (çoğunlukla *trans* konfigürasyonuna dönüştürülür), membran akışkanlığında bir azalmaya (Conte ve diğ, 2015), sıvı düzen alanlarının ortaya çıkmasına, hidroperoksitler $ROOH$, alkoller ve elektrofilik doymamış aldehytlerin oluşumuna yol açabilir. Bu ikincil ürünler sitotoksiktir ve örneğin nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz ve hücre apoptozu gibi patolojik etkilerden sorumludur (Liochev, 2013; Buonocore ve diğ, 2010). Mitokondriyal DNA, ROS'un ana hedefidir. Proteinlerin tüm amino asit kalıntılarının, özellikle triptofan, sistein ve metiyonin kalıntılarının yan zincirleri de ROS oksidasyonuna duyarlıdır (Stadtman, 2000; Zhang ve diğ, 2013). ROS, ateroskleroz, iltihaplanma, kanser, romatoid artrit ve Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere çeşitli insan hastalıklarının patolojisinde yer almıştır. Bununla birlikte, ROS bu hastalıkların birincil nedeni olmadan görülme sıklığına da katkıda bulunabilir.

2.4.4 Antioksidanların insanlar için önemi

Antioksidanların kullanımı antik çağlara kadar uzanmaktadır. Eski Mısırlılar, özleri fenolik bileşikler açısından zengin bitkilerle cesetleri korumuşlardır. 1940'larda, serbest radikal otoksidasyon reaksiyonları aydınlatılmış ve birkaç zincir kırıcı antioksidan tespit edilmiştir. 1950'lerin sonlarına gelindiğinde, oksidasyon reaksiyonlarının yaşlanma ve çeşitli hastalıkların ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiş ve antioksidan moleküllerin yaşlanma sürecini, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabileceği ve yaşam süresini uzatabileceği öne sürülmüştür (Gutteridge ve Halliwell, 2010).

Antioksidanlar; ROS'a karşı etki mekanizmalarına göre birincil ve ikincil antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir. Birincil antioksidanlar, oksidasyonun zincir reaksiyonları hidrojen

vererek ve daha kararlı radikallerin üretimi ile kıranlardır. İkincil antioksidanlar, metallerin şelasyonu, birincil antioksidanların rejenerasyonu, hidroperoksitlerin parçalanması ve oksijenin uzaklaştırılması gibi çeşitli mekanizmalarla oksidasyon hızını yavaşlatır.

Antioksidanlar, serbest radikalleri temizleyerek ve oksidatif stresi azaltarak, okside olabilen maddelerin oksidasyonunu geciktirebilen, inhibe edebilen veya önleyebilen bileşikler olarak tanımlanır. İnsan vücudu, önleyici mekanizmalar, onarım mekanizmaları, fiziksel savunmalar ve antioksidan savunmaları içeren ROS kaynaklı hasara karşı savunma mekanizmalarına sahiptir. Oksidatif stres, aşırı miktarda reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin (ROS/RNS) endojen antioksidan kapasitenin üstesinden gelerek enzimler, proteinler, DNA ve lipidler gibi çeşitli biyomakromoleküllerin oksidasyonuna yol açtığı dengesiz bir durumdur. Şiddetli oksidatif stres, mutasyona, mitokondriyal ve zar bozulmasına yol açabilir ve hücre hasarına ve doku tahribatına neden olabilir. Bu nedenle, endojen antioksidan savunmalar ROS'u tamamen temizlemek amacıyla yetersiz kaldığında, DNA, lipidler, proteinler ve diğer moleküllerde devam eden oksidatif hasar gösterilebilir ve ayrıca hastalıkların patogeneziyle de bağlantılıdır (Aruoma, 1994). Oksidatif stres, koroner kalp hastalığı, kanser ve yaşlanma gibi kronik dejeneratif hastalıkların gelişiminde önemlidir (Jack ve diğ, 2016).

Antioksidanlar oksidasyona karşı bir veya çeşitli mekanizmaların bir kombinasyonu ile koruma sağlayabilir, belirli bir durumda baskın mekanizma antioksidanın oksidasyonu önlemedeki etkinliğini büyük ölçüde belirler. Antioksidanların verimliliği, yapısal özellikleri, reaksiyon alanındaki konsantrasyonu, ortamın asitliği, oksitlenebilir substratın doğası, sistemin fiziksel durumu ve pro-oksidanların ve sinerjistlerin varlığı dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlıdır.

2.4.5 Polifenollerin antioksidan özelliklerinin moleküler temeli

Fenolikler, bir veya daha fazla hidroksil grubu ile bir veya daha fazla aromatik halkaya sahip bileşiklerdir. Bitkiler aleminde geniş bir dağılım gösterirler ve fenolik asitler gibi basit moleküllerden tanenler gibi yüksek derecede polimerize maddelere kadar değişen, hali hazırda bilinen 8000'den fazla fenolik yapıya sahip, bitkilerin en bol bulunan ikincil metabolitleridir (Klejdus ve Kuban, 2000; Rice- Evans ve Miller, 1996). Fenolikler genellikle kimyasal yapılarına göre fenol alt birimlerinin sayısının ve aromatik halkalardaki yan grupların sayısı ve pozisyonunun bir fonksiyonu olarak sınıflandırılır (Şekil 2.13) (Novak ve diğ, 2008). Bitki fenolikleri genellikle ultraviyole radyasyona veya patojenler,

parazitler ve yırtıcılar tarafından saldırganlığa karşı savunmada yer alır ve ayrıca bitkilerin renklerine katkıda bulunur. Tüm bitki organlarında bulunurlar ve bu nedenle insan diyetinin ayrılmaz bir parçasıdır. Fenolikler, bitkisel gıdaların (meyveler, sebzeler, tahıllar, zeytin, baklagiller, çikolata vb.) ve içeceklerin (çay, kahve, bira, şarap vb.) yaygın bileşenleridir ve bitkisel gıdaların genel organoleptik özelliklerinden kısmen sorumludur (Dai ve Mumper, 2010).

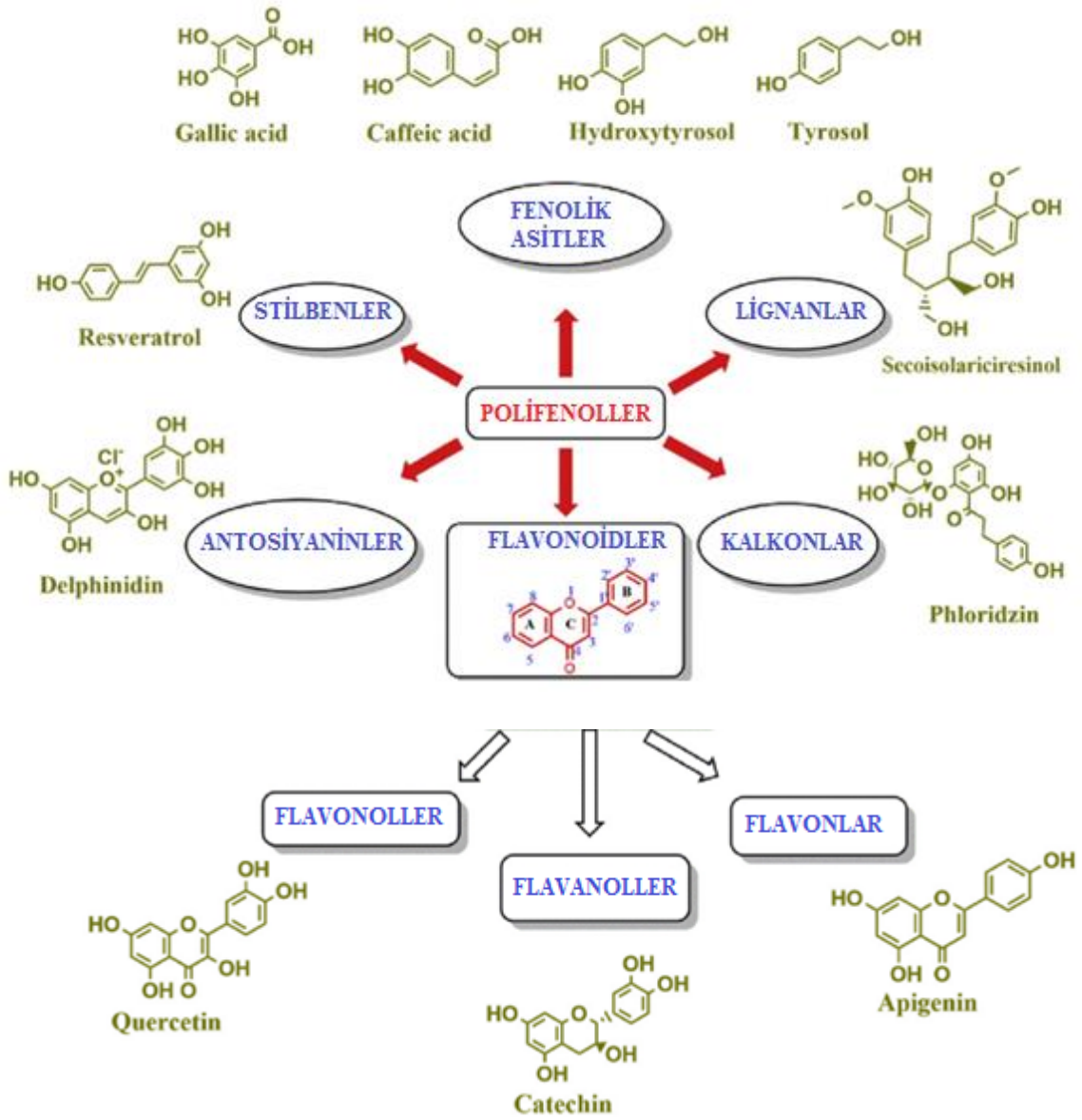
Yapı çeşitliliği; hidroksilasyon modelindeki çeşitlilik, kiral merkezdeki stereokimya ve flavanlar arası bağlantının yeri ve tipinin yanı sıra metoksilasyon, glikosilasyon ve galloilasyonun derecesi ve modelinin bir sonucudur. Bir antioksidanın kimyasal yapısı onun serbest radikallere ve diğer ROS'lara karşı reaktivitesini ve dolayısıyla antioksidan aktivitesini belirler (Koleckar ve diğ, 2008).

Yapısal olarak fenolik asitler, aromatik halkaya (benzoik asit türevleri) doğrudan eklenebilen veya bir alkil yapısına (hidroksisünamik asit türevleri) eklenebilen bir karboksilik asit parçasına sahip fenollerdir. Bu temel iskeletteki ikame maddelerinin konumu ve doğasındaki farklılıklar, antioksidan özelliğin çeşitlenmesine yol açar. Protokateşik, vanillik ve gallik asitler gibi benzoik türevler ve p-kumarik, kafeik, ferulik ve sinapik asitler gibi hidroksisünamik türevler en yaygın ve güçlü antioksidanlar arasındadır (D' Archivio ve diğ, 2001).

Fenolik halkalar ester, eter veya asetal bağlarla bağlandığında, daha karmaşık polifenollerden oluşan geniş bir dizi elde edilir (Novak ve diğ, 2008). Bitki fenolikleri arasında fenolik asitler, flavonoidler, tanenler ve daha az yaygın olan stilbenler ve lignanlar yer alır. Flavonoidler, binlerce tanımlanmış kimyasal yapıya sahip en bol bitki polifenol sınıfını oluşturur. Merkezi C halkasının oksidasyon derecesine, çekirdeğin hidroksilasyon modeline ve karbon 3'teki ikameye göre flavonoidler, flavonlar, izoflavonlar, flavanoller (kateşinler), flavonoller, flavanonlar, antosiyaninler ve proantosiyaniidinler alt sınıflarına ayrılabilir (Şekil 2.13) (Dai ve diğ, 2010). Her bir alt gruptaki yapısal varyasyonları, kısmen hidroksilasyon, metoksilasyon, prenilasyon veya glikosilasyon derecesine ve modeline bağlıdır.

Araştırmacılar ve gıda üreticileri, güçlü antioksidan özellikleri, diyetteki bollukları ve çeşitli oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesindeki güvenilir etkileri nedeniyle polifenollerle daha fazla ilgilenmeye başladılar (Manach ve diğ, 2004). Bu ikinci bitki metabolitlerinin kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser açısından önleyici

etkileri, epidemiyolojik verilerin yanı sıra *in vitro* ve *in vivo* (Rasmussen ve diğ, 2005; Arts ve Holman, 2005; Cole ve diğ, 2005) olarak çalışılmakta ve ilgili beslenme önerileri olarak sonuçlanmaktadır. Ayrıca, polifenollerin çok çeşitli enzim ve hücre reseptörlerinin aktivitesini module ettiği bulunmuştur. Bu şekilde, antioksidan özelliklere sahip olmanın yanı sıra polifenoller, hastalıkları önlemede ve/veya tedavi etmede başka birçok spesifik biyolojik etkiye sahiptir.



Şekil 2.13: Polifenollerin tipik sınıflandırması ve bazı temsili polifenolik antioksidanların kimyasal yapıları.

2.4.6 Fenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, polifenoller açısından zengin gıdaların tüketimini ateroskleroz, kanser ve nörodejeneratif süreçler olmak üzere çeşitli hastalık riskinin azalmasıyla ilişkilendiren kesin sonuçlar vermektedir (Xu ve diğ, 2013; Di Domenico ve diğ, 2015; Choi ve diğ, 2012; Malar ve Devi, 2014). Dejeneratif hastalıkların başlangıcında oksidatif süreçlerin katılımı, dikkatleri, bir elektron veya bir hidrojen atomunun transferi yoluyla reaktif radikalleri temizleme yetenekleriyle ilgili olan polifenollerin antioksidan özelliklerine odaklamıştır (Ross ve diğ, 2003; Steenken ve Neta, 2009; Litwinienko ve Ingold, 2007).

Fenolik bileşiklerin antioksidan özelliklerinin aşağıdaki mekanizmalarla etki edilebileceği öne sürülmüştür:

- (1) ROS/RNS gibi radikal türlerin temizlenmesi;
- (2) Bazı enzimleri inhibe ederek veya serbest radikal üretiminde yer alan eser metalleri şelatlayarak ROS/RNS oluşumunu bastırmak;
- (3) Antioksidan savunmanın düzenlenmesi veya korunması (Cotelle, 2001).

Fenolikler *in vitro* olarak güçlü antioksidanlar olarak kabul edilmiş ve C ve E vitamini ve karotenoidlerden daha güçlü antioksidanlar olduğu kanıtlanmıştır (Rice- Evans ve diğ, 1995; Rice- Evans ve diğ, 1996). Meyve ve sebze alımı ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser veya osteoporoz gibi oksidatif stresle ilişkili hastalıkların riski arasındaki ters ilişki kısmen fenoliklere atfedilmiştir (Scalbert ve diğ, 2005; Hollman ve Katan, 1999).

Oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonunun, kalp damar hastalıkları, kanser ve kronik iltihaplanma gibi hastalıkların en önemli etkeni olduğu, flavonoidlerin bir çoğunun lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin ve lipid peroksi radikallerinin oluşumunu engellediği, yapısındaki bazı grupların flavonoid radikallerinin stabilitesini ve böylece antioksidan kapasitesini artırabildiği, flavonoidlerin bunların dışında metal iyonlarını bağlayarak lipidlerin oksidasyonunu önleyebildiği ve radikallerin oluşumunda görev yapan enzim sistemlerini inhibe edebildiği belirlenmiştir (Karakaya ve diğ, 1997). Luzia ve diğ. (1997), bazı fenolik maddelerin hücre zarı çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyona duyarlılığını azalttığını ve kansere karşı koruyucu etki gösterdiklerini bildirmiştir. Kateşinlerin, lipid hidroperoksit oluşumunu ve toksisiteyi önleyebildiği, süperoksit, peroksinitrit ve diğer serbest radikalleri süpürücü etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yine

yapılan birçok çalışmada kateşinlerin antioksidan enzimlerin katalitik aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca kateşinin lipid peroksidasyon oluşumuna bağlı olarak artan MDA düzeyini önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir (Rice- Evans ve diğ, 1996).

2.4.6.1 Serbest radikal temizleyiciler ve metal şelatörler olarak fenolikler

Fenolik bileşikler (POH), serbest radikal alıcıları ve zincir kırıcılar olarak işlev görür. Bir hidrojen atomunun radikallere (R) hızlı bir şekilde bağışlanmasıyla lipidlerin ve diğer moleküllerin oksidasyonuna müdahale ederler (Tepkime 3).



Fenoksi radikal ara maddeleri ($PO^{\bullet}$) rezonans nedeniyle nispeten kararlıdır ve bu nedenle yeni bir zincir reaksiyonu kolayca başlatılmaz. Ayrıca, fenoksi radikali ara ürünleri, diğer serbest radikallerle reaksiyona girerek sonlandırıcılar olarak da işlev görür (Tepkime 4).



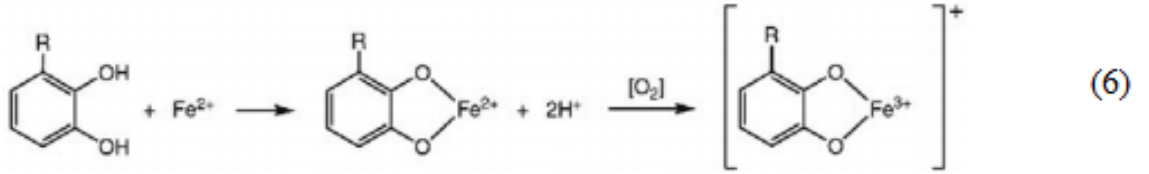
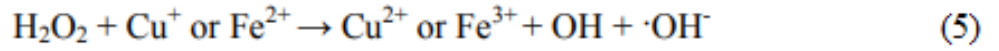
Fenolik bileşikler, serbest radikal temizleme aktiviteleri için ideal moleküler yapıya sahiptirler çünkü:

- (1) Bir serbest radikale bir hidrojen atomu veya bir elektron vermeye eğilimli fenolik hidroksil grupları;
- (2) Eşleşmemiş bir elektronun yerini değiştirmek için genişletilmiş konjuge aromatik sisteme sahiptirler.

İkincil veya önleyici antioksidanlar, oksidasyon promotörlerinin (örneğin metal iyonları, singlet oksijen, pro-oksidatif enzimler ve diğer oksidanlar) baskılanması veya inhibisyonu olmak üzere çeşitli mekanizmalarla oksidasyonu geciktirir. Alternatif bir antioksidan özellik olarak, dihidroksi gruplarına sahip bazı fenolik bileşikler, metal kaynaklı serbest radikal oluşumunu önleyerek geçiş metallerini konjuge edebilir (Dai ve Mumper, 2010). Örneğin, sitrik asit, fosforik asit, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ve bazı polifenoller gibi metal şelatlayıcılar, termodinamik olarak kararlı kompleksler oluşturarak ve redoks potansiyellerini azaltarak oksidasyon reaksiyonlarının başlatıcısı olarak görev yapan metal iyonlarının konsantrasyonunu azaltabilir (Nimse ve Palb, 2015; Chobot ve diğ, 2014). Cu^{+} veya Fe^{2+} gibi redoks aktif metal iyonları, Fenton kimyası yoluyla (Reaksiyon 5) hidrojen peroksit (H_2O_2) ile etkileşime girerek serbest radikal başlatabilen hemen hemen her

molekülden hidrojen soyutlayarak zincirleme reaksiyonları başlatan, bilinen en reaktif ROS olan hidroksil radikallerini ($\cdot\text{OH}$) oluşturur. Katekolat ve gallat gruplarına sahip fenolik bileşikler, metal kaynaklı oksijen radikal oluşumunu ya Fe^{2+} ile koordinasyon oluşturarak ve Fe^{2+} 'nin otooksidasyonunu (Reaksiyon 6) artırarak ya da nispeten daha zayıf etkileşimle Cu^{2+} , Fe^{2+} veya Cu^+ ile inaktif kompleks oluşturarak engelleyebilir. (Yoshino ve Murakami, 1998; Perron ve Brumaghim, 2009).

Metal şelatlayıcılar metalleri yakalar ve serbest radikaller oluşturan hidrojen peroksit ile reaksiyonlarda yer almalarını önler bu da kararlı kompleks bileşiklere yol açar.



Teorik olarak, bu iki antioksidan etki, serbest radikallerin ve oksidan türlerinin kararlı durum konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Sonuç olarak, lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi hedef moleküllerin sonraki oksidasyonu azalır. Bu potansiyel kapasitelere dayanarak, kapsamlı çalışmalar, genel olarak sayısız biyokimyasal ve *ex vivo* sistemlerde (Fraga, 2007), örneğin izole edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerde (LDL), sentetik membranda, *ex vivo* insan plazmasında ve kültürdeki hücrelerde doğal fenoliklerin antioksidan aktivitelerini göstermiştir. Ek olarak, aynı anda iki veya daha fazla antioksidanın kombine kullanımı sinerjistik etkiler üretebilir, genel olarak fenolik veya diğer antioksidanların bir kombinasyonunun, saf tek bileşikten daha iyi antioksidan etki gösterdiği kabul edilmektedir (Shahidi ve Wnasundara, 1992; Bors ve Michel, 2002). Örneğin, askorbik asit, hidrojen atomunu yenileyerek radikallerinden tokoferoller kolayca yeniden üretebilir, böylece tokoferolün (birincil antioksidan) tükenmesini önleyebilir. Bu nedenle, askorbik asit/ α -tokoferol çifti, lipid oksidasyon reaksiyonunun inhibisyonunda sinerjiktir (Hras ve diğ, 2000; Dai ve diğ, 2008).

2.4.6.2 Fenolik bileşiklerin prooksidan aktivitesi

Fenollerle ilgili diğer önemli gerçek, bazı fenolik antioksidanların belirli koşullar altında (yüksek pH, yüksek geçiş metal iyonları konsantrasyonları ve oksijen molekülü varlığı) prooksidanlar gibi davranarak bir oksidasyon sürecini başlatabilmeleridir. Küçük moleküler ağırlıklı fenolikler (örneğin, gallik asit, kuersetin) kolayca oksitlenir ve prooksidan aktiviteye sahiptir. Fenoksi radikali ikinci bir radikal ile reaksiyona girerek bir serbest radikal zincir reaksiyonunu sonlandırmak yerine, oksijen ile etkileşime girebilir ve aşağıda gösterildiği gibi kinonlar ($P=O$) ve süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) üretebilir (Tepkime 7) (Cotelle, 2001).



2.5 *Ocimum basilicum*

Bitkiler ve onlardan elde edilen ürünler, tarih öncesi çağlardan beri insan hastalıklarının tedavisi için önemli bir kaynak olmuştur. Geleneksel bitkisel ilaçlar ve bunların preparatları, doğal kökenli olmaları ve daha az yan etkileri nedeniyle gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde tedavi edici ve diğer farmakolojik etkilere sahip doğal ilaçlar olarak binlerce yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır (Kamboj ve diğ, 2012). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya insanlarının %80'i temel sağlık bakımı ihtiyaçları için geleneksel tıba güvenmektedir (WHO,1993). Bitkileri bir hastalığa çare olarak kullanmak insanlar için hala çok önemlidir Bitkilerin ve bunların özlerinin terapotik kullanımı, farklı hastalıkların tedavisi için umut verici bir yaklaşım olabilmektedir (Sakr ve Nooh, 2013). Tıbbi bitkiler veya bu bitkilerin kısımları (yapraklar, rizomlar, kökler, tohumlar, çiçekler) çay, kaynatma, toz bitki materyali veya tıbbi ajanların ekstrakte edilmiş formları (meyve suları, su veya alkol özleri, tentürler, uçucu yağlar, reçineler, balzamlar) gibi farklı şekillerde kullanılabilir. Bitkinin farklı kısımlarında aktif bileşenlerin varlığı, onları farklı ilaç türleri için iyi bir kaynak haline getirir. İlaç endüstrisinde tıbbi bitkiler, ilaçların sentezinde ajanlar olarak kullanılabilen polifenoller ve flavonoidler, glikozitler, alkaloidler ve tanenler gibi kimyasal bileşenleri açısından değerlidir. Tıbbi amaçlarının yanı sıra, vitaminler veya uçucu yağların bileşenleri gibi biyolojik olarak aktif birçok madde içerdiklerinden beslenmede önemli bir yer tutabilirler. Antioksidan ve antimikrobiyal bileşenlerin varlığı ve bazı şifalı bitkilerin aroma ve boyama özelliklerinden dolayı koruyucu etkileri nedeniyle gıda endüstrisi ve kozmetikte

de kullanılmaktadırlar. Pek çok şifalı bitkinin mutfak amaçlı kullanımı, çeşitli yemek ve yiyecekleri tatlandırmak için günlük diyetle de oldukça popülerdir (Kamboj ve diğ, 2012)

Son yıllarda, uçucu yağlar ve bitki özleri, doğal antioksidanlar ve antibakteriyel, antifungal ve böcek öldürücü maddeler gibi biyolojik olarak aktif bileşikler kaynağı olma potansiyelleri nedeniyle büyük bir bilimsel ilgi çekmiştir (Çeliksa ve diğ, 2007).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, bitki ürünlerinden doğal antioksidan alımıyla bazı hastalıkların görülme sıklığı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çünkü diyetle bitki antioksidanları serbest radikalleri ortadan kaldırma özelliğine sahiptir. Tıbbi bitkiler gibi bitki malzemeleri, ümit verici etkili antioksidan kaynakları olabilirler. Bunların arasında fenolik bileşikler, flavonoidler ve vitaminler güçlü antioksidan aktiviteler sergilerler. Tıbbi bitkilerin antioksidan bileşenleri arasında özellikle fenolik asitler, flavonoidler, terpenler, tokoferoller ve C vitamini (askorbik asit) gibi fenolik antioksidanlar ve bir grup karotenoid (β - Karoten vb.) bulunur. Tıbbi bitkiler genellikle kan basıncının düşürülmesi, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya antioksidan aktiviteleri nedeniyle kanser riskinin azaltılması gibi bir dizi sağlık yararları için bilinir ve popülerdir. Ayrıca, lipidlerin veya diğer moleküllerin oksidasyonunu geciktirebilen veya engelleyebilen yüksek düzeyde antioksidan içerirler (Dai ve Mumper, 2010).

Tıbbi değeri bilinen bitkiler arasında, *Ocimum* cinsi bitkiler tedavi potansiyelleri açısından oldukça önemlidir. *Ocimum* (Basil), Lamiaceae familyasına ait önemli bit türüdür. *Ocimum* kelimesi, koku (Hereman, 1868) anlamına gelen Yunanca “ozo” kelimesinden türemiştir ve geleneksel tıp, parfümeri ve ilaç endüstrisinde yaygın kullanımı nedeniyle “şifalı otların kralı” olarak adlandırılır (Simpson ve diğ, 1986). 1995 yılında Pushpangadan *Ocimum* cinsinin 160’tan fazla türe sahip olduğunu ve Lamiaceae familyasında dünya çapında en büyük cins olduğunu, bunların yaklaşık 63 türünün *Ocimum*’a özgü olduğunu ve geri kalanının eşanlamlı olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir (Pushpangadan ve Bradu, 1995).

Ocimum cinsi, halk tıbbında çok çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve birçok çalışma, fesleğen yaprağı ekstraktlarının çok sayıda farmakolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Chiang ve diğ, 2005; Bozin ve diğ, 2006; Samson ve diğ, 2007). Farklı yazarlar; öksürük, iltihaplanma, dispepsi, baş ağrısı, solucan, siğiller, midede gaz giderici, sıtma önleyici, böbrek yetmezliği, kardiyotonik, karın ağrısı, anti diyare, dizanteri, akne, diyabet, göz hastalıkları, baş dönmesi ve uykusuzluk için *Ocimum*

basilicum'u tanımlamışlardır (Soran ve diğ, 2009; Wome, 1982; Giron ve diğ, 1991). *Ocimum basilicum*'un antifungal, antibakteriyel, antiradikal, antimikotoksijenik ve antioksidan aktiviteleri çalışılmıştır (Bozin ve diğ, 2006; Matasyoh ve diğ, 2007; Politeo ve diğ, 2007; Hussain ve diğ, 2008). Bitkinin yağının zihinsel yorgunluk, soğuk algınlığı, spazm, rinitin hafifletilmesinde, yaban arısı sokmaları ve yılan sokmalarında ilkyardım tedavisi olarak faydalı olduğu tespit edilmiştir (Baytop, 1984). Lamiaceae türlerinden elde edilen uçucu yağlar, bağırsak bozukluğu ve bronşit gibi farklı hastalıklara karşı kullanılmıştır (Baris ve diğ, 2006). *Ocimum basilicum* oksidasyona karşı yüksek güce sahiptir (Marinava ve Ynishlieva, 1997). *Ocimum basilicum*'un antioksidan etkisi, esas olarak flavonoidler, fenolik asitler, rosmarinik asit ve aromatik bileşikler gibi fenolik bileşenlerin içeriğinden kaynaklanmaktadır (Gülçin ve diğ, 2007). *Ocimum*'un kimyasal araştırması, 1974'ten 2019'a kadar olan dönemde 41 fenolik bileşiğin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır (Zahran ve diğ, 2020). Dünya Sağlık Örgütü uzun bir kullanım geçmişine ve doğrulanmış terapötik etkilere sahip bazı Lamiaceae ailesine ait bitkilerin farklı hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilecek yeni aktiviteler ve özellikler için daha fazla değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir (WHO, 2013).

2.5.1 Botanik Yapısı

Ocimum basilicum, ortalama yüksekliği 0.6 ile 0.9 m arasında değişen dik, tüysüz gövde ve dallara sahip, genellikle yeşil ile mor renkte dallı otsu, yıllık, aromatik bir bitkidir. (Şekil 2.14). Fesleğen yaprakları ortalama uzunluğu 2.5 ile 5 cm veya daha fazla olan sap üzerinde karşılıklı dizilmiştir. Daha uzun yapraklar ovaldir, sivri uçlu, loblu veya dişli kenarlıdır. Yaprak sapı yaklaşık 1.3-2.5 cm uzunluğundadır ve yaprakların oldukça uçucu kokulu yağı kuvvetle salgılayan birkaç yağ bezine sahip olduğu bilinmektedir (Bilal ve diğ, 2012).



Şekil: 2.14 : *Ocimum basilicum* bitkisine ait görseller

2.5.2 Tarih/Köken

Ocimum basilicum, tropikal Asya'ya özgü bir bitkidir. Ancak daha özel olarak yaklaşık 5000 yıldır yetiştirildiği Pakistan ve Hindistan'da bulunur (Tucker ve DeBaggio, 2000). Basil'in 1500'lerin başında Hindistan'dan İngiltere'ye getirildiği ve 1600'lerde Amerika Birleşik Devletleri'ne geldiği düşünülmektedir (Lupton ve diğ, 2016).

2.5.3 Demografi ve konum

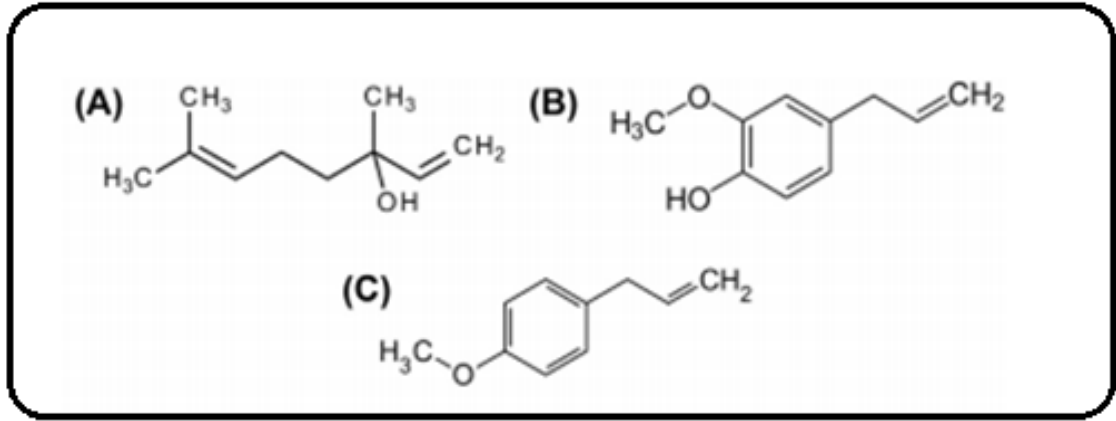
Tüm *Ocimum* türleri çeşitli topraklarda gelişebildiğinden ve değişen çevresel faktörlere, değişen iklim koşullarına, değişen sıcaklıklara ve orta derecede değişen toprak pH'ına karşı oldukça dirençli olduğundan dünya çapında dağılım yapmaktadır (Pushpangadan ve George, 2012). pH'sı 4.3 ile 8.2 arasında değişen topraklarda iyi yetişir ancak pH 6.4'te optimum koşullar elde edilir. Büyüme sırasında yüksek miktarda su gerektirir (Treadwell ve diğ, 2007).

Dağılımı dünya çapında olmasına rağmen Asya, Afrika ve Orta ve Güney Amerika'nın tropikal bölgelerinde maksimum bolluğa sahiptir (Nurzynska-Wierdak, 2007). Farklı fesleğen çeşitlerinden elde edilen uçucu yağ, son derece ekonomik öneme sahiptir ve Amerika Birleşik Devletleri'nin bu konuda Hollanda, İngiltere, Fransa, Almanya ve birçok Avrupa ülkesinden sonra en büyük ihracat pazarına sahip olduğu bilinmektedir (Hiltunen ve Holm, 1999). Dünya toplam üretiminin büyük bir kısmına sahip olan özellikle Kaliforniya, Hindistan ve Akdeniz bölgelerinde, uluslararası ihracat yerine yerel olarak tüketilmektedir.

2.5.4 Kimyası

Çok sayıda *Ocimum* türleri ve diğer Lamiaceae taksonları, tıbbi değerleri ile bilinen aktif uçucu yağlar sağlar (Ishtiaq ve diğ, 2020). Fesleğen çeşitleri, düşük yağ içeriği (yağ verimi genellikle 0.2 ile 1.0 arasında değişir, ancak bitkinin kaynağına ve fenolojik aşamasına bağlı olarak %1.7 kadar verimi değişebilir) ile karakterize edilir ve düşük kalori değerine sahip olduğu bilinmektedir. Fesleğen zengin bir mineral ve A vitamini kaynağıdır. Yaklaşık 2.5 g ağırlığa sahip sadece birkaç taze fesleğen yaprağı Mg (1.6 mg), K (11.55 mg), Ca (3.85 mg), Fe (0.08 mg), P (1.4 mg), Cr (0.75 µg), Cu (0.1µg), Zn (0.04 µg), V (0.2 µg), Ni (0.18 µg), 96.6 IU A vitamini ve bir kalori enerjisinden daha az enerjiyle birlikte az miktarda C vitamini, K vitamini, lif, protein, yağ, karbonhidrat, β-karoten, riboflavin, klorofil, çözünmeyen okzalit, mineral ve diğer birçok kimyasal bileşen içerir (Hanif ve diğ, 2011; Pattanayak ve diğ, 2010).

Fesleğenin karakteristik kokusu, esas olarak fesleğen yapraklarıyla sınırlı olan ve büyük miktarlarda aldehit, terpen ve fenolün zengin birikimine sahip olduğu bilinen uçucu yağın yaygın varlığına atfedilir. Tohumlardan elde edilen yağ “sabit yağ” olarak adlandırılır ve büyük ölçüde yağ asidi içeriklerinden oluşur. Sabit ve uçucu yağ dışındaki bazı kimyasal bileşikler arasında tanenler, saponinler, glikozitler, alkaloidler, karotenler ve askorbik asit bulunur. *Ocimum* türlerinin uçucu yağının bazı ana bileşenleri öjenol, δ-kadinen, okaliptol, δ-gurjunen, linalool, α-bisabolol, α-terpineol, taumuralol, β-elemene, epibisikloeskifelandren, α-bergamoten, β-farnesen, α-guajen, metil öjenol, kübenol, α-kopenol, germakren D, β-kadinen, tau-kadinol, eliksen, camphor, α- karyofilen, bornil asetat ve β- karyofilen sayılabilir (Hanif ve diğ, 2011). Farklı bileşenlerin yüzde katkısı; yağ (%18- %26), trigliseridler (%94- %98), palmitik asit (%6.1- %11.0), oleik asit (%8.5- %13.3), linoleik asit (%17.8- %31.3) ve linolenik asit (%43.8- %64.8) şeklindedir (Angers ve diğ, 1996). Bazı kimyasal bileşenlerin yapıları şekil 2.15’de verilmiştir.



Şekil 2.15 : Farklı basil türlerinin esansiyel yağına ait ana kimyasal bileşenler: (A) linalool, (B) öjenol ve (C) metil chavicol

2.5.5 Kullanımı

Fesleğenin kullanımı ve uygulamaları, mutfaktan dini ritüellere kadar çeşitlilik gösterir. Fesleğen geleneksel olarak analjezikten solucan ilacına kadar geniş bir yelpazedeki semptomlar için, mantar enfeksiyonları, güneş çarpması, ishal, iltihaplanma, baş ağrısı ve akne gibi sayısız sorunun tedavisi amacıyla önemli bitkisel bir ilaç olarak kullanılmıştır (Adigüzel ve diğ, 2005). Gelişmekte olan ülkelerde, çeşitli bilişsel işlevlerin tedavisinde de kullanılmaktadır ve analjezik etkiye sahiptir (Nascimento ve diğ, 2014). Halk hekimliğinde *Ocimum basilicum* dalak, karaciğer ve mide gibi organlarda meydana gelen kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Qamar ve diğ, 2010). Çin’de sıtma, iştahsızlık, artrit, kulak ağrısı, hemostiptik bozukluklar, diş etlerinde ülserasyon ve böbrek hastalıklarının tedavisi için bir dizi geleneksel Çin ilacında kullanılmıştır (Deng ve diğ, 2007). Orta ve kuzey Umman’da ishal, soğuk algınlığı ve katarakt tedavisinde kullanılan fesleğenin “Rihan” ticari adı altında kullanımı en çok Arap ülkelerinde yaygındır (Ghazanfar ve Al-Al-Sabahi, 1993). İran’da “reyhan” grip, kolik ülser, akciğer şikayetleri, göğüs enfeksiyonları, idrar yolu iltihaplanmalarının tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Mükemmel bir balgam söktürücü, iştah açıcı ve tonik olduğu bilinmektedir (Miller, 2014). Ürdün’de fesleğen infüzyonu ishal önleyici, antiemetik ve antihelmintik olarak kullanılır (Vieira ve Simon, 2000). Hindistan’da genellikle “Rehan” (tatlı fesleğen) olarak bilinir (Bhasin, 2012). Hint fesleğenleri, astım, iltihaplanma ve dalak büyümesi vakalarına karşı etkinliğini kanıtlamanın yanı sıra uyarıcı, balgam söktürücü ve boğaz tıkanıklıklarını yatıştırıcı olarak kullanır (Mathews ve diğ, 1993). Fesleğen çiçekleri, sindirim uyarıcı ve oldukça antispazmodik

olarak kabul edilir (Bilal ve diğ, 2012). Çeşitli fesleğen türlerinin uçucu yağlarının potansiyel böcek öldürücü özelliklere sahip olduğu, benzer şekilde, *Ocimum basilicum*'un uçucu yağının, genellikle kırmızı un böceği olarak bilinen *Tribolium castaneum*'a karşı güçlü kovucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Nahak ve diğ, 2011).

2.5.6 *Ocimum* türlerinin farmakolojik kullanımları

Şu anda, doğal ürünlere olan ilgi, alternatif, daha doğal ve çevre dostu antimikrobiyallerin, pestisidlerin ve tedavi edici faaliyetlerin kaynaklarına odaklanmıştır. Genellikle aromatik tıbbi bitkilerin etkisi hem aktif hem de pasif bileşenlerinin birleşik etkisinin sonucudur. Aktif olmayan bileşikler, aktif bileşiklerin emilimini, reaksiyon oranını ve biyoyararlanımını etkileyebilir (Pandey ve diğ, 2014). Birkaç aktif bileşenin sinerjistik bir etkisi olabilir. Uçucu bir yağın biyolojik aktivitesi, kimyasal bileşimi ile ilgilidir. Aromatik bitkilerden elde edilen özün bileşimi ve biyoaktivitesi arasındaki ilişki, hem ana bileşenlerine (alkollü, fenolik, terpenik veya ketonik bileşikler) hem de bulunan minör bileşenlere atfedilebilir. Birlikte sinerjik veya antagonistik olarak hareket edebilir. Farklı *Ocimum* türlerinden elde edilen uçucu yağların ve ekstraktların biyolojik aktiviteleri üzerine deneyler çok sayıda araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Antioksidan Aktivite:

Aromatik bitkiler, özellikle bunların uçucu yağları antioksidan aktivite açısından değerlendirilmektedir. *Ocimum* türü bitkiler, C vitamini, E vitamini, flavonoidler ve karotenoidler dışında çok miktarda antioksidan içerir. *Ocimum* türlerinde birçok farmakolojik olarak aktif bileşiğin varlığı, hücresel bileşenlerin serbest radikal kaynaklı oksidatif hasarına karşı koruma sağlar. *O. basilicum* ekstratlarının antioksidan aktivitesi ile polifenol içeriği arasında doğrudan korelasyon bulunmuştur (Kaurinovic ve diğ, 2011; Flanigan vd Niemeyer 2014; Javanmardi ve diğ, 2003). Polifenoller, özellikle flavonoidler doğrudan serbest radikal giderici veya demir şelatörler olarak hareket edebilen en önemli antioksidanları temsil etmektedir (Fimognari ve diğ, 2009).

Fesleğen uçucu yağlarının antioksidan kapasitesi birçok kez incelenmiştir (Baratta ve diğ, 1998; Julisni ve Simon, 2002; Tomaino ve diğ, 2005). Bunrathap vd (2007) DPPH yöntemiyle dört *Ocimum* türünün (*O. basilicum*, *O. canum*, *O. gratissimum* ve *O. sanctum*) uçucu yağlarının karşılaştırmalı antioksidan aktivitesini incelemiş ve en iyi sonucu *O. gratissimum*'un ve ardından sırasıyla *O. sanctum*, *O. canum*, *O. basilicum*'un verdiğini bildirmiştir. EC₅₀ değerlerinin sırasıyla 30.20, 767.82, 8343.19 ve 47057.45 µg/ml olduğunu

bulmuştur. Politeo vd. (2007) fesleğen (*O. basilicum*) serbest uçucu aglikonların antioksidan kapasitesini DPPH ve FRAP olmak üzere iki farklı yöntemle incelemiştir. DPPH yöntemi, serbest uçucu aglikonların bütillenmiş hidroksitoluen ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu, ancak saf öjenolden daha az antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. FRAP yöntemiyle elde edilen sonuçlar daha az etkili antioksidanlar olduğunu göstermiştir.

Antitümör ve Kemopreventif Özellikler:

Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almakta ve yeni kanser oluşumlarının 2030 yılı sonunda %70'e çıkacağı tahmin edilmektedir. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve sağlığı geliştiren biyoaktif gıda tüketimine yönelik beslenme tercihleri kanserin önlenabilir yaklaşımları arasında yer almaktadır (Siegel ve diğ, 2011; Zamora- Ros ve diğ, 2016). *Ocimum basilicum*, fenolik asitler, antosiyaninler, tanenler, flavonoidler, izoöjenol ve rozmarinik asit dahil biyoaktif, kanser kemopreventif ve terapötik ajanların kaynağı olarak oldukça tanınmış bir bitkidir. *Ocimum basilicum*, anti-proliferatif, anti-mutajenik, apoptotik, sitotoksik ve kemomodüle edici aktiviteler sergilemişlerdir. Basil, kromozomları ve hücresel yapıyı oksijen bazlı hasardan ve radyasyon hasarından koruduğu bilinen orientin ve vicanin de dahil olmak üzere özel bir flavonoid dizisi nedeniyle hücresel düzeyde doğal bir antikanser ajanıdır (Chalchat ve Ozcan, 2008).

Yapılan bir çalışmada *Ocimum basilicum*'un etanolik ekstraktının insan laringeal epidermoid karsinoma hücre hattına karşı önemli ölçüde sitotoksik olduğunu göstermiştir. *Ocimum basilicum*'un biyolojik olarak aktif fenolik bileşiği olan öjenolün çok sayıda mekanizma yoluyla geniş bir yelpazede farklı kanser hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivite uyguladığı bildirilmiştir (Jaganathan ve Supriyanto, 2012). Hidroalkolik *Ocimum basilicum* ekstraktlarının (200 mg / kg oral olarak) C57BL farelerde B16F10 melanom hücresi kaynaklı metastazların hacmini ve insidansını azattığı bildirilmiştir (Monga ve diğ, 2011).

Fesleğen yaprağının ekstraktı karsinojenin metabolik aktivasyonunu inhibe ederek, esas olarak karsinogenez ile ilişkili olayların bloke edilmesi ve bastırılması yoluyla kanserojenlerin metabolik aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Aggarwal ve Shishodia, 2006).

Prakash ve diğ. (2000), İsviçre albino farelerinin uyluk bölgesinde subkutan olarak enjekte edilen 20-metilkolantren kaynaklı fibrosarkom tümörlerine karşı *O. sanctum* yağının kemoprotektif aktivitesini araştırmışlardır ve buna göre yağın (100 µl/kg vücut ağırlığı), 20-metilkolantren kaynaklı tümör insidansını ve tümör hacmini önemli ölçüde azalttığı

görülmüştür. Başka bir çalışmada; *O. sanctum*, *O. basilicum* ve *O. americanum* uçucu yağlarının murin lösemi ve insan ağız epidermal karsinom hücre hatlarının proliferasyonunu inhibe ettiği bildirmiştir (Popovic ve diğ, 2006).

O. basilicum ve *Mentha longifolia*'nın metanolik ekstraktlarının antioksidan potansiyelleri ve antikanser aktiviteleri araştırılmış ve sonuçlar, hem güçlü antioksidanlar olarak hareket etme potansiyeline sahip olduklarını hem de bu ekstraktların MCF-7 hücre hattına karşı sitotoksik aktiviteleri nedeniyle DNA hasarına karşı koruma sağladığını göstermiştir (Shirazi ve diğ, 2014).

Antimikrobiyal Aktivite:

Antimikrobiyal ajanların gelişigüzel kullanımı, bir dizi ilaca dirençli bakteri ve mantarların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Standart antibiyotiklere karşı çoklu ilaç direnci, küresel halk sağlığı için ciddi bir tehdittir ve enfeksiyon tedavisinde terapötik zorlukların ve/veya başarısızlığın en sık nedenidir (Opalchenova ve Obreshkova, 2003). Patojenik mikropların artan direncinin üstesinden gelmek için, yeni etki tarzına sahip daha etkili antimikrobiyal ajanlar geliştirilmelidir.

Birkaç *Ocimum* türünden elde edilen uçucu yağların, çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı olduğu kadar, terpenik bileşenleri nedeniyle maya ve mantarlara karşı da aktif olduğu bildirilmiştir. *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* kültürlerinin *O. Basilicum*'un etanolik ekstraktına maruz kalması, standart antimikrobiyal ilaçlara (0.55-2.01 mm) kıyasla daha büyük inhibisyon bölgelerine (4.17-5.70 mm) neden olmuştur (Kadhim ve diğ, 2016; Janssen ve diğ. 1998).

O. sanctum'un yapraklarından elde edilen uçucu yağın, antibakteriyel aktivitesi *E. coli*, *B. anthracis* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri üzerinde *in vitro* incelenmiş ve büyümelerini inhibe ettiği bulunmuştur (Rajeshwari, 1992). *O. gratissimum* yapraklarının uçucu yağı *Microsporum gypseum* ve *Trichophyton rubrum* için araştırılmış ve yağın 78 mg/L konsantrasyonda fungisidal özellikte olduğu tespit edilmiştir (Zollo ve diğ, 1998). Mbata ve Saikia (2005), *O. gratissimum* yağının *Listeria monocytogenes* serotipine karşı antibakteriyel etkisini araştırmış ve 20- 250 µg/ml'de uçucu yağın bakteriyel büyümeyi aşamalı olarak inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Weseler ve diğ. (2005), *O. basilicum*'un *helicobacter pylori*'ye karşı MIC değerinin 286.7 µg/mL olduğunu bulmuşlardır. Bozin ve diğ, (2006), 13 farklı insan patojenik bakterisine karşı *O. basilicum*'un antibakteriyel aktivitesini bildirmiş ve MIC aralıklarının 8-30 µl/mL olduğunu bulmuşlardır. Verma ve diğ,

(2011), *O. gratissimum*'un ve *O. kilimandscharicum*'un *S. aureus*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*'e karşı antibakteriyel aktivitesini değerlendirmiş ve *O. gratissimum* yağının test edilen tüm bakteri suşlarına karşı daha toksik olduğunu ve 8-16 mm arasında değişen bir inhibisyon bölgesi gösterdiğini bulmuşlardır. Fesleğen yüksek linalool içeriği ile ilişkilendirilebilen antibiyotik aktivitesi gösterir (Arau'jo Silva ve diğ, 2016; Edris ve Farrag, 2003).

Antiinflamatuvar ve Antinosiseptif Aktivite:

Bağışıklık sistemi hiperaktivitesi dahil geniş bir etiyolojik faktör yelpazesi, iltihabi tetikler. İnflamasyon devam ettiğinde ve kronikleştiğinde, giderek doku hasarı, vasküler değişiklikler, işlev kaybı ve ağrı gibi iyi bilinen zararlı etkilere yol açar (Nathan, 2006). Sonuç olarak reçetesiz satılan ve reçeteli nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) en yaygın ve yanlış kullanılan ilaçlardır (Carson ve Willet, 1993). NSAID'lerin uzun süre kullanımıyla ilgili güvenlik endişeleri nedeniyle, alternatif antiinflamatuvar takviyeler olarak doğal bileşiklere olan ilgi sürekli artmaktadır (Maroon ve diğ, 2010).

Sabit fesleğen yağının antiartritlik aktivitesi formaldehit kullanılarak artrit oluşturulmuş ratlarda denenmiş ve sonuç olarak sabit yağın iltihaplı pençenin çapını önemli ölçüde azalttığı ve 10 gün boyunca fesleğen yağı uygulamasının ratların artrit durumunda çarpıcı iyileşmelere yol açtığı, kilogram başına 3 mL uygulanan dozun, kilogram başına uygulanan aspirinin 100 mg'ı ile benzer olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, fesleğenin iltihapların tedavisinde yaygın olarak kullanılan potansiyel bir antiartritlik bitkisel ilaç olduğunu göstermektedir (Singh ve Majumdar, 1996).

Akut inflamasyonu indüklemek için, terebentin yağı uygulanan Wistar ratlarına *O. basilicum* tentürü (70° etanol içinde 1:10) uygulanmış ve sonuç olarak tentürün fagositlerin aktivitesini ve fagositoz indeksini engelleyen kemik iliği akut faz tepkisini önemli ölçüde azalttığı ve dolaşımdaki polimorfonükleer nötrofilleri ve makrofajları düşürdüğü görülmüştür. Çalışmada NSAID olarak kullanılan diklofenak ile karşılaştırıldığında bu oranın daha yüksek olduğu bulunmuştur (Benedec ve diğ, 2007). Östragolden zengin *Ocimum basilicum* esansiyel yağının, NSAID'ler ve kortikosteroidlere benzer mekanizmalar aracılığıyla hareket eden akut ve kronik inflamasyonlu hayvan modellerinde antiinflamatuvar ve anti-ödematojenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Rodrigues ve diğ, 2016).

Antiülser Aktivite:

Fesleğen yağı, stres-, serotonin-, reserpine-, histamin-, alkol-, indometasin-, ve aspirinin neden olduğu ülserasyona karşı aktivitesini araştırmak için test edilmiştir. Sonuçlar, pılor ligant ratlarında aspirin kaynaklı mide ülseri ve mide salgısında (sekresyonunda) önemli bir inhibisyon sağlandığı gösterilmiştir. Salgı önleyici, histamin antagonistik ve lipoksijenaz önleyici etkisi ile ülser önleyici aktiviteye önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Bu nedenle bu sabit yağ, test edilen hayvanlar üzerinde hem ülser önleyici hem de iltihap önleyici etkilere sahip doğal bir ilaç olarak kabul edilir (Dharmani ve diğ, 2004). *O. sanctum* 'un mide ülseri tedavisinde terapötik kullanımı öjenolün anti ülserojenik etkisine bağlanmıştır (Sen, 1993; Mnadal ve diğ, 1993).

Antidiyabetik Aktivite:

415 milyon şeker hastası ve tahmini 193 milyon teşhis edilmemiş vaka ile T2- diyabet endişesi tüm dünyada yaygın bir sorundur (Chatterjee ve diğ, 2017). Diyabet yönetimi için yaygın olarak kullanılan oral hipoglisemik ilaçlar, hastaların ilaç rejimine uymalarını sınırlayan geniş bir yelpazede yan etkilere neden olabilir (Aragno ve diğ, 2000). Doğal ürünler, özellikle bitki kaynaklı olanlar, çeşitli mekanizmalarla hareket eden, geleneksel antidiyabetik ilaçlarla ilişkilendirilebilen veya bunlara terapötik bir alternatif sunan önemli bir bileşik kaynağı temsil eder (Habeck, 2003). Antidiyabetik potansiyeli test edilen şifalı bitkiler arasında *O. basilicum*, toksisite riski olmaksızın gastrointestinal karbonhidratların sindirimini ve emilimini, insülini taklit etmeyi ve insülin duyarlılığını artırıcı özellikleri inhibe ederek glikoz homeostazını iyileştirebilen ayırt edici biyoaktif bileşikler içerir (El-Beshbishy ve Bahashwan, 2012; Kadan ve diğ, 2016).

O. basilicum fenoliklerinin doza bağımlı olarak pankreatik α -amilaz, α -glukozidaz, intestinal maltaz ve sükrasi inhibe ettiği bildirilmiştir (El- Beshbishy ve Bahashwan, 2012). Alloksan ile indüklenen diyabetik ratlarda yapılan benzer bir çalışma, 100- 400 mg/ kg *O. basilicum* elstraktlarının açlık kan glukoz düzeylerini önemli ölçüde azalttığını, oral glukoz toleransını iyileştirdiğini ve α -glukozidaz ve α -amilaz inhibisyonu yoluyla karaciğer glikojen rezervlerini artırdığını göstermiştir (Ezeani ve diğ, 2017).

O. basilicum'un sulu özütü, in vitro araştırmalar yoluyla hipoglisemik etkiler açısından test edilmiştir. Araştırmanın tüm sonuçları, sulu fesleğen ekstraktının güçlü antioksidan potansiyeline sahip olduğunu ve α - amilaz ve α - glukozidazı inhibe etme potansiyeline sahip

olduğunu, bu nedenle enfekte hayvanların diyabetini kontrol etmede yararlı olduğunu göstermiştir (El-Beshbishy ve Bahashwan, 2012).

Antimalarial, İnsektisidal Aktivite:

Bitki kaynaklı koruyucular çevreye ve insan sağlığına çok az tehdit oluşturduğundan dolayı bitki bazlı fumigantlar uzun zamandır eklembacaklıların yönetimi için sentetik fumigantlara çekici alternatifler olarak lanse edilmektedir. *Ocimum* cinsi, uçucu yağındaki çeşitli biyoaktif bileşenlerinden dolayı böcek öldürücü ve kovucu özellikleriyle bilinir. (Keita ve diğ, 2001; Salvatore ve diğ, 2004; Paula ve diğ, 2004).

Fesleğen uçucu yağının güçlü larvisidal özelliklere, daha spesifik olarak antimalaryal aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Temel kimyasal bileşen olarak “öjenol” varlığı nedeniyle, çok sayıda sivrisinek kovucu spreylerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sosan ve diğ. (2001) *Aedes aegypti* L. larvaları üzerinde *O. gratissimum*'un larvisidal aktivitesi üzerine çalışmış ve yağın 24 saatlik maruziyette 300 mg/L konsantrasyonda %100 mortalite sergilediğini bulmuşlardır. Santoro ve diğ. (2007), *O. basilicum* yağının ana bileşenleri olan öjenol, linalool'ün epimastigotlara sebep olan *Trypanosoma cruzi*'nin güçlü inhibitörleri olduklarını ve 99.5- 57.5 µg/mL LC 50 değer aralıklarına sahip tripomastigotlar olduğunu gözlemlemişlerdir.

Radyo Koruma Aktivitesi:

Orientin ve vichenin toksik olmayan düşük konsantrasyonlarda insan vücudunun lenfositlerine klastojenik radyasyon etkilerine karşı koruma sağlayarak çok sayıda sentetik radyo koruyucusuna kıyasla daha üstün radyo koruyucu etkilere sahip olduğu bilinen fesleğen yapraklarından ekstrakte edilen iki önemli flavonoiddir. *Plumbago rosea*, *Ocimum sanctum* ve *Withania somnifera* gibi üç farklı bitkinin özütleri, gama radyasyonlarına tabi tutulan farelerin kemik iliği hücrelerinde test edilmiş ve sonuç olarak, *O. sanctum*'un bu radyasyondan maksimum koruma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Uma Devi ve diğ, 2000). *O. basilicum* ekstraktlarının γ- radyasyonun neden olduğu kromozomal hasardan koruma aktivitesini, *O. basilicum*'un doğrudan ve dolaylı (artan GSH seviyeleri) olarak antioksidan özelliklerinden kaynaklı olduğu belirtilmiştir (Sukumaran ve diğ, 1994).

Cilt Nüfuzunu Artırıcı Olarak:

İlaçların deri yoluyla verilmesi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Dermal ve transdermal ilaç dağıtımı genellikle stratum corneum'un ilaçlara karşı zayıf geçirgenliği ile sınırlıdır. Bu da onların terapötik oranlarda deriyi geçmelerini engellemektedir. Stratum corneum'un bariyer özellikleri, doğal ürünler kullanılarak azaltılabilir. Uçucu yağlar, ilaç geçirgenliğini iyileştirmek için artırıcılar olarak büyük ilgi görmektedir. Düşük polariteli terpenler içeren esansiyel yağ, transdermal ilaç dağılımını artırmak için taşıyıcı görevi görebilmektedir. Uçucu fesleğen yağı (*O. basilicum*), ilaçların prekutan emilimini arttırmak için cilt nüfuzunu artırıcı olarak değerlendirilmiş ve muhteşem güçlendiriciler olarak bildirilmişlerdir (Fang ve diğ, 2004). *Ocimum basilicum* ekstraktları erkek albino ratlarda yara iyileşmesini desteklemek amacıyla kullanılmış ve 12 günlük bir gözlem süresi içerisinde yara yüzeyine %5 (w/w) *Ocimum basilicum* ekstraktı içeren merhem uygulanmış ve sonuç olarak ortalama yara alanını azaltmada standart ilaç (%5 w/w povidon-iyot merhem) kadar etkili olduğu bulunmuştur (Solanki ve diğ, 2017).

Flavonoidlerin ve polifenollerin yüksek içeriği sayesinde *Ocimum basilicum* ekstraktları ve esansiyel yağları kozmetik endüstrisinde cilt yaşlanmasını geciktirici ve UV koruyucu preparatların üretiminde kullanılmaktadır (Jadoon ve diğ, 2015). *Ocimum basilicum* ekstraktı içeren emülsiyonlar, transepidermal su kaybı gibi çeşitli cilt sorunlarını iyileştirdiği bulunmuştur (Rasul ve Akhtar, 2011).

Fesleğen yaprakları cilt lekelerine, saçkıran enfeksiyonlarına, yüz kırısklıklarına kesiklere ve yaralara karşı etkilidir ve cildin elastikiyetinin yeniden kazanılmasına yardımcı olur (Bansod ve Rai, 2008). *Ocimum basilicum* yaprakları ağız hijyeni (Idu ve diğ, 2009) ve geleneksel tıpta diş ağrısı (Devi ve diğ, 2014) ve ağız kokusu (Ahmed, 2016) tedavisinde kullanılmaktadır.

İmmünomodülatör ve CNS Aktivitesi:

Günümüz rekabet yaşamında stres, insanlar için çok yaygın bir sorundur. Stres, bedensel ya da psikolojik olabilen, her bireyin yaşadığı spesifik olmayan tepkidir. Stres nedeniyle daha fazla serbest radikalın bir araya gelmesi, insan vücudunun çeşitli hayati organları ve dokuları üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Ülseratif kolit, peptik ülser, hipertansiyon, kognitif disfonksiyon, diabet mellitus, endokrin bozulması, anksiyete, depresyon, psikiyatrik hastalıklar ve immünosupresyon gibi birçok zararlı hastalık doğrudan stres ile ilişkilidir.

Fesleğenin stresi azaltmada, vücudu gevşetmede ve hafızayı geliştirmede çok iyi aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (Chattopadhyay ve diğ, 1992).

Ocimum türlerinin uçucu yağları biyolojik özellikleri nedeniyle özel ilgi görmüştür, ancak immünomodülatör etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. *O. sanctum* yağının stresli ve stresli olmayan hayvanlarda bazı immünolojik parametreler üzerindeki immünomodülatör potansiyeli incelenmiştir. Buna göre, GABAerjik aktiviteyi modüle ederek immünomodülatör etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Mediratta ve diğ, 2002). Terpenlerin pentilentetrazol ve pikrotoksin ile indüklenen konvülsiyonlara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Librowski ve diğ, 2000; Brum ve diğ, 2001). *Ocimum* yağının en bol bileşeni olan linalool, konvülsiyona karşı antikonvülsan aktiviteye sahiptir (Elisabetsky ve diğ, 1995; Silva ve diğ, 2001; Narusuye ve diğ, 2005). Ek olarak öjenolün anestezik, yatıştırıcı ve kas gevşetici etkileri vardır (Dallmerier ve diğ, 1981). Oliveira ve diğ. (2009), *O. basilicum* yağının farklı deneysel modellerde depresan ve antikonvülsan etkilerini araştırmışlar ve yağın tüm dozlarda genel farmakolojik taramada ortaya çıktığı gibi depresan aktivitesinde azalma, ataksi ve sedasyon göstermiş, ek olarak, *O. basilicum* uçucu yağının tüm dozları uyku süresinde önemli bir artışa ($P<0.05$) ve uykuda gecikme süresinde azalmaya ($P<0.01$) neden olmuştur.

Kardiovasküler Etkiler:

Fesleğen, vücudun aşırı trigliserid ve kolesterol seviyesini düşürme potansiyeline sahiptir ve bu da çok sayıda kardiyovasküler rahatsızlığın önlenmesine yardımcı olur. Dolaşımdaki trigliseridler ve düşük yoğunluklu lipoprotein kombinasyonunun yüksekliği, ateroskleroz, felç ve kalp krizi gibi büyük risklere neden olmaktadır. Fesleğen özleri trombozu ve trombosit agregasyonlarını yavaşlatarak felç ve kalp krizini önleme potansiyeline sahiptir (Patel ve diğ, 2012). Lahlou ve diğ. (2004) ratlarda *O. gratissimum* yağının intravenöz uygulamasının ortalama aort basıncını düşürdüğünü bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada hem *O. gratissimum* yağının hemde öjenolün, DOCA- tuzu ile indüklenmiş hipertansif ratlarda kan basıncını düşürerek kardiyovasküler etkiler sergilediği görülmüştür (Interaminense ve diğ, 2005). Öjenol'ün ayrıca rat ve tavşan torasik aortunun yanı sıra rat mezenterik vasküler yatağı üzerinde vazorelaksan etkileri indüklediği de bildirilmiştir (Damiani ve diğ, 2003; Nishijima ve diğ, 1999). Yüksek kolesterolü diyetle beslenen ratlarda *O. sanctum* uçucu yağının antihiperlipidemik özelliği araştırılmış ve araştırmacılar tüm rat gruplarında vücut ağırlığı artışı, besin alımı ve kalp ağırlığında önemli bir fark olmadığını bulmuşlardır. Araştırmacılar *O. sanctum* uçucu yağının ana bileşeni olan

fenilpropanoid bileşiklerin yüksek kolesterolü ratlarda lipid düşürücü etkiden sorumlu olduğunu belirlemiştir (Suanarunsawat ve diğ., 2009). Yüksek kolesterolü diyetle beslenen ratlara *O. sanctum* yağı ile müdahale edilerek yapılan bir başka bulgu da, uçucu yağın yüksek serum lipid profili ve aterosklerotik indeksi, ayrıca serum laktat dehidrojenaz ve kreatin kinaz alt birimini, AST, ALT ve ALP serum seviyeleri üzerinde önemli bir etki olmaksızın baskıladığı bulunmuştur. Yazarlar, *O. sanctum* uçucu yağının kalbi hiperkolesterolemiye karşı koruyan, lipid düşürücü ve antioksidan etkilere sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Suanarunsawat ve diğ., 2010).

Antidepresan Benzeri, Yatıştırıcı ve Anksiyolitik Etkiler:

Antidepresanlar, nüfusun yaklaşık %17-20'sini etkileyen ve artma eğiliminde olan anksiyete ve depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzün en çok reçete edilen antidepresanları, tekli veya çoklu reseptör seçici serotonin geri alım inhibitörleri sınıfına aittir (Feighner, 1999; Taylor ve diğ., 2005). Sonuç olarak, geleneksel ilaçlara ek olarak, düşük toksisiteli doğal bileşiklere ve ikinci kademe antidepresanlar olarak bilinen preparatlara olan talep artmıştır (Iovieno ve diğ., 2011). *O. basilicum*'un uçucu yağ ve hidroalkolik ekstraktlarının yatıştırıcı etkileri ve anksiyolitik potansiyelleri farelerde araştırılmış ve sonuçlar, uçucu yağın yatıştırıcı etkilerinin ve antianksiyete etkilerinin aynı miktarda hidroalkolik ekstrakt verilen gruba oranla daha yüksek olduğunu gösterdi (Diantini ve Subarnas, 2011). Başka bir çalışmada *O. basilicum* uçucu yağının bir hayvan depresyon modelinde antidepresan etkiler uyguladığı bildirilmiştir. Solunan uçucu yağın, stresli farelerde davranışsal, biyokimyasal ve histokimyasal değişiklikleri zayıflatığı, özellikle referans ilaç olan fluoksetine benzer şekilde, önemli ölçüde iyileştirilmiş davranış değişiklikleri, serum glukokortikoid seviyesi, dentat girusta nörogenez, azalmış nörenal ve glial apoptoz, hipokampusta glukokortikoid reseptörlerinin ve beyinden türetilen nörotrofik faktörün düzenlenmiş gen ve protein ekspresyon seviyelerini etkilediği bildirilmiştir (Ayuob ve diğ., 2017). *Ocimum basilicum*'un hidroetanolik ekstraktının antidepresan etkileri Muneefa ve diğ. (2017) tarafından çalışılmış ve antidepresan kapasitenin, 250-500 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanan ekstrakt tarafından desteklenen, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların beyin havuzundaki artışla ilgili olabileceği öne sürülmüştür.

Ocimum basilicum'un yaprak özütlerinin erkek albino farelere uygulanması (100 mg/mL/kg vücut ağırlığı), nöromusküler koordinasyonu, nesne tanıma yeteneğini, keşif davranışını ve kısa süreli belleği geliştirmiş, dolayısıyla bu davranışsal ve öğrenme

parametrelerinin değişikliğinin olduğu deneklerde guvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Zahra ve diğ, 2015).

Gastrointestinal Sistem Uzerindeki Etkiler:

O. basilicum ekstraktları ve esansiyel yağlarının antihistaminik, lipoksijenaz inhibe edici ve anti-salgılama ozellikleri vardır ve bunlar mide ulserleri, çeşitli bağırsak bozukluklarının tedavisinde yararlı olabilir. Sabit *O. basilicum* yağının, ratlarda aspirin, indometasin, alkol, histamin, reserpin ve serotoninin neden olduğu mide ulseri oluşumunu onlediği bulunmuştur (Singh, 1999). Fonksiyonel dispepsili hastalar uzerinde yapılan plasebo kontrollu bir klinik calışmada, *O. basilicum* hidroalkolik ozutlerinin hastaların klinik durumlarını iyileştirdiği ortaya konulmuştur (Rafieian ve Hosseini- asl, 2015). Rashidian ve diğ. (2016), *Ocimum basilicum* esansiyel yağının 200-400 µL/kg uygulamayla asetik asitle induklenen kolit ratlarda miyeloperoksidaz uretimini ve lokosit birikimini azaltarak ulser indeksini, doku hasarını, edemi ve notrofil infiltrasyonunu onemli olcuğe azalttığını bildirmişlerdir.

Ocimum basilicum ozlerinin, ishal enfeksiyonuna ve karın ağrısına neden olabilen iyi bilinen bir parazit olan *Blastocystis hominis* 'e karşı inhibisyon ozelliği araştırılmış ve 24 saat suresince 2 mg/mL konsantrasyondaki *O. basilicum* etanolik ozutunun *Blastocystis hominis* kistlerinin oluşumunu tamamen inhibe ettiği gorulmuştur (El- Sayed, 2009).

O. basilicum metanolik ekstraktının *Helicobacter pylori* 'ye karşı aktivitesinin değerlendirildiği bir calışmada, enfekte kişilerin *Helicobacter pylori* populasyonunu kontrol etmede koruyucu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Castillo- Jurez ve diğ, 2009).

Antihipertansif Etkiler:

O. basilicum ozutunun, kardiyovaskuler bozuklukların onlenmesinde potansiyel olarak yararlanılabilecek antioksidan, hipolipidemik, antitrombosit agregasyonu ve vazorelaksan ozellikler uyguladığı gosterilmiştir (Amrani ve diğ, 2006; Amrani ve diğ, 2009). *O. basilicum* ekstraktının hipertansiyondan etkilenen ratlar uzerindeki antihipertansif etkileri incelemiş ve kardiyak hipertrofi ve kan basıncı uzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (Umar ve diğ, 2010). Singh ve diğ. (2001), *O. sanctum* yağının kopeklerde hipotansif etki urettiğini gostermiştir. Ucuu yağ, aspirin ile karşılaştırılmış ve kan pıhtılaşma suresini artırmıştır. Bu sonucun trombosit agregasyonunun inhibisyonundan kaynaklanılabileceğini belirtmişlerdir. 0.5 g/kg *O. basilicum* ozutlerinin hiperkolesterolemik

ratlara verilmesi, arterlerde önemli bir iyileştirici etki ile fenilefrin kaynaklı arteriyel kasılmayı bastırdığı, ekstraktın ayrıca trombin kaynaklı trombosit agregasyon modellerinde %42 oranında trombosit agregasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (Amrani ve diğ, 2009).

Fathiazad ve diğ. (2012), *Ocimum basilicum*'un fenolik asit bakımından zengin yaprak özütlerinin 10-40 mg/kg oral uygulamasının Wistar ratlarının miyokardiyumunu izoproterenol kaynaklı enfarkta karşı önemli ölçüde koruduğunu göstermiş ve kardiyoprotektif etkinin *O. basilicum* antioksidan aktiviteler ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Fibrinolitik sistemin aktivasyonu, bir başka olası kardiyoprotektif etki mekanizmasıdır. Bir fare modelinde karajenan kaynaklı kan pıhtılaşması deneyinde 100-400 mg/mL *O. basilicum* (etanolik özüt) uygulanması, fibrinolitik sistemi etkinleştirmiş ve antitrombik etkiler uygulamıştır (Kuerban ve diğ, 2017).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

O. basilicum solunum yolu hastalıkları ve durumlarının tedavisi için dünya çapında geleneksel olarak çeşitli kültürlerde kullanılan bitkiler arasında yer almaktadır. *O. basilicum*, İran'da solunum sıkıntısı ve nefes darlığını Boskabady ve diğ. (2005); Kamerun'da astım (Noumi, 2009); Hindistan'da astım, bronşit, öksürük ve hıçkırık (Nath ve diğ, 2008); Etiyopya'da tüberküloz ve akut solunum yolu enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılmaktadır (Gemechu ve diğ, 2013).

O. basilicum 'un gevşetici ve bronkodilatör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Buna göre maserasyonlu veya Soxhlet *O. basilicum* özütleri, doza bağımlı bir şekilde mekatolin ve hava yolu inflamasyonu tarafından uyarılan trakeal zincir kontraktil tonunu önemli ölçüde azaltmıştır (Noumi, 2009). Tavşan ve kobay trakeasında olası bronkodilatör aktiviteleri için test edilen *O. basilicum* sulu metanolik ekstraktlarının karvakol ve K⁺ ile indüklenen trakeal kontraksiyonda gevşeme sağladığı bulunmuştur (Janbaz ve diğ, 2014).

2.5.7 Yan tesir ve toksisite

Bin yıllık mutfak geçmişi olan bir bitkiden beklenileceği gibi, nispeten az sayıda rapor *Ocimum basilicum* toksikolojik sorunlarına dikkat çekmiştir ve bunların çoğu spesifik *Ocimum bailicum* (OB) veya *Ocimum basilicum* esansiyel yağı (OB-EO) bileşenlerinin toksisitesi ve bunların diyetle ilgili veya diyet dışı (besin takviyesi) maruziyet seviyeleriyle ilgilidir.

Genel olarak, *Ocimum basilicum*’dan kazanılan özütler veya esansiyel yağ, *Ocimum*’un diğer türlerine kıyasla en az toksik etkiye sahiptir. OB ekstraktlarının ve esansiyel yağın toksikolojik verilerindeki değişkenlik, diğer bitkilerden elde edilen ürünlerde olduğu gibi, test edilen bitkinin, kültivar ve kemotip üzerindeki ekstraktın türü, bitki materyalinin biyokimyasal profilinin heterojenliği, bitkinin yaşı ve yüksekliği gibi birçok değişkene bağlıdır.

Parra ve diğ. (2001), bitki hidroalkolik ekstrakt toksisitesi üzerine yapılan çalışmada OB ekstresi için farelerde 956.5mg/kg vücut ağırlığı düzeyinde orta öldürücü bir doz (LD50) bildirmişlerdir. Aynı çalışmada *Artemia salina*’da 9.92 µg/mL’lik konsantrasyonda orta öldürücü doz bulmuşlardır. Bununla birlikte, ham metanolik (91.56 µg/mL) ve etanolik (>1000µg/mL) ekstraktlar için *Artemia salina*’da önemli ölçüde daha yüksek LC50 değerleri, sırasıyla Khan ve diğ. (2015) ve Gadir, (2012) tarafından daha yakın zamanda bildirilmiştir. Rasekh ve diğ. (2012), Wistar ratlarında OB hidroalkolik ekstresinin oral akut LD50 değerini 2 g/kg’lık bir dozun ölümleri veya toksik semptomları indüklemediğinden, “sınıflandırılmamış” olarak bildirmiştir.

Sulu, metanolik ve petrol eteri ekstraktlarının *in vivo* intraperitoneal uygulamasıda LD50 tahmini değeri için test edilmiş ve sırasıyla 470 mg/kg, 3.800 mg/kg ve 3.800 mg/kg vücut ağırlığı olarak sonuçlanmıştır (Ugwu ve diğ, 2013). Diğer organlarla ilgili toksik etki gözlenmemesine rağmen, Rasekh ve diğ. (2012), Wistar ratlarında gerçekleştirilen akut toksisite çalışmalarında ratlara, 500 mg/kg/gün OB hidroalkolik ekstraktın (45 gün) oral gavaj yoluyla uygulamasıyla ilişkili bir dizi önemli hematolojik değişiklik olduğunu, her iki cinsiyette de hematokrit, trombositler’de bir azalma gösterdiği ancak diğer parametrelerde herhangi bir anormallik gözlenmediği sonucuna varmışlardır. Hematolojik sistemin her iki cinsiyet için olası bir hedef organ olarak hizmet edebileceğini bildirmişlerdir. Subkronik çalışma, hem erkek hem de dişi sıçanlarda serum parametreleri üzerinde hiçbir olumsuz etki göstermemiştir (Rasekh ve diğ, 2012). Bununla birlikte, hematoloji değişikliklere neden olan dozların, beklenen OB diyet tüketimiyle elde edilebilenlerden yüzlerce kat daha yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Bir çalışmada araştırmacılar, 14 gün boyunca Wistar ratlarına oral gavaj ile uygulanan *Ocimum basilicum* esansiyel yağının (OB-EO) akut ve subakut toksisitesini ve mide toleransı incelenmiştir (Fandohan ve diğ, 2008). Sonuç olarak esansiyel yağ iyi bir güvenlik profili sergilemiş ve belirgin toksisite işaretleri (mide mukozasında erozyonlar, kas atrofisi ve karaciğer dokularında önemli fonksiyonel hasar) sadece >2000 mg/kg vücut ağırlığı

dozlarında gözlenebilmiştir. Ratlarda akut LD50 değeri 3250 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir. Subakut LD50 değeri hesaplanmamış fakat 1500 mg/kg vücut ağırlığına kadar hiç bir hayvan ölümü gözlenmemiştir.

Son zamanlarda, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), “Gıda bileşeni *Ocimum basilicum* L.’nin kurutulmuş yaprağının 2-4 g, 2-3 kez/gün ve ekstraktının eşdeğer miktarda kullanım koşullarıyla karakterize edildiğini belirtmiştir (EFSA 2009).

Diğer esansiyel yağlar gibi OB-EO’nun kozmetikte %5’in üzerindeki seviyelerde kullanımını cilt tahrişine neden olabilir. İnsan deneklerde %3 OB-EO taşıyan mikroemülsiyonlar, 72 saatlik tek maruziyette gözle görülür tahriş, kızarıklık ve ödem belirtisi olmaksızın güvenli bulunmuştur (Pansangve diğ, 2010).

OB güvenliği ile ilgili en büyük endişe, bitkinin ve ürünlerinin, özellikle OB-EO’nun içerebileceği oldukça yüksek miktarlardaki metil öjenol (ME) ve estragol (ES)’e bağlıdır. Aslında, bu iki p-alilalkoksibenzen türevinin kanserojen ve genotoksik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Van Den Berg ve diğ, 2011; EFSA 2009).

Miller ve diğ. (1983), ES uygulanan dişi ratların (1 yıl boyunca 54 ve 107 mg/kg vücut ağırlığı) artmış bir hepatom insidansı geliştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, 2000 yılında, yüksek doz ME’nin kronik oral alımı (2 yıl boyunca 26, 54 ve 107 mg/kg) erkek ve dişi F344/N ratlarında ve B6C3F1 farelerinde karaciğer ve mide neoplazmalarının insidansının artmasıyla sonuçlanmıştır (National Toxicology Program, 2000). ME, ES ve bunların hepatik metabolitleri ile ilgili literatür verilerinin gözden geçirilmesine dayanan bir güvenlik değerlendirmesi, 1-10 mg/kg doz aralığında minimum toksisite ve genotoksisite risklerinin olduğunu savunmuştur. İnsanların gıda tüketiminden kaynaklanan ME’ye maruz kalması (0.01 mg/kg vücut ağırlığı/gün), bu doz aralığından en az iki kat daha düşük olduğundan, bu şekilde veya türevleri olarak kullanılan OB’nin önemli bir kanser riski oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (Smith ve diğ, 2002).

Hem ME hem de ES kendi başına oldukça reaktif değildir ve biyomoleküllerle etkileşme girmesini sağlayan elektrofilik ara ürünler üretmek için metabolik aktivasyona girmelidir (Miele ve diğ, 2001). Bu bağlamda, bir OB-metanaolik özütün, insan hepatomu HepG2 hücrelerinde proksimal ES prokarsinojenini ve ES ile indüklenen DNA eklenti oluşumunu biyoaktif eden sülfotransferazı önemli ölçüde inhibe edebildiği gösterilmiştir (Jeurissen ve diğ, 2008). OB-flavonoid nevadensin, sülfotransferazı inhibe eden bileşik olarak tanımlanmış (Alhusainy ve diğ, 2010) ve erkek F344 ratlarında karaciğer ME-DNA eklenti

oluşumunu ve hepatosellüler değiştirilmiş odak indüksiyonunu önlediği gösterilmiştir (Alhusainy ve diğ, 2014). Bu nedenle, saflaştırılmış bileşiklere maruz kalma ile karşılaştırıldığında, gıda matrisinin diğer bileşenlerinin varlığında tüketilen ME veya ES düşük bir oranda biyolojik olarak aktif hale gelir. Sonuç olarak, OB ve OB tabanlı ürünlerden kaynaklanan insan sağlığı için oluşabilecek potansiyel risk, bitki matrisinin koruyucu etkisi ile antioksidan ve kemopreventif aktivitesi dikkate alınarak yeniden hesaplanmalıdır.

Son olarak, ME ve ES içeriği açısından çarpıcı farklılıkların farklı OB çeşitlerini karakterize etmesi önemlidir: örneğin, bazı OB kemotiplerinden gelen EO'larda, ME ve ES zar zor tespit edilebilirken, diğerlerinde bunlar yaygın bileşenler olarak bulunur (Van Den Ber ve diğ, 2011; Zheljazkov ve diğ, 2008). Ek olarak, kısa boylu (<10 cm) bitkilerde ME baskın bileşenken, ES daha uzun bitkilerde yaygın olduğundan, daha küçük ve muhtemelen olgunlaşmamış bitkilerin kullanımı bazı genotoksisite endişeleri oluşturabilir (Miele ve diğ, 2001). Araştırmacılar, 16 cm'den daha düşük OB bitkilerinin mutfak amaçlı kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, ME ve ES varlığıyla ilgili endişeye ilişkin olarak, bitki matrisinin ve flavonoid içeriğinin koruyucu etkisi nedeniyle, OB'nin gıdalardaki kullanımı, besin takviyesi olarak ve hidroalkolik özütlerinin insan sağlığı için risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Aksine matrisle ilişkili koruma olmadan yarı saflaştırılmış bir formda yüksek miktarlardaki ME ve ES içerebilen OB-EO'ların günlük kullanımı insan sağlığı için riskler oluşturabilmektedir. Bu bağlamda düzenleyici makamlar, insan tüketimine yönelik OB-EO'larda ME ve ES için bir konsantrasyon limiti belirleyebilir ve bunların hazırlanması için, ME ve ES düşük seviyeli veya hiç olmayan mevcut kemotiplere ait olgun OB bitkilerinin kullanımını zorunlu hale getirebilir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Bitki materyali

TÜRKPATENT tarafından 2017 yılında coğrafi olarak belirlenen ve bu çalışmada kullanılan Arapgir mor reyhanı, 2017 yılının Haziran-Temmuz aylarında Malatya ili Arapgir ilçesi Kozluk vadisinde hasat edilmiştir. Şekil 3.1’de Arapgir mor reyhanının ekim alanına ait bir fotoğraf verilmiştir.



Şekil 3.1 : Arapgir Kozluk Vadisi reyhan ekim alanı

3.1.2 Deney hayvanları

Süreç yönetimi kapsamında gerek zaman gerekse maliyeti minimize etmek için örnek genişliği ve güç analizi yapılmıştır. Buna göre 7 grubun zaman-ıç i değişimlerinin %95 güven düzeyinde ve %80 güç ile karşılaştırılması için, etki genişliği 0.4792 olarak öngörüldüğünde, grup başına alınması gereken minimum örneklem genişliği 10 olarak hesaplanmıştır.

Deney için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden (İNÜTFDEHÜM) 200-300 g ağırlığında 70 adet sağlıklı yetişkin erkek (8-10 haftalık) Wistar Albino ırkı rat temin edilmiştir. Hayvanlar standart laboratuvar koşullarında, yani 22 ± 02 °C'lik oda sıcaklığında 12 saat aydınlık-karanlık döngüsüne sahip, iyi havalandırılmış kontrollü bir odada tutulmuştur. Hayvanların diyet ve suya istenildiği kadar

serbest erişimleri (*ad libitum*) sağlanmıştır. Deneye başlamadan önce ortam koşullarına uyum sağlamaları için 1 hafta bekletilmiştir. Tüm deneyler için Uluslararası Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Kılavuzuna uyulmuş ve deney protokolü Malatya İnönü Üniversitesi Hayvan Kullanımı Etik Kurulu (Protokol No: 2018/A-13) tarafından onaylanmıştır. Deneysel çalışma ve hayvan bakımı İNÜTFDEHÜM’de gerçekleştirilmiştir. Ratlara verilen diyetlerin bileşimi Çizelge 3.1’de verilmiştir. Hiperkolesterolemik yem, standart rat yemine belirlenen oranlarda kolesterol ve kolik asit katılarak hazırlanmıştır.

Ratların 2 ay boyunca her hafta düzenli olarak canlı ağırlık tartımları yapılarak çalışmanın sonunda canlı ağırlık ortalamaları değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.1 : Çalışmada kullanılan ratlara verilen standart diyetin besin madde bileşimi (g/kg diyet)

Öğeler	Kontrol	Yüksek kolesterollü diyet
Kazein	200.0	200.0
Nişasta	150.0	150.0
Sukroz	450.0	425.0
Mısır yağı	100.0	100.0
Selüloz	50.0	50.0
Mineral ön karışımı**	30.0	30.0
Vitamin ön karışımı***	15.0	15.0
Kolesterol	0.0	20.0
Safra tuzu	0.0	5.0
DL-Metiyonin	3.0	3.0
Kolin bitartarat	2.0	2.0

** Mineral Ön Karışım (g/kg karışım): susuz kalsiyum karbonat 357, monobazik potasyum fosfat 196, sodyum klorür 74, potasyum sülfat 46.6, potasyum sitrat monohidrat 70.78, demir sitrat 6.06, çinko karbonat 1.65, mangan karbonat 0.63, bakır karbonat 0.30, potasyum iyodat 0.01, susuz sodyum selenat 0.01025

*** Vitamin Ön Karışım (g/kg karışımı): Niasin 3, Ca-pantotenat 1.6, piridoksin-HCl 0.7, tiamin HCl 0.6, riboflavin 0.6, folik asit 0.2, D-Biotin 0.02, B12 vitamini (mannitolde % 0.1 siyanocobalamin) 2.5, E vitamini (all-rac- α -tokoferil asetat, 500 IU / g) 15, A vitamini (all-trans-retinil palmitat, 500.000 IU / g) 0.80, Vitamin D3 (kolekalsiferol, 400.000 IU/g) 0.25, K Vitamini (filokinon) 0.075, HCD: Yüksek kolesterol diyeti.

3.1.3 Hiperkolesterolemik yemin hazırlanışı

Hastalık modeli oluşturmak için hazırlanacak olan hiperkolesterolemik yem, standart rat yemine %2 kolesterol ve %0.5 oranında kolik asit katılarak manuel ve taze olarak hazırlanıp peletlenmiştir. Hazırlanan yem deneyde kullanım süresince +4 °C’de muhafaza edilmiştir. Hiperkolesterolemik yemin hazırlanmasında kullanılan kolesterol ve kolik asit oranları önceki çalışmalardan (Story ve diğ, 1974; Penumathsa ve diğ, 2007; Wang ve diğ, 2010), reyhan ekstraktı, esansiyel yağı ve fenofibrat dozları Harnafi ve diğ. (2013) ve Fandohan ve diğ. (2008)’ne göre belirlenmiştir. Ekstrakt, damıtılmış su ile uçucu yağ, %4 DMSO ile uygulamadan önce günlük taze olarak hazırlanmıştır.

3.1.4 Deney grupları

Bir haftalık alışma sürecinden sonra hayvanlar, her biri 10 hayvandan oluşan rasgele 7 gruba ayrılmıştır. Çalışmada, 5 deney grubu, 1 normal kontrol ve 1 kolesterol kontrol grubu oluşturulmuştur. Hayvanlar aşağıdaki gruplarda belirtilen deney protokollerine alınmıştır:

Grup I: (Kontrol grubu); 8 hafta süreyle ratlara AIN-93G formülasyonuna dayalı olarak kolesterolsüz diyet (standart diyet, SD) ve içme suyu serbest olarak verildi. Ayrıca günlük dimetilsülfoksit (DMSO) (% 4) gavajla uygulandı.

Grup II: (Ekstrakt (Eks) grubu); 8 hafta boyunca standart diyetle beslemenin yanında günlük olarak 200 mg/kg vücut ağırlığı dozunda reyhan ekstresi gavaj yoluyla uygulandı.

Grup III: (Uçucu yağ (EY) grubu); 8 hafta boyunca ratlar standart diyetle beslendi ve 70 mg/kg vücut ağırlığı dozunda reyhan uçucu yağı ile günlük olarak gavajlandı.

Grup IV: (Yüksek kolesterol (K) grubu); 8 hafta boyunca ratlar hiperkolesterolemi indüksiyonu (Wang ve diğ, 2010) için %2 kolesterol içeren yüksek kolesterolü bir diyetle beslendiler ve DMSO (%4) günlük olarak gavajla uygulanmıştır.

Grup V: (Yüksek kolesterol + Ekstrakt (K+ Eks) grubu); Ratlar 8 hafta boyunca yüksek kolesterolü diyetle beslendi ve 200 mg/kg vücut ağırlığı dozunda reyhan ekstraktı ile günlük olarak gavajlandı.

Grup VI: (Yüksek kolesterol + Esansiyel yağ (K+ EY) grubu); Ratlar 8 hafta boyunca yüksek kolesterolü diyetle beslendi ve 70 mg/kg vücut ağırlığı dozunda reyhan esansiyel yağı ile günlük olarak gavajlandı.

Grup VII: (Yüksek kolesterol + Fenofibrat (K+F) grubu); Ratlar yüksek kolesterolli diyetle beslendi ve 8 hafta boyunca 200 mg/kg vücut ağırlığı dozunda günlük fenofibrat (pozitif kontrol veya referans) ile gavajlandı.

3.1.5. Kullanılan kimyasallar

Hiperkolesterolemi modeli oluşturmak için yüksek kolesterolli yem yapımında kullanılan kolesterol, kolik asit, analiz çalışmalarında kullanılan diğer kimyasal malzemeler Sigma- Aldrich (St. Louis, MO, USA) ve Merck (Darmstadt, Germany), kullanılan antikolar Abcam, (Cambridge, UK) firmalarından temin edilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1 Bitki materyalinin hazırlanması

Malatya'nın Arapgir ilçesinde hasat edilen reyhanın toprak üstünde kalan sap ve yaprakları yarı gölgede kurutulmuştur. Çalışmada kullanılmadan önce yaprak kısımları saplarından ayıklanarak alınmış ve uygun boyuta kadar ufalanmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 : Saplarından ayıklanmış kuru reyhan

3.2.2 Metanollü ekstraksiyon prosedürü

50 gr kurutulmuş reyhan yaprağı 1 hafta boyunca oda sıcaklığında %80 metanol-su karışımı (v/v) içinde, ekstrakte edilmiştir. Bu sürenin sonunda karışım kaba filtreden süzülerek elde edilen ekstrakt, 4500 rpm'de 30 dakika süreyle oda sıcaklığında santrifüjlenmiştir. Son olarak Whatman no.1 filtre kağıdından süzölmüş ve düşük basınç

altında 40- 42 °C'de rotary evaporatör kullanılarak metanol uzaklaştırılmıştır. Geriye kalan sulu ekstrakt, liyofilizatörde dondurularak kurutulmuş ve sonraki analizler için kullanılmak üzere -86 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.2.3 Esansiyel yağ elde edilmesi

Esansiyel yağ elde etmek için hidrodistilasyon yöntemi kullanılmıştır. Buna göre kurutulmuş reyhan yaprakları 200 g tartılarak saf su eklenmiş ve ardından Clevenger tipi bir aparatla 4 saat damıtılmıştır. Süre sonunda sarımsı renkte ve hoş kokulu yağ %1 verimle elde edilmiştir. Yağ susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve test edilip analiz edilene kadar kahverengi şişede karanlıkta -20 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.2.4 Antioksidan aktivitenin belirlenmesinde kullanılan yöntemler

3.2.4.1 DPPH radikal süpürücü etki tayini

Ekstraktın serbest radikal temizleme aktivitesi, Brand-Williams (Brand-williams ve diğ, 1995) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Yönteme göre, 2,2-diphenyl-1-picrylhy-drazyl (DPPH) radikali 2.5 mg alınarak, 100 mL metanolde hazırlanmıştır. 0.02 g reyhan toz ekstraktı metanolde 20 kat seyreltilerek hazırlanmış ve 13.500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Üstte kalan tabakadan 100 µL alınarak 3,9 mL DPPH solüsyonu ile birleştirilmiştir. 45 dakika oda ısısında karanlık ortamda inkübasyondan sonra 515 nm’de absorbans belirlenmiştir. Tüm numuneler üç paralel halinde çalışılmıştır. Eşit miktarda metanol (100 µL) kör (kontrol) olarak kullanılmıştır. Ölçülen absorbans değerleri kullanılarak % DPPH inhibisyonu aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır;

Hesaplama

$$(\%) \text{ DPPH inhibisyonu} = \frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \times 100$$

A_{kontrol} = Körün ölçülen absorbans değeri

$A_{\text{örnek}}$ = Örneği ölçülen absorbans değeri

3.2.4.2 ABTS radikal söndürme aktivitesi

ABTS süpürücü etki tayini Re ve diğ. (1999)’nin önerdiği yönteme göre belirlenmiştir. Toplam hacim 10 mL olacak şekilde saf su içerisinde 2.45 mM potasyum persülfat ve 7 mM 2,2-azinobis (3-etilbenziazolin-6-sülfonik asit) diamonyum tuzu (ABTS) hazırlanmıştır. Reaktif, oda sıcaklığında karanlıkta 16 saat bekletilmiştir. Çözeltinin absorbansı 734 nm’de

0.70 ± 0.02'ye ayarlanmıştır. Deney için, 100 µL reyhan ekstraktı 2.9 mL ABTS çözeltisi ile karıştırılmıştır. Eşit miktarda etanol kör olarak kullanılmıştır. Oda ısısında karanlıkta 10 dakika inkübasyondan sonra, her numunenin absorbansındaki azalma, 734 nm'de bir UV-Görünür spektrofotometre ile ölçülmüştür. Sonuç % inhibisyon olarak aşağıdaki formül kullanılarak ifade edilmiştir.

Hesaplama

$$(\%) \text{ ABTS inhibisyonu} = \frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \times 100$$

A_{kontrol} = Körün ölçülen absorbans değeri

$A_{\text{örnek}}$ = Örneği ölçülen absorbans değeri

3.2.4.3 CUPRAC yöntemiyle antioksidan kapasite tayini

Katı ekstraktta ve esansiyel yağda, troloks eşdeğeri toplam antioksidan kapasite değerini belirlemek amacıyla bakır (II) iyonu indirgeme özelliğinden yararlanılmıştır (Apak ve diğ., 2009). Buna göre bir cam tüp içerisine sırasıyla 1 mL 1.0×10^{-2} M CuCl_2 , 1 ml 7.5×10^{-3} M Nc (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) çözeltisi ve 1 mL 1 M (pH=7) amonyum asetat tamponundan eklenmiştir. Üzerine 0.5 mL reyhan ekstraktı eklenmiş ve toplam hacim 4.1 mL olacak şekilde kalan hacim saf suyla tamamlanmıştır. Oda koşullarında ağzı kapalı olacak şekilde 30 dakika bekletilen örneklerin referans çözeltiliye karşı 450 nm'de absorbans değerleri ölçülmüştür.

Katı örneklerde troloks eşdeğeri toplam antioksidan kapasite değeri hesaplanması aşağıdaki formül kullanılarak yapılmıştır.

Hesaplama

$$TAC = \frac{A}{\epsilon} \times \frac{V_t}{V_o} \times S_f \times \frac{V_e}{m}$$

A: 450 nm'de ölçülen örnek absorbansı, **ε:** TR bileşiğinin CUPRAC yöntemindeki molar absorplama katsayısı ($16700 \text{ L mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), **V_t:** CUPRAC ölçüm çözeltisinin toplam hacmi (4.1 mL), **V_o:** Örnek hacmi (mL), **S_f:** Seyreltme faktörü, **V_e:** Hazırlanan ekstrenin hacmi (mL), **m:** Ekstraksiyon işleminde alınan örnek miktarı (g).

Esansiyel yağın troloks eşdeğeri toplam antioksidan kapasite değeri hesaplamasında ise aynı yol izlenmiş, sıvı örnekler için kullanılan formülden yararlanılarak antioksidan kapasitesi tayin edilmiştir.

Hesaplama

$$TAC = \frac{A}{\epsilon} \times \frac{V_t}{V_0} \times S_f \times 1000$$

A: 450 nm’de ölçülen örnek absorpsansı, ϵ : TR bileşiğinin CUPRAC yöntemindeki molar absorpsiyon katsayısı ($16700 \text{ L mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), V_t : CUPRAC ölçüm çözeltisinin toplam hacmi (4.1 mL), V_0 : Örnek hacmi (mL), S.f.: Seyreltme faktörü

3.2.4.4 FRAP analizi

Katı ekstraktta ve esansiyel yağda, demir indirgeyici antioksidan kapasite değerini belirlemek amacıyla demir (III) iyonu indirgeme özelliğinden yararlanılmıştır. FRAP testi, Benzie ve Strain (1996), tarafından önerilen yöntemle göre yapılmıştır. FRAP reaktifi, 300 mM sodyum asetat tamponu, pH = 3.6 (çözelti a), 40 mM HCl çözeltisi içinde hazırlanan 10 mM TPTZ çözeltisi (çözelti b) ve 20 mM demir klorür (FeCl_3) çözeltisi (çözelti c) 10:1:1 (v/v/v) oranlarında karıştırılarak taze olarak hazırlanmıştır. Reaksiyonun tamamlanması için reaktif 30 dakika karanlıkta tutulmuştur. Analiz için 100 μL ekstrakt (mg/L oranında hazırlanmış) ve 100 μL esansiyel yağ (0.25 $\mu\text{L/mL}$ metanolde) ve FeSO_4 (1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 $\mu\text{g/mL}$), 2.9 mL FRAP reaktifi ile ayrı olarak karıştırılmıştır. Kör (kontrol) olarak eşit miktarda DMSO (0.1 mL) kullanılmıştır. Tüm numuneler üç paralel olarak hazırlanmış ve bir dakika vortekslenmiştir. Daha sonra karanlıkta 30 dakika 37 °C’de inkübe edilmiştir. Reaksiyon karışımının absorpsandaki artış, her numune için uv- spektrofotometrede 593 nm’de ölçülmüştür. FeSO_4 kalibrasyon grafiği denkleminde yararlanılarak FRAP aktivitesi, μM demir eşdeğeri (FE) olarak hesaplanmıştır.

3.2.5 ACE inhibitör aktivite analizi

3.2.5.1 Esansiyel yağın ACE inhibisyon aktivitesi

ACE inhibisyon aktivitesi, Nakamura ve diğ. (2009), tarafından önerildiği gibi ölçülmüştür. 0.25 $\mu\text{L/mL}$ konsantrasyonunda hazırlanan Arapgir mor reyhan uçucu yağından 80 μL alınarak, 200 μL 5 mM hippuril-L-histidil-L-lösin (HHL) içeren çözeltiye eklenmiştir. Daha sonra 37 °C’de 3 dakika süreyle ön inkübasyona tabi tutulmuştur. Mor

reyhan uçucu yağı ve HHL, 300 mM NaCl içeren 100 mM sodyum fosfat tamponu (pH 8.3) içinde hazırlanmıştır. Reaksiyon daha sonra aynı tamponda hazırlanan tavşan akciğerinden elde edilen ACE enziminden (6778-1UN, Sigma- Aldrich, USA) 20 µL eklenerek başlatılmış ve 37° C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Enzimatik reaksiyon, 250 µL 1.0 M HCl ilave edilerek sona erdirilmiştir. Salınan hipürik asit (HA), C18 kolon (818754, Merck, USA) HPLC HPLC Shimadzu LC 20 ADProminence HPLC (Shimadzu Corporation, Kyoto Japan) kullanılarak RP-HPLC ile belirlenmiştir. Aşağıdaki formülden ACE inhibisyon oranı hesaplanmıştır.

$$(\%) \text{ ACE inhibisyonu} = \frac{(A-B)}{B} \times 100$$

A, ACE ve HHL'nin varlığındaki konsantrasyon

B, ACE, HHL ve ACE inhibitörü varlığındaki konsantrasyon

3.2.5.2 Metanollü ekstraktın ACE inhibisyon aktivitesi

Metanollü ekstraktın ACE inhibisyon aktivitesi, Nakamura ve diğ. (2009), tarafından rapor edildiği gibi ölçülmüştür. 15 mg/mL konsantrasyonunda tampon çözeltide hazırlanan Arapgir mor reyhan metnollü ekstraktından 80 µL alınarak, 200 µL 5 mM hippuril-L-histidil-L-lösin (HHL) içeren çözeltiye eklenmiştir. Daha sonra 37 °C'de 3 dakika süreyle ön inkübasyona tabi tutulmuştur. Ekstrakt ve HHL, 400 mM NaCl içeren 100 mM sodyum fosfat tamponu (pH 8.3) içinde hazırlanmıştır. Reaksiyon daha sonra aynı tamponda hazırlanan tavşan akciğerinden elde edilen enzimden (6778-1UN, Sigma- Aldrich, USA) 20 µL eklenerek başlatılmış ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Enzimatik reaksiyon, 250 µL 1.0 M HCl ilave edilerek sona erdirilmiştir. Salınan hipürik asit (HA), C18 kolon (818754, Merck, USA) üzerinde HPLC Shimadzu LC 20 ADProminence HPLC (Shimadzu Corporation, Kyoto Japan) kullanılarak RP-HPLC ile belirlenmiştir. Aşağıdaki formülden ACE inhibisyon oranı hesaplanmıştır.

$$(\%) \text{ ACE inhibisyonu} = \frac{(A-B)}{B} \times 100$$

A, ACE ve HHL'nin varlığındaki konsantrasyon

B, ACE, HHL ve ACE inhibitörü varlığındaki konsantrasyon

3.2.6 Toplam fenolik madde miktarı belirlenmesi

Ekstraktın toplam fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu Reaktifi kullanılarak tespit edilmiştir (Hayaloglu ve Demir, 2015). Yönteme göre 0.1 g toz reyhan ekstraktı saf suyla seyreltilmiştir. Ekstrakt (0.8 mL) Folin-Ciocalteu reaktifi (0.8 mL) ve 0.8 mL %20 sulu sodyum karbonat solüsyonu karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakılıp periyodik aralıklarla çalkalanmıştır. Standart eğri gallik asit kullanılarak hazırlanmıştır. 2 saatlik süre sonunda absorbanslar spektrofotometrede 760 nm’de ölçülmüştür. Standart gallik asit grafiğinin kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklem kullanılarak ekstraktın toplam fenolik madde miktarı belirlenmiştir.

Toplam polifenoller, gallik asit eşdeğerleri olarak hesaplanmış ve mg gallik asit/g kuru bitki ekstresi (mg GAE/g kuru bitki ekstresi) olarak ifade edilmiştir. Tüm numuneler üç paralel halinde çalışılmıştır.

3.2.7 Toplam flavonoid madde miktarı belirlenmesi

Reyhan ekstraktının toplam flavonoid madde miktarı, alüminyum kolorimetrik metodu kullanılarak rutine eşdeğer olarak belirlenmiştir (Arvouet Grand ve diğ. 1994). Yönteme göre, reyhan ekstraktı (1 mg/mL)’ndan 1mL alınarak aynı hacimde %2’lik $AlCl_3$ ’ün metanolik çözeltisiyle karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında 40 dakika inkübasyondan sonra reaksiyon karışımının absorbansı köre karşı spektrofotometrede 415 nm’de belirlenmiştir. Aynı işlemler standart flavonoid olan rutin için de yapılarak rutine ait kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Sonuçta ekstraktın toplam flavonoid madde içeriği kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklem kullanılarak, rutine eşdeğer (mg RuE/ g kuru bitki ekstresi) olarak belirlenmiştir.

3.2.8 Esansiyel yağ bileşiminin belirlenmesi

Clevenger aparatı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilmiş mor reyhan uçucu yağının bileşimleri, bir GC-MS (Shimadzu Model QP-2010 plus, Kyoto, Japonya) kullanılarak belirlenmiştir. Enjektör ve dedektör sıcaklıkları sırasıyla 220 °C ve 250 °C’dir. Kolon sıcaklığı başlangıçta 3 dakika 60 °C’de tutulmuş, daha sonra kademeli olarak 2 °C / dakika hızında 220 °C’ye yükseltilmiştir. Bu sıcaklıkta 20 dakika tutulmuş ve son olarak 3 °C / dakikada 245 °C’ye yükseltilmiştir. Seyreltilmiş numune (1/200, v/v, n-hekzan içinde) 220 °C’de split modunda 1 µL enjekte edilmiştir. Helyum taşıyıcı gaz olarak kullanılmıştır

ve akış 1.3 mL/dk. olarak ayarlanmıştır. GC/MS tespiti için 70 eV iyonizasyon enerjisine sahip bir elektron iyonizasyon sistemi kullanılmıştır. İyon kaynağı sıcaklığı 250 °C'dir.

Uçucu maddeler, göreceli tutunma süreleri ve standartların kütle spektrumları, NIST ve Wiley kütüphane yazılımı yüklü GC-MS sistemi (Shimadzu, model QP2010, Kyoto, Japonya) ve literatür verileriyle değerlendirilerek belirlenmiştir. Bileşiklerin oransal yüzdeleri, GC pik alanı esas alınarak hesaplanmıştır.

3.2.9 Kan ve doku örneklerinin alınması ve hazırlanması

Hayvan besleme çalışmaları, 8 hafta uygulamadan sonra sona erdirilmiştir. Çalışmanın sonunda, gece boyunca aç kalan tüm hayvanlar, kan ve karaciğer örneklerini elde etmek için servikal dislokasyon yoluyla dekapite edilmiştir. Toplanan kan örnekleri yapılacak analizlere uygun şekilde biyokimyasal tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilmiş ve serum ayrılmıştır. Serum örnekleri toplam kolesterol, trigliserid gibi lipid parametreleri ile AST, ALT gibi karaciğer fonksiyon testleri için ependorf tüplerine alınmış ve -86 °C'de muhafaza edilmiştir. Hayvanlardan alınmış karaciğer dokuları hepatik kolesterol, trigliserid, leptin, MDA ve Western Blot analizi için (biyokimyasal analizler) -86 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.10 Karaciğer dokusuna ait örneklerin homojenizasyonu

Derin dondurucuda -80 °C'de muhafaza edilen dondurulmuş karaciğer dokuları soğuk zincire bağlı kalacak şekilde kullanıldı. Herhangi bir işlem yapılmadan önce doku buz parçacıklarından temizlemek için soğuk PBS ile 2 kez yıkandı. Daha sonra tüm grup üyelerini temsil edecek şekilde parçalanmış olan karaciğer dokuları, tartılmış ve ağırlığının 1/6'sı (w/v) oranında radyoimmünopresipitasyon assay buffer (RIPA buffer) (10 mM Tris-HCl (pH=7.4), 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM NaF, %0.1 SDS, %0.5 sodyum deoksikolat, %1 Triton-X 100 ya da %1 NP-40, 1 mM fenil metil sülfonil florid (PMSF), 1 µg/mL aprotinin, 1 µg/mL leupeptin, 1 µg/mL pepstatin (proteaz inhibitör çözeltisi) (Ngoka, 2008; Bao ve diğ., 2015) eklenerek vortekslenmiştir. Bu aşamadan sonra belirli aralıklarla sonikasyon-dinlenme periyotlarına uyarak toplamda 120 sn olacak şekilde sonikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Homojenizasyon aşaması buz banyosu içerisinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen homojenatlar soğutmalı santrifüj kullanılarak +4°C'de 15.000 rpm'de 60 dakika süreyle santrifüjlenmiştir. Bu aşamadan sonra süpernatantlar alınmıştır. Her bir grubun karaciğer dokularına ait süpernatant örneklerinin içerisine, eşit hacimlerde sample buffer (%10 SDS, 5 ml 0.5 M Tris (pH 6.8), %5'lik Gliserol, %25 β-Merkoptoetonol, %0.05

Bromophenol blue, 3.245 ml dH₂O) eklenerek vortekslenmiştir. Protein denatürasyonu için bir sonraki aşamada 100 °C su banyosunda 5 dakika bekletilmiştir. Elde edilen örnekler SDS-PAGE ve Western blot analizleri için -80 °C’de muhafaza edilmiştir.

Örneklere ait homojenatların toplam protein miktarı Lowry (1951) metoduna göre belirlenmiştir.

3.2.11 Biyokimyasal analizler

Serum trigliserit (TG) ve toplam kolesterol (TC) seviyeleri, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri bir biyokimyasal analizör (Samsung Labgeo PT10, Suwon, Kore) ile tespit edilmiştir. Karaciğer MDA düzeyi, Tuzcu ve diğ. (2017), tarafından tanımlandığı gibi ölçülmüştür. Serum leptin konsantrasyonları ELISA Leptin Kiti (Cayman Chemical Co. Ann Arbor, MI, ABD) ile sırasıyla %4,2 ve %6,6 varyasyon katsayıları arası ve içi testler ile incelenmiştir. Karaciğer trigliserit ve kolesterol seviyeleri ticari kitlerle (Andygene, Richardson, TX, ABD) tespit edilmiştir. Trigliserit ve kolesterol için testler arası ve test içi varyasyonlar sırasıyla %4,8, %6,9, %4,5 ve %5,8 olarak belirlenmiştir.

3.2.12 Karaciğer dokusundaki SREBP-1, FAS, ACLY ve LXR- α proteinlerinin Western blot ile analizi

Karaciğer dokusuna ait örnekler homojenize edilmiş ve içerdikleri protein miktarı belirlenerek sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ve Western blotlama yöntemi ile karaciğer dokusundaki SREBP-1, FAS, ACLY ve LXR- α proteinlerinin düzeyleri belirlenmiştir. Analizler Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Analiz Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deney aşamasında Mini-Protean Tetra Cell (BioRad, Hercules, California, A.B.D), elektroforez yöntemi ve Western blot sistemi kullanılarak hedef proteinler belirlenmiştir.

SDS-PAGE analizleri

SDS-PAGE ile karaciğer dokularına ait protein örnekleri Laemmli (1970) tarafından önerilen yöntemle göre incelenmiştir. Yönteme göre, jel yapısı oluşturmak için 10 mL’lik ayırma (Resolving (%12’lik; 3.35 mL dH₂O, 2.5mL 1.5 M Tris (pH 6.8), 100 μ L %10 SDS, 4ml Akrilamid (bis %30), 75 μ L APS, 15 μ L TEMED) çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti iki cam levha arasına aktararak oda ısısında yaklaşık olarak 15 dakika akrilamit

monomerlerinin polimerleşmesi beklenmiştir. Polimerleşme tamamlandıktan sonra cam levha arasına örnek sayısına uygun sayıda dişe sahip tarak yerleştirilerek yükleme jeli (Stacking (%4; 6.1mL dH₂O, 2.5mL 0.5 M Tris (pH 6.8), 100µL %10 SDS, 1.3mL Akrilamid (bis %30), 60µL APS, 12µL TEMED) dökülmüştür. Oda ısısında 10-15 dakika bekletilerek jelin polimerleşmesi sağlandı. Sonraki aşamada tarak jelden çıkarılarak cam levhadan oluşan kaset elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Protein çözücü solüsyonu (%10 SDS, 5 mL 0.5 M Tris (pH 6.8), %5'lik Gliserol, %25 β-Merkoptoetonol, %0.05 Bromophenol blue, 3.245 mL dH₂O) eklenmiş olan örnekler 20 µL oranında jele yüklenmiştir. Tank içerisine tank solüsyonu eklenerek verilen akımla elektroforeze verilmiştir. Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra jel çıkartılarak bantlaşmanın gerçekleştiği resolving jel kısmı çalışmanın blotlama aşamasını yapmak üzere hazırlanmıştır.

Western blot analizleri

Elektroforez işlemi uygulanarak elektrik yük farkıyla ayrılan proteinlerin nitroselüloz membrana horizontal olarak transferi ve transfer edilen proteinlerin immünolojik metodlarla (antijen- antikor) belirlenmesi yöntemi Western blot yönteminin temelini oluşturmaktadır.

Western blot işlemi Sahin ve diğ. (2018)'nin önerdiği yöneme göre yapılmıştır. Yöntem dört aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada proteinler nitroselüloz membrana taşınır (blotlama), ikinci aşamada spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinlerle doldurulması (bloklama), üçüncü aşamada belirlenecek proteinlere özgü antikorlarla tepkime ve son olarak proteinlerin görüntüleme aşamasıdır.

İlk aşamada karşı karşıya getirilen jelden nitroselüloz membrana protein transferi elektrik akımı uygulanarak gerçekleştirilmektedir. İkinci aşamada özgül olmayan proteinlerin bloklanması amacıyla albümin tercih edilmektedir. Üçüncü aşamada monoklonal ya da poliklonal antikorlar spesifik antikorlar olarak kullanılabilir.

Jelde yer alan proteinlerin nitroselüloz membrana (Schleicher and Schuell, Inc, USA) aktarımı (blotlama) buz banyosunda 90 dakika 250 mA elektrik akımı uygulayarak gerçekleştirilmiştir. Bu uygulamayla proteinlerin transferi gerçekleşmiş olmaktadır.

Spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için protein bağlanmamış bölgelerin doldurulması için blotlama işleminden sonra membranlar tampon solüsyonuyla [NaH₂PO₄.2H₂O (0.025 M), Na₂HPO₄.12H₂O (0.075 M), NaCl (1.45 M)], 5 kez ve 5'er

dakikalık aralıklarla çalkalanarak yıkanmıştır. 100 mM NaCl, 20 mM Na₂HPO₄, 20 mM NaH₂PO₄ (pH=7.2) tamponunda hazırlanmış %1'lik BSA (taze sıığı serum albümini) ile 37 °C'de 90 dakika boyunca bloklama gerçekleştirilerek spesifik olmayan bağlanmalar engellenmiştir. Bu aşamadan sonra antikor ile muamele işlemine geçilmiştir. Özgül antikorlar olarak; SREBP-1, ACLY, FAS, LXR α antikorları kullanılmıştır. Bu antikorlar %0.05 oranında Tween-20 bulunan tamponda 1:1000 oranında hazırlanarak kullanılmıştır. Primer antikor uygulanmış nitroselüloz membranlar +4 °C'de bir gece inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra membranlar 5 dakikalık sürelerde 5 tekrarlı olarak tampon çözeltisinde yıkanmıştır. Yıkama işleminden sonra membranlar %0.05 oranında Tween-20 bulunan tamponda 1:1000 oranında hazırlanmış olan peroksidazla konjuge edilmiş goat-anti-rabbit immünoglobulinle 90 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra yıkanan membranlar, bantların görünürlüğünü sağlamak amacıyla 1M Tris (pH=7.4) tamponunda %0.03-0.05 oranında hazırlanmış olan diaminobenzidin (DAB) solüsyonuyla muamele edilmiştir. DAB solüsyonuna eklenen H₂O₂ ile bantların görünürlüğü sağlanmıştır. Son olarak saf suyla iyice yıkanan membranlar iyice kurutulup rölatif yoğunluğun analiz aşamasına alınmıştır. Bantların relatif yoğunlukları Image Analyses System (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) yazılım programı kullanılarak belirlenmiştir.

3.3 İstatistiksel Analizler

Arapgir mor reyhanının biyoaktif özelliklerini incelemek için analizler sonrasında elde edilen değerler istatistiksel teknikler kullanılarak yorumlanmıştır. Çalışma kapsamında her deneme 3 tekerrürlü olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS (22.0, Chicago, USA) istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey post hoc testi yapılarak $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Korelasyon katsayıları (R^2), Microsoft Ofis Excel 2011 yazılımı kullanılarak hesaplanıp veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak rapor edilmiştir. Her bir farklı harf grubun diğer gruptan istatistiksel olarak farklı olduğunu göstermektedir. Aynı harflerin kullanımı gruplar arasında önemli bir farkın olmadığını göstermektedir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu bölümde Arapgir mor reyhan metanollü ekstraktında ve esansiyel yağında antioksidan analizler (ABTS, DPPH, CUPRAC, FRAP), toplam fenolik madde miktarı, toplam flavonoid içeriği, reyhan esansiyel yağının kimyasal bileşim analizi, reyhan esansiyel yağında ve metanollü ekstraktta ACE aktivitesi incelenmiştir. Toplam 8 haftalık deney sonunda ratlardan kan ve karaciğer doku örnekleri alınmıştır ve süre içerisinde canlı ağırlıklarındaki değişimler de takip edilmiştir. Alınan kan örneklerinden serum ayrılarak toplam kolesterol, trigliserit, AST, ALT ve leptin düzeylerine bakılmıştır. Karaciğer dokularında hepatik trigliserit, toplam kolesterol, MDA, hepatik SREBP-1c, LXR, ACLY ve FAS seviyeleri belirlenmiştir.

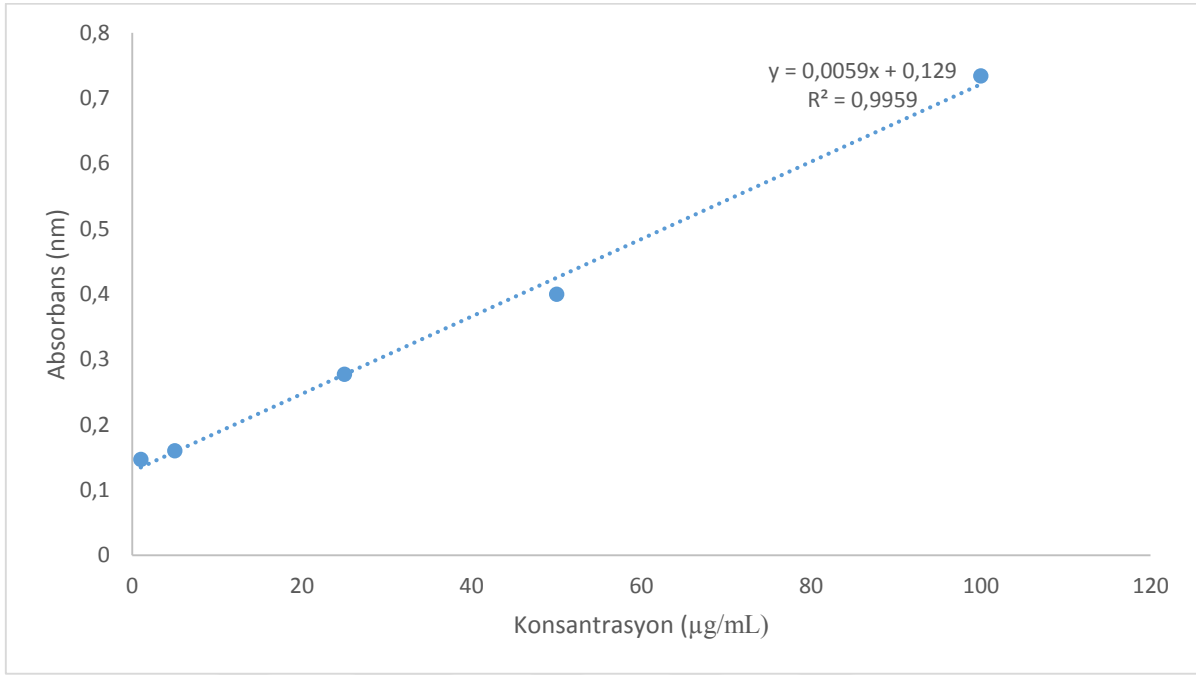
4.1 Arapgir Mor Reyhanı Metanollü Ekstraktında Antioksidan Analizler

Mor reyhan metanollü ekstrakt ve esansiyel yağın antioksidan aktivitesi, UV-VIS spektrometrede ABTS radikal süpürme etkisi 734 nm dalga boyunda, DPPH süpürücü etki 515 nm dalga boyunda, CUPRAC antioksidan güç tayini 450 nm ve FRAP (demir indirgeyici antioksidan güç tayini) 593 nm absorbanlar ölçülerek belirlenmiştir. Çizelge 4.1’de mor reyhan metanolik ekstraktının ABTS ve DPPH inhibisyon değerleri ve esansiyel yağın DPPH inhibisyon değeri % olarak verilmiştir.

Çizelge 4.1 : Arapgir mor reyhanı metanollü ekstraktı ve esansiyel yağın % inhibisyon değerleri

	% İnhibisyon	
	Ekstrakt	Esansiyel Yağ
ABTS	67.83	62.01
DPPH	86.98	53.42

Çalışmada, mor reyhan ekstrakt ve esansiyel yağın demir indirgeyici antioksidan kapasite değerini belirlemek amacıyla yapılan FRAP analizinde, Şekil 4.1’de verilen $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ kalibrasyon grafik denkleminde yararlanılmıştır. Doğru denkleminde, 100 $\mu\text{g/mL}$ kuru metanol ekstraktın FRAP aktivitesi $113.2 \pm 3.1 \mu\text{M}$ demir eşdeğeri (FeE) olarak hesaplanmıştır. Esansiyel yağ ise $0.25 \mu\text{L/mL}$ konsantrasyonunda $112.2 \pm 1.4 \mu\text{M}$ demir eşdeğeri (FeE) olarak belirlenmiştir.

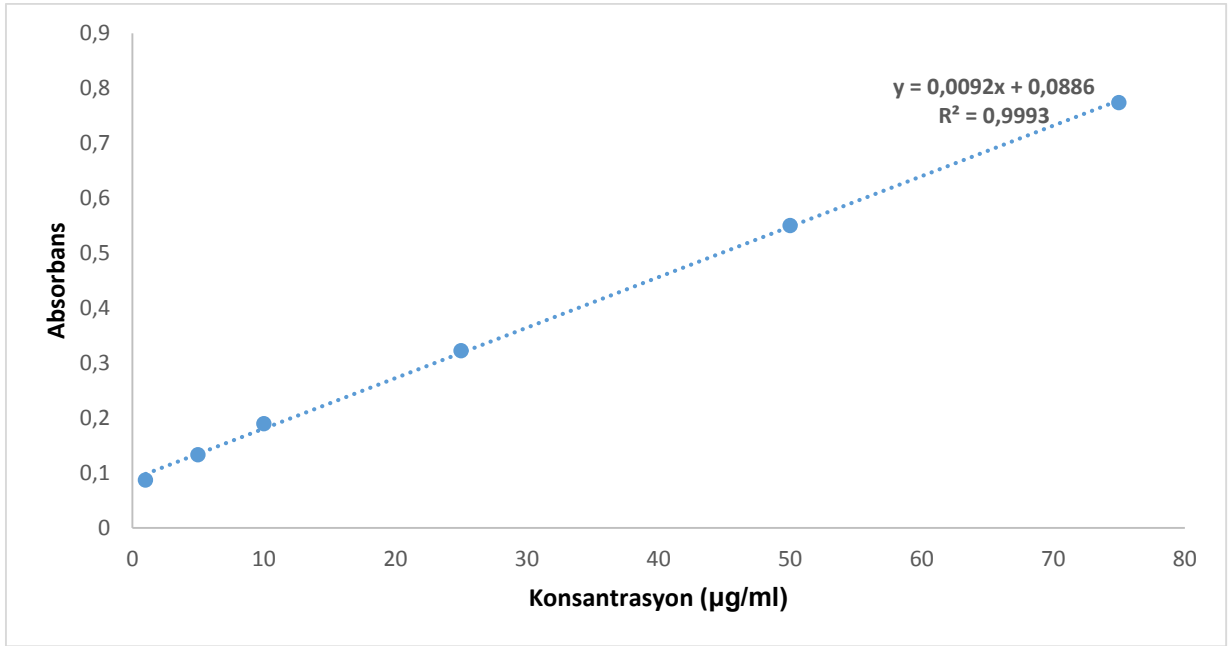


Şekil 4.1 : FeSO₄.7H₂O kalibrasyon grafiği

Toz ekstraktın ve esansiyel yağın Troloks eşdeğeri toplam antioksidan kapasite değerini belirlemek amacıyla Cu(II) iyonu indirgeme gücünden yararlanılmıştır. Buna göre 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlanan ekstraktın TAC değeri 2.31 mmol TR/g- örnek olarak belirlenmiştir. Aynı yöntem uygulanarak hazırlanan esansiyel yağın 0.25µL/mL konsantrasyonunda antioksidan kapasitesi Troloks eşdeğeri olarak 0.17 mM TR olarak belirlenmiştir.

4.2 Metanolik Ekstraktta Toplam Fenolik Madde Miktarı

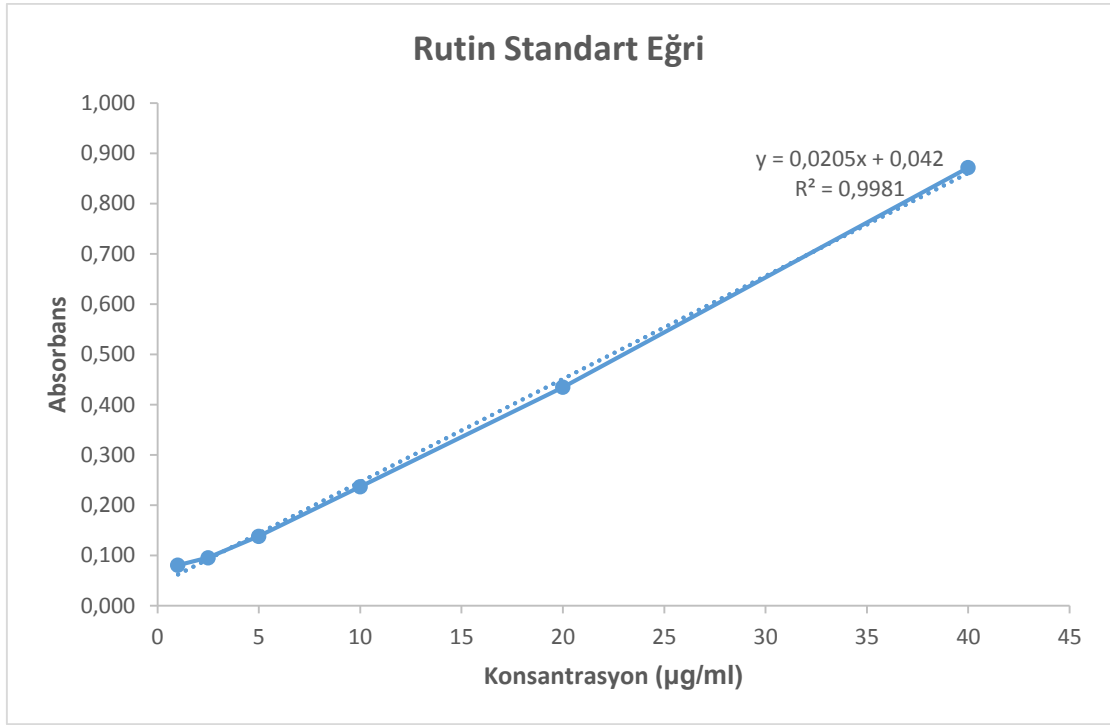
Bu çalışmada, mor reyhan ekstraktında bulunan toplam fenolik madde miktarı Şekil 4.2 de verilen standart gallik asit kalibrasyon eğrisinden elde edilen grafik denkleminde ($y = 0.0092x + 0.0886$, $R^2 = 0.9993$) yararlanılarak belirlenmiş ve sonuç gallik asit cinsinden (mg GAE/g ekstrakt) ifade edilmiştir. Konsantre toz ekstraktın 100 kat seyreltilmesiyle hazırlanan çözeltisinin toplam fenolik madde içeriği 57.94 ± 0.39 mg gallik asit / g kuru bitki ekstresi olarak bulunmuştur.



Şekil 4.2 : Gallik asit standart eğrisi grafiği

4.3 Metanolik Ekstraktta Toplam Flavonoid Madde Miktarı

Reyhan ekstraktının toplam flavonoid miktarı Şekil 4.3’de verilen rutin standardının kalibrasyon eğrisinden elde edilen grafik denklemi ($y = 0.0205x + 0.042$, $R^2 = 0.9981$) kullanılarak belirlenmiştir. Buna göre sonuç rutine eşdeğer (mg RuE/g ekstrakt) olarak hesaplanmıştır. Konsantre toz ekstraktın toplam flavonoid madde konsantrasyonu 24.78 ± 0.01 mg rutin/g kuru bitki ekstresi olarak bulunmuştur.



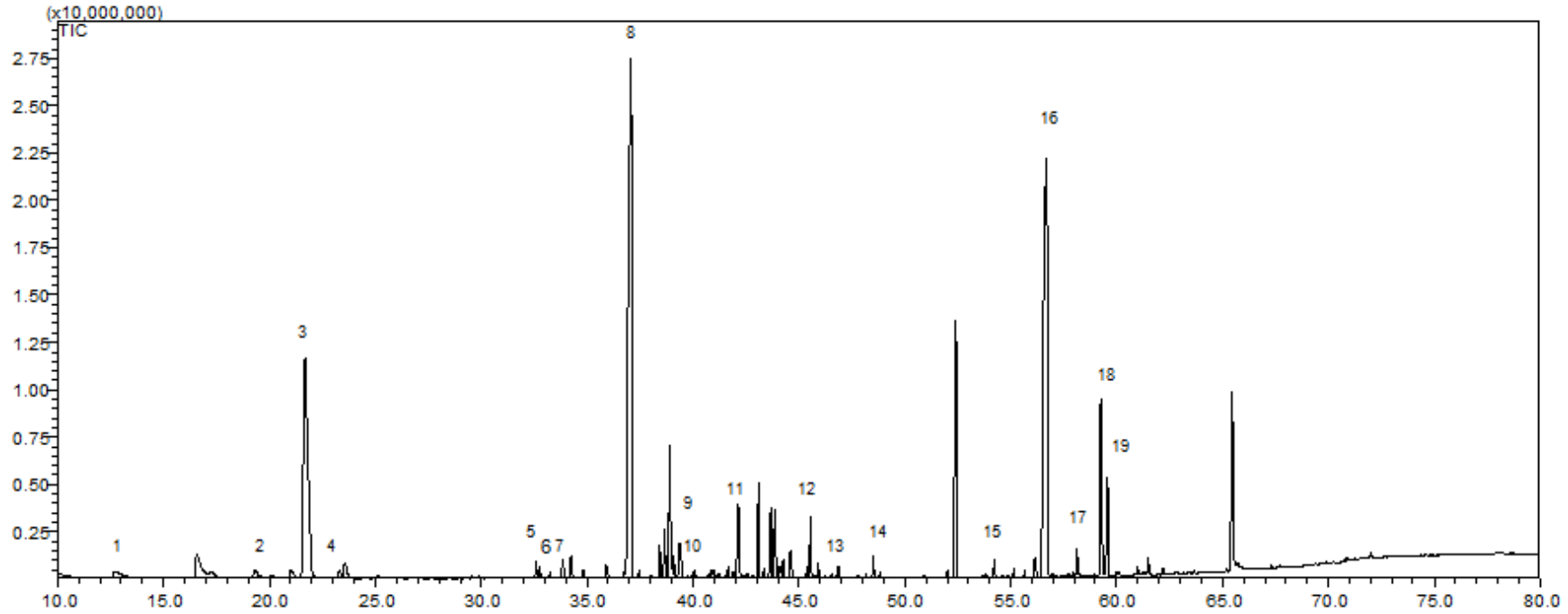
Şekil 4.3 : Rutin standart eğrisi grafiği

4.4 Arapgir Mor Reyhan Esansiyel Yağının Kimyasal Analizi

Clevenger aparatı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilmiş mor reyhan esansiyel yağının kimyasal analizi Gaz Kromatografisi – Kütle Spektrometresi (GC-MS) kullanılarak belirlenmiştir. Uçucu bileşenler, NIST ve Wiley kütüphane yazılımı yüklü GC-MS sistemi (Shimadzu, model QP 2010, Kyoto, Japonya) ve literatür verileriyle değerlendirilerek tespit edilmiştir. Bileşiklerin nispi yüzdeleri, GC pik alanı esas alınarak hesaplanmıştır. Şekil 4.4’de mor reyhan esansiyel yağına ait uçucu bileşenlerin GC-MS kromatogramları verilmiştir. Tanımlanan uçucu bileşenlerin yüzde alıkonma süreleri ile birlikte Çizelge 4.2’de sunulmuştur. Mor reyhan esansiyel yağında 19 bileşik belirlenmiş olup, linalool (%24.69), methyl cinnamate (%19.14) ve 1,8-cineole (%13.11) belirlenen yüzdelerle ana bileşenler olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.2 : Arapgir mor reyhan esansiyel yağının uçucu bileşenleri

Pik	RT	Bileşik	% Bileşim
1	12,725	α -Pinene	0,61
2	19,318	β -Myrcene	0,46
3	21,693	1,8-Cineole	13,11
4	23,306	γ -Terpinene	0,23
5	32,603	Linalool oxide	0,34
6	32,761	1-Octen-3-ol	0,21
7	33,849	Linalool oxide cis	0,41
8	37,092	Linalool	24,69
9	39,377	4-Terpineol	1,08
10	40,392	1-Terpineol	0,02
11	42,137	α -Humulene	1,72
12	45,543	γ -Cadinene	1,11
13	46,854	Nerol	0,18
14	48,520	Geraniol	0,37
15	54,225	Methyleugenol	0,31
16	56,682	Methyl cinnamate	19,14
17	58,135	Spathulenol	0,41
18	59,264	3-Allyl-6-methoxyphenol	3,75
19	59,565	δ -Cadinene	1,78



Şekil 4.4 : Reyhan esansiyel yağına ait GC-MS kromotogramı (1: α -Pinene, 2: β -Myrcene, 3: 1,8-Cineole, 4: γ -Terpinene, 5: Linalool oxide, 6: 1-Octen-3-ol, 7: Linalool oxide cis, 8: Linalool, 9: 4-Terpineol, 10: 1-Terpineol, 11: α -Humulene, 12: γ -Cadinene, 13: Nerol, 14: Geraniol, 15: Methyle ugenol, 16: Cinnamic acid methyl ester, 17: 3-Allyl-6-methoxyphenol, 18: δ -Cadinene, 19: δ -Cadinene)

4.5 Ekstrakt ve Esansiyel Yağda ACE Aktivitesinin Belirlenmesi

3.2.5.2'deki eşitlikten yararlanılarak 15 mg/mL konsantrasyonda hesaplanan metanollü ekstraktın ACE inhibisyon aktivitesi %81.3 olarak bulunmuştur. 0.25 µL/mL konsantrasyonda hazırlanan esansiyel yağ ACE inhibisyon aktivitesi göstermemiştir.

4.6 Canlı Vücut Ağırlıkları

60 günlük deney süresince çalışmaya alınan ratların başlangıç ve bitiş canlı ağırlık değişimleri haftalık ölçümlerle değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan ratların başlangıç canlı ağırlıkları homojen biçimde oluşturulmuş ve ortalama olarak 220-300g aralığında olan hayvanlar kullanılmıştır. Çizelge 4.3'te her gruba ait ratların ortalama ağırlıkları ve standart sapmaları verilmiştir.

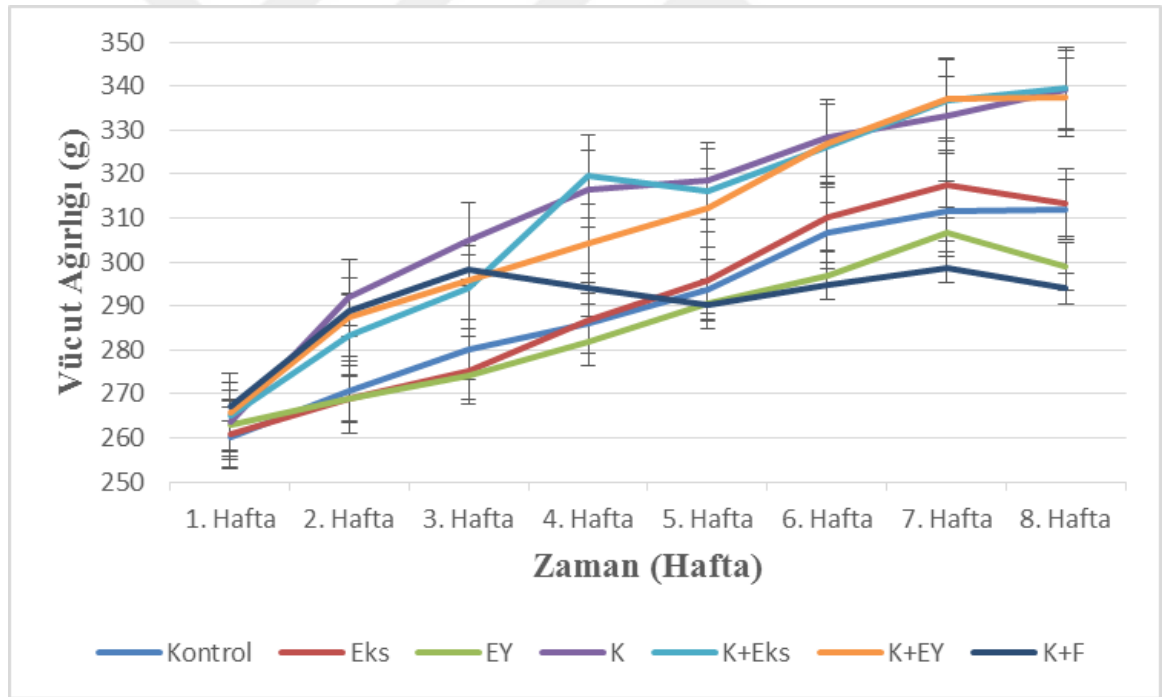
Çizelge 4.3 : Araştırmaya alınan ratların vücut ağırlığındaki değişimler

Gruplar (n= 10)	Hafta							
	1	2	3	4	5	6	7	8
K	260±19.9 ^a	270,5±20.1 ^a	280,2±18.5 ^a	286,1±19.1 ^a	293,7±21.8 ^a	306,6±25.3 ^a	311,5±24.0 ^a	311,8±24.0 ^a
Eks	261±18.0 ^a	268,8±15.9 ^a	275,3±17.5 ^a	286,7±16.1 ^a	295,8±16.1 ^a	310,2±19.1 ^a	317,6±21.7 ^a	313,4±20.2 ^a
EY	262,8±16.5 ^a	268,9±17.6 ^a	274,2±19.8 ^a	282±22.0 ^a	290,4±22.4 ^a	296,9±20.0 ^a	299±24.5 ^a	306,8±25.9 ^a
K	263,8±15.7 ^a	291,8±21.3 ^b	304,8±21.0 ^b	316,6±23.7 ^b	318,5±21.8 ^b	328,3±22.1 ^b	333,3±26.5 ^b	339,2±29.2 ^b
K+Eks	265,1±16.0 ^a	283,4±18.6 ^b	294,2±17.4 ^{ab}	319,5±28.7 ^b	316,2±26.9 ^b	326,4±27.7 ^b	336,9±30.0 ^b	339,5±30.3 ^b
K+EY	265,9±15.8 ^a	287,5±15.9 ^b	295,8±19.5 ^{ab}	304,3±27.0 ^b	312,3±23.2 ^b	327±24.0 ^b	337,1±21.6 ^b	337,4±23.1 ^b
K+F	267,3±16.2 ^a	288,9±16.4 ^b	298,2±16.0 ^{ab}	294±14.4 ^{ab}	290,2±16.6 ^a	294,9±17.2 ^a	298,7±21.6 ^a	294±20.4 ^a

a-b: Farklı harfler ile gösterilen değerler aynı sütunda P<0.05 düzeyinde önemlidir (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Gruplar arasındaki ilk ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark bulunmaması gruplandırmanın iyi yapıldığının bir göstergesidir ($P>0.05$) (Şekil 4.5).

Çalışmanın ilk haftasında alınan ölçümlerde her bir grubun ortalama vücut ağırlığı sırasıyla; kontrol grubu 260 ± 19.9 g, mor reyhan metanollü ekstrakt verilen kontrol grubu (Eks- 200 mg/kg Vücut Ağırlığı) 261 ± 18.0 g, mor reyhan esansiyel yağ verilen kontrol grubu (EY-70 mg/kg Vücut Ağırlığı) $262,8\pm16.5$ g, yüksek kolesterolli diyetle beslenen kontrol grubu (K) $263,8\pm15.7$ g, yüksek kolesterolli diyetle birlikte mor reyhan metanollü ekstraktı uygulanan grup (K+Eks-200 mg/kg Vücut Ağırlığı) $265,1\pm16.0$ g, yüksek kolesterolli diyetle birlikte mor reyhan esansiyel yağı uygulanan grup (K+EY-70 mg/ kg Vücut Ağırlığı) $265,9\pm15.8$ g ve yüksek kolesteollü diyetle birlikte fenofibrat uygulanan grup (K+F- 200 mg/kg vücut ağırlığı) $267,3\pm16.2$ g olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3).



Şekil 4.5 : Ratların haftalık ağırlık değişimi (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Standart rat diyetiyle beslenen kontrol grubu ile metanollü ekstrakt (Eks) ve esansiyel yağ uygulanan (EY) kontrol grupların vücut ağırlıklarındaki değişim istatistiksel olarak

önemli bulunmamıştır ($P>0.05$). Bu da bize ekstrakt ve esansiyel yağın normal diyet alan gruplarda vücut ağırlığı değişimini etkilemediği anlamına gelmektedir.

Sekiz hafta boyunca yüksek kolesterolli diyetle beslenen kontrol grubunda (K) meydana gelen ağırlık artışı standart rat diyetiyle beslenen kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemli olarak artmıştır ($P<0.05$). Yüksek kolesterolli diyetle birlikte metanollü ekstrakt uygulanan grup (K+Eks) ve esansiyel yağ uygulanan grubun (K+EY) vücut ağırlığındaki değişime etkisi önemli olarak bulunmamıştır ($P>0.05$).

Yüksek kolesterolli diyetle birlikte uygulanan fenofibratın (K+F) kolesterol kontrol grubuna (K) kıyasla vücut ağırlığında meydana getirdiği değişim istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ($P<0.05$). Fenofibrat uygulanan grup (K+F) hariç diğer gruplarda ilk günlük ölçüme oranla vücut ağırlıklarında haftalık meydana gelen artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P<0.05$).

Deney sonunda grupların ortalamasında vücut ağırlıklarındaki artış; standart rat diyeti alan kontrol grubunda 51.8 g, standart rat diyetiyle birlikte metanollü ekstrakt (Eks) ve esansiyel yağ uygulanan (EY) gruplarda meydana gelen artış sırasıyla 52.4 g ve 44 g dır. Kolesterol kontrol grubunda (K) bu artış 76.2 g iken ekstrakt (K+Eks), esansiyel yağ (K+EY) ve fenofibrat (K+F) uygulanmış gruplarda meydana gelen artışlar sırasıyla 74.4 g, 71.5g ve 26.7g olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3).

4.7 Biyokimyasal Analizler

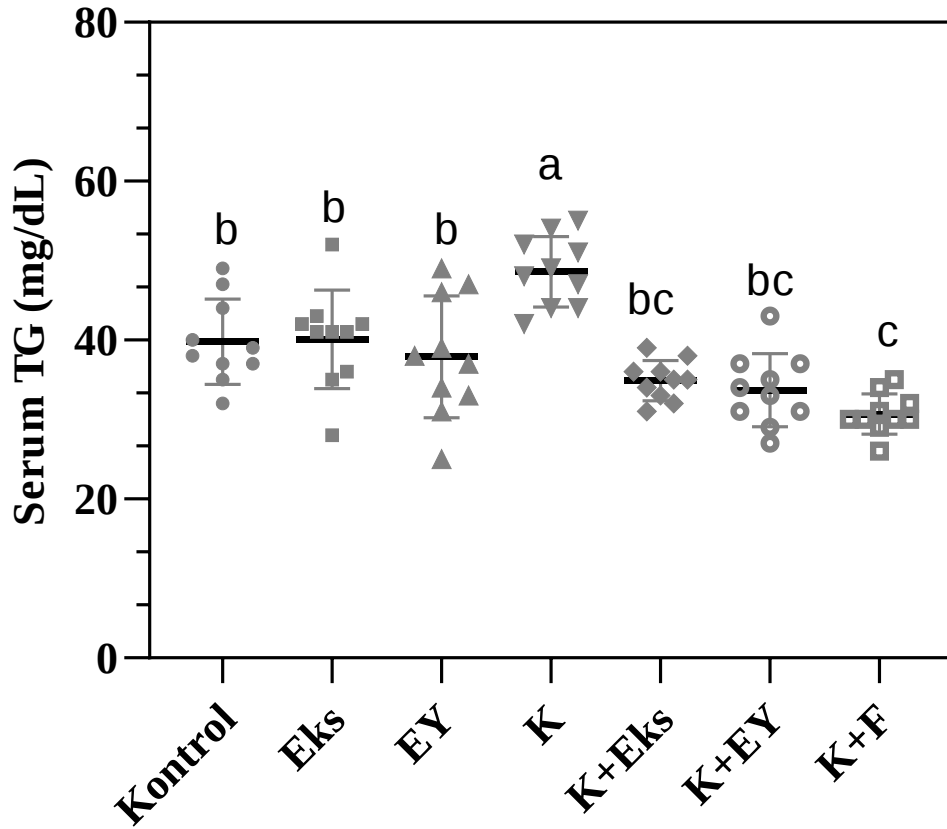
Toplam 8 haftalık deney süresi sonunda ratların kan serumlarında trigliserid (TG), toplam kolesterol (TC), AST ve ALT seviyelerindeki istatistiksel değişimler Çizelge 4.4' de verilmiştir.

Çizelge 4.4 : Kan serum parametreleri

Gruplar (n= 10)	Trigliserid (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
Kontrol	39.80±5.35 ^b	62.20±6.88 ^b	85.20±20.27 ^c	45.50±8.86 ^{bc}
Eks	40.10±6.23 ^b	54.40±8.46 ^b	98.10±24.41 ^{bc}	48.10±4.82 ^{abc}
EY	37.90±7.65 ^b	55.30±7.86 ^b	85.3±10.58 ^c	43.30±10.27 ^c
K	48.60±4.43 ^a	71.80±5.61 ^a	144.70±32.24 ^a	56.50±9.97 ^{ab}
K+Eks	34.90±2.51 ^{bc}	56.20±4.10 ^b	105.00±16.28 ^{bc}	49.90±8.36 ^{abc}
K+EY	33.70±4.62 ^{bc}	59.80±5.59 ^b	126.60±27.24 ^{ab}	49.90±11.41 ^{abc}
K+F	30.70±2.54 ^c	57.20±4.39 ^b	124.10±40.50 ^{ab}	60.20±6.81 ^a

a-d: Farklı harfler ile gösterilen değerler aynı sütunda P<0.05 düzeyinde önemlidir (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

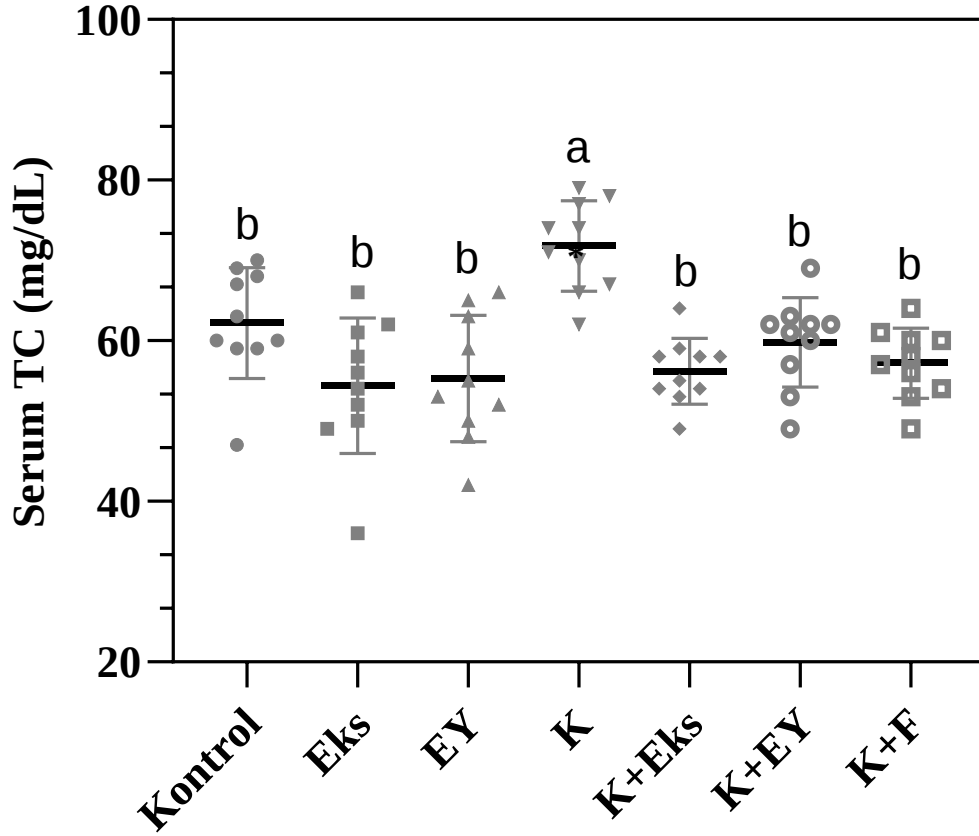
Çizelge 4.4’de Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F) gruplarının kan serum parametrelerinin sonuçları grupların ortalaması olarak ve standart sapmaları verilmiştir.



Şekil 4.6 : Serum trigliserit düzeyleri (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Her bir grubun serum trigliserit (TG) düzeyleri grup ortalaması olarak Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F) gruplarında sırasıyla 39.80 ± 5.35 , 40.10 ± 6.23 , 37.90 ± 7.65 , 48.60 ± 4.43 , 34.90 ± 2.51 , 33.70 ± 4.62 , 30.70 ± 2.54 , mg/dL olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.4) (Şekil 4.6). Yüksek kolesterolü diyetle beslenen grubun TG değeri standart rat diyetiyle beslenen gruba oranla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($P < 0.01$) (Şekil 4.6). Elde edilen sonuçlar K grubuna kıyasla metanolik ekstraktı uygulamasının serum trigliseritlerini %28.2 oranında azalttığı görülmüştür ($P < 0.0001$). Uçucu yağ uygulanan grupta ise yine kolesterol kontrol grubuna kıyasla serum trigliserid düzeyinde %30.7 ($P < 0.0001$) azalma gerçekleşmiştir. Fenofibrat uygulanan grup hem normal kontrol grubuna ($P < 0.01$) hem de kolesterol kontrol grubuna ($P < 0.0001$) oranla TG düzeyinde istatistiksel olarak önemli düşüş meydana getirmiştir. Yüksek kolesterolü

diyetle birlikte Arapgir mor reyhan metanolik ekstraktı ve uçucu yağ uygulaması trigliseridin yüksek serum konsantrasyonlarını önemli ölçüde baskılamıştır.



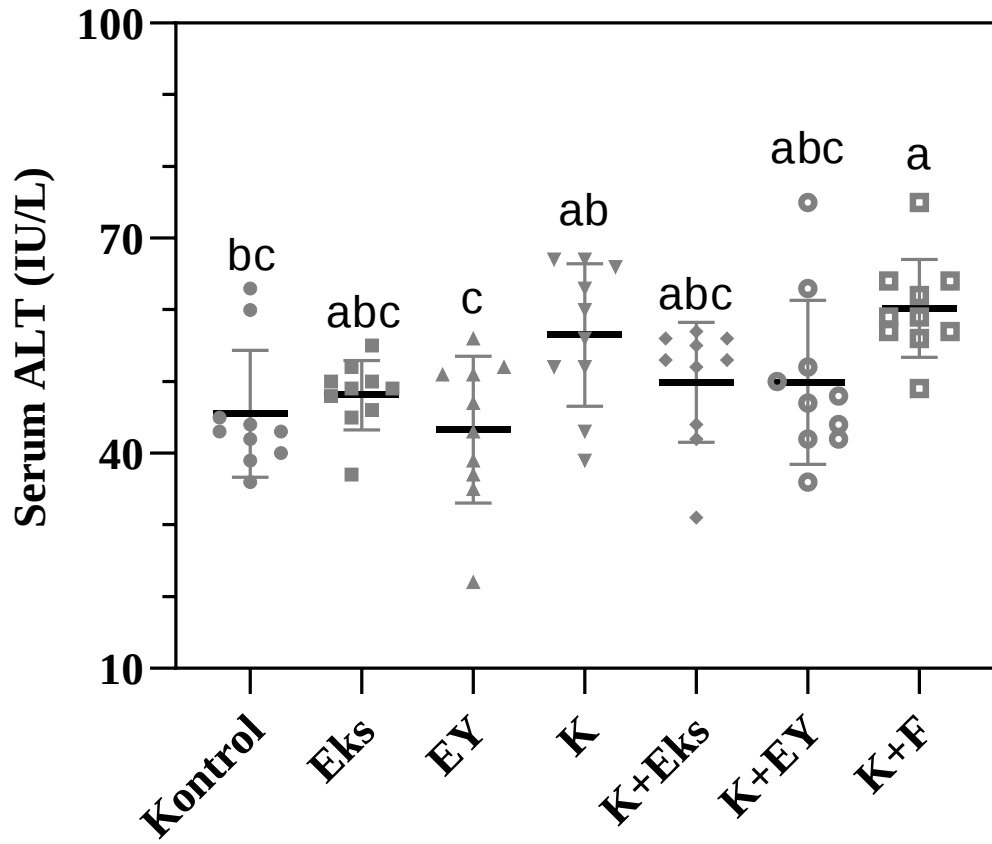
Şekil 4.7 : Serum toplam kolesterol düzeyleri (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Her bir grubun serum toplam kolesterol (TC) düzeyleri grup ortalaması olarak Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol + esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F) gruplarında sırasıyla 62.20 ± 6.88 , 54.40 ± 8.46 , 55.30 ± 7.86 , 71.80 ± 5.61 , 56.20 ± 4.10 , 59.80 ± 5.59 ve 57.20 ± 4.39 mg/dL olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.4) (Şekil 4.7).

Standart rat diyeti almış olan guplarda metanollü ekstrakt ve esansiyel yağ uygulaması serum toplam kolesterol değerlerini düşürmüştür (Şekil 4.7). Yüksek

kolesterollü diyet uygulanmış grubun serum toplam kolesterol değeri normal kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak artmıştır ($P<0.05$) (Şekil 4.7).

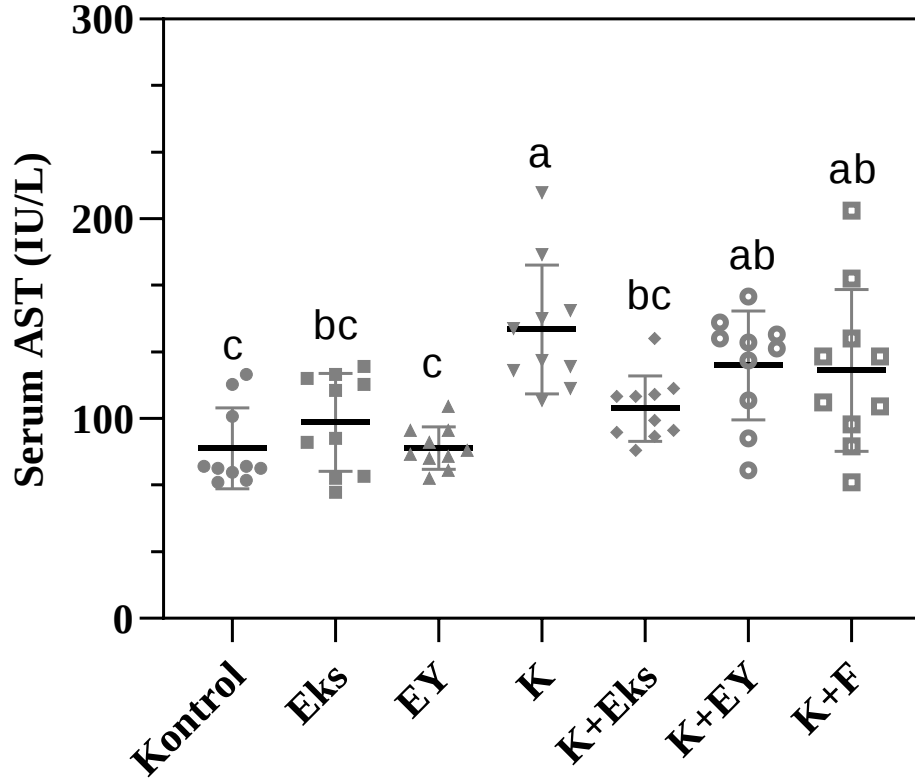
Sekiz hafta boyunca yüksek kolesterollü diyetle birlikte uygulanan metanollü ekstrakt kolesterol kontrol grubuna kıyasla serum toplam kolesterol (TC) oranını %21.7 oranında düşürmüştür ($P<0.0001$). Uçucu yağ uygulanmış grupta meydana gelen düşüş %14.5 ($P<0.01$) olarak gerçekleşmiştir. Fenofibrat uygulanan grupta da kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemli azalış meydana gelmiştir ($P<0.0001$).



Şekil 4.8 : Serum ALT düzeyleri (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Grupların serum ALT dağılımı, grup ortalaması olarak Kontrol, Eks, EY, K, K+Eks, K+EY ve K+F gruplarında sırasıyla 45.50 ± 8.86 , 48.10 ± 4.82 , 43.30 ± 10.27 , 56.50 ± 9.97 , 49.90 ± 8.36 , 49.90 ± 11.41 ve 60.20 ± 6.81 IU/L olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.4). Yüksek kolesterollü diyet uygulaması, serum ALT seviyelerinde belirgin bir artışa neden

olmuştur (Şekil 4.8). Uçucu yağ uygulanmış grubun serum ALT aktivitesi ile ekstrakt uygulanan gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Fenofibrat uygulaması ALT aktivitesinde ($P<0.01$) normal kontrol, ekstrakt ve uçucu yağ uygulanan grupla karşılaştırılabilir derecede önemli bir artışa neden olmuştur.



Şekil 4.9 : Serum AST düzeyleri (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Grupların serum AST dağılımı, grup ortalaması olarak Kontrol, Eks, EY, K, K+Eks, K+EY ve K+F gruplarında sırasıyla 85.20 ± 20.27 , 98.10 ± 24.41 , 85.3 ± 10.58 , 144.70 ± 32.24 , 105.00 ± 16.28 , 126.60 ± 27.24 ve 124.10 ± 40.50 IU/L olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.4) (Şekil 4.9). Yüksek kolesterollü diyet uygulaması, standart rat diyeti uygulanan gruba kıyasla serum AST seviyelerinde belirgin bir artışa neden olmuştur ($P<0.0001$) (Şekil 4.9). Mor reyhan metanolik özütünün uygulanması uçucu yağ ve fenofibrat gruplarına oranla serum AST miktarını önemli ölçüde düşürmüştür ($P<0.05$).

Ekstraktın, uçucu yağın ve fenofibratın sırasıyla 200 mg/kg, 70 mg/kg ve 200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında uygulanması serumdaki ALT ve AST aktivitelerini normal aktivitelerine geri getirememiştir.

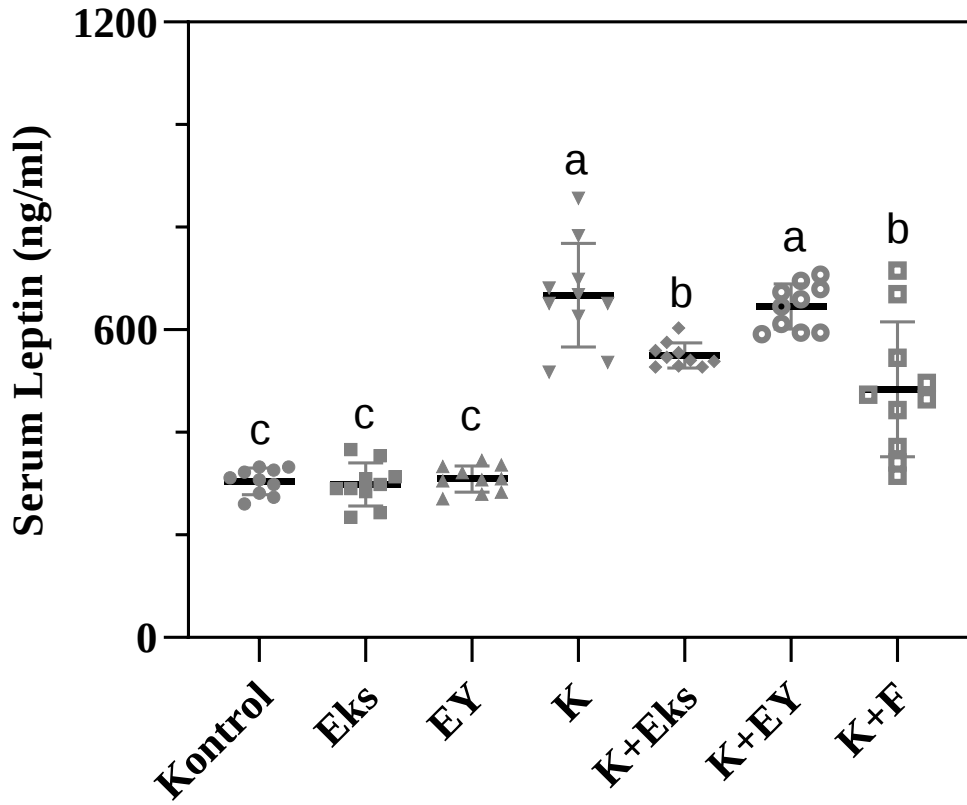
4.8 Karaciğer Serum Lipid Analizleri

Altmış günlük deney sonunda ratların karaciğerleri alınarak leptin, hepatik triglisetid, hepatik kolesterol ve malondialdehit (MDA) analizleri gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları Çizelge 4.5'te gösterildiği gibidir.

Çizelge 4.5 : Karaciğer ve serum lipid parametreleri

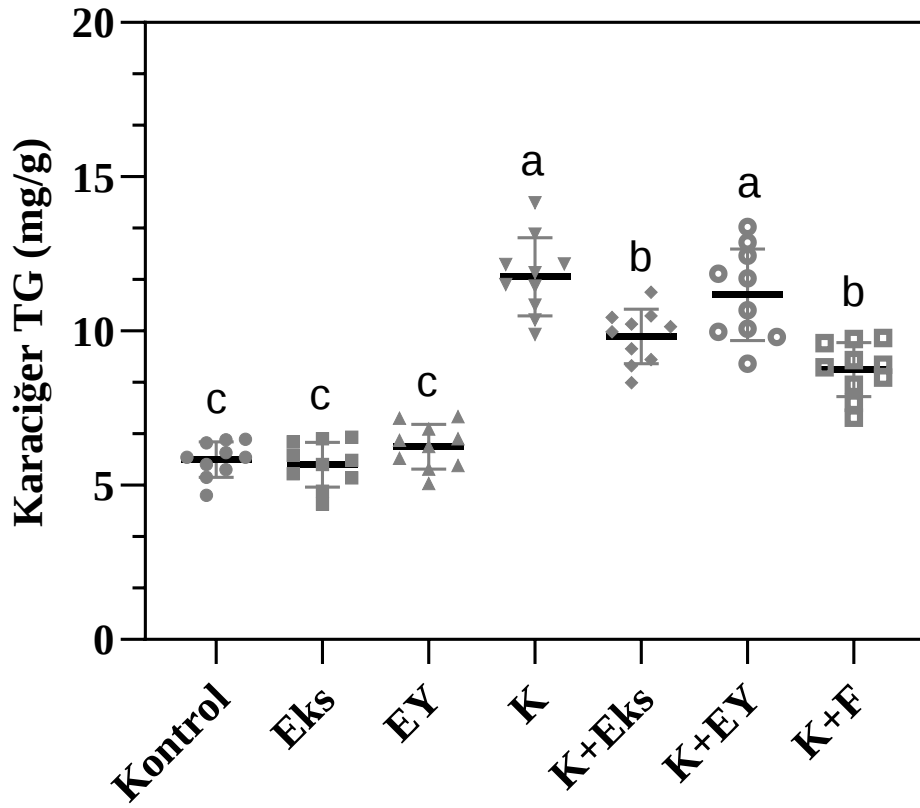
Gruplar (n= 10)	Serum Leptin (ng/ml)	Karaciğer Trigliserit (mg/g)	Karaciğer Kolesterol (mg/g)	Karaciğer MDA (nmol/mg)
Kontrol	304.51±25.7 ^a	5.83±0.6 ^a	11.14±1.6 ^a	2.95±0.3 ^b
Eks	298.57±41.7 ^a	5.67±0.7 ^a	10.71±1.7 ^a	2.33±0.3 ^a
EY	309.20±25.4 ^a	6.25±0.7 ^a	11.49±2.1 ^a	3.35±0.3 ^b
K	667.29±101.1 ^c	11.75±1.3 ^c	35.51±5.0 ^d	5.10±0.5 ^c
K+Eks	550.16±24.2 ^b	9.82±0.9 ^b	27.67±3.1 ^c	3.33±0.2 ^b
K+EY	645.31±44.3 ^c	11.17±1.5 ^c	32.80±3.5 ^d	4.86±0.5 ^c
K+F	483.58±131.5 ^b	8.75±0.9 ^b	19.06±2.5 ^b	4.76±0.8 ^c

^{a-d}: aynı sütunda farklı üstel harflerle gösterilen değerler arasında $P<0.05$ düzeyinde farklılık vardır. (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))



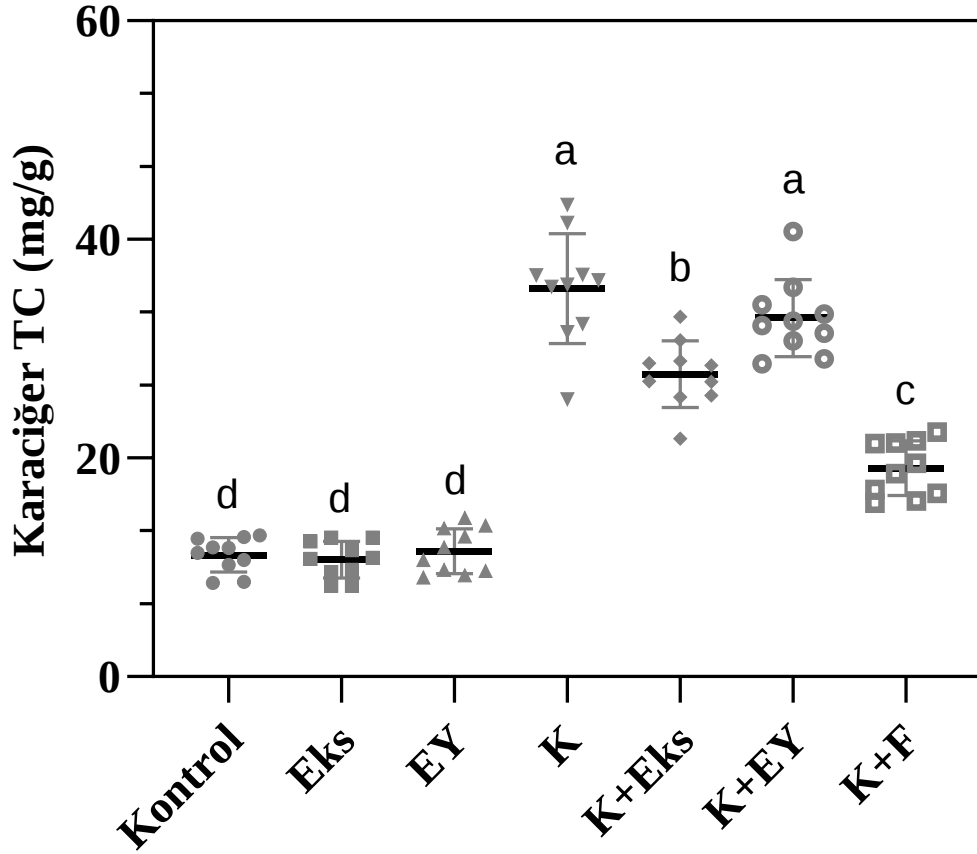
Şekil 4.10 : Serum leptin dağılımı (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Yüksek kolesterolü diyet uygulaması, hiperlipidemik kontrol grubu ratlarda kontrol grubu ratlarına kıyasla serum leptin seviyelerinde istatistiksel olarak önemli bir artış ($P<0.0001$) göstermiştir. Bununla birlikte, mor reyhan metanolik ekstresinin kolesterolle zenginleştirilmiş diyetle birlikte 60 günlük uygulanması, K ve K+EY gruplarına kıyasla serum leptin seviyelerini % 17.5 ($P<0.01$) oranda düşürmüştür (Çizelge 4.5) (Şekil 4.10). Fenofibrat, serum leptin düzeylerini % 27.5 oranında önemli ölçüde düşürmüştür ($P<0.0001$) (Çizelge 4.5). Uçucu yağ ile muamele edilen gruba kıyasla ekstraktla muamele edilmiş grupta önemli bir azalma gözlenmiştir ($P<0.01$) (Çizelge 4.5) (Şekil 4.10).



Şekil 4.11 : Karaciğer trigliserit düzeyi (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

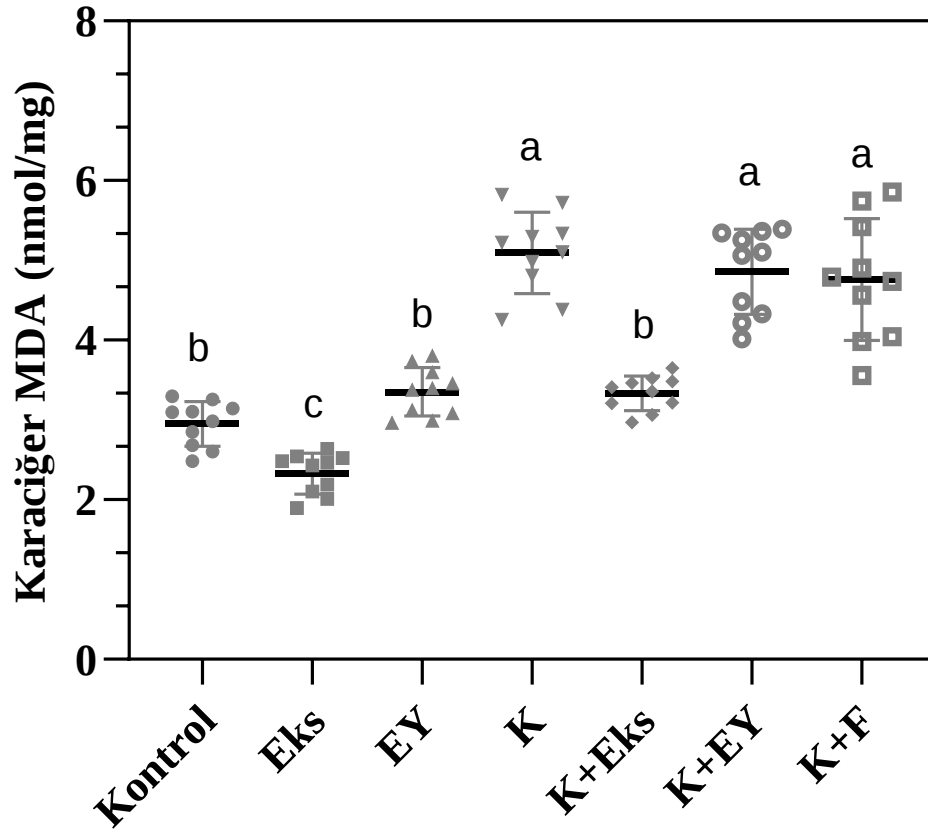
Yüksek kolesterolü diyet uygulaması, hiperlipidemik kontrol grubu (K) ratlarda kontrol grubu ratlara kıyasla hepatik trigliserit ($P<0.0001$) seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir artış göstermiştir (Çizelge 4.5), (Şekil 4.11). Mor reyhan metanolik ekstresinin kolesterolle zenginleştirilmiş diyetle birlikte uygulanması, hepatik trigliseridi %16.4 oranında düşürmüştür ($P<0.0001$). Fenofibrat hepatik trigliseriti % 25.5 oranında düşürmüştür ($P<0.0001$).



Şekil 4.12 : Karaciğer toplam kolesterol düzeyi (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Yüksek kolesterolü diyet uygulaması (K), standart diyet uygulanmış kontrol grubu ratlara kıyasla hepatik toplam kolesterol ($P<0.0001$) seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir artış göstermiştir (Çizelge 4.5), (Şekil 4.12). Metanollü ekstraktın kolesterolü diyetle birlikte uygulanması hepatik kolesterol düzeyini %22.1 oranında azaltmıştır ($P<0.0001$). Benzer şekilde fenofibrat uygulanmış grubun karaciğerinde toplam kolesterol seviyesi %46.3 oranında azalmıştır ($P<0.0001$).

Mor reyhan esansiyel yağı uygulananlara kıyasla metanolik ekstraktı uygulanan ratların karaciğerinde toplam kolesterol ve trigliserit seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır.



Şekil 4.13 : Karaciğer MDA düzeyi (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Altmış günlük deney süresi sonunda karaciğerde serbest radikal salınımının dolaylı bir göstergesi olan malondialdehit (nmol/mg) seviyeleri belirlenmiştir. Karaciğerin MDA seviyesi, kontrol grubuna kıyasla yüksek kolesterolli diyetle beslenen kontrol grubunda (K) önemli ölçüde yükselmiştir ($P<0.0001$), (Çizelge 4.5). Bununla birlikte, mor reyhanın metanolik ekstresinin, 60 gün boyunca günde 200 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanması, MDA'nın karaciğer dokularında yükselmesini önemli ölçüde önlemiştir. Karaciğer MDA seviyeleri, Şekil 4.13' de gösterildiği gibi kolesterol kontrol ve fenofibrat verilen gruplara kıyasla metanollü ekstrakt verilen grupta %34.6 azalmıştır ($P<0.0001$).

Ekstrakt grubunun (K+Eks) karaciğer homojenatındaki MDA seviyesinde önemli düzeyde düşüş meydana gelirken esansiyel yağ (K+EY) ve fenofibrat (K+F) verilen

ratların karaciğer homojenatında MDA seviyesinde gerçekleşen düşüşün daha önemsiz düzeyde olduğu görülmüştür (Şekil 4.13).

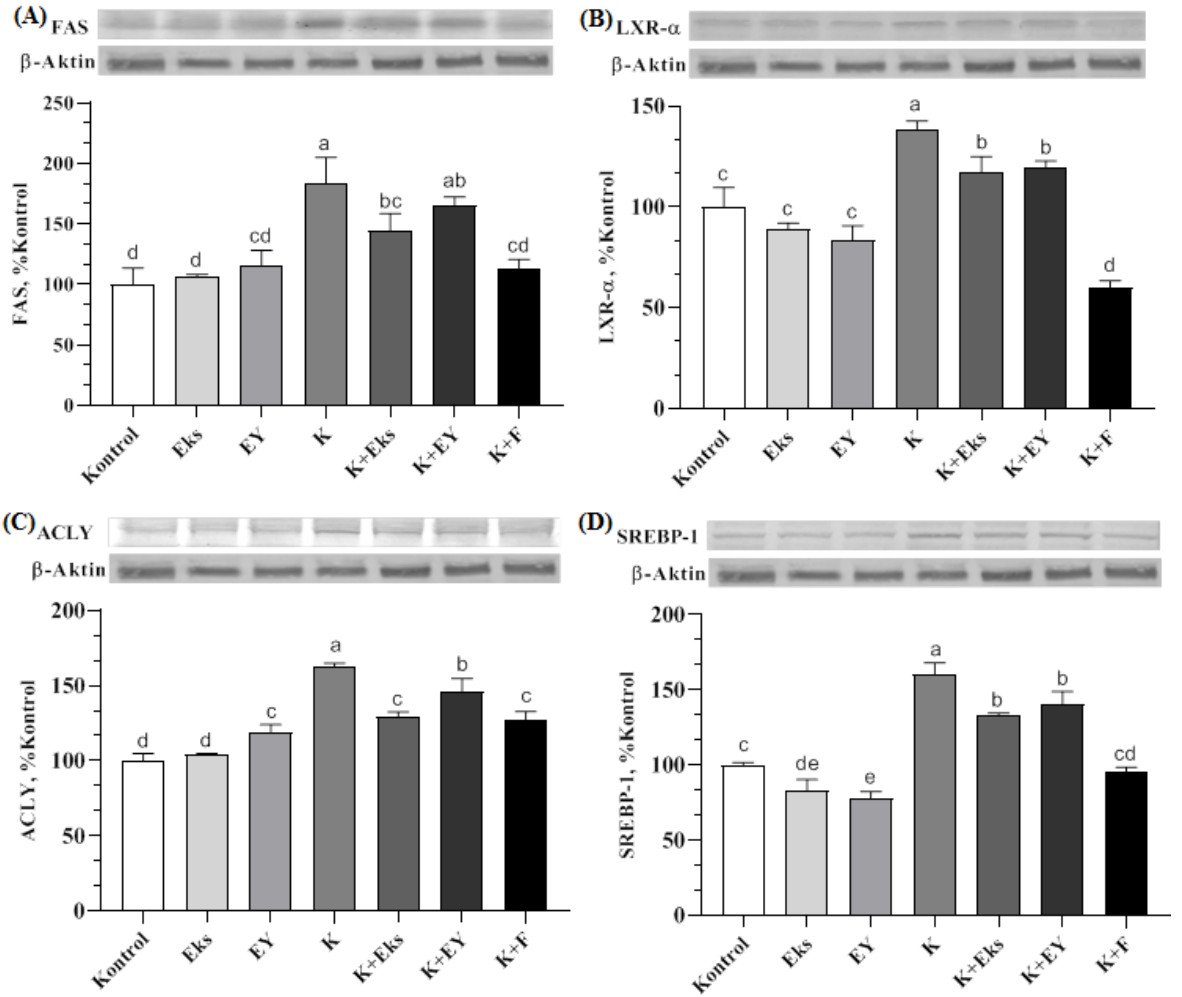
4.9 Karaciğer Dokusundaki SREBP-1, FAS, ACLY ve LXR- α Proteinlerinin Western Blot Analizi

Standart rat diyeti alan gruplarda (Kontrol, Eks ve EY), yüksek kolesterolli diyetle beslenen grupta (K), yüksek kolesterolle birlikte mor reyhan metanolik ekstrakt, esansiyel yağ ve fenofibrat uygulanan gruplarda (K+Eks, K+EY, K+F) hepatik FAS, LXR- α , ACLY, SREBP1 protein ekspresyon seviyeleri grup ortalamaları ve standart sapma değerleri Çizelge 4.6’da sunulmaktadır.

Çizelge 4.6 : Hepatik protein ekspresyon değerleri

Gruplar (n= 10)	FAS	LXR- α	ACLY	SREBP-1
Kontrol	100 $\pm$ 13.6 ^a	100 $\pm$ 9.5 ^b	100.0 $\pm$ 4.9 ^a	100 $\pm$ 1.8 ^b
Eks	106.2 $\pm$ 2.3 ^{ab}	89.2 $\pm$ 2.8 ^b	103.9 $\pm$ 0.9 ^{ab}	83.0 $\pm$ 7.4 ^a
EY	115.1 $\pm$ 13.0 ^b	83.6 $\pm$ 6.9 ^b	119.4 $\pm$ 4.6 ^b	77.7 $\pm$ 4.5 ^{ab}
K	183.0 $\pm$ 22.0 ^d	138.6 $\pm$ 3.9 ^d	162.9 $\pm$ 2.1 ^e	160.4 $\pm$ 7.7 ^e
K+Eks	144.7 $\pm$ 13.8 ^c	117.2 $\pm$ 7.6 ^c	129.3 $\pm$ 3.3 ^d	133.3 $\pm$ 1.3 ^d
K+EY	165.0 $\pm$ 7.3 ^c	120.0 $\pm$ 3.0 ^c	146.4 $\pm$ 8.6 ^d	140.4 $\pm$ 8.5 ^d
K+F	113.3 $\pm$ 7.5 ^{ab}	60.0 $\pm$ 3.4 ^a	127.6 $\pm$ 5.2 ^c	95.0 $\pm$ 3.6 ^c

^{a-e}: Aynı sütunda farklı üstel harfler ile gösterilen değerler arasında $P<0.05$ düzeyinde farklılık vardır. (Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))



Şekil 4.14 : Protein ekspresyon seviyeleri ((Kontrol, kontrol+ ekstrakt (Eks), kontrol+ esansiyel yağ (EY) + kolesterol kontrol (K), kolesterol kontrol+ ekstrakt (K+Eks), kolesterol kontrol+ esansiyel yağ (K+EY) ve kolesterol kontrol + fenofibrat (K+F))

Her çubuk ortalama ve ortalamanın standart sapmasını temsil etmektedir. Eşit protein yüklemesini sağlamak için aktin dahil edilmiştir.

Yüksek kolesterol ile beslenen ratların karaciğerinde FAS, LXR-α, ACLY, SREBP1 ekspresyonu kontrol grubuna göre sırasıyla %83, %38.6, %62.9 ve % 60.4 oranında artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P<0.0001$) (Şekil 4.14-A, B, C, D). Yüksek kolesterolü diyetle birlikte metanollü ekstrakt uygulanmasıyla bu değerler sırasıyla % 20.9, % 15.4, % 20.7 ve % 16.9 oranında azalmıştır ve bu azalış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P<0.05$). Esansiyel yağ grubunda (K+EY) düşüş sırasıyla %9.9, %13.6, % 10.2 ve %12.5 oranında gerçekleşmiştir ($P<0.05$).

FAS, LXR- α , ACY ve SREBP1 ekspresyonu yüksek kolesterolle birlikte fenofibrat uygulanmış grupta (K+F) sırasıyla %38.1, %56.8, %21.7 ve %40.8 azalmıştır ($P<0.05$).



5. TARTIŞMA VE YORUM

Bu çalışmada; Arapgir mor reyhan bitkisinin %80 metanollü ekstraktı hazırlanarak UV-VIS spektrometrede antioksidan özelliği, toplam fenolik ve flavonoid içeriği tespit edilmiş, esansiyel yağının kimyasal bileşim analizi Gaz Kromatografisi – Kütle Spektrometresi (GC-MS) kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen metanollü ekstrakt ve esansiyel yağ, normal kontrol grupları ve yüksek kolesterolü diyetle kolesterol modeli oluşturulan gruplara 60 günlük bir uygulamayla belirlenen dozlarda verilmiştir. Ekstrakt ve esansiyel yağın, canlı ağırlık değişimi, serum parametreleri ve karaciğer üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Antioksidan enzimler ve enzimatik olmayan antioksidanlar, canlı bir organizmada reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif hasarlara karşı ilk savunma hattıdır. Birçok çalışma, bitkilerdeki doğal antioksidanların, genellikle biyolojik sistemlerde serbest radikal salınımını durdurduğu ve buna bağlı olarak kronik hastalıkların azalmasına yol açtığı ve patojenik bakterilerin gelişmesini engellediğini göstermiştir (Covacci ve diğ, 2001). Bu nedenle, antioksidan kapasite, gıda veya tıbbi bitkileri ve bunların biyoaktif bileşenlerini karakterize etmek için bir parametre olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Bitki ikincil metabolitlerinin biyosentezi iklimsel ve edafik faktörlerle (toprağın fiziksel yapısı, kimyasal bileşimi, nemi, sıcaklığı ve içindeki canlı organizmalar gibi) güçlü bir şekilde yönetilir (Chludil ve diğ, 2008; Gorelick ve Bernstein, 2014). Bununla birlikte, değişen ekstrakt kompozisyonu ve test sisteminin şartları gibi birçok faktöre bağlı olarak bitkilerde antioksidan kapasite değişiklik göstermektedir. Bu yüzden araştırmacılar bitkilerin antioksidan kapasitesini değerlendirirken tek bir yöntemin yeterli olmadığını, birkaç farklı yöntemin bir arada kullanılmasıyla sonucun doğrulanması gerektiğini belirtmektedirler (Wong ve diğ. 2006). Bu bilgiye dayanarak ve antioksidanların çeşitli etki şekillerini hesaba katmak için birden fazla antioksidan kapasite değerlendirme yönteminin gerçekleştirilmesi gerektiğinden bu çalışmada Arapgir mor reyhanının metanol ekstraktının ve esansiyel yağının antioksidan kapasitesini değerlendirirken ABTS, DPPH, CUPRAC ve FRAP olmak üzere 4 farklı yöntem kullanılmıştır. Ayrıca toplam fenolik madde tayini yaygın bir metod olan Folin-Ciocalteu yöntemine göre, flavonoid madde miktarı ise, alüminyum klorür kullanılarak belirlenmiştir.

Katı- sıvı ekstraksiyonu ile katı içinde bulunan bir madde bu maddeyi büyük ölçüde çözebilen bir sıvı yardımıyla alınır. Bitki dokularından tıbbi açıdan aktif kısımlarının inaktif/ durağan bileşenlerden ayırmak için uygun bir çözücü kullanmak gerekmektedir. Ekstraksiyon işlemi için seçilen çözücü, istenilen maddeyi çözebilen yapıda olmalıdır. Çözücülerle ekstraksiyon, bitkiden antioksidan bileşiklerin kazanımı için sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Organik çözücüler, polifenollerin bitki matriksinden kazanılması amacıyla kullanılmaktadır. Etil asetat, aseton, etanol, metanol en çok kullanılan organik çözücülerdendir (Peschel ve diğ. 2006). Ekstraksiyon sırasında kullanılan çözücü, çözücünün polaritesine benzer polariteye sahip çözünebilir bileşiklere ve bitki materyaline difüze olmaktadır (Ncube ve diğ. 2008). Yeşiloğlu ve diğ. (2012), mor reyhan ile yaptıkları bir çalışmada, bitkinin yaprak ve çiçek kısımlarının üç farklı çözücüyle (etanol, aseton ve su) hazırlanmış olan ekstraktlarının antioksidan aktivitelerini incelemiş ve sonuç olarak DPPH radikal süpürme yüzdelerinin sırasıyla etanolde %72.55, asetonda % 37.91 ve su ile hazırlanan ekstraktta ise % 50.98 olduğunu tespit etmiştir. Ononamadu ve diğ. (2019), *Ocimum canum*'un etil asetat, sulu metanol ve hegzanda hazırlanmış ekstraktlarının *in vitro* ve *in vivo* çalışmayla anti- diyabetik ve antioksidan aktivitelerini belirlemişlerdir. Ekstrelerin *in vitro* antioksidan aktiviteleri DPPH ve FRAP analizleriyle değerlendirilmiş ve her iki yöntemde de sulu metanol ile hazırlanmış ekstrenin diğer çözücülerle hazırlananlara oranla daha iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, mor reyhandan ekstrakte edilen biyoaktif bileşiklerin doğası, ekstraksiyon için kullanılan solventin doğasına ve ekstraksiyon yöntemine bağlı olduğundan ekstraksiyon için kullanılacak uygun çözücüyü belirlemek amacıyla ön denemeler yapılmış ve sonuç olarak ekstraksiyon verimi en yüksek olan metanol çözücü olarak seçilmiştir. Mor reyhan yapraklarından tıbbi açıdan aktif bileşenlerin ekstraksiyonu için %80'lik metanol kullanılmıştır.

DPPH testinde yöntemin esası; Yoğun mor renkli DPPH• radikal çözeltisi, antioksidan aktiviteye sahip ekstrakt ile karşılaşınca, antioksidan bileşen ortama bir hidrojen atomu vermekte ve stabil, radikal olmayan bir DPPH formuna dönüşmektedir. Bu dönüşüm sırasında eş zamanlı olarak yoğun mor renk (DPPH•) kaybolmakta ve indirgeme sonucu sarı renk (DPPHH) oluşmaktadır. DPPH deneyinde ekstraktın serbest radikal süpürücü aktivitesi ekstraktın içerisindeki antioksidan bileşiklerin yapısal özelliklerine, konumlanmış hidrojenlerini verebilmelerine ve bileşiğin yapısal konformasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir (Huang ve diğ, 2005).

Antioksidan aktiviteyi belirlemek için yapılan bir diğer test yöntemi de ABTS yöntemidir. Burada amaç; $ABTS^{\bullet+}$ radikal katyonunun antioksidanlar tarafından absorbanasının engellenmesi temeline dayanır.

Elektron transferine dayalı antioksidan kapasite tayin yöntemlerinden biri olan CUPRAC (Bakır(II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite) yöntemi, temel olarak Neokuproin'in (2,9-dimetil-1.10-fenantrolin), Cu(II) ile oluşturduğu bakır (II)-neokuproin kompleksinin (Cu(II)-Nc), 450 nm'de maksimum absorbanı veren bakır (I)-neokuproin (Cu(I)-Nc) bileşiğine indirgenme yeteneğinden yararlanılarak antioksidan kapasite hesaplanmaktadır (Apak ve diğ, 2009)

Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) yönteminde ise demir (III)'ün indirgenme kapasitesi yoluyla antioksidanların toplam miktar tayini yapılabilmektedir. Düşük miktarlarda oluşan Fe(III)'ün, tripiridiltriazin (TPTZ) ile reaksiyonu sonucu oluşan [Fe(III)-TPTZ] kompleksi antioksidanların etkisi ile Fe(II)-tripiridiltriazin [Fe(II)-TPTZ] kompleksine indirgenmektedir. Meydana gelen Fe(II)-TPTZ kompleksinin rengi koyu mavi olup 593 nm'de maksimum absorbanı verir (Yildiz, 2007).

Literatür çalışmalarında *Ocimum* türlerinin antioksidan aktiviteleri farklı yöntemler kullanılarak yaygın bir şekilde çalışılmıştır.

Ocimum cinsine ait beş türün (*O. basilicum* var. *purpurascens*, *O. basilicum*, *O. gratissimum*, *O. micranthum* ve *O. tenuiflorum* (syn. *O. sanctum*) su buharı hidrodistilasyonu yoluyla elde edilen uçucu yağlarının antioksidan kapasitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada HPLC bazlı hipoksantin/ ksantin oksidaz ve DPPH testleri kullanılmıştır. Buna göre hipoksantin / ksantin oksidaz testinde, tüm yağlarda güçlü antioksidan kapasite belirlenmiş, ancak *O. basilicum* var. *purpurascens* (IC₅₀= 1.84 µL/mL)' e kıyasla *O. tenuiflorum*' dan (syn. *O. sanctum*) (IC₅₀= 0.46 µL/mL) elde edilen yağın antioksidan kapasitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Trevisan ve diğ, 2006).

Bunrathep ve diğ. (2007), DPPH yöntemiyle dört *Ocimum* türünün (*O. basilicum*, *O. canum*, *O. gratissimum* ve *O. sanctum*) uçucu yağlarının karşılaştırmalı antioksidan aktivitesini incelemiş ve antioksidan özelliği en yüksek olanın *O. gratissimum* olduğunu ve ardından sırasıyla *O. sanctum*, *O. canum* ve *O. basilicum*'un geldiğini bildirmiştir. EC₅₀ değerlerinin sırasıyla 30.20, 767.82, 8343.19 ve 47057.45 µg/ mL olduğu bulunmuştur. Politelo ve diğ. (2007), *Ocimum Basilicum*'un antioksidan kapasitesini

DPPH ve FRAP yöntemiyle belirlemişler ve DPPH yöntemine göre serbest uçucu bileşenlerin BHT ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu ancak saf öjenolden daha az antioksidan özellik gösterdiğini bulmuşlardır. FRAP yöntemiyle yaptıkları çalışmada ise BHT den daha düşük düzeyde etki gösterdiğini belirlemişlerdir.

Vlase ve diğ. (2014), *Hyssopus officinalis*, *Ocimum basilicum* ve *Teucrium chamaedrys* bitkilerine ait etanolik ekstraktlarının *in vitro* antioksidan, antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek ve fenolik bileşimlerini karakterize etmek için tasarladıkları çalışmada her üç bitkiye ait ekstraktların antioksidan aktivitesi DPPH yöntemi, Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) testi, hemoglobin askorbat peroksidaz aktivite inhibisyonu (HAPX) testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. *Hyssopus officinalis*, *Ocimum basilicum* ve *Teucrium chamaedrys* DPPH antioksidan aktiviteleri sırasıyla 125.44 ± 4.70 , 124.95 ± 4.46 , 26.70 ± 0.96 (IC₅₀ µg/mL) olarak, Trolox eşdeğeri antioksidan kapasiteleri 57.39 ± 13.68 , 25.69 ± 2.96 , 87.77 ± 0.33 (µmol Trolox /mg bitki materyali) olarak ve HAPX değerleri sırasıyla 16.17 ± 3.58 , 18.84 ± 1.12 , 12.87 ± 3.35 (%) olarak belirlenmiştir.

Romanya’da yetişen iki yeni fesleğen melezinin (Aromat de Buzau (*O. basilicum*) ve Makedon (*O. citriodorum*)) iki farklı organik çözücü metanol ve etanol kullanılarak ekstraktları hazırlanmış ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Buna göre, “Aromat de Buzau” (*O. basilicum*) metanolik ekstraktı 68 ± 0.98 inhibisyon yüzdesi ile serbest radikal temizleme aktivitesi gösterirken, etanolik ekstraktı 60 ± 0.85 oranında daha düşük inhibisyon yüzdesine sahiptir. Ayrıca, “Makedon” (*O. citriodorum*) metanolik özütü 73 ± 0.88 ’lik bir inhibisyon yüzdesi ile serbest radikal temizleme aktivitesi gösterirken, etanolik ekstrakt 72 ± 0.73 ’lük bir inhibisyon yüzdesine sahip olduğu bulunmuştur (Balanescu ve diğ, 2020).

Cezayir’de yetiştirilen *Ocimum basilicum* L. ve *Thymus algeriensis* uçucu yağlarının ve etanolik ekstraktlarının kimyasal bileşimi ve biyoaktivitesinin değerlendirildiği çalışmada her iki bitkide çok iyi DPPH radikal temizlenme aktivitesi göstermiştir. Aktiviteler sırasıyla 0.679 ± 0.0383 ve 1.560 ± 0.010 (mg/mL) olarak ölçülmüştür. ABTS ölçüm sonuçları ise sırasıyla 0.970 ± 0.022 ve 1.743 ± 0.195 (mg/mL), FRAP ölçüm sonuçları ise 3.657 ± 0.009 ve 0.897 ± 0.064 (µg/mL) olarak bulunmuştur (Rezzoug ve diğ, 2019).

Çalışmamızda araştırılan mor reyhan metanollü ekstraktı ve esansiyel yağının DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesi % inhibisyon olarak belirlenmiş ve sonuçlar sırasıyla; %86.98 ve %53.42 olarak belirlenmiştir. Mor reyhanın metanollü ekstraktının ve esansiyel yağının ABTS^{•+} radikal katyonunun absorbansını inhibe etme aktivitesi; sırasıyla, %67.83 ve %62.01 olarak hesaplanmıştır. İki test arasında da istatistiksel açıdan önemli ilişki vardır. Bu sonuçlar büyük ölçüde, fitokimyasal bileşiklerin DPPH ve ABTS'nin deaktivasyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir. İnhibisyon oranının yüksek olması antioksidan etkinliğinin güçlü olduğunun bir göstergesidir. Serbest radikalin tek elektronu antioksidan bileşiğin sağladığı elektron ile eşleştiğinde, absorpsiyon kaybolur ve elde edilen renk giderme, alınan elektronların sayısına göre stokiyometriktir (Rice-Evans ve diğ, 1996).

Antioksidan çalışmalarında demir (III) iyonunun indirgenme kapasitesi elektron verme yeteneğinin bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Fenolik antioksidanların önemli bir mekanizması olan bu durum diğer antioksidan özellikler ile güçlü bir bağlantı göstermektedir (Dorman ve diğ, 2003).

Yapılan çalışmada, indirgeme potansiyelinin teorik beklentilere uygun olarak, mor reyhanın toplam fenolik madde içeriği ile pozitif bir ilişki gösterdiği ve diğer antioksidan belirleme yöntemleriyle uyum içerisinde olduğu belirlenmiştir. Burada fenolik yapıda bulunan hidroksil gruplarının sayısı ve konumu ve bütünüyle molekülün konjugasyon derecesi elektron transferinin kolaylıkla gerçekleşmesi için önemlidir. Genel olarak araştırdığımız metanollü ekstrakt ve esansiyel yağ için metotlar arasında uyumlu sonuçlar elde edildiği söylenebilir. Araştırmamızda uyguladığımız dört farklı antioksidan aktivite belirleme yönteminin çoğunluğunda metanollü ekstrakt esansiyel yağa oranla, yüksek aktiviteye sahip olarak bulunmuştur. Ekstraksiyon aşamasında kullanılan metanol, polaritesi yüksek bir çözücü olduğundan mor reyhanda yüksek oranda bulunan polar yapıdaki fenolik maddeleri çözerek ekstrakt içerisine almıştır denilebilir.

Literatür çalışmaları *Ocimum* türlerinin yüksek düzeyde antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Juliani ve Simon, 2002). *Ocimum basilicum*'un antioksidan özelliği; antosiyaninler gibi pigmentler (Phippen ve Simon, 1998), öjenol ve chavicol gibi alkoloid yapılar (Politeo ve diğ, 2007), kateşin gibi tanenler (Grayer ve diğ, 1996), quercetin, kaempferol ve mirisetin gibi büyük polifenol ve flavonoid sınıfına atfedilir. Bu kimyasalların miktarındaki değişikliklere bağlı olarak antioksidan aktivitesi önemli ölçüde değişiklik gösterme eğilimindedir (Juliani ve Simon, 2002).

Bu çalışmada kullanılan Arapgir mor reyhanının biyoaktif bileşiklerinin antioksidan aktivitesi üzerindeki olası rolü hakkında; yetiştirilme alanı ve iklim değişiklikleri gibi çevresel farklılıktan kaynaklanıyor olduğu belirtilebilir.

Bitkilerin en önemli ikincil metabolit gruplarından biri olan fenolik maddeler doğal antioksidanların en önemli gruplarını oluştururlar. Bitkiler aleminde yaygın olarak dağılmışlardır ve doğrudan bitkilerden ve diğer antioksidan açısından zengin gıdalardan veya ilaç takviyelerinden elde edilebilirler. Çeşitli hastalıkların önlenmesinde nutrasötikler olarak dünya çapında dikkat çekerler (Kelsey, 2010). Polifenoller ve aromatik özelliklerinden sorumlu uçucu bileşenler, tıbbi ve aromatik bitkilerin kalitesinde önemli rol oynar. Son yıllarda yapılan araştırmalar bu bitkilerin kardiyovasküler rahatsızlıkların, kanser türlerinin, nörodejeneratif hastalıkların, enflamatuvar süreçlerin yanı sıra antioksidan, antimikrobiyal özelliklerle ilgili başta polifenoller olmak üzere biyolojik olarak aktif bileşenler içerdiğini göstermiştir. Prakash, (1990), *Ocimum basilicum*'un büyük miktarda fenolik bileşik içerdiğini bildirmiştir.

Hyssopus officinalis, *Ocimum basilicum* ve *Teucrium chamaedrys* bitkilerine ait etanolik ekstraktlarının *in vitro* antioksidan, antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek ve fenolik bileşimlerini karakterize etmek için tasarlanan bir çalışmada, toplam fenolik içerikleri sırasıyla 77.72 ± 1.83 , 175.57 ± 2.43 ve 243.65 ± 3.46 (mg GAE/g bitki materyali) olarak ölçülmüştür (Laurian ve diğ., 2014).

Rezzoug ve diğ. (2019), Cezayir'de yetiştirilen *Ocimum basilicum* L. ve *Thymus algeriensis* uçucu yağlarının ve etanolik özlerinin kimyasal bileşimi ve biyoaktivitesini değerlendirdikleri çalışmada *Ocimum basilicum* L etanolik özütünün *Thymus algeriensis* etanolik ekstrakta kıyasla yüksek fenolik içeriğine sahip olduğunu bulmuşlardır (sırasıyla, 226 ± 2 ve 25 ± 1 mg/g ekstrakt).

Romanya'da yetiştirilen iki fesleğen melezinin (*Aromat de Buzau* (*O. basilicum*) ve *Makedon* (*O. citriodorum*)) iki farklı organik çözücünde (etanol ve metanol) hazırlanmış ekstraktlarının toplam fenolik ve flavonoidlerin ekstraksiyon verimliliği gallik asit (GA) ve tannik asit (TA) olarak ifade edilmiştir. Melezlerin karşılaştırıldığı çalışmada *O. basilicum* metanolik özütünün en yüksek miktarda fenolik bileşik (sırasıyla 96.32 ± 0.23 mg GAE /g numune ve 51.16 ± 0.19 mg TAE / g numune) içerdiği ortaya konulmuştur. Aynı hibritin etanolik özütünün daha düşük miktarda fenolik bileşik içerdiği görülmüştür (sırasıyla 11.47 ± 0.12 mg GAE /g numune ve 4.78 ± 0.05 mg TAE/g numune).

Karşılaştırıldığında *O. citriodorum* metanolik özütlerinde bulunan fenolik madde miktarı *O. basilicum* metanolik özütünden daha düşük bir içerik göstermiştir. *O. citriodorum* metanolik özütü için sırasıyla, 51.24 ± 0.42 mg GAE /g numune ve 26.51 ± 0.10 mg TAE / g numune ve etanolik özütü için 46.13 ± 0.31 mg GAE /g numune ve 23.72 ± 0.12 mg TAE /g numune olarak belirlenmiştir (Balanesu ve diğ, 2020).

Raphanus raphanistrum L. (*Brassicaceae*)'un yapraklarından hazırlanmış sulu ekstraktın fenolik madde miktarı 43,32 mg GAE/g kuru bitki materyali olarak belirlenirken, antioksidan aktivitesi DPPH testi kullanılarak değerlendirilmiş ve IC50 değeri 8,78 mg/mL olarak tespit edilmiştir (Küçükboyacı ve diğ, 2012).

Çalışmamızda Arapgir mor reyhanının metanolik ekstraktından elde ettiğimiz bulgulara dayanarak, fenolik ve flavonoid madde içeriği ile antioksidan aktivite arasında iyi bir ilişkinin olduğunu ve bu sonucun yapılmış çalışmalarla uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Uçucu yağ bitkilerinde, bitkideki uçucu yağ bileşenlerinin kalite, kompozisyon ve oranları; bitkinin kısımlarına (Morfogenetik Varyabilite), bitkinin gelişme dönemine (Ontogenetik Varyabilite), gün içinde sıcaklık değişimlerine (Diurnal Varyabilite), iklim, çevre, topografik koşullara, bitkinin yaşı ve genetik yapısına göre değişim göstermektedir (Telci ve diğ, 2009; Shahat ve diğ, 2012). Bu nedenle sabit bileşimli uçucu yağlar elde etmek için aynı toprakta, aynı iklimde yetişen ve aynı mevsimde toplanan bitkinin aynı organından aynı koşullarda çıkarılması gerekir (Smith ve diğ, 2005). Sıcaklık ve bitkinin gelişme dönemi bitkideki uçucu yağ oranını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Genellikle bitkideki uçucu yağ oranı sıcaklıkla doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Bu değişimlerin oranı bitkiden bitkiye de farklılık göstermektedir (Demir, 1974; Ceylan, 1995). Ayrıca 10 ile 12 saatleri arasında hasat, yağda daha yüksek antioksidan ikincil bitki maddeleri içeriği verebilir. Çünkü bu zaman aralıklarında bitkinin antioksidan kapasitesi, muhtemelen maksimum güneş ışığı yoğunluğunda ultraviyole ışığın ürettiği reaktif oksijen türlerini temizlemek için daha yüksek olduğu değerlendirilmektedir (Trevisan ve diğ, 2006).

Fesleğenin ekonomik olarak değerlendirilen kısmı yapraklarıdır. Fesleğenin uçucu yağ miktarı, bitkinin bulunduğu iklim koşullarına göre %0,5 ile %1,5 arasında değişmektedir. Uçucu yağın en önemli bileşenleri genel olarak en bol bulunan bileşenler; fenol içeren monoterpenler (metilchavicol), alkollü monoterpenler (linalool, geraniol,

nerol), asiklik monoterpen aldehit (geranial, neral), siklik eter monoterpenler (1, 8-sineole) ve karbür bisiklik seskiterpen (karyofillen)' dir (Rao ve diğ, 2011; Venancio ve diğ, 2011; Verma ve diğ, 2011.) Ana bileşen linalool (Özek ve diğ, 1995; Akgül, 1989) olup, uçucu yağdaki oranı %40-60 arasında değişmektedir (Lemberkovics ve diğ, 1993).

İsmail (2006), *O. basilicum*'un esansiyel yağının kimyasal bileşimini ve özelliklerini incelediği çalışmada uçucu yağın bileşenlerini GC-MS tekniğiyle belirlemiş ve en çok bulunan bileşenlerin terpenler olduğunu ve başlıca terpenlerin, linalool (44.18), sineol (13.65), öjenol (8.59), izokaryofilen (%3.10), metil sinamat (%4.26) ve α -küben (%4.97) olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Cymbopogon citratus, *Ocimum gratissimum* ve *Ocimum basilicum*'dan elde edilen uçucu yağların Wistar albino ratlarda toksisite ve mide toleransının incelendiği bir çalışmada her üç yağda da monoterpenik bileşikler tespit edilmiştir. Bunun yanında *citratus* yağı esas olarak aldehitler (Neral, Geranial) içerirken, *Ocimum gratissimum* ve *Ocimum basilicum*'dan elde edilen esansiyel yağların alkoller açısından daha zengin olduğu ve *O. basilicum* ve *C. citratus* yağlarının *O. gratissimum*'a göre oksijenli bileşikler açısından daha zengin olduğu bulunmuştur (Fandohan ve diğ, 2008).

Lee ve diğ. (2005), *Ocimum basilicum* ve *Thymus vulgaris* L. yapraklarının uçucu bileşenlerinin ve antioksidan özelliklerinin belirlendiği çalışmalarında sonuç olarak *Ocimum basilicum* ekstraktında 30 monotep, 14 seskiterpen, 20 aromatik bileşik, 8 alkol, 4 aldehit, 7 keton ve ester ve 3 farklı tür bileşik tespit edilmiştir. Bu çalışmada ölçülen bileşiklerin %85'inden fazlasını linalool (%39.8), estragol (%20.5), metil sinamat (%12.9), öjenol (%9.1) ve 1,8-sineol (% 2.9) oluşturmaktadır.

Çin'de yetişen endemik bir bitki olan *Ocimum basilicum* Linn. var. *pilosum* (Wild.)'ın uçucu yağ kompozisyonları ve *in vitro* antifungal aktivitesinin incelendiği çalışmada, toplam uçucu yağın %74.19'unu temsil eden 15 bileşik tanımlanmıştır. Linalool (% 29.68), (Z) – metil sinamat (% 21.49), sikloheksen (% 4.41), α -cadinol (% 3.99), 2,4-diizopropenil-1-metil- 1-vinilsikloheksan (%2,27), 3,5-piridin-dikarboksilik asit, 2,6-dimetil-dietil ester (%2,01), β -küben (%1,97), guaia-1 (10), 11-dien (%1,58), kadinen (%1.41) (E) -sinnamik asit metil ester (%1.36) ve β -guaien (%1.30) ana bileşenler olarak belirlenmiştir (Zhang ve diğ, 2009).

Bu çalışmada, mor reyhan esansiyel yağında 19 bileşik belirlenmiştir. Linalool (% 24.69), methyl cinnamate (% 19.14) ve 1,8-cineole (% 13.11) belirlenen yüzdelerle ana

bileşen olarak belirlenmiştir. Bu bulgulardan, *Ocimum* türlerine ait yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında iklimsel (yağış, güneş ışığı, mevsim ve toprakların mineral yapısı) ve genetik faktörlerin mor reyhanın uçucu yağ bileşimlerinin hem biyolojik hem de kimyasal profillerinde gözlemlenen farklılıklara katkıda bulunabileceği açıktır.

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı komplikasyonlar için büyük bir risk oluşturan sık görülen ve sıklıkla ilerleyici bir hastalıktır (Chalmers ve diğ, 1999). Hipertansiyon, dünya çapında önemli ve artan bir halk sağlığı sorunudur ve bazı veriler yetişkin nüfusun yaklaşık dörtte birinin bu durumdan muzdarip olduğunu göstermektedir (Al Shukor ve diğ, 2013). ACE, öncü anjiyotensin I'ın vazokonstriktif etkileri tetiklemekten sorumlu bir peptid olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eder ve güçlü bir vazodilatör olan bradikinin'i bozar (Zhang ve diğ. 2000; Imig 2004).

Anjiyotensin I-dönüştürücü enzimin diyet kaynaklı anti-hipertansif ajanlar tarafından inhibisyonu, hipertansiyonu yönetmek için potansiyel olarak önemli bir stratejidir. Bu bağlamda, ACE inhibisyonunun hipertansiyon tedavisinde yararlı bir terapötik yaklaşım olarak kabul edildiği ortaya konmuştur. Aptopril, benazepril, enalapril ve diğerleri gibi yaygın olarak kullanılan ACE inhibitörlerinden bazıları, proteolitik bozunmaya duyarlılık gibi yan etkilere yol açtığından belirli sınırlamalar ortaya çıkmaktadır (Sleiman ve diğ, 2001). Sentetik ACE inhibitörleri olumsuz yan etkilere neden olabileceğinden, bitki özleri ve esansiyel yağları, hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi için doğal ve ekonomik ACE inhibitörleri olarak kullanılabilir.

Birçok araştırma, polifenolden zengin gıdaların ACE inhibisyonu yoluyla hipertansiyonun korunması ve tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (Hügel ve diğ, 2016). Patten ve diğ. (2016). ACE inhibisyon aktivitesi sergileyen 74 bitki ailesini tanımlamışlardır.

Literatürde bitki esansiyel yağlarının ACE inhibisyon aktivitesi hakkında çok az bilgi vardır. Yakın zamanda Zouari ve diğ. (2010), 100 g/mL *A. herba-alba* esansiyel yağının %25.4'lük *in vitro* ACE inhibitör aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir. Öte yandan, tanenler (Liu ve diğ, 2003), flavonoidler (Balasuriya ve Rupasinghe, 2011) ve peptitler (Mallikarjuna-Gouda ve diğ, 2006) gibi ACE inhibitörü bileşiklerinin çeşitli kimyasal sınıfları bildirilmiştir. Guerrero ve diğ. (2012), beş yapısal alt tipe ait 17 flavonoidin ACE'yi inhibe etme yeteneğini değerlendirmiş ve en yüksek aktivitenin luteolin için elde edildiğini göstermiştir. Al Shukor ve diğ. (2013) farklı sınıf ve alt sınıflara ait 22 fenolik

bileşiğin ACE inhibisyon kapasitesini araştırmış ve analiz edilen bileşikler arasında tannik asitin en yüksek aktivite sergilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca, Tundis ve diğ. (2005), 330 g/mL'de *Senecio samnitum*'un metanol ve etil asetat özütlerinin sırasıyla %72.56 ve %52.56 oranında ACE inhibisyonu gösterdiğini bildirmişlerdir. Mansour ve diğ. (2013), *Ajuja pseudoiva* L. esansiyel yağının ACE inhibisyon aktivitesini test etmiş ve *A. pseudoiva* esansiyel yağı, 25, 75 ve 150 g/mL oranlarında, sırasıyla %28.3, %53.8 ve %74.5 doza bağlı olarak ACE inhibisyon aktivitesi sergilemiştir. ACE inhibisyonu, spesifik fenolik bileşiklere veya diğer suda çözünür bileşiklere bağlı olarak gerçekleşebilir. Yapılan bir çalışmada ACE'nin kakao prosiyanidinleri tarafından inhibisyonu gösterilmiş ve inhibisyon etkisinin prosiyanidinlerin spesifik yapısından kaynaklandığını belirtmişlerdir (Ottaviani ve diğ, 2006). Klorojenik asit ve türevlerinin hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü ve vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Suzuki ve diğ, 2002). Benzer şekilde ana bileşeni klorojenik asit olan yeşil kahve çekirdeğinin suda çözünür ekstraktlarının hipertansif hastalarda kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (Kozuma ve diğ, 2005). Yapılan bir çalışmada, kırmızı şaraptan elde edilen polifenollerin, nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini artırarak kan basıncı yükselmelerini engellediği ve miyokardiyal fibroz ve aort kalınlaşması gibi organ hasarlarını azalttığı gösterilmiştir (Pechanova ve diğ, 2004).

Hipertansiyon tedavisine yönelik doğal, terapötik bir yaklaşım olarak çalışmamızda, mor reyhan yapraklarının MeOH özütünün ve esansiyel yağının ACE inhibisyon aktivitesi *in vitro* olarak incelenmiştir. Mor reyhan yapraklarının MeOH özütünün 15 mg/mL'lik konsantrasyonda %81.3 oranında inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. Esansiyel yağda ACE inhibisyon aktivitesi bulunamamıştır.

Sonuçlarımız, mor reyhanın yüksek fenolik ve flavonoid içeriğine atfedilebilir. ACE'nin aktif bölgesi bir çinko iyonunu barındırmaktadır. Çinko iyonu, substratın sondan bir önceki peptit bağının karbonilini koordine eder, bu sayede karbonil grubu polarize olur ve bir nükleofilik saldırıya maruz kalır. Bu nedenle, bazı flavonoidlerin, ACE'nin aktif merkezi içinde şelat komplekslerinin üretilmesi yoluyla *in vitro* aktivite gösterdiği öne sürülmüştür (Wagner ve diğ, 1991). Fenolik bileşiklerin serbest hidroksil gruplarının da çinko iyonlarını şelatlamak için önemli yapısal parçalar olduğu ve böylece ACE aktivitesini inaktive ettiği, hidroksil gruplarının metoksi grupları ile yer değiştirmesinin aktiviteyi azalttığı öne sürülmektedir (Chen ve Lin, 1992). Eriz ve diğ. (2011), *Vitis vinifera* ekstreleri ile proantosiyanidinlerin ACE'ye karşı inhibitör aktivitesinin daha

yüksek OH gruplarının mevcudiyeti, daha büyük ortalama polimerizasyon derecesi ve epikateşin gallat varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Flavonoidlerin vasküler fonksiyonu ve kan basıncını modüle ettiği biyolojik mekanizmalar, nitrik oksidin (NO) etkisiyle ilişkili görünmektedir. NO üretiminin artmasına yol açan ilk olayların tam olarak tanımlanamamasına rağmen, endotel hücrelerinde renin-anjiyotensin sisteminin düzenlenmesinin NO üretiminin kontrolünde rol oynayabileceği kabul edilmektedir (de Cavanagh ve diğ, 2004).

Verilerimiz, mor reyhanın, bilinen ACE inhibitörü fenolik ve flavonoid bileşikler ile karşılaştırıldığında, ACE'ye karşı benzer seviyelerde inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. ACE inhibisyonunun mekanizmasını ve mor reyhanın iddia edilen antihipertansif aktivitesiyle ilişkisini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Canlı vücut ağırlığı, protein kitlesi ve enerji deposunun dolaylı bir göstergesidir ve vücut ağırlığı ölçümü beslenme durumunun bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Pekcan, 2008).

Pankreas lipazı pankreastan salgılanır, ince bağırsağa taşınır ve diyetle alınan trigliseritleri emilebilir monoasitgliseridlere ve ince bağırsak tarafından emilebilen serbest yağ asitlerine bölerek yağların sindirilmesi ve ardından eritrositler tarafından emilmesini sağlar (Halpern ve Mancini 2003). Pankreas lipaz aktivitesinin inhibisyonu, hiperlipidemi ve obezite komplikasyonunu önlemenin çözümlerinden biridir. Lipaz inhibisyonuyla yağ sindiriminin ve emiliminin gecikmesinin obezite ve hiperlipideminin üstesinden gelmek için etkili bir terapötik yaklaşım olarak kabul edildiği bilinmektedir. Lipazın bu inhibitör aktivitesi, plazmadaki toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde azalmaya dolayısıyla karaciğerde ve kas gibi diğer dokularda lipid birikiminin inhibisyonuna ve dolayısıyla antiobezite etkisi olarak vücut ağırlığında azalmaya yol açar (Subramaniam ve diğ, 2011).

Vazquez-Castilla ve diğ. (2013), %1 kolesterol ve %0,2 kolik asit içeren hiperkolesterolemik yemle beslenen ratların canlı ağırlık artışının en fazla hiperkolesterolemi grubunda olduğu ve kontrol grubuyla kıyaslandığında bu artışın istatistiksel olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir ($P>0,05$). Hiperkolesterolemik yemle beslemenin vücut ağırlığı artışını tetiklemesine karşın, Afonso ve diğ. (2013), hiperkolesterolemik diyetle beslenen ratların yem tüketim ve kilo alımıyla ilgili gruplar arasında herhangi bir fark olmadığını bildirmiştir. García Giménez ve diğ. (2012),

hiperkolesterolemik diyet uygulanmış gruba *Asparagus officinalis* ekstresinin yüksek dozda uygulanmasıyla yem tüketiminin azaldığını, buna karşın ratların vücut ağırlığıyla ilgili anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir. Salem ve diğ. (2019), yaptıkları çalışmada farelere 8 ay boyunca yağlı diyet uygulayarak, obezite modeli oluşturmuş ve *Cynara scolymus* etanollü ekstraktının 2 ay boyunca uygulanmasının vücut ve karaciğer ağırlığında bir azalmaya sebep olduğunu ve dolayısıyla, *C. scolymus*'un tüm deney gruplarında baskılayıcı bir etki oluşturduğunu belirlemişlerdir. Yapılan bir derlemede, 34 makaleden 10'u, çoğu durumda yeşil çaydan elde edilen polifenol özlerinin neden olduğu kilo kaybını bildirmiştir (Amiot ve diğ, 2016).

Çalışmamızda, her bir rat grubu için vücut ağırlığındaki artış, ekstrakt ve esansiyel yağın herhangi bir baskılayıcı etkisini tahmin etmek için haftalık bazda izlenmiştir.

Ratların deney öncesinde ve deneyin başlamasıyla her hafta canlı vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Ağırlık 2 haftalık deneysel diyetten sonra değişmeye başlamıştır. Yüksek kolesterolü diyet ve bu diyetle birlikte ekstrakt ve esansiyel yağ uygulanan grupların 2. haftadan itibaren vücut ağırlığı, kontrolden daha yüksek seyretmiştir. Kolesterol kontrol, ekstrakt ve esansiyel yağ uygulanan grupların vücut ağırlığı arasında fark ortaya çıkmamıştır. Hayvanlara mor reyhan verildiğinde vücut ağırlıkları arasında önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir. Sonuçlarımız, uygulanan mor reyhanın pankreatik lipaz aktivitesinin inhibisyonuna neden olduğu, böylece yüksek kolesterolü diyetle beslemeden kaynaklanan vücut ağırlığındaki artışı engellediği düşünülmektedir. Bulgularımız, doza bağlı olarak ekstrakt ve esansiyel yağın etkisinin değişebileceğini düşündürmektedir.

Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı olarak gelişen bir süreç olup kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) dahil olmak üzere kolesterol seviyelerinde bir dengesizliği ifade eder. LDL-C ve HDL-C vücuttaki kolesterol miktarını düzenler ve bir dengesizlik, miyokard enfarktüs ve felç de dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler risk faktörünün görülme sıklığında artışa neden olabilir. Yüksek LDL-C, arterlerde plak birikmesine yol açabilir ve koroner arter hastalığı veya inme dahil olmak üzere aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) riskinin artmasıyla ilişkilidir (Cooney ve diğ, 2009).

Yapılan deneysel çalışmalarda yüksek kolesterol içeren diyetlerle beslenen hayvanlarda hiperlipidemi oluşturma modelleri yaygın bir şekilde ortaya konmuştur. Li ve diğ. (2020) yaygın olarak kullanılan dört farklı fare suřu üzerinde obezite oluşturmak için 10 hafta süreyle ratlara %1.2 kolesterol ve %10 yağ içeren diyet uygulamışlar ve deney sonunda oluşturdukları modelde serum lipid profilinde kontrol grubuna oranla önemli derecede yükselmeler gözlemlemişlerdir. Çimlendirilmiř kahverengi pirincin yüksek yağlı diyetin neden olduğu metabolik sendrom üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, araştırmacılar 18 hafta süresince %0.5 kolesterol ve %60 yağ içeren diyetle besledikleri hayvanların plazma TC ve TG düzeylerinde kontrol grubuna oranla belirgin şekilde daha yüksek değerler tespit etmişlerdir (Hao ve diğ, 2019). Penumathsa ve diğ. (2007), çalışmalarında ratlara 2 ay boyunca %2 kolesterol ve %0,5 oranında kolik asit içeren diyet uygulamış ve deney sonunda ratların serum lipid düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı yükselmeler gözlemlemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise kolesterol ve kolik asit oranları azaltılarak (%1 kolesterol ve %0,2 kolik asit) diyet uygulanmış ve yine ratların TC, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı derecede yükselmelerin olduğu görülmüştür (García Giménez ve diğ, 2012). Başka bir çalışmada ise, %0,5 kolesterol ve %3,5 bitkisel yağ içeren diyet uygulanan hayvanlarda toplam kolesterolün kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yükseldiği buna karşın trigliserit düzeyinde anlamlı bir artışın olmadığı belirlenmiştir. Araştırmacılar elde ettikleri bu sonucun, kullanılan oranların hiperlipidemi oluşturmak için yeterli fakat hipertrigliseridemiyi tetiklemek için yetersiz olmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir (Angelis-Pereira ve diğ, 2013).

Çalışmamızda Wistar albino ırkı erkek ratlarda standart rat yemine %2 kolesterol ve %0,5 kolik asit katılarak 2 ay boyunca hiperlipidemi oluşturulmaya çalışılmıştır. Kolik asitin emülsifiye edici özelliği nedeniyle diyetle beslenme aşamasında kolesterol emilimini artırmak ve hepatik kolesterol 7- hidroksilaz aktivitesini inhibe edici özelliğinden yararlanmak amacıyla yaptığımız çalışmada yemlere kolik asit ilavesi yapılmıştır (Kkgergin ve diğ, 2010). Çalışmanın sonunda hiperlipidemi grubunda serum lipid profiline bakıldığında toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde normal kontrol grubuna oranla önemli artışlar olduğu, hastalık modeli oluşturmak için diyetle kullanılan kolesterol miktarının hiperlipidemi ve hipertrigliseridemiyi tetiklemek için yeterli düzeyde olduğu görülmüştür. Yüksek yağlı diyet uygulamasının kabul edilen

aralıklardan daha yüksek TC, TG, LDL kolesterol ve daha düşük HDL kolesterol konsantrasyonu ile serum lipid profilini bozduğu genel olarak kabul edilmektedir.

Bitkisel kaynaklı antioksidanlar, serbest radikal giderici, peroksit parçalayıcı, enzim inhibitörü ve sinerjistik olarak fonksiyon görürler. Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu zararlı etkileri, düşük yoğunluklu lipoproteinleri ve lipoprotein oksidasyonunu önleyerek sağlık üzerinde olumlu etkiler yapmaktadırlar. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, bitkilerden türetilmiş ikincil metabolitlerin etkinliği, serbest radikal süpürme, enzim inhibitörleri olarak ve antimikrobiyal aktiviteler açısından vurgulanmış ve *Ocimum* türlerinde önemli düzeyde fenolik ve flavonoid içeriğinin varlığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Saleem ve diğ, 2017; Prushothaman ve diğ, 2018).

Literatür çalışmalarında yüksek kolesterol içeren diyetlerle beslenen hayvanlarda oluşturulmuş hiperlipidemi modeline karşı *Ocimum* türlerinin hipolipidemik etkileri yaygın bir şekilde çalışılmıştır.

Chao ve diğ. (2016), *Ocimum gratissimum* sulu ekstraktının yüksek yağ (%12) ve yüksek kolesterol (%0.2) içeren diyetle beslenen erkek hamsterlerin serum lipid seviyeleri üzerindeki düşürücü etkisini incelemişlerdir. Sonuçlar, HDL-C, LDL-C, TC ve TG düzeylerinin yüksek yağ ve kolesterol içeren diyetle beslenen grupta (113 ± 11 , 259 ± 87 , 629 ± 175 ve 625 ± 262 mg/dL) normal diyet alan gruba oranla (sırasıyla 51 ± 8 , 19 ± 5 , 77 ± 16 ve 101 ± 44 mg/dL) önemli olarak arttığını göstermiştir. *Ocimum gratissimum* sulu ekstraktı 8 hafta boyunca iki farklı dozda (10 ve 20 mg/kg) uygulanmıştır. Bunun sonucunda, serum LDL-C, TC ve TG seviyelerinde anlamlı düşüşler meydana gelmiştir. 10 mg/ kg doz uygulamasıyla serum HDL-C, LDL-C, TC, TG düzeyleri 116 ± 14 , 107 ± 48 , 317 ± 70 ve 158 ± 54 mg/dL seviyelerine azalırken 20 mg/ kg doz uygulanması bu değerleri sırasıyla 103 ± 14 , 138 ± 40 , 352 ± 86 ve 213 ± 114 mg/dL seviyelerine düşürmüştür. Lipitle zenginleştirilmiş diyetle beslenen hamsterlara 8 hafta *Ocimum gratissimum* sulu ekstraktının 10 mg/kg dozunda uygulanmasından sonra, hem plazma TC hem de TG, grupta sırasıyla %49.6 ve %74.7 düşüş meydana getirirken 20 mg/kg uygulanmış grupta düşüşler %44.0 ve %65.9 oranında gerçekleşmiştir. Tüm gruplarda HDL-C düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmazken, LDL-C seviyeleri 10 ve 20 mg/kg dozlarında ekstrakt uygulanmış gruplarda sırasıyla %58.7 ve %46.7 oranında azalmıştır.

Suanarunsawat ve diğ. (2011), 7 hafta süreyle yüksek kolesterolli diyetle beslenen ratların karaciğer ve kalp dokularında, *Ocimum sanctum* L. yapraklarının sulu ekstraktının lipid düşürücü ve antioksidatif aktivitesini araştırmışlardır. Yüksek kolesterolli diyetle beslenen ratların serum TC, TG, HDL-C ve LDL-C düzeyleri standart rat diyetiyle beslenen kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 133 ± 5 , 50 ± 7 , 17 ± 1 , 105 ± 6 mg/dL seviyelerinde değişim göstermiştir. Yüksek kolesterolle birlikte ekstrakt uygulanmasıyla bu değerler sırasıyla 96 ± 9 , 26 ± 4 , 20 ± 1 , 71 ± 9 mg/dL düzeylerine gerilemiştir. Sonuçlar, *Ocimum sanctum* L.'nin yüksek seviyelerdeki serum lipid profilini ve hepatik lipid içeriğini fekal lipid atılımı üzerinde önemli yan etkiler olmaksızın baskıladığını göstermiştir. *Ocimum sanctum* L. yaprak ekstraktının karaciğer ve serum lipid profilini düşürdüğü, karaciğer ve kalp dokularını hiperkolesterolemiden koruduğu sonucuna varılmıştır.

Suanarunsawat ve diğ. (2010), yüksek kolesterolli diyetle beslenen ratlarda *Ocimum sanctum* L. yapraklarından elde edilen uçucu yağın antioksidan aktivite ve lipid düşürücü etkisini incelemişlerdir. Yedi hafta süreyle yüksek kolesterolli diyetle beslemenin serum TC, TG, LDL-C, AST ve ALT değerlerini yükselttiği (sırasıyla 133 ± 5 mg/dL, 50 ± 7 mg/dL, 105 ± 6 mg/dL, 166 ± 14 U/L ve 118 ± 17 U/L), buna karşın HDL-C düzeyini düşürdüğü (17 ± 1) gözlenmiştir. Esansiyel yağ uygulanan gruplarda serum lipid düzeyleri (mg/dL) toplam kolesterol, trigliserid, HDL-C ve LDL-C, 112 ± 3 , 26 ± 3 , 22 ± 2 , 85 ± 2 serum AST (U/L) ve ALT(U/L) değerleri ise sırasıyla 193 ± 22 , 119 ± 36 (U/L) olarak değişmiştir. Elde edilen sonuçlar esansiyel yağın karaciğer lipid peroksidasyonunu bastırdığı ve hepatosit dejenerasyonunu bir miktar iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte serumdaki yüksek AST ve ALT seviyelerini düşüremediği görülmüştür. Buna bağlı olarak, esansiyel yağın biyoaktivitesinin karaciğer fonksiyonunu koruyacak kadar güçlü olmadığını belirtmişlerdir.

Okoduva ve diğ. (2017), tip-2 diyabetli rat modelinde *Ocimum gratissimum*'un dört farklı organik çözücünde (n-hegzan, kloroform, etil asetat, n-butanol) ve suda hazırlanmış ekstraktlarının anti-diyabetik özelliklerini incelemişlerdir. Streptozotosin (Stz) ile indüklenmiş diyabetik ratların normal kontrol grubuna oranla TC, TG ve LDL-C değerleri 176.7 ± 11.8 , 448.7 ± 11.4 ve 69.1 ± 10.3 (mg/dL) oranında artış göstermiştir. Diyabetik grupların *Ocimum gratissimum* ile tedavisi üzerine, özellikle n- butanol fraksiyon grubunda TC, TG ve LDL-C seviyelerinde önemli düşüşler olmuştur (sırasıyla, 102.6 ± 24.6 , 87.0 ± 6.8 ve 43.8 ± 24.3 mg/dL).

Ocimum gratissimum'un sulu ekstraktının uzun süre uygulanmasının alloxan kaynaklı diyabetik albino ratlarda kan şekeri ve lipid profili üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, alloxan ile indüklenmiş diyabet grubunun serum TC, TG ve LDL-C miktarları 236.35, 241.41 ve 165.23 mg/L olarak artmıştır. 1.0 mL, 2.0 mL ve 3.0 mL dozlarda uygulanan *Ocimum gratissimum* sulu ekstraktının TC, TG ve LDL-C üzerindeki etkisi, referans ilaçla (glibenklamid) karşılaştırıldığı zaman diyabetik kontrole kıyasla bu biyokimyasal parametrelerde olumlu bir şekilde önemli düşüşler gerçekleşmiştir ($P<0.05$). Bu düşüşler 1.0 mL uygulanmış grupta sırasıyla, 216.28, 235.56 ve 145.79 (mg/L) düzeyindedir. 2.0 mL ekstrakt uygulanan grupta aynı değerler, 195.46, 164.35 ve 127.28 (mg/L) seviyesinde azalırken, en yüksek doz olarak 3.0 mL uygulanan hayvanların serum parametreleri ise 180.98, 142.05 ve 110.15 (mg/L) seviyesine gerilemiştir (Nwogor, 2016).

Streptozotosin ile indüklenen diyabetik ratlarda *Ocimum tenuiflorum* L. yapraklarının n-hekzan, kloroform, etil asetat, metanol ve suda hazırlanmış ekstraktlarının toksikolojik olarak değerlendirildiği çalışmada, metanol ile hazırlanmış ekstraktın diğer çözücülerle hazırlanmış ekstraktlara oranla kıyaslandığında hem TC hem de TG oranlarında (sırasıyla 1.60 ± 0.01 mmol/L ve 1.05 ± 0.09 mmol/L) istatistiksel olarak önemli düşüşler meydana getirdiği gözlenmiştir. Yine metanolla hazırlanan ekstrakt HDL seviyesini (0.84 ± 0.02 mmol/L) diğer çözücülerle hazırlananlara kıyasla daha fazla yükseltirken, plazma LDL konsantrasyonunu da 0.19 ± 0.01 mmol/L düzeyine getirmiştir (Mousavi ve diğ, 2018).

Sonuçlarımız, mor reyhan özütünün kolesterol düşürücü aktivitesinin, kolesterolün periferik dokulardan karaciğere safra asitleri şeklinde atılması için mobilizasyonunu uyardığını göstermektedir. Bu hipotez, Piyachaturawat ve diğ. (1999), tarafından *Curcuma comosa*'nın safra salgılanması üzerinde hipokolesterolemik etkisini araştırmak amacıyla tasarlanmış çalışmalar sırasında ispatlanmış ve dolaylı olarak Del Bas ve diğ. (2005) tarafından doğrulanarak üzüm çekirdeği prosiyanidinlerinin safra asidi sentezini kontrol eden anahtar enzimi artırdığını göstermiştir. Buna ek olarak üzüm çekirdeği fenoliklerinin yağ dokusunun LPL'sini düşürerek kas dokusununkini artırdığını ve plazma TG kullanımının, yağ dokusu tarafından depolanması yerine kas tarafından enerji üretimine yönlendirildiğini göstermişlerdir.

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, yeşil ve siyah çayın kolesterol düşürücü etkisinin bağırsakta kolesterol emilimini sınırlamasıyla gerçekleştiğini açıklamışlardır (Serafini ve diğ, 1996). Siyah çayda yeşil çaydan daha fazla bulunan thearubigin ve theaflavin flavonoidlerinin siyah çay özütünün lipid damlacıklarının emülsifikasyonunu daha fazla inhibe etmesi ve yağ sindirimini azaltması üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır (Shishikura ve diğ, 2006; Vermeer ve diğ, 2008). Lipid metabolizması süreçlerinde, siyah çay polifenollerini ayrıca lipitlerin hidrolizini ve lipit emilimini azaltmak için pankreas lipazını da inhibe edebilmektedir (Uchiyama ve diğ, 2011; Ashigai ve diğ, 2016). Diyetinde yüksek oranda lipid içeren deneklerde, polifenolle zenginleştirilmiş oolong çayı alımı dışkı yoluyla lipit atılımını arttırmıştır (Hsu ve diğ, 2006). Hosoyamada ve Yamada. (2017), yüksek kolesterol diyeti alan sıçanlarda balık yağı ve elma polifenollerinin bir kombinasyonunun, serum ve karaciğer lipid konsantrasyonlarının ve serum oksidatif stresini azalttığını ve fekal safra asidi atılımını desteklediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, Arapgir mor reyhanının fenolik bileşik bakımından zengin ekstrakt ve uçucu yağının hipolipidemik aktivitesini gösterdik. Elde edilen veriler, mor reyhanın %80 metanolde çözünen biyoaktif bileşenlerinin, kolesterol baskılayıcı kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Yapıda bulunan doğal polifenoller hipolipidemik aktiviteler sergilemiştir.

Kan serumu TC'sinin fenolik bileşikler açısından zengin Arapgir mor reyhan ekstrakt ve esansiyel yağı ile azaltılması, LDL fraksiyonunun azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu tespit, hepatik LDL reseptör bölgesinin azalmış aktivitesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. LDL-C katabolizması, kolesterolün eliminasyonu için ana yolu temsil eder.

Arapgir mor reyhanının bileşimini oluşturan fitokimyasalların lipid düşürücü etkilerinin altında yatan mekanizmayı üç şekilde açıklamak mümkün olabilmektedir:

- Fenolik bileşikler hepatik LDL reseptör aktivitesini artırır (Bursill ve diğ, 2007).
- Hidroksimetil glutaril-CoA (HMG-CoA) redüktazı baskılayarak kolesterol sentezini düşürürler (Jung ve diğ, 2006).
- Bu moleküller, kolesterol metabolizmasında yer alan ana enzim olan Açıl CoA kolesterol açıl transferaz (ACAT)'ı inhibe ederler (Lee ve diğ, 2006).

Çalışmamızın bulguları mor reyhanın metanolde çözünür özütlerinin, kolesterol baskılayıcı kapasiteye sahip olduğunu ve hiperkolesterolemik modelleri hafifletme yeteneğine sahip olduğunu gösteren önceki raporlarla uyumludur (Jayasinghe ve diğ, 2003). Özellikle *Ocimum basilicum* özütlerinde bulunan flavonoidler ve prosiyanidinler, hipokolesterolemik etki ve aterosklerotik risk indeksini iyileştirme de dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteler sergileyen heterojen bir bitki polifenol grubunu oluşturmaktadır (Del Bas ve diğ, 2005).

Karaciğer değişik fonksiyonel ve anatomik yapılardan oluşmuş vücudumuzdaki en büyük ve en önemli organdır. Karaciğerdeki hücrelerin önemli bir kısmını teşkil eden hepatositler enzim açısından zengin hücrelerdir. Organizmanın en aktif ve çeşitlilik gösteren enzimatik aktivitesine sahiptirler.

ALT sitozolik bir enzimdir, çok az miktarlarda kalp, böbrek ve iskelet kaslarında, ağırlıklı olarak da karaciğerde bulunur. Göreceli olarak karaciğere spesifiktir bu nedenle hepatosellüler hasarın spesifik bir belirteçidir. ALT seviyeleri ayrıca abdominal yağlanma derecesi ile de koreledir (Friedman ve diğ, 2018). Bahsedilen organlarda meydana gelen hasarlar serumdaki ALT seviyesini etkileyebilir fakat genellikle ALT yükselmesinin asıl nedeni karaciğer hasarından kaynaklanmaktadır. AST ise hem sitozolik hem de mitokondriyal izoenzim olup karaciğerin yanı sıra çizgili kaslarda, kalp kasında, beyin, böbrek, akciğer, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur (Pratt ve Kaplan, 2000). Transaminazlar (AST ve ALT), karaciğer hasarı için spesifik biyolojik belirteçler olarak kabul edilirler (Onaolapo ve Onaolapo, 2012).

Hepatosit hasarında, karaciğer hücre zarında bozulma olur. Bunun sonucunda AST ve ALT gibi sitoplazmik enzimlerin dolaşım sistemine kaçmasına ve serumdaki aktivitelerinin artmasına neden olur (Soliman, 2016). Sağlıklı bireylerde aminotransferazların düzeyleri genellikle 30-40 U/L'nin altındadır. Bu seviyelerin üzerindeki değerler karaciğerde inflamasyon yani değişik derecelerde hasar yapan bir ya da birden çok neden olduğunu gösterir (Kwo ve diğ, 2017).

Karaciğerdeki akut veya kronik hasarlar bu enzimlerin serum düzeylerinde yükselmeye yol açar. En sık transaminaz yüksekliği yapan bozukluk karaciğer yağlanmasıdır. Risk faktörlerinin varlığında (insülin direnci, diyabet mellitus, obezite, hipertrigliseridemi) ilk akla getirilecek bozukluk karaciğer yağlanmasıdır. Bu sebepler göz önünde bulundurularak karaciğere ait hastalıklar sırasıyla gözden geçirilmelidir.

Bunun yanında çeşitli ilaçların, bitkilerin veya toksinlerinde aminotransferaz yüksekliğine neden olduğu bilinmektedir (Green ve diğ, 2002).

Xia ve diğ. (2019), yüksek yağlı diyet uyguladıkları ratlarda hepatik steatoz ve insülin direnci üzerine yeşil çay polifenoliklerinin etkisini inceledikleri çalışmada, uygulanan yüksek yağlı diyetin serum AST ve ALT düzeylerinde yükselmeye neden olduğu ve yağlı diyetle birlikte verilen yeşil çay ekstresinin bu enzimlerin seviyelerini önemli derecede düşürdüğünü bildirmişlerdir. Ströher ve diğ. (2020), yüksek yağlı diyet uygulayarak indükledikleri metabolik bozukluk, adipoz doku iltihabı ve hepatik lipid birikimi üzerine hindistan cevizi yağının etkisini incelemişler ve yüksek kolesterolli diyetin 12 hafta boyunca uygulanmasının plazma AST ve ALT düzeylerinde kontrol grubuna oranla önemli bir artışa sebep olduğunu rapor etmişlerdir. Salem ve diğ. (2019), %10 koyun yağı ve %0,1 kolik asitle hazırlanan kolesterol diyetinin 8 hafta boyunca uygulanması sonucu serum AST ve ALT seviyelerinde yükselmeye neden olduğu, yapılan başka bir çalışmada ise %1 oranında kolesterol diyeti uygulanmış hayvanların serum AST ve ALT değerlerinde değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (Martinello ve diğ, 2006).

Suanarunsawat ve diğ. (2010), yüksek kolesterolli diyetle beslenen ratlarda *Ocimum sanctum* L. yapraklarından elde edilen uçucu yağın antioksidan aktivitesi ve lipid düşürücü etkisini incelemişlerdir. Yedi hafta süreyle ratları yüksek kolesterolli diyetle beslemek serum AST ve ALT oranlarını sırasıyla 166 ± 14 U/l ve 118 ± 17 U/l olarak yükseltmiştir. Esansiyel yağ uygulanan gruplarda serum AST ve ALT değerleri sırasıyla 193 ± 22 ve 119 ± 36 olmuştur. Elde edilen sonuçlar esansiyel yağın karaciğer lipid peroksidasyonunu baskıladığı ve hepatosit dejenerasyonunu hafif düzeyde iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte yüksek değerdeki AST ve ALT serum seviyelerini düşürememiştir. Bu da uygulanan esansiyel yağın karaciğer fonksiyonunu koruyacak kadar etkili olmadığı anlamına gelmektedir.

Genfi ve diğ. (2020), karbontetraklorür ve asetaminofen kullanılarak toksisite oluşturulan ratlarda serum AST ve ALT düzeylerinde yükselmeler olduğunu (sırasıyla 976.57 ± 73.86 ve 636.60 ± 47.73) ($P < 0.05-0.001$), *Ocimum americanum* L. yaprak, çiçek ve sap ekstresinin bu parametrelerde önemli derecede düşüşlere yol açtığını ve normal değerlere yaklaşıldığını gözlemlemişlerdir. Meydana gelen değişiklikler sırasıyla yaprak uygulanan grup için; 447.30 ± 16.54 ve 323.33 ± 7.10 , çiçek uygulanan grup için; 348.87

± 12.50 ve 358.37 ± 28.36 , sap uygulanan grup için; 159.80 ± 33.36 ve 128.83 ± 18.79 şeklindedir.

Fesleğen tohumlarının (*Ocimum basilicum* Linn.) sulu ekstraktının anti-hiperglisemik potansiyeli ve biyokimyasal parametreler, serum elektrolitleri ve hematolojik indeksler üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan bir *in vivo* çalışmada stz ile indüklenmiş hayvanların AST ve ALT düzeyleri %44.6 ve %46.48 artmıştır (104.11 ± 5.24 ve 165.2 ± 4.65 IU/l). 250 mg/kg dozda uygulanan *Ocimum basilicum* Linn sulu ekstraktı AST ve ALT değerlerini sırasıyla 98.3 ± 7.1 ($P < 0.01$) ve 107.1 ± 2.03 ($P < 0.05$) IU/l (%5.58 ve %35.16) oranında azaltmıştır. *Ocimum basilicum* Linn sulu ekstraktının 500 mg/kg oranında verildiği grubun AST ve ALT değerleri de sırasıyla 90.20 ± 3.87 ($P < 0.01$) ve 102.20 ± 1.50 ($P < 0.05$) IU/l (%13.38 ve %38.13) düzeyinde azalmıştır (Chaudhary ve diğ, 2008).

İnsan ve hayvanlar için tehlikeli etkiye sahip organofosforlu bir insektisit olan diazinon kaynaklı toksisiteye karşı *Ocimum basilicum* ve susam tohumu yağlarının karşılaştırmalı immüno-modüler etkilerinin incelendiği çalışmada karaciğer enzimleriyle ilgili olarak, AST ve ALT aktiviteleri, kontrol grubuna kıyasla diazinon grubunda önemli ölçüde artmıştır. Öte yandan, diazinon uygulanan ratlara kıyasla hem *Ocimum basilicum* hemde susam tohumu uygulanan grupların AST ve ALT aktivitelerinde önemli derecede düşüşler meydana gelmiştir. Bu düşüş *Ocimum basilicum* tohumu uygulanan grupta susam tohumu uygulanan gruba oranla daha anlamlı düzeyde gerçekleşmiştir (Farouk ve diğ, 2021).

Bayomy ve diğ. (2016), *Ocimum basilicum*'un ratların karaciğerinde antikanserojen bir ilaç olan adriamisin (ADR) kaynaklı hepatotoksisiteye karşı olası koruyucu etkisini biyokimyasal ve histolojik çalışmalarla araştırmışlardır. Biyokimyasal sonuçlar, ADR'nin 4, 6 ve 8 haftalık uygulamadan sonra kontrole kıyasla serum AST, ALT ($P < 0.001$) ve malondialdehit düzeyinde artışa, antioksidan enzimler, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde ise azalmaya neden olmuştur. Hayvanlara ADR ile birlikte *Ocimum basilicum* uygulanması, ADR'nin neden olduğu hem biyokimyasal hem de histolojik değişikliklerde iyileşmelere yol açmıştır. *O. basilicum* (20 mL/kg vücut ağırlığı - sulu ekstrakt) verilen ratlarda 8 haftalık uygulamadan sonra AST ve ALT'nin serumdaki düzeyinde istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüşler gözlenmiştir ($P < 0.001$).

Okoduwa ve diğ. (2017), tip-2 diyabetli rat modelinde *O. gratissimum*'um dört farklı organik çözücünde (n-hegzan, kloroform, etil asetat, n-butanol) ve suda hazırlanmış ekstraktlarının anti-diyabetik özelliklerini incelemişlerdir. Stz ile indüklenmiş diyabetik ratların normal kontrol grubuna oranla AST ve ALT değerleri 69.7 ± 6.4 ve 62.4 ± 8.4 (U/I) düzeyine yükselmiştir. Diyabetik ratlara *Ocimum gratissimum* ekstraktları uygulaması enzimlerin aktivitelerinde azalmaya yol açmıştır. Test edilen *Ocimum gratissimum* ekstraktları arasında n- butanol ile hazırlanan ekstrakt karaciğer enzimlerinin aktivitelerini azaltmada en aktif olanı olarak bulunmuştur AST ve ALT değerleri diyabet kontrol grubuna göre sırasıyla, 26.1 ± 2.9 ve 25.4 ± 5.3 (U/I) seviyelerine gerilemiştir.

Çalışmamızda, plazma karaciğer fonksiyon testlerine bakıldığında yüksek kolesterollü diyetle beslenen grubun normal kontrol grubuna oranla serum AST ve ALT enzim seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. Bu enzim seviyelerindeki artış, yüksek yağlı diyetin neden olduğu karaciğer hasarını yansıtmaktadır. 8 hafta boyunca yüksek kolesterollü diyetle birlikte reyhan metanolik ekstraktı, uçucu yağ ve fenofibrat uygulaması, grupların serum AST ve ALT aktivitelerini normal aktivitelerine geri çevirememiştir. Bununla birlikte metanolik ekstrakt uygulaması, uçucu yağ ve fenofibrat uygulanan gruplara kıyasla serum AST aktivitesini istatistiksel olarak önemli ölçüde azaltmıştır. Metanolik ekstakt ve uçucu yağ uygulanan grupların serum ALT aktiviteleri arasında fark bulunmamıştır. Fenofibrat uygulanan grubun, ekstrakt, esansiyel yağ ve normal kontrol grubuna kıyasla serum ALT aktivitesinde önemli artış görülmüştür.

Sonuç olarak, hiperlipidemik grubun karaciğer transaminazlarının kontrol grubuna oranla yüksek bulunması, yüksek kolesterol diyetiyle beslemenin, karaciğer fonksiyonlarını etkilemiş olması yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Mor reyhan ekstraktı ve esansiyel yağın uygulanmasıyla serum AST ve ALT aktivitelerinde meydana gelen azalma, bu uygulamaların karaciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Biyobelirteç enzimlerin serum aktivite değerlerinde meydana gelen düşüş hücre zarı stabilitesinden veya hücresel rejenerasyondan kaynaklanan hücre içi enzim sızıntısının önlenmesine bağlı olabilir. Bu, mor reyhanın hepatoprotektif potansiyele sahip olduğunu ve böylece yüksek lipidemik diyetin karaciğerde neden olduğu olumsuz özellikleri hafifletebileceğini göstermektedir. Serumdaki hepatik markör enzimlerinde gözlenen azalmalar, ekstraktın ve esansiyel yağın sunduğu hepatoselüler korumadan kaynaklanmış olabilir. Sonuçlarımız *O. basilicum* üzerine daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur.

Vücut ağırlığı, hem çevresel hem de merkezi faktörleri içeren karmaşık bir sistem tarafından düzenlenir. Besin alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı görülen hormonlardan ikisi leptin ve ghrelindir. Her ikisi de periferden kaynaklanır ve farklı yollardan beyne, özellikle de hipotalamusa sinyal gönderir (Sahu, 2004). Yağ dokusuna ek olarak leptin, mide, meme epiteli, plasenta ve kalp gibi diğer insan dokularında da az miktarda üretilir (Hoggard ve diğ, 2001). Hipotalamusta leptin veya ghrelin reseptörünün aktivasyonu, gıda alımında değişikliklere yol açan farklı sinyal zincirlerini başlatır (Sahu 2004).

Leptin, enerji depolarının bir fonksiyonu olarak yağ dokusu tarafından dolaşım sistemine salınır (Frederich ve diğ, 1995; Weigle ve diğ, 1997). Schwartz ve diğ.(1996), vücut kitle indeksi ve toplam vücut yağı yüzdesi daha yüksek olan kişilerde serum ve plazma leptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Leptin, yağ dokusu tarafından serbest bırakıldıktan sonra beyne sinyal göndererek vücudun enerji depolarının durumu hakkında bilgi verir. Kemirgenlerde ve insanlarda bu, vücut yağ depolarının boyutunu korumak için gıda alımında bir azalma ve enerji harcamasında bir artış ile sonuçlanır (Pelleymounter ve diğ, 1995; Jorgensen ve diğ, 1998; Licinio ve diğ, 2004). Dolaşımdaki leptin seviyeleri günlük bir patern gösterir ve cinsiyet, yaş, egzersiz ve glukoz alımından etkilenir (Matkovic ve diğ, 1997; Wellhöener ve diğ, 2000).

Leptin, beyindeki kilit düzenleyici merkezlere gıda alımını engellemek ve vücut ağırlığını ve enerji homeostazını düzenlemek için sinyal veren bir geri bildirim mekanizması olarak işlev görür. Bu, kemirgenlerde yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (Pelleymounter ve diğ, 1995; Halaas ve diğ, 1995). Vücut kitle indeksi, vücut yağ miktarı veya bel çevresi ne kadar yüksekse, leptin serum seviyesi de o kadar yüksek olur (Considine ve Caro, 1996; Lopez ve diğ, 2000).

Gossman ve diğ. (2012), *Ilex paraguariensis* (mate)’den elde edilen fenolik bileşiklerin adipogenezi inhibe etme özelliğini inceledikleri çalışmalarında, uygulamadan sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TNF- α ve leptin mRNA ekspresyonunun aşağı regülasyonunu göstermişlerdir. İlgili bir bulguda, Cho ve diğ. (2010), sıçanlarda diyetle indüklenen bir obezite modelinde klorojenik asit takviyesinin lipid metabolizmasını ve leptin gibi obezite ile ilgili hormonları geliştirdiğini göstermiştir. Attia ve diğ. (2018), Ahududu ketonu ve *Garcinia cambogia*’nın yüksek yağlı fruktoz diyetiyle beslenen sıçanlarda bozulmuş insülin direncini ve leptin sinyalini

etkileme düzeylerini inceledikleri çalışmalarında ahududu ketonu ve *Garcinia cambogia*'nın leptin seviyesi üzerine inhibisyon etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Fıstık kabuğu ekstraktının antiobezite etkisinin incelendiği bir çalışmada araştırmacılar, fıstık kabuğu ekstraktının obez fareler için antiobezite etkileri gösterdiğini, leptin ve adiponektin sinyal yollarının düzenlenmesinde önemli roller oynadığını bulmuşlardır. Fıstık kabuğu ekstraktının hiperlipidemi ve obeziteyi tedavi etmek için ek fonksiyonel tıbbi gıda olarak geliştirilebileceğini bildirmişlerdir (Xiang ve diğ, 2019). Szkudelska ve diğ. (2009), resveratrolün fare adipositlerinde leptin salgılanmasını sınırlamadaki etkilerini gözlemleyerek, resveratrolün leptin salgısını doğrudan sınırladığını belirtmişlerdir.

Kang ve diğ. (2014), Fıstık filizi özütü (*Arachis hypogaea* L.)'nün yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yağ dokusunun PPAR γ ve adiponektin protein ekspresyonları üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, yer fıstığı filizi ekstresi gruplarının, yüksek yağlı diyet gruplarına göre daha düşük leptin ekspresyon seviyelerine sahip olma eğilimini gözlemlemişler ve sonuç olarak, fıstık filizi özütü, yüksek yağlı diyetlerle beslenen sıçanların yağ dokularında kilo alımını azalttığını ve vücut yağ içeriğini azalttığını göstermiştir. Fıstık filizi özleri, adiposit farklılaşma süreci için gerekli olan PPAR γ ve adiponektin ekspresyonlarını azaltarak adiposit farklılaşmasını sınırlayarak antiobezite etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Mahboubi (2018), *Cynara scolymus*'un polifenol bakımından zengin yaprak ekstraktlarının yüksek yağlı diyetle beslenmiş yetişkin dişi sıçanlarda leptin, resistin ve enflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerini önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, leptin seviyeleri, yüksek yağlı diyetle beslenmiş grupta normal diyet alan gruba göre önemli ölçüde daha yüksekti; bununla birlikte, bu hormon seviyeleri reyhan metanollü ekstrakt ve esansiyel yağ uygulamasıyla önemli ölçüde düşürülmüştür. HFD grubundaki farelerin leptin seviyesindeki önemli artış diğer çalışmalarla tutarlıdır (Xiang ve diğ 2018; Fu ve diğ, 2018). Sonuçlarımız, ekstrakt ve esansiyel yağın yüksek kolesterollü diyetle indüklenen hiperlipidemik ratların leptin direncini iyileştirebileceğini ve böylece vücut yağ birikimini dengeleyebileceğini göstermektedir. Yüksek yağlı diyetle birlikte uygulanan ekstrakt ve esansiyel yağın kilo artışını önlemesi bu bulguları desteklemektedir.

Karaciğer, çok sayıda fizyolojik süreç için kritik bir merkezdir. Karaciğer lipidleri okside eder, ancak diğer dokulara salgılanması ve depolanması için fazla lipidi de paketleyebilir. Karaciğer, sindirim emilimi için kritiktir ve lipidlerin ve lipoproteinlerin alımını, sentezini, paketlenmesini ve salgılanmasını gerçekleştirir. Karaciğerin safra sentezi ve salgılama sistemi, lipidin sindirimden verimli bir şekilde emilmesini sağlar. Karaciğer, klasik yağ molekülleri ile ilgili işlevlerinin yanı sıra vücuttaki kolesterol homeostazı için de kritik öneme sahiptir. Kolesterol bağırsaktan emilebilir veya karaciğerden de novo sentezlenebilir. Kolesterol eksikliği sağlığa zararlı olabilirken, fazlalığı da zararlıdır. Diyet ve de novo sentezden kaynaklanan aşırı kolesterol, uygun olmayan hücre zarı dinamiklerine neden olabildiği gibi ateroskleroza veya kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunan patolojik süreçlerin uyarılmasına yol açabilir.

Ohara ve diğ. (1993), HFD'nin hiperkolesterolemi ve oksidatif strese neden olabilen bir dizi kronik patolojik soruna sebep olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan deneysel çalışmalarda da araştırmacılar, yüksek yağlı diyetlerle beslenen hayvanlarda karaciğer lipid profilinin değiştiğini ortaya koymuşlardır. Lee ve diğ. (2019), *Lycopus lucidus*'un yüksek yağlı diyetle indüklenen obez farelerde HepG2 hücrelerinde serbest yağ asidi kaynaklı steatozu ve yağlı karaciğer hastalığını azaltıcı etkisini inceledikleri çalışmada ratlara 14 hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmış ve hepatik lipid ve TG konsantrasyonlarının kontrol grubuna oranla sırasıyla %41 ve %27 oranında arttığı, buna karşın hepatik TC değerinde kontrol ve HFD grupları arasında önemli ölçüde fark olmadığını belirtmişlerdir. Salem ve diğ. (2019), tarafından yapılan bir çalışmada yağ içeriği bakımından zengin diyetle (%10 yağ, %0,1 kolik asit) beslenen farelerde bu tür beslemenin yan etkisi olan lipid birikimi ve hepatik rahatsızlıkların açığa çıktığını ve uygulanan *Cynara scolymus* etanollü ekstresinin bunların oluşumunu engellediğini gözlemlemişlerdir. Başka bir çalışmada araştırmacılar, kurkumin analogu CUR5-8'in 12 hafta süresince yüksek yağlı diyet uygulanarak oluşturulan hastalık modelinde farelerin karaciğeri üzerine etkisine bakılmış ve yüksek yağlı diyetin hepatik TG düzeyini normalin aksine önemli derecede yükselttiğini, uygulanan kurkumin analogunun ise hepatik TG düzeyini önemli derecede düşürerek yağlı karaciğer hastalığında iyileşmelere yol açtığını tespit etmişlerdir (Lee ve diğ, 2020).

Chakrabarti, (2009), lipaz inhibitörlerinin kullanımının, obezite ve hiperlipideminin üstesinden gelmek için etkili bir terapötik yaklaşım olarak kabul edildiğini göstermiştir. Pankreas lipazının başlıca rolünün, diyet trigliseritlerini monoasitgliseridlere ve serbest

yağ asitlerine bölerek yağların sindirilmesi ve ardından enterositler tarafından emilmesi olduğu bilinmektedir. Pankreas lipaz aktivitesinin inhibisyonuyla, yağ sindirimi ve Emilimi gecikmekte, böylelikle hiperlipidemi ve obezite komplikasyonları önlenebilmektedir (Kwilompolo ve diğ, 2007).

Fenolik bileşikler, pankreas lipaz, lipoprotein lipaz ve gliserofosfat dehidrojenaz gibi yağ metabolizmasıyla ilgili enzimlerin aktivitesini inhibe ederek obezite ve hiperlipidemiyi önleme potansiyeline sahiptir (Yoshikawa ve diğ, 2002). Doğal kaynaklı flavonoidler ve fenolik asitler dahil polifenoller, pankreatik lipaz inhibitörlerinin ana sınıfı olarak kabul edilir (Rahim ve diğ, 2015; Lunagariya ve diğ, 2014). Bununla birlikte flavonoidlerin özellikle kateşin tiplerinin pankreas lipazı daha iyi inhibe edici özelliğe sahip olduğu varsayılmaktadır. Polifenoliklerin yapısal omurgasındaki galloil kısmının varlığı bunların pankreas lipazı inhibe etme yeteneklerinde önemli bir rol oynar. Muhtemelen daha çok galloil kısımları daha güçlü pankreas lipaz inhibe edici etki anlamına gelmektedir (Nakai ve diğ, 2005). Galloil parçaları aktif bölge için substrat ile rekabet ederek pankreas lipaz üzerinde inhibe edici etki gösterebilir (Rahim ve diğ, 2015). Flavonoidler ve fenolik asitler muhtemelen bu etkiyi gösteren fenoliklerin en çok incelenen kimyasal sınıflarıdır. Lipaz inhibitör kapasitesi 70'den fazla farklı flavonoid için ispatlanmış ve bu bileşiklerin inhibisyon etkisinin fenolik hidroksil gruplarının sayısına ve konumuna bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (Buchholz ve Melzig, 2015).

Citrus unshiu kabuklarından elde edilen hesperidin flavonoidi, çaydan elde edilen kateşinler ve *Cassia mimosoid* 'lerden elde edilen proantosiyanidinler pankreatik lipazı inhibe etme kapasitesine sahip bileşik örnekleri olarak verilebilir (Buchholz ve Melzig, 2015; Yoshikawa ve diğ, 2002). Salem ve diğ. (2019), çalışmalarında *Cynara scolymus* L.'nin etanollü ekstraktının HFD uygulanan grubun plazma lipaz aktivitesini inhibe ettiğini, bu da serum ve hepatik TC, LDL-C ve TG seviyelerinde bir düşüşün yanısıra hesaplanan aterosjenik indekste (AI) önemli bir azalmaya yol açtığını kanıtlamışlardır. Bu hipolipidemik etkinin *Cynara scolymus* L.'nin etanollü ekstraktının içerdiği fenoller, flavonoidler ve tanenler gibi aktif bileşik içeriği ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada da *Cynara scolymus*'un sulu ekstrelerinde bulunan polifenolik bileşiklerin hiperkolesterolemiyi engellemede etkili olabileceği ve böylelikle damarlarda oluşabilecek daralmayı azaltabileceği sonucuna varılmıştır (Mocelin ve diğ, 2015). Yağ ve kolesterol oranı yüksek olan diyetle beslenen hayvanlarda, diyetle birlikte uygulanan siyah çay polifenollerinin, serum ve karaciğer lipidlerinde yükselmeleri, serum toplam

kolesterolü veya aterojenik indeksi düşürmeyi ve toplam lipid ve kolesterolün fekal olarak atılımını artırmıştır (Matsumoto ve diğ, 1998; Yang ve Landau, 2000). Hayvanlarda, dokularda ve hücrelerde yapılan lipid metabolizması çalışmalarında araştırmacılar, çay ekstresi ve kateşinlerin trigliserit ve toplam kolesterol konsantrasyonlarını azalttığını, hepatik ve vücut yağ birikimini inhibe edici özelliğinin olduğunu kanıtlamışlardır (Chan ve diğ, 1999; Nagao ve diğ, 2005).

Lu ve diğ. (2013), yüksek yağlı diyetle bağlı obez farelerde flavonoid içeriği bakımından zengin citrange meyve özlerinin obeziteyle ilişkili metabolik bozukluk üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin karaciğerindeki TC ve TG değerlerinin normale kıyasla önemli derecede arttığını, diyetle birlikte uygulanan meyve özlerinin TC ve TG seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü bildirmişlerdir (sırasıyla $P=0,002$ ve $P=0,014$). Bu sonuçlara dayanarak, citrange meyve özlerinin, fare karaciğerinde yüksek yağlı diyetin neden olduğu lipid birikimini inhibe edebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Noor ve diğ. (2019), *Ocimum basilicum*'un iki farklı çözücüde hazırlanmış ekstrelerinin *in vitro* çalışmayla ve *in siliko* simülasyonlarıyla domuz α -amilaz ve lipaz aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisini incelemişler ve sonuç olarak *O. basilicum*'un önemli ölçüde lipaz inhibe edici aktivite sergilediğini bildirmişlerdir. *Ocimum basilicum* ve *Ocimum gratissimum* yaprak özlerinin obezite ve hipertansiyonda rol oynayan iki anahtar enzim üzerindeki inhibe edici etkisi *in vitro* yöntemle çalışılmış ve bu etkinin, *O. gratissimumda* kateşin varlığına bağlı olarak pankreatik lipazı inhibe etme kabiliyeti açısından kateşin içermeyen *O. basilicum*'a göre daha güçlü olduğu sonucuna varılmıştır (Irondi ve diğ, 2016).

Suanarunsawat ve diğ. (2011), 7 hafta süreyle yüksek kolesterolü diyetle beslenen ratların karaciğer ve kalplerinde *Ocimum sanctum* L. yapraklarının sulu ekstrelerinin lipid düşürücü ve antioksidatif aktivitesini araştırmışlardır. Karaciğer lipid içeriği, yüksek kolesterolü diyetle beslenen ratlarda TC ve TG sırasıyla 34.7 ± 2.6 ve 20.6 ± 0.8 (mg/g karaciğer) şeklinde artarken ekstrakt uygulanmasıyla TC; 26.1 ± 0.9 , TG ise 17.2 ± 1.5 (mg/g karaciğer) değerlerine düşmüştür. Sonuçlar, *Ocimum sanctum* L.'nin yüksek seviyelerdeki serum lipid profilini ve hepatik lipid içeriğini fekal lipid atılımı üzerinde önemli etkiler olmaksızın baskıladığını göstermiştir. *Ocimum sanctum* L. yaprak

ekstraktının hepatik ve serum lipid profilini düşürdüğü, karaciğer ve kalp dokularını hiperkolesterolemiden koruduğu sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan fenofibrat, hali hazırda kullanılan referans hipolipidemik ilaç olarak kullanılmıştır. İlacın plazma lipid konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürdüğünü ve lipid düşürme özelliğinin, test edilen fenolik madde bakımından zengin reyhan metanolik ekstraktının etkileriyle nisbeten karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür. Ayrıca fenofibrat, yükselen plazma ve hepatik TC ve TG değerlerini baskılamıştır. Bu, fibratın lipid metabolizması üzerindeki etki mekanizmasıyla uyumludur (Rizvi ve diğ, 2003; Staels ve diğ, 1989).

Çalışmamızda hepatik kolesterol içeriğinde meydana gelen azalma, mor reyhan metanolik ekstraktının ve esansiyel yağının plazma kolesterolü baskılayıcı aktivitesi sonucu kolesterolün safraya atılması ve safra asitlerine dönüştürülmesine atfedilebilir. Yüksek kolesterolle birlikte uygulanan ekstrakt ve esansiyel yağ, trigliseritlerin yüksek plazma ve karaciğer konsantrasyonlarını önemli ölçüde baskılamıştır. Plazma lipoprotein lipaz ve hepatik lipazın lipolitik aktivitelerinin artmış uyarılması bu hipotrigliseridemik etkinin sebebi olabilir (Sudheesh ve diğ, 1997). Yapılan çalışmalarla bazı uçucu yağların bir veya daha fazla organ işlev bozukluğunu veya sistematik bozukluğu iyileştirdiği iddia edilen belirli tıbbi özellikler sergilediği belirlenmiştir (Silva ve diğ, 2003; Hasheminejad ve diğ, 1994; Perry ve diğ, 2003). Sonuçlarımız önceki çalışmaların bulgularıyla doğrulanmaktadır. Bununla birlikte, hepatoprotektif mekanizmaları ve hücreleri tam olarak açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (Esterbauer ve diğ, 1991).

Lipid peroksidasyonu, çeşitli ve güçlü biyolojik aktivitelere sahip geniş bir dizi farklı ürünün oluşumuna yol açar (Esterbauer ve diğ, 1982). Kimyasal reaktiviteleri nedeniyle, bu parçalanma ürünleri nükleik asitler, protein ve lipidler gibi makromoleküller üzerinde kovalent modifikasyonlar yapabilir ve bazı biyolojik etkiler gösterebilir. Bu reaktif aldehitler, önemli biyomolekülleri kovalent olarak değiştirme yeteneklerinden dolayı hücre fonksiyonları bozabilen ve mutasyonlara neden olabilen hücre hasarının önemli araçları olarak kabul edilir (Gueraud ve diğ, 2010). Ayrıca bu formlar, aldehit yapıların

LDL’de apolipoprotein B’ye eklenmesi, LDL’nin makrofajlar tarafından alınan ve köpük hücrelerin oluşumuna yol açan aterojenik bir forma dönüştürüldüğü mekanizmada güçlü bir şekilde rol oynamaktadır (Dix ve Aikens, 1993).

Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden, tiyobarbütirik asit reaktifi olan malondialdehit (MDA) oksidan hasarı değerlendirmede en yaygın ve güvenilir kullanım alanı bulan, sıklıkla kullanılan bir bileşiktir (Dormandy, 1998; Davidge ve diğ, 1992; Sağol ve Özkinay, 2000). MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyallerde lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak MDA düzeyi ölçülmektedir (Shibamoto, 2006).

Yüksek kolesterolli diyetle beslemenin serbest radikal oluşumunu tetiklediği ve bununla birlikte artan oksidatif stresin hiperkolesterolemi oluşumuna yol açtığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Oksidatif stres; hiperkolesterolemi ve aterogenez oluşumu için önemli bir risk faktörünü teşkil etmektedir (Ismail ve diğ, 2010). Yang ve diğ, (2020), alkolden bağımsız yüksek yağlı diyetle bağlı yağlı karaciğer hastalığına karşı phoenixin 14’ün etkisini inceledikleri çalışmada yağlı diyetin karaciğer MDA düzeyini yükselttiğini tespit etmişlerdir. Konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada, yüksek kolesterol içeren diyet uygulamasının hayvanların karaciğer dokusunda MDA düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselttiği ve hipolipidemik etkiye sahip *Asparagus officinalis* ekstraktının yüksek dozda uygulanmasıyla karaciğer MDA düzeyinin düştüğü görülmüştür (García Giménez ve diğ, 2012). Benzer olarak *Schisandrae Fructus*’un metanol özütünün yüksek yağlı diyetle indüklenen hiperlipidemik fareler üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, fare karaciğer dokusunun MDA içeriğinin anlamlı derecede arttığı, yüksek kolesterolü diyetle birlikte uygulanan *Schisandrae Fructus* metanol özütünün MDA düzeyinde istatistiksel olarak önemli düşüş meydana getirdiği tespit edilmiştir (Lee ve diğ, 2019).

Yapılan çeşitli çalışmalar birçok antioksidanın oksidatif strese karşı koruyuculuk özelliğini kanıtlamıştır. Fenolik maddelerin reaktif oksijen türlerini süpürmede güçlü antioksidanlar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Fenolik maddelerin büyük olasılıkla hücre metabolizmasında rol alan regülasyon faktörleri olduğu belirtilmektedir (Schobinger, 1988). Yapılan araştırmalar belli başlı fenolik antioksidanların oksidatif

baskı sonucu meydana gelen hücre ölümlerini engellediğini göstermiştir (Schoeter ve diğ, 2000; Youim ve Joseph 2001; Parihar ve Hemnani 2003).

Konuyla ilgili literatür çalışmaları birçok hastalığın temelini oluşturan oksidatif stresin, güçlü antioksidan özelliğe sahip *Ocimum* türleri tarafından azaltılması yönünde sürdürülmüş, böylece yüksek fenolik içeriğe sahip *Ocimum* türlerinin hastalıklarda tedavi edici veya risk azaltıcı etkileri araştırılmıştır.

Bu verilerden yola çıkarak yüksek fenolik madde içeriğine sahip olan Arapgir mor reyhanının hiperlipidemi kaynaklı oksidatif stresi azaltıp azaltmayacağı ve oksidatif stres parametrelerini iyileştirici etkisinin olup olmayacağı fikri bu çalışmanın hedef noktalarından birini oluşturmaktadır.

Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada *Ocimum sanctum* yaprağı ekstraktının farelerde, kurşun-asetat kaynaklı nefrotoksisite ve hepatotoksisiteye karşı koruyucu etkisi incelenmiş ve araştırmacılar pozitif kontrol grubunun (438.50 ± 27.57 nmol/g), negatif kontrol grubuna (218.00 ± 50.16 nmol/g) oranla MDA düzeylerinde önemli ($P<0.05$) bir artış gösterdiğini, *Ocimum sanctum* ekstraktının 560 mg/kg vücut ağırlığına oranla uygulanmasının ise pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer MDA düzeyinde önemli (310.00 ± 33.69 nmol/g) ($P<0.05$) bir düşüş sergilediğini belirtmişlerdir (Yuniarti ve diğ, 2021).

Eftekhari ve diğ. (2019), ratlarda *Ocimum basilicum*'un etanolik ekstraktının trakeal duyarlılık, akciğer inflamatuvar hücreleri ve oksidan-antiosidan biyobelirteçlerini etkileme düzeylerini ölçtükleri çalışmada lipid peroksidasyon indeksi olarak MDA seviyeleri ölçülmüştür. Duyarlılaştırılmış hayvanlarda MDA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artmıştır ($P<0.001$). Ekstraktın iki yüksek konsantrasyonu (1.5 ve 3.0 mg/mL) ile muamele edilmiş grubun kontrol grubuna kıyasla MDA değerinde önemli bir azalmaya yol açtığı görülmüştür (sırasıyla 0.52 ± 0.002 , 0.39 ± 0.007 nmol/g) ($P<0.001$). Bununla birlikte kontrol grubu ile ekstrakt uygulanan gruplar arasında önemli farklılıklar bulunmuştur ($P<0.05$ ile $P<0.001$).

Ocimum basilicum'un elektromanyetik alan tarafından oksidatif hasara maruz kalan ratların beyin hücreleri üzerindeki koruyucu etkisinin incelendiği çalışmada araştırmacılar, 8 hafta süreyle 50 Hz elektromanetik alana maruz bırakılmış hayvanların MDA düzeylerindeki değişimin, normal kontrol grubuna oranla önemli derecede arttığını gözlemlemişlerdir (8.05 ± 1.05 nmol/g). 8 hafta boyunca elektro manyetik alanla birlikte

0.5g/kg vücut ağırlığı oranında fesleğen ekstraktı uygulanmış grupların kontrol grubu ve elektromanyetik alan uygulanmış gruba oranla MDA konsantrasyonunda (4.05 ± 0.05 nmol/g) önemli derecede düşüş meydana geldiğini belirlemişlerdir ($P=0.17$) (Khaki, 2016).

Sakr ve diğ. (2012), *Ocimum basilicum* yaprak ekstraktının albino ratlarda deltametrin kaynaklı nefrotoksisite ve oksidatif stres üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, deltametrin uygulanan grubun kontrol grubuna kıyasla renal MDA (mg/g doku) düzeylerinde önemli bir artış ($P<0.05$) gerçekleşmiştir. 6 hafta boyunca deltametrinle birlikte *Ocimum basilicum* ekstrakt uygulaması sadece deltametrin uygulanan gruba oranla MDA oranında istatistiksel olarak önemli azalma meydana getirmiştir ($P<0.05$).

Bütil p-hidroksibenzoik asit ile indüklenmiş farelerin karaciğerinde meydana gelen oksidatif stres üzerine *Ocimum sanctum* ekstraktının etkisinin incelendiği çalışmada, indüklenmiş farelerin karaciğer MDA konsantrasyonu, kontrol grubuna oranla 6.51 ± 0.08 nmol/mg protein oranında artmıştır ($P<0.05$). Bitki ekstraktı 100, 200 ve 300 mg/kg vücut ağırlığı oranında uygulanmıştır. Buna göre bütil p-hidroksibenzoik asit ile indüklenmiş gruba oranla 100, 200 ve 300 mg/kg vücut ağırlığı oranında ekstrakt uygulanan grupların karaciğer homojenatındaki MDA konsantrasyonları sırasıyla, 5.43 ± 0.02 (%23.53), 3.32 ± 0.17 (%69.50) ve 2.01 ± 0.09 (%98.04) (nmol/mg protein) olarak düşüş göstermiştir ($P<0.05$) (Shah ve Verma, 2012).

Ononamadu ve diğ. (2019), *Ocimum canum*'un etil asetat, sulu metanol ve hegzanda hazırlanmış ekstraktlarının *in vitro* ve *in vivo* çalışmayla anti-diyabetik ve antioksidan aktivitelerini belirlemişlerdir. Diyabetik kontrol grubu normal kontrol grubuna oranla daha yüksek MDA (96.63 ± 6.10 μ mol/g doku) seviyesine sahiptir. Üç farklı çözücüde hazırlanmış ekstrakt uygulanmış grupların diyabet kontrol grubuna oranla MDA düzeyleri nispeten daha düşük çıkmıştır. Etil asetat, sulu metanol ve hegzanda hazırlanmış ekstrakt uygulanan grupların MDA düzeyleri sırasıyla 82.59 ± 4.76 , 76.22 ± 4.98 ve 88.40 ± 7.3 (μ mol/g doku) düzeyine gerilemiştir.

Çalışmamızda, 60 günlük deney süresi sonunda karaciğerde serbest radikal salınımının dolaylı bir göstergesi, lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan malondialdehit seviyesi belirlenmiştir. Yüksek yağlı diyetle besleme karaciğerin MDA seviyesini standart rat diyetiyle beslenen normal kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde

yükseltmiştir ($P<0.001$). Bu da yüksek yağlı diyetle beslenen grupların karaciğerinde lipid peroksidasyonunun varlığını gösterir. Reyhan metanol ekstraktının 8 hafta boyunca 200 mg/kg vücut ağırlığı dozunda günlük olarak uygulanması MDA'nın karaciğer dokularında yükselmesini önemli ölçüde önlemiştir.

Mevcut bulgularımız, yüksek kolesterollü yemle beslemenin birçok hastalığın oluşmasına neden olan lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu artırdığı ve eş zamanlı olarak mor reyhan ekstraktı ve esansiyel yağı uygulamasının bu ürünlerin oluşumunu önlemede önemli bir madde olduğunu ortaya koymuştur. Mor reyhanın karaciğerde lipid peroksidasyonunu önleyerek MDA içeriğini azalttığı gösterilmiştir. Reyhan metanolik özütünün yüksek kolesterollü diyetin zararlı etkisine karşı koruyucu etkisi yansıtılmış ve üretilen serbest radikallere karşı yüksek antioksidan etkiyi gösteren metanolik ekstraktın temizleme özelliği doğrulanmıştır. Ekstre muhtemelen bazı serbest radikalleri temizlemeye ve antioksidan sistem üzerindeki baskıyı azaltmaya yardımcı olarak hareket etmiştir. Sonuç olarak MDA seviyesinin düşmesi karaciğerde azalmış oksidatif stresin göstergesi olmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular literatür çalışmalarıyla örtüşmekte ve bunun mor reyhanın güçlü antioksidan etkisiyle ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

Yüksek yağlı diyet tüketimi, hiperlipidemi ve oksidatif stres gibi önde gelen obezite ve obeziteyle ilgili komplikasyonlara neden olur (Zhang ve diğ, 2012). Hiperlipidemi, vücudun fazla yağı biyosentezlediğinin veya kullanamadığının bir göstergesidir. Zamanla arterler ve organlar hasar görür ve kardiyovasküler hastalık başlar. Karaciğer yağ sentezi, düşük yoğunluklu lipoprotein üretimi için hayati önem taşıyan metabolik bir yoldur ve bu nedenle diğer dokulara enerji üretimi için önemlidir (Wang ve diğ, 2015).

Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1 (SREBP-1) ve karaciğer X reseptörleri (LXR'ler) gibi transkripsiyon faktörleri ve ATP-sitrat liyaz (ACLY), asetil-CoA karboksilaz (ACC) ve yağ asidi sentazı (FAS) dahil olmak üzere çeşitli enzimler bu süreçte hayati rollere sahiptir (Horton ve diğ, 2007). Karaciğer X reseptörleri (LXR), kolesterol, yağ asidi ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan nükleer reseptörlerdir (Gao ve diğ, 2013). LXR aktivasyonu, Abca1 ve Abcg1 ekspresyonunu artırarak kolesterolün ters taşınmasını hızlandırabildiğinden, bu nükleer reseptör ateroskleroz tedavisi için potansiyel bir hedef olarak kabul edilmiştir (Xu ve diğ, 2021). Lipidlerin biyosenteziyle ilgili protein SREBP-1, kolesterol homeostazının

kontrolünde yer alan transkripsiyon faktörüdür (Eberlé ve diğ, 2004). SREBP-1'in, TG birikimini artırarak hepatik steatozu indükleyen FAS, asetil-CoA karboksilaz ve stearoil CoA desatüraz dahil olmak üzere hepatik yağ asidi sentezi enzimleri için transkripsiyon faktörü olduğu ve lipid metabolizmasında düzenleyici bir role sahip olduğu gösterilmiştir. SREBP-1 ektopik yağ birikimini kontrol edebilir ve yağ asidi sentezi miktarını kontrol eden, karaciğerde TG birikimini engelleyen önemli bir enzim olan FAS'ı ayarlayabilir (Horton ve diğ, 2007). FAS, lipid damlacıkları olarak depolanan veya VLDL'de salgılanan yağ asitlerini sentezleyen enzimlerdir (Choi ve diğ, 2017). SREBP-1 ve FAS hiperlipidemi ile artar. ACLY, glikoz ve lipid homeostazında obezite ile ilişkili komplikasyonlarda çok önemli rol oynar. Beslenme koşulları tarafından büyük ölçüde düzenlenir; ekspresyonu, yüksek karbonhidrat maruziyeti ile indüklenir ve yüksek yağlı beslenme üzerine baskılanır (Shen ve diğerleri, 2016).

Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, fenolik maddelerin yüksek yağlı diyetlerin neden olduğu hiperlipidemiye etkili bir şekilde önlediğini kanıtlamıştır. Yapılan çalışmalarda turuncuğil flavonoidlerinin kısmi bir LXR α antagonisti olduğu bildirilmiştir (Takikawa ve diğ. 2010). Bu sonuç turuncuğil flavonoidlerinin LXR ekspresyonunu inhibe edeceğini düşündürmektedir. Tuzcu ve diğ. (2017), tarçın polifenol ekstresinin yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu ile hiperlipidemi ve enflamasyonu inhibe ettiğini, tarçın polifenol alımının hepatik SREBP-1c, LXR'ler gibi transkripsiyon faktörlerinin, ACLY ve FAS gibi çeşitli enzimlerin ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Hwang ve diğ. (2011), yaptıkları çalışmalarda antosiyaninlerin, SREBP-1c protein ekspresyonunu azalttığını, hipolipidemik etki ile fare karaciğerinde ve HepG2 hepatositlerinde görülen steatozun zayıflamasına uygun olduğunu göstermişlerdir.

Arapgir mor reyhanının metanollü ekstrakt ve esansiyel yağının lipid metabolizması üzerindeki mekanizmasını aydınlatmak için, karaciğerde ilgili gen ekspresyonu incelenmiştir. Çalışmada, yağ asitlerinin biyosentezinde yer alan metabolik fonksiyonlarına göre seçilen iki lipojenik genin (SREBP-1c ve FAS) ekspresyonunu ve yağ asidi ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan karaciğer X reseptörleri (LXR) ve ACLY ekspresyonu incelenmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek kolesterolli diyetle beslenen hayvanlarda SREBP-1c, FAS, LXR ve ACLY gen ekspresyon seviyeleri artış göstermiştir. Bu sonuçlar hepatik TG ve TC içeriğinin artmasıyla uyumludur. Yüksek yağlı diyetin karaciğerde yüksek lipid birikimine neden

olduğu ve bunun, SREBP-1c ve FAS dahil olmak üzere lipogenezden sorumlu genlerin yüksek ekspresyonundan kaynaklandığını göstermektedir. Bu sonuç, LXR'nin karaciğerde lipogenezi düzenlemedeki bilinen işlevi ile uyumludur. Yüksek kolesterolli diyetle birlikte mor reyhan ekstrakt ve esansiyel yağı uygulanan grupların bu ekspresyon seviyeleri önemli ölçüde azalmış, ekstraktın esansiyel yağa oranla daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Bitki infüzyonları hiperlipidemi ve karaciğerde lipid birikimini, dolayısıyla steatozun varlığını ve ilerlemesini azaltır. Sonuçlarımızla uyumlu olarak, polifenol bileşen açısından zengin *Hibiscus sabdariffa* L. sulu özütünün hipolipidemik bir etki uyguladığını, karaciğer yağ birikimini azalttığını SREBP-1c'nin aşağı regüle edilmesi yoluyla hepatosit lipid içeriğini azalttığı bildirilmiştir (Gamboa-Gomez ve diğ., 2014). Uygulanan ekstrakt ve esansiyel yağın lipid ve glukoz metabolizmasında rol oynayan LXR seviyesini azaltması, PPAR ve LXR inhibisyonu yoluyla yüksek kolesterolli diyetin neden olduğu hiperlipidemi ve ilgili metabolik bozuklukları hafifletebileceği anlamına gelmektedir. Bu etkinin mor reyhanda bulunan yüksek fenolik ve flavonoid bileşenlerin hedefi olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, yüksek yağlı diyetle indüklenen hiperlipidemik ratlarda kısmen LXR antagonizması yoluyla kolesterol ve glikoz metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir.

Çalışmamız, Arapgir mor reyhanın lipid biyosentezini, emilimini azaltarak ve lipid metabolizmasını artırarak yüksek kolesterolli diyetin neden olduğu hiperlipidemi iyileştirdiğini göstermektedir. Mor reyhanın karaciğeri lipid birikimine karşı koruduğu, yüksek yağlı diyetin neden olduğu hiperlipidemi düşürdüğü ve obezite gelişimini önlediğini söyleyebiliriz. Bu etkiler karaciğer dokusunda LXR, SREB-1c, ACLY ve FAS'ın inhibisyonu olmak üzere birçok moleküler hedefi içerebilir.

Bulgularımız, Arapgir mor reyhanın hiperlipidemi düşürücü ve antiobezite tedavisi için bir besin takviyesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak mekanizmanın daha fazla araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada ekstrakt ve esansiyel yağ uygulaması aşırı kilo alımını önlemiş ve yüksek yağlı diyetin neden olduğu karaciğer TC ve TG seviyelerini düşürmüştür. Mor reyhanın flavonoid bileşenleri bu süreçte olası anahtar biyoaktif bileşikler olabilir. Bununla birlikte, mor reyhanın temel biyoaktif bileşik (ler) inin tanımlanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mor reyhanın

lipid metabolizmasında yer alan proteinlerin artmış ekspresyon seviyelerini düşürmesi özelliğiyle fenofibrat benzeri agonist olarak davranabildiğini söyleyebiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada Arapgir mor reyhan metanollü ekstraktında ve esansiyel yağında antioksidan analizler (ABTS, DPPH, CUPRAC, FRAP), toplam fenolik madde miktarı, toplam flavonoid içeriği, reyhan esansiyel yağının kimyasal bileşim analizi, reyhan esansiyel yağında ve metanollü ekstraktta ACE aktivitesi incelenmiştir.

Elde edilen ekstrakt ve esansiyel yağ, her biri 10 hayvandan oluşan kolesterol modeli oluşturulmuş rat gruplarına 8 hafta boyunca belirlenen oranlarda uygulanmıştır. Çalışma sonunda kan ve karaciğer dokuları alınarak analizler gerçekleştirilmiştir. Alınan kan örneklerinden serum ayrılarak toplam kolesterol (TC), trigliserit (TG), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase) düzeylerine bakılmıştır. Karaciğer dokularında leptin, hepatik trigliserit, toplam kolesterol, MDA (malondialdehit), hepatik SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins), LXR (liver X receptors), ACLY (ATP-citrate lyase) ve FAS (fatty acid synthase) seviyeleri belirlenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Mor reyhan ekstraktında ABTS ve DPPH radikal süpürücü etkinin % inhibisyon değerleri sırasıyla 67.83 ve 86.98 olarak belirlenmiştir. Bitkisel ekstraktlarda toplam antioksidan kapasiteyi en iyi şekilde temsil eden FRAP testine göre 100 µg/mL konsantrasyonda ekstrakt ve 0.25 µL/mL konsantrasyonda esansiyel yağın FRAP değerleri sırasıyla 113.2 ± 3.1 µM ve 112.2 ± 1.4 µM FeE olarak bulunmuştur. Mor reyhan ekstraktında ve esansiyel yağda, Troloks eşdeğeri toplam antioksidan kapasite değerini belirlemek amacıyla bakır (II) iyonu indirgeme özelliğinden yararlanılmıştır. Buna göre, 100 µg/mL konsantrasyonda ekstrakt ve 0.25 µL/mL konsantrasyonda esansiyel yağın antioksidan kapasitesi Troloks eşdeğeri olarak sırasıyla 2.31 mmol TR/g-örnek ve 0.17 mM TR olarak belirlenmiştir. Çalışılan dört antioksidan testin kendi aralarında yüksek korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Konsantre toz ekstraktın toplam fenolik madde içeriği 57.94 ± 0.39 mg Gallik asit/g kuru bitki ekstresi olarak bulunmuştur. Mor reyhan ekstraktındaki fenolik madde miktarına paralel olarak radikal temizleme yeteneği (DPPH) ile demir indirgeme kapasitesi (FRAP) arasında direkt olarak bağlantı bulunmaktadır. Reyhan konsantre toz ekstraktın toplam flavonoid madde konsantrasyonu 24.78 ± 0.01 mg Rutin/g kuru bitki ekstresi olarak bulunmuştur.

Mor reyhan esansiyel yağında 19 bileşik belirlenmiş olup bu bileşiklerden linalool (%24.69), methyl cinnamate (%19.14) ve 1,8-cineole (%13,11) belirlenen yüzdelere ana bileşen olarak belirlenmiştir.

Mor reyhan ekstraktının ve esansiyel yağının antihipertansif potansiyelini belirlemek amacıyla ACE inhibisyon kapasitesine bakılmıştır. Sonuç olarak; ekstraktın %81.3 inhibisyon yeteneğine sahip olduğu belirlenmiştir. Esansiyel yağda inhibisyon etki bulunamamıştır.

Çalışmaya alınan ratlar 70 adet erkek Wistar albino ırkı olup 250-350 g ağırlığındadır. İlk üç grup (Kontrol, Eks, EY) standart rat diyetiyle beslenmiş diğer dört grup (K, K+Eks, K+EY ve K+F) ise yüksek kolesterolü diyetle beslenmiştir. Eks ve K+Eks gruplarına 8 hafta boyunca 200 mg/kg vücut ağırlığına oranla reyhan ekstraktı uygulanmıştır. EY ve K+EY gruplarına 8 hafta boyunca 70 mg/kg vücut ağırlığına oranla reyhan esansiyel yağı uygulanmıştır. K+F grubu deney süresi boyunca yüksek kolesterolü yemle birlikte 200 mg/kg vücut ağırlığına oranla fenofibrat uygulanan gruptur.

Sonuç olarak, bu çalışma, herhangi bir yan etki olmaksızın 8 hafta süresince, belirlenen dozlarda ekstrakt (200 mg/kg vücut ağırlığı) ve esansiyel yağın (70 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanması, önemli kilo kontrolü, plazma ve hepatik lipid seviyelerinde tutarlı düşüşler, karaciğer protein ekspresyon seviyelerinde düşüşler göstermiştir. Kilo kontrolündeki etki, leptin sekresyonunun inhibisyonuyla ilişkili olabilir. Bu, gelecekte daha uzun takip süresi olan geniş ölçekli bir çalışma ile doğrulanmalıdır.

Metanollü ekstrakt uygulaması sonucunda, plazma ve hepatik kolesterol parametrelerinde, esansiyel yağ oranla daha iyi bir düşüş elde edilmiştir. Diğer taraftan esansiyel yağ uygulanan grubun plazma trigliserit seviyelerindeki düşüş, metanollü ekstrakt uygulanan gruba göre daha iyi düzeyde gerçekleşmiştir. Ekstrakt ve esansiyel yağ uygulaması AST ve ALT aktivitelerinde benzer sonuçlar vermiş ve yüksek kolesterolden kaynaklı yükselmeyi normal seviyelerine döndürememiştir. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinde, esansiyel yağ uygulanan gruba oranla ekstrakt uygulanan grupta önemli derecede düşüşle gerçekleşmiştir. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu, uygulanan metanollü ekstrakt ve esansiyel yağın karaciğer protein ekspresyon seviyelerini azaltmasıdır. Ekstrakt, esansiyel yağ oranla daha iyi düşüşler gerçekleştirmiştir.

Elde edilen bu verilerle, mor reyhanın hiperlipidemi ve hiperlipidemiden kaynaklanacak komplikasyonlara karşı bir çare olabileceği ve uygulanan ekstrakt ve esansiyel yağın yüksek ateroskleroz ve ilgili kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için etkili olduğu sonucuna varabiliriz.

Öneriler

1. Halen kullanılan bazı ilaçlar, birçok hastalık sürecine aracılık eden enzimlerin inhibitörleridir. Sentetik enzim inhibitörlerinin toksisitesi ve yan etkileri üzerine endişeler, özellikle doğal kaynaklardan elde edilen yeni, güvenli ve etkili inhibitörlerin araştırılmasına yol açmaktadır. Geniş biyolojik etkileri nedeniyle bitki fenolikleri, en çok çalışılan bileşik gruplarından biridir. Nitekim, bazı önemli hastalıklarının tedavisi, yani hipertansiyon, metabolik bozukluklar, enflamatuar hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar, enzim inhibitörlerinin kullanımını içerir. Bununla birlikte, halen kullanılan bazı inhibitörlerin hepatotoksisite, gastrointestinal bozukluklar ve diyare gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, istenmeyen yan etkileri olmayan yeni ve etkili doğal inhibitörleri bulma noktasında bilim çevrelerinde artan bir ilgi vardır. Mor reyhanın bazı hastalıkların tedavisi için gerekli enzim inhibitörlerini içermesi potansiyelini gösterebilmek için özel deneylerin tasarlanması gerekmektedir.
2. İleriki çalışmalarda mor reyhanın ekstrakt ve esansiyel yağının enzimatik antioksidan sistemi üzerine etkisinin araştırılması, antioksidan mekanizmanın daha iyi anlaşılmasında faydalı olacaktır.
3. Antioksidan özellikten sorumlu olan fenolik bileşiklerin HPLC veya GC-MS ile belirlenmesine dayalı olarak daha detaylı çalışmalar tasarlanabilir.
4. Uygulanan dozda ekstrakt ve esansiyel yağın karaciğer toksisitesi üzerine etkisi hala belirsizdir. Bunun için spesifik deneylerin tasarlanması gerekmektedir.
5. Hiperlipidemik aktivitenin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada belirlenen doz miktarlarıyla çalışmak yeterli olmamış olabilir. Hiperlipidemi kontrolü için uygulanabilecek optimum dozun izlenebilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Mor reyhan ekstrakt ve esansiyel yağın ileriki çalışmalarda biyoyararlanımı ve farmakokinetiği araştırılabilir.
7. Yapılan çalışmada AST ve ALT enzimlerinin aktivitelerine, kullanılan doz ve süreden kaynaklı etkiler olabileceğinden farklı doz ve farklı süreler belirlenerek yeni çalışmalar tasarlanabilir.

8. Hipertansiyon kan damarlarındaki basıncı yükselterek aşınma, yırtılmalara neden olur. Yüksek kolesterol de damar duvarında kolesterol birikimine yol açarak damarlarda daralma, tıkanmalara yol açar. Hipertansiyon ve kolesterol yüksekliği kan damarına diğerinin verdiği zararın şiddetini artırır ve ortaya çıkmasını çabuklaştırır. Bu nedenle tasarlanacak olan çalışmalarda deney hayvanlarında kan basıncı ölçümüne ihtiyaç vardır.
9. Kan yağları ile diyabet arasında yakın bir ilişki vardır. Diyabetlilerde kan yağlarındaki yükseklikler çok sık rastlanan bir durumdur. İleriki çalışmalarda deneklerde kan şekeri ölçümüne ihtiyaç vardır.
10. Karaciğer ve böbreğin fonksiyonlarını doğru bir biçimde yerine getirip getirmediğinin belirlemek amacıyla üre ve kreatin testleri yapılmalıdır.
11. Yapılan çalışmada kullanılan reyhana mor rengini veren madde antosiyanindir. Antosiyanin profilini belirlemek amacıyla deney tasarlanabilir.

KAYNAKLAR

- Abumrad, N.A. & Davidson, N.O.** (2012). Role of the gut in lipid homeostasis, *Physiol Rev*, 92(3):1061-85.
- Adigüzel, A., Güllüce, M., Şengül, M., Öğütücü, H., Şahin, F., Karaman, I.** (2005). Antimicrobial effects of *Ocimum basilicum* (Labiatae) extract, *Turkish Journal of Biology*, 29, 155-160.
- Afonso, M.S., de O, S.A., Carvalho, E.B., Rivelli, D.P., Barros, S. B., Rogero, M.M., Lottenber,g A.M., Torres, P.R. and Mancini-Filho, J.,** (2013). Phenolic compounds from Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) attenuate oxidative stress and reduce blood cholesterol concentrations in diet-induced hypercholesterolemic rats, *Nutrition & Metabolism*, 10(1), 1.
- Aggarwal, B.B., Shishodia, S.** (2006). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer, *Biochemical Pharmacology*, 71, 1397-1421.
- Ahmed, S.M., Clasen, M.D., Donnelly, M.D.** (1998). Managment of dyslipidemia in adults, *Am Family Physician*, 57:1-16.
- Ahmed, H.M.** (2016). Ethnopharmacobotanical study on the medicinal plants used by herbalists in Sulaymaniyah Province, Kurdistan, Iraq, *J Ethnobiol Ethnomed*, 12:8.
- Akçakoyun, M.** (2004). Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Akdim F, Stroes ESG, Sijbrands EJG, et al.** (2010). Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy, *J Am Coll Cardiol*, 55(15):1611-1618. doi: 10. 1016/j.jacc.2009.11.069.
- Akgül, A.** (1989). Volatile of composition of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) cultivating in Turkey, *Molecular Nutrition Food Research*, 33, 87-88.
- Alfadda, A.A., Sallam, R.M.** (2012). Reactive oxygen species in health and disease, *J. Biomed. Biotech.* 1-14, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/936486>.
- Alhusainy, W., Pains, A., Punt, A., et al.** (2010). Identification of nevadensin as an important herb-based constituent inhibiting estragole bioactivation and physiology-based biokinetic modeling of its possible *in vivo* effect, *Toxicology and applied pharmacology*, 245:179-190.
- Alhusainy, W., Williams, G.M., Jeffrey, A.M., et al.** (2014). The natural basil flavonoid nevadensin protects against a methyleugenol-induced marker of hepatocarcinogenicity in male F344 rat, *Food Chem Toxicol*, 74:28-34.
- Allen, J.K., Blumenthal, R.S., Margolis, S., Young, D.R., Miller, E., Kelly, K.** (2002). Nurse case management of hypercholesterolemia in patients with coronary heart disease: Results of a randomized clinical trial, *Am Heart J*, 144(4): 678-686.
- Al Shukor, N., Van Camp, J., Gonzales, G.B., Staljanssens, D., Struijs, K., Zotti, M.J., Raes, K., Smagghe, G.** (2013). Angiotensin-converting enzyme

inhibitory effects by plant phenolic compounds: a study of structure activity relationships, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 61:11832–11839. doi:10.1021/jf404641v.

- Aluganti Narasimhulu, C., et al.** (2016) Atherosclerosis – do we know enough already to prevent it? *Current Opinion in Pharmacology*, 27: 92–102.
- Amarenco, P., Labreuche, J.** (2009). Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention, *Lancet Neurol*, 8: 453-63.
- Amrani, S., Harnafi, H., Bouanani Nel, H., et al.** (2006). Hypolipidaemic activity of aqueous *Ocimum basilicum* extract in acute hyperlipidaemia induced by triton WR-1339 in rats and its antioxidant property, *Phytother Res*, 20:1040-1045.
- Amrani, S., Harnafi, H., Gadi, D., et al.** (2009). Vasorelaxant and anti-platelet aggregation effects of aqueous *Ocimum basilicum* extract, *J Ethnopharmacol*, 125:157-162.
- Amiot, M.J., Riva, C., Vinet, A.** (2016). Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: A systematic review, *Obes. Rev*, 17, 573–586.
- Anderson, R.G.W., Goldstein, J. & Brown, M.** (2003). from cholesterol homeostasis to new paradigms in membrane biology, *Trends in Cell Biol*, 13: 534-539.
- Angelis-Pereira, M.C.D., Barcelos, M.D.F.P., Sousa, M.S.B. and Pereira, J.D.A.R.** (2013). Effects of the kefir and banana pulp and skin flours on hypercholesterolemic rats, *Acta Cirurgica Brasileira*, 28(7), 481-486.
- Angers, P., Morales, M.R., Simon, J.E.** (1996). Fatty acid variation in seed oil among *Ocimum* species, *Journal of the American Oil Chemists Society*, 73, 393-395.
- Ansell, B.J., et al.** (2005) High-density lipoprotein function recent advances, *Journal of the American College of Cardiology*, 46(10): 1792–1798.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Karademir, S. E., Erçağ, E.** (2009). The cupric ion reducing antioxidant capacity and polyphenolic content of some herbal teas, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57, 2006, 5-6.
- Aragno, M., Parola, S., Tamagno, E., et al.** (2000). Oxidative derangement in rat synaptosomes induced by hyperglycaemia: restorative effect of dehydroepiandrosterone treatment, *Biochem Pharmacol*, 60:389-395.
- Araújo Silva, V., Pereira da Sousa, J., de Luna Freire Pessoa, H., Fernanda Ramos de Freitas, A., Douglas Melo Coutinho, H., Beuttenmuller Nogueira Alves, L., Oliveira Lima, E.** (2016). *Ocimum basilicum*: antibacterial activity and association study with antibiotics against bacteria of clinical importance, *Pharmaceutical Biology*, 54, 863-867.
- Arredondo, M., Nunez, M.T.** (2005). Iron and copper metabolism, *Mol. Asp. Med.* 26:313-327.

- Arts, I.C., Hollman, P.C.** (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies, *Am. J. Clin. Nutr*, 81, 317S-325S.
- Aruoma, O.I.** (1994). Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants, *Food Chem Toxicol*, 32(7):671-83. doi: 10.1016/0278-6915(94)90011-6.
- Arvouet-Grand, A., Vennat, B., Pourrat, A., & Legret, P.** (1994). Standardisation d'un extrait de propolis et identification des principaux constituants, *Journal de Pharmacie de Belgique*, 49, 462-468.
- Ashigai, H., Taniguchi, Y., Suzuki, M., et al.** (2016). Fecal lipid excretion after consumption of a black tea polyphenol containing beverage-randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 39(5):699–704. doi: 10.1248/bpb.b15-00662.
- Asztalos, B.F., Roheim, P.S.** (1995). Presence and formation of 'free apolipoprotein A-I-like' particles in human plasma, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15(9):1419-23. doi: 10.1161/01.atv.15.9.1419.
- Asztalos, B. F., Tani, M., Schaefer, E. J.** (2011). Metabolic and Functional Relevance of HDL Subspecies, *Curr. Opin. Lipidol*, 22 (3), 176–185.
- Attia ,R.T., Abdel-Mottaleb, Y., Abdallah, D.M., El-Abhar, H.S., El-Maraghy,N.N.** (2018). Raspberry ketone and *Garcinia Cambogia* rebalanced disrupted insulin resistance and leptin signaling in rats fed high fat fructose diet, *Biomed Pharmacother*, 110:500-509. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.079.
- Augusto, O., Miyamoto, S.** (2011). Oxygen radicals and related species, in: K. Pantopoulos, H.M. Schipper (Eds.), *Free Radical Biomedicine*, Noca Science Pub. Inc.
- Ayuob, N.N., Firgany, A.E.L., El-Mansy, A.A., et al.** (2017). Can *Ocimum basilicum* relieve chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice? *Exp Mol Pathol*, 103:153- 161.
- Baerts, M. & Lehmann, J.** (1991). Veterinary medicinal plants of the region of Cretes Zaire-Nil in Burundi, *Annalen Economische Wetenschappen-koninklijk Museum voor Midden-Afrika*, 21, 133.
- Bhavagan, N.V.,** (2002). Medical Biochemistry, *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 30(4). 270-275.
- Balanescu, F., Miahila, M.D.I., Carac, G., Furdui, B., Vinatoru, C., Avramescu, S.M., et al.** (2020). Flavonoid Profiles of Two New Approved Romanian *Ocimum* Hybrids, *Molecules*, 25(19), 4573, <https://doi.org/10.3390/molecules25194573>.
- Balasuriya, B. W. N., Rupasinghe, H. P. V.** (2011). Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension, *Functional Foods in Health and Disease*, 1 (5).
- Baldan, A., Tarr, P., Lee, R., Edwards, P.A.** (2006). ATP-binding cassette transporter G1 and lipid homeostasis, *Current opinion in lipidology*, 17(3):227-32.
- Ballantyne, C.M., Hour, J., Notarbartolo, A., et al.** (2003). Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary

hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial, *Circulation*, 107(19):2409-2415.doi: 0.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.

- Ballantyne, C.M., O’Keefe, J.H., Gotto, A.M.** (2003). Dislipidemi esasları. Karpuz H çeviri ed. Avrupa Tıp kitApçılık.
- Bansod, S., Rai, M.** (2008). Antifungal activity of essential oils from Indian medicinal plants against human pathogenic *Aspergillus fumigatus* and *A. Niger*, *World Journal of Medical Sciences*, 3, 81-88.
- Bao, M., Roura, A., Mota, M., Nachón, D.J., Antunes, C., Cobo, F., MacKenzie, K., & Pascual, S.** (2015). Macroparasites of allis shad (*Alosa alosa*) and twaite shad (*Alosa fallax*) of the Western Iberian Peninsula Rivers: ecological, phylogenetic and zoonotic insights, *Parasitol Res*, (2015) 114:3721–3739. DOI 10.1007/s00436-015-4601-1.
- Baratta, M.T., Dorman, H.J., Deans, S.G., Figueiredo, A.C., Barroso, J.G., Ruberto, G.** (1998). Antimicrobial and antioxidant properties of some commercial essential oils, *Flavour Frag J*, 13: 235-244.
- Baris, O., Golloce, M., Sahin, R., Ozer, H., Kilic, H., Ozkan, H., et al.** (2006). Biological activities of essential oil and methanol extract of *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae), *Turk J Biol*, 30: 65-73.
- Barton, M.** (2013). Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen, *Curr Opin Lipidol*, 24:214-220.
- Basu, T., Temple, N.J., Garg, M.L.** (1999). Antioxidants in Human Health and Disease, CABI Publ, Wallingford, UK.
- Bayomy, M.F.F., Sakr, S.A.** (2016). Gendia S.E. M. Biochemical and histological studies on the possible protective impact of the herb basil (*Ocimum basilicum*) on adriamycin induced toxicity in rats. I. Influence on the liver, *Journal of Bioscience and Applied Research*, 2(9), 634-640.
- Baytop, T.** (1984). Treatment with Plants in Turkey, Istanbul, Turkey, Istanbul Univ, Publ. No. 3255.
- Beaumont, J.L.** (1965). Hyperlipidemia caused by anti-beta-lipoprotein autoantibodies. A new pathological entity, *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*, 261:4563-6.
- Benedec, D., Parvu, A.E., Oniga, I., et al.** (2007). Effects of *Ocimum basilicum* L. extract on experimental acute inflammation, *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 111:1065-1069.
- Bennet, A., Di Angelantonio, E., Erqou, S., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Woodward, M., Rumley, A., Lowe, G.D.O., Danesh, J., Gudnason, V.** (2008). Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data, *Arch Intern Med*, 168:598–608.
- Benzie, I.F.F., Strain, J.J.** (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP Assay, *Anal Biochem*, 239(1): 70-76.

- Bernstein, R.K.** (2008). American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments, Available from: [http://www. diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576- richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-](http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-) Last access: 16th May 2011.
- Bertolini S, Bon GB, Campbell LM, et al.** (1997). Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia, *Atherosclerosis*, 130(1-2):191-197.
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L.** (2002). Biochemistry, fifth ed. W H Freeman, New York.
- Bergmark, C., et al.** (2008) A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma, *Journal of Lipid Research*, 49(10): 2230–2239.
- Berliner, J.A., Navab, M., Fogelman, A.M. et al.** (1995). Atherosclerosis: Basic Mechanisms, oxidation, inflammation, an genetics, *Circulation*, 91:2488-2496.
- Bhasin, M.** (2012). *Ocimum*—taxonomy, medicinal potentialities and economic value of essential oil, *J Biosph*, 1:48–50.
- Bhatnagar, D., Soran, H., Durrington, P.N.** (2008). Hypercholesterolaemia and its management, *Br Med J*, 337:993.
- Bhattacharya, S.** (2015). Reactive oxygen species and cellular defense system, in: V. Rani, U.C.S. Yadav (Eds.), *Free Radicals in Human Health and Disease*, Springer India, India, http://dx.doi.org/10.1007/978-81-322-2035-0_2.
- Bilal, A., Jahan, N., Ahmed, A., Bilal, S.N., Habib, S., Hajra, S.** (2012). Phytochemical and pharmacological studies on *Ocimum basilicum* Linn-A review, *International Journal of Current Research and Review* 4.
- Binder, C.J., Chang, M.K., Shaw, P.X., Miller, Y.I., Hartvigsen, K., Dewan, A., Witztum, J.L.** (2002). Innate and acquired immunity in atherogenesis, *Nat Med*, 8:1218-26.
- Bors, W., Michel, C.** (2002). Chemistry of the antioxidant effect of polyphenols, *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 957, 57-69.
- Brown, M. S.; Goldstein, J. L.** (1986). A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis, *Science*, 232 (4746), 34–47.
- Brown, M.S., Radhakrishnan, A., Goldstein, J.L.** (2017). Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap, *Annual review of biochemistry*, 25.
- Brum, L.F., Elisabetsky, E., Souza, D.** (2001). Effects of linalool on [(3)H] MK801 and [(3)H] muscimol binding in mouse cortical membranes, *Phytother Res*, 15: 422-425.
- Boskabady, M.H., Kiani, S., Haghiri, B.** (2005). Relaxant effects of *Ocimum basilicum* on guinea pig tracheal chains and its possible mechanism (s), *Daru*, 13:28-33.

- Boulanger, C.M., Tanner, F.C., Bea, M.L., Hahn, A.W., Werner, A., Luscher, T.F.** (1992). Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium, *Circ Res*, 70:1191-7.
- Boullier, A., et al.** (2001) Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis, *Annals of the New York Academy of Sciences* 947: 214–222 discussion. 222–223.
- Bozin, B., Mimica-Dukić, N., Simin, M., Anackov, G.** (2006). Characterization of the volatile composition of essential oils of some Lamiaceae spices and the antimicrobial and antioxidant activities of the entire oils, *J Agric Food Chem*, 54: 1822-1828.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C.** (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology*, 28,1, 25-30.
- Breslow, J. L.** (2000). Genetics of Lipoprotein Abnormalities Associated with Coronary Artery Disease Susceptibility, *Annu. Rev. Genet*, 34, 233–254.
- Brown, M. S.; Goldstein, J. L.** (1986). A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis, *Science*, 232 (4746), 34–47.
- Brown, M.S., Radhakrishnan, A., Goldstein, J.L.** (2017). Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap, *Annual review of biochemistry*.
- Brown W V, Dujovne CA, Farquhar JW, et al.** (1996). Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia, *Arteriosclerosis*, (6):670-678.
- Buchholz, T., Melzig, M.F.** (2015). Polyphenolic compounds as pancreatic lipase inhibitors, *Planta Medica*, 81:771–783. doi:10.1055/s-0035-1546173.
- Bunrathep, S., Palanuvez, C., Ruangrunsi, N.** (2007). Chemical composition and antioxidative activities of essential oils from four *Ocimum* species endemic to Thailand, *J Health Res*, 21: 201-206.
- Buonocore, G., Perrone, S., Tataranno, M.L.** (2010). Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species, *Semin. Fetal Neonatal Med*, 15; 186-190.
- Bursill, C.A., Abbey, M., Roach, P.D.** (2007). A green tea extract lowers plasma cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis and upregulating the LDL receptor in the cholesterol-fed rabbit, *Atherosclerosis*, 193:86–93.
- Calabresi, L., et al.** (2015) HDL and atherosclerosis: insights from inherited HDL disorders, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851(1): 13–18.
- Carr, A.C., McCall, M.R., Frei, B.** (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:1716-23.
- Carson, J.L., Willett, L.R.** (1993). Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An overview of the epidemiological evidence, *Drugs*, 46 Suppl 1:243-248.

- Castillo-Juarez, I., Gonzalez, V., Jaime-Aguilar, H., et al.** (2009). Anti-Helicobacter pylori activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders, *J Ethnopharmacol*, 122:402-405.
- Celiktas, O. Y., Kocabas, E. E. H., Bedir, E., Sukan, F. V., Ozek, T., & Baser, K. H. C.** (2007). Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils of *Rosmarinus officinalis*, depending on location and seasonal variations, *Food Chemistry*, 100, 553–559.
- Ceylan, A.,** (1995). *Tibbi Bitkiler 1*, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Basımevi, Yayın No: 312, 140s. Bornova-İzmir.
- Chait, A., Brunzell, J.D.** (1990). Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias), *Endocrinol Metab Clin North Am*, 19:259-78.
- Chakrabarti R.** (2009). Pharmacotherapy of obesity: Emerging drugs and targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 13(2):195–207. doi: 10.1517/14728220802637063.
- Chalchat, J.C., Ozcan, M.M.** (2008). Comparative essential oil composition of flowers, leaves and stems of basil (*Ocimum basilicum* L.) used as herb, *Food Chem*, 110:501-503.
- Chalmers, J., MacMahon, S., Mancia, G., Whitworth, J., Beilin, L., Hansson, L., Neal, B., Rodgers, A., Ni Mhurchu, C., Clark, T.** (1999). World Health Organization – international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization, *Clinical and Experimental Hypertension*.21:1009–60. doi:10.3109/10641969909061028.
- Chan, P.T., Fong, W.P., Cheung, Y.L., Huang, Y., Ho, W.K.K., Chen, Z-Y.** (1999). Jasmine green tea epicatechins are hypolipidemic in hamsters (*Mesocricetus auratus*) fed a high fat diet, *J Nutr*, 129:1094–1101.
- Chanda, S., Dave, R.** (2009). *In vitro* models for antioxidant activity evaluation and some medicinal plants possessing antioxidant properties: An overview, *African Journal of Microbiology Research*, 3(13): 981-996.
- Chao, P.Y., Lin, J.A., Ting, W.J., Lee, H.H., Hsieh, K., Chiu, Y.W., Lai, T.J., Hwang, J.M., Liu, J.Y., Huang, C.Y.** (2016). *Ocimum gratissimum* aqueous extract reduces plasma lipid in hypercholesterol-fed hamsters. *Int J Med Sci*, 13(11): 819–824. doi: 10.7150/ijms.16474.
- Chatterjee, S., Khunti, K., Davies, M.J.** (2017). Type 2 diabetes. *Lancet*, 389:2239-2251.
- Chattopadhyay, R., Sarkar, S., Ganguly, S., Medda, C., Basu, T.** (1992). Hepatoprotective activity of *Ocimum Sanctum* leaf extract against Paracetamol induced Hepatic damage in rats, *Pharmacognosy Research*.
- Chaudhary, S., Semwal, A., Kumar, H., Verma, H.C., Kumar, A.** (2008). *In-vivo* study for anti-hyperglycemic potential of aqueous extract of Basil seeds (*Ocimum basilicum* Linn) and its influence on biochemical parameters, serum electrolytes and haematological indices, *Biomedicine &*

- Chavarria, D., Silva, T., Martins, D., Bravo, J., Summavielle, T., Garrido, J., Borges, F.** (2015). Exploring cinnamic acid scaffold: development of promising neuroprotective lipophilic antioxidants, *Med. Chem. Commun*, 6; 1043-1053.
- Chen, C.H., Lin, J.Y., Lin, C.N., & Hsu, S.Y.** (1992). Inhibition of Angiotensin-I-Converting Enzyme by Tetrahydroxyxanthones Isolated from *Tripterospermum lanceolatum*, *J. Nat. Prod.* 55, 5, 691–695. <https://doi.org/10.1021/np50083a025>.
- Chen, X.P., Du, G.H.** (2007). Lectin-like oxidized lowdensity lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance, *Chin Med J*, 120:421-6.
- Chiang, L.C., Ng, L.T., Cheng, P.W, et al.** (2005). Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32:811-816.
- Chistiakov, D.A., Bobryshev, Y.V., Orekhov, A.N.** (2016). Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis, *J Cell Mol Med*, 20(1):17-28. doi: 10.1111/jcmm.12689. Epub 2015 Oct 23.
- Chludil, H., Corbino, G. B., Leicach, S.** (2008). Soil Quality Effects on *Chenopodium album* Flavonoid Content and Antioxidant Potential, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(13), 5050-6. DOI:10.1021/jf800421j.
- Cho, A.S., Jeon, S.M., Kim, M.J., Yeo, J. K.I. S., Choi, M.S., Lee, M.K.** (2010) Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice, *Food Chem Toxicol*, 48:937–943.
- Chobot, V., Hadacek, F., Kubicova, L.** (2014). Effects of selected dietary secondary metabolites on reactive oxygen species production caused by iron(II) autoxidation, *Molecules*, 19;20023.
- Choe, E., Min, D.B.** (2009). Mechanisms of antioxidants in the oxidation of foods, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 8; 345-358.
- Choi, D.Y., Lee, Y.J., Hong, J.T., Lee, H.J.** (2012). Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease, *Brain Res. Bull*, 87 144-153.
- Choi, M. S., Park, H. J., Kim, S. R., Kim, D. Y., & Jung, U. J.** (2017). Long- term dietary supplementation with yerba mate ameliorates diet-in- duced obesity and metabolic disorders in mice by regulating energy expenditure and lipid metabolism, *Journal of Medicinal Food*, 20, 1168–1175. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3995>.
- Choudhary, R.K., Saroha, A.E., Swarnkar, P.L.** (2011). Radical scavenging activity of phenolics and flavonoids in some medicinal plants of India, *J Pharm Res*, 4:712–713.

- Cole, G.M., Lim, G.P., Yang, F., Teter, B., Begum, A., Ma, Q., Harris-White, M.E., Frautschy, S.A.** (2005). Prevention of Alzheimer's disease: Omega-3 fatty acid and phenolic anti-oxidant interventions, *Neurobiol. Aging*, 26 Suppl. 1, 133-136.
- Cominacini, L., Rigoni, A., Pasini, A.F., Garbin, U., Davoli, A., Campagnola, M., Pastorino, A.M., Lo Cascio, V., Sawamura, T.** (2001). The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to oxLDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide, *J Biol Chem*, 276:13750–5.
- Connelly, P. W., Maguire, G. F., Lee, M., Little, J. A.** (1990). Plasma Lipoproteins in Familial Hepatic Lipase Deficiency, *Arteriosclerosis*, 10 (1), 40–48.
- Considine, R.V., Caro, J.F.** (1996). Leptin: genes, concepts and clinical perspective, *Horm Res*, 46:249–256.
- Conte, E., Bardi, E., Losito, I., Annese, C., Ciminale, F., Megli, F.M.** (2015). Does hydrogen bonding contribute to lipoperoxidation-dependent membrane fluidity variation? An EPR-spin labeling study, *Biochimica Biophysica Acta (BBA) – Biomembr*, 1848; 2040-2049.
- Cooney, M.T., Dudina, A. De Bacquer, D., et al.** (2009). HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk, *Atherosclerosis*, 206(2):611-616. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.041.
- Costel, P.** (2010). Molecular pathways and agents for lowering LDL cholesterol in addition to statins, *Pharmol Ther*, 126:263-78.
- Cotelle, N.** (2001). Role of flavonoids in oxidative stress, *Curr. Top. Med. Chem*, 1, 569-590.
- Covacci, V., Torsello, A., Palozza, P., Sgambato, A., Romano, G., Boninsegna, A., Cittadini, A. and Wolf, F. I.** (2001). DNA oxidative damage during differentiation of HL-60 human promyelocytic leukemia cells, *Chemical Research in Toxicology*, 14: 1492-1497.
- Criddle, D.N., Madeira, S.V., de Moura, R.S.** (2003). Endothelium-dependent and independent vasodilator effects of eugenol in the rat mesenteric vascular bed, *J Pharm Pharmacol*, 55: 359-365.
- Cuccaroa, D., De Marco, E.V., Cittadella, R., Cavallaro, S.** (2017). Copy number variants in Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis*, 55;37-52.
- Çeliktaş, O.Y., Kocabas, E. E. H., Bedir, E., Sukan, F.V., Ozek, T., Basr, K.H.C.** (2007). Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils of *Rosmarinus officinalis*, depending on location and seasonal variations, *Food Chemistry*, 100,2, 553-559.
- Dai, F., Chen, W.F., Zhou, B.** (2008). Antioxidant synergism of green tea polyphenols with α -tocopherol and l-ascorbic acid in SDS micelles, *Biochimie*, 90; 1499-1505.

- Dai, J. & Mumper, R.J.** (2010). Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties, *Molecules*, 15, 7313-7352; doi:10.3390/molecules15107313.
- Dallinga-Thie, G.M., Franssen, R., Mooij, H.L., Visser, M.E., Hassing, H.C., Peelman, F., et al.** (2010). The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight, *Atherosclerosis*, 211(1):1-8.
- Dallmerier, K., Carlini, E.A.** (1981). Anesthetic, hypothermic, myorelaxant and anticonvulsant effects of synthetic eugenol derivatives and natural analogues, *Pharmacology*, 22: 113-127.
- Damiani, C.E., Rossoni, L.V., Vassallo, D.V.** (2003). Vasorelaxant effects of eugenol on rat thoracic aorta, *Vasc Pharmacol*, 40: 59-66.
- Danesh, J., Collins, R., Thijs, V.** (2007). Lipoprotein (a) and stroke: a metaanalysis of observational studies, *Stroke*, 38:1959-66.
- Daniels, S.R., Pratt, C.A., Hayman, L.L.** (2011). Reduction of Risk for Cardiovascular Disease in Children and Adolescents, *Circulation*. 124:1673–1686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016170>.
- D'Aquila, T., Hung, Y.H., Carreiro, A., Buhman, K.K.** (2016). Recent discoveries on absorption of dietary fat: Presence, synthesis, and metabolism of cytoplasmic lipid droplets within enterocytes, *Biochimica et biophysica acta*, 1861(8 Pt A):730-47.
- D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., Masella, R.** (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability, *Ann. Ist. Super. Sanita*, 43, 348-361.
- Davidge, S.T., Hubel, C.A., Brayden, R.D., Capeless, E.C., McLoughlin, M.K.** (1992). Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies, *Obstet Gynecol*, 79: 897-901.
- Davidson MH, Toth P, Weiss S, et al.** (2001). Low-dose combination therapy with colessevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia, *Clin Cardiol*, 24(6):467-474.
- Davidson M, Ma P, Stein EA, et al.** (2002). Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia, *Am J Cardiol*, 89(3):268-275. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02226-3.
- Davidson, J., & Rotondo, D.** (2003). Lipid metabolism: inflammatory-immune responses in atherosclerosis, *Current Opinion in Lipidology*, 14(3): 337–339.
- Davis, C.G., Goldstein, J.L., Südhof, T.C., et al.** (1987). Acid-dependent ligand dissociation and recycling of LDL receptor mediated by growth factor homology region, *Nature*, 326:760-765.

- De Cavanagh, E.M.V., Piotrkowski, B., Fraga, C. G.** (2004). Concerted action of the renin–angiotensin system, mitochondria, and antioxidant defenses in aging, *Molecular Aspects of Medicine*, 25, 1–2, 27-36.
- Del Bas, J.M., Fernández-Larrea, J., Blay, M., et al.** (2005). Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver CYP7A1 and SHP expression in healthy rats, *FASEB J*, 19: 479–481.
- Demir, İ.** (1974). Tıbbi Bitkilerin Islahına Bir Bakış. Uluslararası Tıbbi Bitkiler kollogiumu.18-21 Nisan 1974. Büyük Efes Oteli, İzmir, s. 29-31.
- De Nardo, D., et al.** (2014) High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3, *Nature Immunology*, 15(2): 152–160.
- Deng, C., Liu, N., Gao, M., Zhang, X.** (2007). Recent developments in sample preparation techniques for chromatography analysis of traditional Chinese medicines, *Journal of Chromatography A*, 1153, 90-96.
- Devi, A.D., Devi, O.I., Singh, T.C., et al.** (2014). A study of aromatic plant species especially in Thoubal district, Manipur, Northeast India, *Int J Sci Res Pub*, 4:1-12.
- Dharmani, P., Kuchibhotla, V.K., Maurya, R., Srivastava, S., Sharma, S., Palit, G.** (2004). Evaluation of anti-ulcerogenic and ulcer-healing properties of *Ocimum sanctum* Linn. *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 197-206.
- Di Angelantonio, E., Chowdhury, R., Sarwar, N., Ray, K.K., Gobin, R., Saleheen, D., et al.** (2009). B-Type Natriuretic Peptides and Cardiovascular Risk, *Circulation*, 120:2177–2187.
doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.
- Diantini, A., Subarnas, A.** (2011). Analysis of Indonesian spice essential oil compounds that inhibit locomotor activity in mice, *Pharmaceuticals*, 4, 590-602.
- Di Domenico, F., Barone, E., Perluigi, M., Butterfield, D.A.** (2015). Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: an update of selected antioxidants, *Expert Rev. Neurother*, 15; 19-40.
- Dix, T.A., Aikens, J.** (1993). Mechanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation, *Chem Res Toxicol*, 1993;6:2–18.
- Doi, H., Kugiyama, K., Oka, H., Sugiyama, S., Ogata, N., Koide, S.I., Nakamura, S.I., Yasue, H.** (2000). Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism, *Circulation*, 102:670-6.
- Dorman, D., Koşar, M., Kahlos, K., Holm, Y.** (2003). Antioxidant Properties and Composition of Aqueous Extracts from *Mentha* Species, Hybrids, Varieties, and Cultivars, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(16):4563-9 DOI:10.1021/jf034108k.
- Dormandy, T.L.** (1998). In praise of peroxidation, *Lancet*, 12: 11-26.

- Drechsler, M., Megens, R.T.A., Zandvoort, M., Weber, C., Soehnlein, O.** (2010). Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis, *Circulation*, 122: 1837-1845. <http://circ.ahajournals.org>.
- Duriez, P. Fruchart, J. C.** (1999). High-Density Lipoprotein Subclasses and Apolipoprotein A-I, *Clin Chim Acta*, 286 (1-2), 97–114.
- Eberlé, D., Hegarty, B., Bossard, P., Ferré, P., & Foufelle, F.** (2004). SREBP transcription factors: Master regulators of lipid homeostasis, *Biochimie*, 86, 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.09.018>.
- Ebrahimi, A., Schluesener, H.** (2012). Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: potentials and pitfalls, *Ageing Res. Rev*, 11; 329e345.
- Edris, A.E., Farrag, E.S.** (2003). Antifungal activity of peppermint and sweet basil essential oils and their major aroma constituents on some plant pathogenic fungi from the vapor phase, *Molecular Nutrition and Food Research*, 47, 117-121.
- EFSA.** (2009). Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern on request of EFSA *EFSA Journal*, 9:1-100.
- EFSA.** (2009). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to *Ocimum basilicum* L. and improvement of diuretic function (ID 2314, 3465) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 7:1298.
- Eftekhari, N., Moghimi, A., Boskabady, M.H., Kaveh, M., & Shakeri, F.** (2019). *Ocimum basilicum* affects tracheal responsiveness, lung inflammatory cells and oxidant–antioxidant biomarkers in sensitized rats, *Drug and chemical toxicology*, 42, 3, 286–294 <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1459672>.
- Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S, et al.** (1991). Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism, *Eur J Clin Pharmacol*, 40(suppl 1):S53-S58.
- El-Beshbishy, H., Bahashwan, S.** (2012). Hypoglycemic effect of basil (*Ocimum basilicum*) aqueous extract is mediated through inhibition of alpha-glucosidase and alpha-amylase activities: an *in vitro* study, *Toxicol Ind Health*, 28: 42-50.
- Elisabetsky, E., Brum, L., Souza, D.** (1995). Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models, *Phytomedicine*, 6: 107-113.
- El-Sayed, N.M.** (2009). Evaluation the *in vitro* effects of ethanol extracts of *Ocimum basilicum* (sweet basil) and *Thymus vulgaris* (thyme) for anti-Blastocystis hominis activity, *Egypt J Med Sci*, 30: 1229-1243.
- Eriz, G., Sanhueza, V., Roeckel, M., Fernández, K.** (2011). Inhibition of the angiotensin-converting enzyme by grape seed and skin proanthocyanidins extracted from *Vitis vinifera* L. cv. País. *LWT – Food Science and Technology*, 44: 860–865. doi:10.1016/j.lwt.2010.11.034.

- Ersanli, M.** (2007). Importance of statins in the treatment of dyslipidemia. *Turkish society of cardiol*, 35(1): 1-7.
- Esterbauer, H.** (1982). Aldehydic products of lipid peroxidation. In: Mc Brien DC, Slater TF, editors. Free radicals, lipid peroxidation and cancer, London, UK: *Academic Press*, 101–128
- Esterbauer, H., Schaur, R.J., Zollner, H.** (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes, *Free Radic Biol Med*, 11:81–128.
- Ezeani, C., Ezenyi, I., Okoye, T., et al.** (2017). *Ocimum basilicum* extract exhibits antidiabetic effects via inhibition of hepatic glucose mobilization and carbohydrate metabolizing enzymes, *J Intercult Ethnopharmacol*, 6:22-28.
- Falk, E., Shah, P.K., Fuster, V.** (1995). Coronary plaque disruption, *Circulation*, 92:657-71.
- Fandohan, P., Gnonlonfin, B., Laleye, A., et al.** (2008). Toxicity and gastric tolerance of essential oils from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Ocimum basilicum* in Wistar rats, *Food Chem Toxicol*, 46:2493-2497.
- Fang, J.Y., Leu, Y., Hwang, T., Cheng, H.** (2004). Essential oils from sweet basil (*Ocimum basilicum*) as novel enhancers to accelerate transdermal drug delivery, *Biol Pharm Bull*, 27: 1819-1825.
- Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L.** (2011). Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy, *Curr Med Res Opin*, 27(11):2165-2173. doi: 10.1185/03007995.2011.626398.
- Farouk, S.M., Gad, F.A., Emam, M.A.** (2012). Comparative immuno-modulatory effects of basil and sesame seed oils against diazinon-induced toxicity in rats; a focus on TNF- α immunolocalization, *Environmental Science and Pollution Research*, 28: 5332–5346. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10840-x>.
- Fathiazad, F., Matlobi, A., Khorrami, A., et al.** (2012). Phytochemical screening and evaluation of cardioprotective activity of ethanolic extract of *Ocimum basilicum* L. (basil) against isoproterenol induced myocardial infarction in rats, *Daru*, 20: 87.
- Feig, J.E., et al.** (2014) High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies, *Circulation Research*, 114(1): 205–213.
- Feighner, J.P.** (1999). Mechanism of action of antidepressant medications, *J Clin Psychiatry*, 4: 4-11; discussion 12-13.
- Feingold, K.R., Grunfeld, C.** (2012). Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms, *Journal of lipid research*, 53(12):2487-9.
- Fimognari, C., Sestili, P., Lenzi, M., et al.** (2009). Protective effect of creatine against RNA damage, *Mutat Res*, 670: 59-67.

- Finn, A.V., et al.** (2010) Concept of vulnerable/unstable plaque, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(7): 1282–1292.
- Flanigan, P.M., Niemeyer, E.D.** (2014). Effect of cultivar on phenolic levels, anthocyanin composition, and antioxidant properties in purple basil (*Ocimum basilicum* L.), *Food Chem*, 164:518-526.
- Floris, G., Agro, A.F.** (2004). Amine oxidases, in: W.J. Lennarz, M.D. Lane (Eds.), *Encyclopedia of Biological Chemistry*, Elsevier Inc, 85-89.
- Fong, L.G., Young, S.G., Beigneux, A.P., Bensadoun, A., Oberer, M., Jiang, H., et al.** (2016). GPIHBP1 and Plasma Triglyceride Metabolism, *Trends in endocrinology and metabolism, TEM*, 27(7):455-69.
- Fraga, C.G.** (2007). Plant polyphenols: how to translate their *in vitro* antioxidant actions to *in vivo* conditions, *IUBMB Life*, 59, 308-315.
- Frederich, R.C., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B.B., & Flier, J.S.** (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action, *Nature Medicine volume*, 1, 1311–1314.
- Fredrickson, D.S., Lees, R.S.** (1965). A system for phenotyping hyperlipoproteinemia, *Circulations*, 31: 321-7.
- Friedman, L., Chopra, S., Grover, S.** (2018). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests, *Uptodate review*.
- Fu, J.L., Li, Y., Esangbedo, I. C., et al.** (2018). Circulating osteonectin and adipokine profiles in relation to metabolically healthy obesity in Chinese children: findings from BCAMS, *Journal of the American Heart Association*, 7(23) doi: 10.1161/ jaha.118.009169.
- Gadir, S.** (2012). Assessment of bioactivity of some Sudanese medicinal plants using brine shrimp (*Artemia salina*) lethality assay, *J Chem Pharm Res*, 4: 5145-4148.
- Gao, W., He, H.W., Zhao, H., Xiao-Qing Lian, X.Q., Wang, Y.S., Zhu, J., et al.** (2012). Plasma levels of lipometabolism related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease, *Lipids Health Dis*, 11: 55.
- Gao, M., Liu, D.** (2013). The liver X receptor agonist T0901317 protects mice from high fat diet-induced obesity and insulin resistance, *AAPS Journal*, 15(1):258–266. doi: 10.1208/s12248-012-9429-3.
- García Giménez, M.D., De la Puerta, R., Sáenz, M.T., Marquez-Martín, A. and Fernández-Arche, M.A.** (2012). Hypocholesterolemic and Hepatoprotective Effects of “Triguero” Asparagus from Andalusian in Rats Fed a High Cholesterol Diet, *Evid. Based. Compl. Alt. Med*, 1-6.
- Garrido, J., Gaspar, A., Garrido, E.M., Miri, R., Tavakkoli, M., Purali, S., Saso, L., Borges, F., Firuzi, O.** (2012). Alkyl esters of hydroxycinnamic acids with improved antioxidant activity and lipophilicity protect PC12 cells against oxidative stress, *Biochimie*, 94; 961-967.

- Gaubatz, J.W., Heideman, C., Gotto, A.M., Morrisett, J.D., Dahlen, G.H.** (1983). Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties, *J Biol Chem*, 258:4582–4589.
- Gauthier, T.W., Scalia, R., Murohara, T., Guo, J.P., Lefer, A.M.** (1995). Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15:1652–9.
- Gella, A., Bolea, I.** (2011). Oxidative stress in Alzheimer's disease: pathogenesis, biomarkers and therapy, in: S. De la Monte (Ed.), *Biomarkers and Therapy, Alzheimer's Disease Pathogenesis-core Concepts, Shifting Paradigms and Therapeutic Targets*, InTech ISBN, 978-953-307-690-4.
- Gemechu, A., Giday, M., Worku, A., et al.** (2013). *In vitro* anti-mycobacterial activity of selected medicinal plants against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* strains, *BMC Complement Altern Med*, 13:291.
- Genfi, A.K.A., Larbie, C., Emikpe, B.O., Oyagbemi, A.A., Firempong, C.K., Adjei, C.O.** (2020). Modulation of Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines as Therapeutic Mechanisms of *Ocimum americanum* L. Extract in Carbon Tetrachloride and Acetaminophen-Induced Toxicity in Rats, *J Evid Based Integr Med*, 25. doi: 10.1177/2515690X20938002.
- Ghazanfar, S.A., Al-Al-Sabahi, A.M.** (1993). Medicinal plants of Northern and Central Oman (Arabia), *Economic Botany*, 47, 89-98.
- Ginsberg, H.N.** (1998). Lipoprotein physiology, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 27: 503–519.
- Ginsberg, H.N. & Goldberg, I.J.** (2001). Disorders of intermediary metabolism (Disorders of lipoprotein metabolism), In: *Principles of Internal Medicine*, 15th edition.
- Giron, L.M., Freire, V., Alonzo, A. & Vaceres, A.** (1991). Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the cribs of Guatemala, *J. Ethnopharmacol*, 34, 173–187.
- Glomset, J.A., Norum, K.R.** (1973). The metabolic role of lecithin: cholesterol acyltransferase: perspectives from pathology, *Adv Lipid Res*, 11:1-65.
- Goldstein, J., Hobbs, H., Brown, M.** (2001). Familial Hypercholesterolemia. In Scriver, C. R.; Beudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, E., Eds. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*; McGrawHill: New York, Vol. II; pp 2863–2913.
- Goldstein, J.L., DeBose-Boyd, R.A., Brown, M.S.** (2006). Protein sensors for membrane sterols, *Cell*, 124: 35–46.
- Goldstein, J.L., Brown, M.S.** (2009). The LDL receptor, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 431–438.
- Goldstein, J.L. & Brown, M.S.** (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins, *Cell*, 161(1):161-72.
- Gamboa-Gomez, C., Salgado, L.M., González-Gallardo, A., Gómez, M.R., Loarca-Piña, G., Reynoso-Camacho, R.** (2014). Consumption of *Ocimum*

- sanctum* L. and *Citrus paradisi* infusion modulate lipid metabolism and insulin resistance in obese rats, *Food Funct*, DOI: 10.1039/C3FO60604J.
- Goldberg, I.J., Trent, C.M., & Schulze, P.C.** (2012) Lipid metabolism and toxicity in the heart, *Cell Metabolism*, 15(6): 805–812.
- Goodman, G.** (1970). Eds. The pharmacological basis of therapeutics, *Macmillan Publishing Company*, New York.
- Goodridge, A.G.** (1985). Fatty acid synthesis in eukaryotes. In: Biochemistry of lipids and membranes. Vance DE, Vance JE (eds). Benjamin/Cummings.
- Gorelick, J., & Bernstein, N.** (2014). Elicitation: An Underutilized Tool in the Development of Medicinal Plants as a Source of Therapeutic Secondary Metabolites, *Advances in Agronomy*, 124, 201-230. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800138-7.00005-X>.
- Gosmann, G., Barlette, A.G., Dhamer, T., Arçari, D.P., Santos, J.C., de Camargo, E.R., Acedo, S., Gambero, A., Gnoatto, S.C.B., Ribeiro, M.L.** (2012). Phenolic Compounds from Maté (*Ilex paraguariensis*) Inhibit Adipogenesis in 3T3-L1 Preadipocytes, *Plant Foods Hum Nutr*, 67: 156–161. DOI 10.1007/s11130-012-0289-x.
- Grayer, R.J., Bryan, S.E., Veitch, N.C., Goldstone, F.J., Paton, A., Wollenweber, E.** (1996). External flavones in sweet basil *Ocimum basilicum*, and related taxa, *Phytochemistry*, 43, 1041–1047.
- Green, R.M., Flamm, S.** (2002). AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests, *Gastroenterology*, 123:1367-1384.
- Grundy, S.M., Balady, G.J., Criqui, M.H.** (1998). Primary prevention of coronary heart disease, *Circulation*, 97: 1876-7.
- Gueraud, F., Atalay, M., Bresgen, N., Cipak, A., Eckl, P.M., Huc, L.** (2010). Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products, *Free Radical Research*, 44, 10. <https://doi.org/10.3109/10715762.2010.498477>.
- Guerrero, L., Castillo, J., Quiñones, M., Garcia-Vallvé, S., Arola, L., Pujadas, G., Muguerza, B.** (2012). Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: structure-activity relationship studies, *Plos One*, 7: 49493. doi:10.1371/journal.pone.0049493.
- Gutteridge, J.M.C., Halliwell, B.** (2010). Antioxidants: Molecules, medicines, and myths, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393:561-564.
- Gülçin, I., Elmastaş, M., Aboul-Enein, Y.H.** (2007). Determination of antioxidant and radical scavenging activity of Basil (*Ocimum basilicum* L. Family Lamiaceae) assayed by different methodologies, *Phytother. Res*, 21, 354-361.
- Habeck, M.** (2003). Diabetes treatments get sweet help from nature, *Nat Med*, 9: 1228.
- Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, B.T., Rabinowitz, D., Lallone, R.L., Burley, S.K., Friedman, J.M.** (1995). Weight reducing

effects of the plasma protein encoded by the obese gene, *Science*, 269, 543-546.

- Halit, Z.** (2012). Ateroskleroz patogenezi, *Deneyisel ve Klinik Tıp Derg*, 29: 101-6.
- Halliwell, B. J., Gutterer, M.** (1999). Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford Univ. Press, Oxford.
- Halliwell, B.** (2007). Biochemistry of oxidative stress, *Biochem. Soc. Trans*, 35;1147-1150.
- Halpern, A., Mancini, M.C.** (2003). Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications, *Obes. Rev*, 4, 25–42.
- Hampton, R.Y.** (2002). Proteolysis and sterol regulation, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, 18: 345-378.
- Hanif, M.A., Al-Maskari, M.Y., Al-Maskari, A., Al-Shukaili, A., Al-Maskari, A.Y., Al-Sabahi, J.N.** (2011). Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant activities of unexplored *Omani* basil, *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 751-757.
- Hao, C.L., Lin, H.L., Ke, L.Y., Yen, H.W., Shen, K.P.** (2019). Pre-germinated brown rice extract ameliorates high-fat diet-induced metabolic syndrome, *J Food Biochem*, 43(3):e12769. doi: 10.1111/jfbc.12769.
- Harnafi, H., Ramchoun, M., Tits, M., Wauter, J.N., Frederic, M., Angeno, L., Aziz, M., Alem, C., & Amrani, S.** (2013). Phenolic acid-rich extract of sweet basil restores cholesterol and triglycerides metabolism in high fat diet-fed mice: A comparison with fenofibrate, *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 3, 393-397.
- Harrison, D.G.** (1997). Endothelial function and oxidant stress, *Clin Cardiol*, 20:11-17.
- Hasham, S.N., & Pillarisetti, S.** (2006) Vascular lipases, inflammation and atherosclerosis, *Clinica Chimica Acta*, 372(1–2): 179–183.
- Hasheminejad, G., Caldwell, J.** (1994). Genotoxicity of the alkenylbenzenes a- and b asarone, myristicin and elimicin as determined by the UDS assay in cultured rat hepatocytes, *Food Chem Toxicol*, 32, 223– 231.
- Hayaloglu, A.A., & Demir, N.** (2015). Physicochemical characteristics, antioxidant activity, organic acid and sugar contents of 12 sweet cherry (*Prunus avium* L.) cultivars grown in Turkey, *Journal of Food Science*, 80, 564-570.
- Hegele, R. A. & Breslow, J. L.** (1987). Apolipoprotein Genetic Variation in the Assessment of Atherosclerosis Susceptibility, *Genet. Epidemiol*, 4 (3), 163–184.
- Hereman, S. Bradbury Evans and Co.** (1868). London. Paxton's Botanical Dictionary.
- Heuer, T., Gerards, H., Pavw, M.** (2000). Toxic liver damage caused by HMG-CoA – reductase inhibitor, *Med Klin*, 15, 95 (11):642- 644.
- Hiltunen, R., Holm, Y.** (1999). Basil: The Genus *Ocimum* Medicinal and Aromatic Plants-Industrial Profiles, vol. 10. *CRC Press*, 1027-4502.

- Hoggard, N., Haggarty, P., Thomas, L., Lea, R. G.** (2001). Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role, *Biochem Soc Trans*, 29 (2): 57–63.
- Hollman, P.C., Katan, M.B.** (1999). Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability, *Food Chem. Toxicol*, 37, 937-942.
- Hooper, A.J., Burnett, J.R., Watts, G.F.** (2015). Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein, *Circulation research*, 116(1):193-205.
- Horton, J.D., Cohen, J.C., Hobbs, H.H.** (2007). Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism, *Trends in biochemical sciences*, 32(2):71-7.
- Hosoyamada, Y., Yamada, M.** (2017). Effects of Dietary Fish Oil and Apple Polyphenol on the Concentration Serum Lipids and Excretion of Fecal Bile Acids in Rats, *J Nutr Sci Vitaminol*, 63(1):21-27. doi: 10. 3177/jnsv.63.21.
- Hras, A.R., Hadolin, M., Knez, Z., Bauman, D.** (2000). Comparison of antioxidative and synergistic effects of rosemary extract with α -tocopherol, ascorbyl palmitate and citric acid in sunflower oil, *Food Chem*, 71; 229-233.
- Hsu, T. F., Kusumoto, A., Abe, K., et al.** (2006). Polyphenol-enriched oolong tea increases fecal lipid excretion, *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(11):1330–1336. doi: 10.1038/sj. ejcn.1602464.
- Huang, D., Ou, B., & Prior, R.L.** (2005). The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays, *J. Agric. Food Chem*, 53, 6, 1841–1856.
- Hubacek, J.A.** (2016). Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology, *Gene*, 30;592(1):193-9.
- Hundal, R.S., et al.** (2001) Oxidized low density lipoprotein inhibits macrophage apoptosis through activation of the PI 3-kinase/PKB pathway, *Journal of Lipid Research*, 42(9): 1483–1491.
- Hussain, AI., Anwar, F., Sherazi, S.T., Przybylski, R.** (2008). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations, *Food Chem*, 108: 986-995.
- Hussain, M.M.** (2014). Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation, *Current opinion in lipidology*, 25(3), 200-6.
- Hügel, H.M., Jackson, N., May, B., Zhang, A.L., Xue, C.C.** (2016). Polyphenol protection and treatment of hypertension, *Phytomedicine*, 23: 220–231. doi:10.1016/j.phymed.2015.12.012.
- Hwang, Y. P., Choi, J. H., Han, E. H., Kim, H. G., Wee, J. H., Jung, K. O., Jung, K. H., Kwon, K. I., Jeong, T. C., Chung, Y. C., & Jeong, H. G.** (2011). Purple sweet potato anthocyanins attenuate hepatic lipid accumulation through activating adenosine monophosphate-activated protein kinase in human HepG2 cells and obese mice, *Nutr. Res*, 31(12):896-906. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.09.026.

- Idu, M., Umweni, A., Odaro, T., et al.** (2009). Ethnobotanical Plants Used for Oral Healthcare Among the Esan Tribe of Edo State, Nigeria, *Ethnobot Leaflets*, 15.
- Imig, J.D.** (2004). ACE inhibition and bradykinin-mediated renal vascular responses: EDHF involvement, *Hypertension*, 43:533–535. doi:10.1161/01.HYP.0000118054.86193.ce
- Incardona, J. P. Roelink, H.** (2000). The Role of Cholesterol in Shh Signaling and Teratogen-Induced Holoprosencephaly, *Cell Mol. Life Sci*, 57 (12), 1709–1719.
- Interaminense, L.F., Leal-Cardoso, J.H., Magalhaes, P.J., Duarte, G.P., Lahlou, S.** (2005). Enhanced hypotensive effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves and its main constituent, eugenol, on DOCA-Salt hypertensive conscious rats, *Planta Med*, 71: 376-378.
- Iovieno, N., Dalton, E.D., Fava, M., et al.** (2011). Second-tier natural antidepressants: review and critique, *J Affect Disord*, 130:343-357.
- Ironidi, E.A., Agboola, S.O., Oboh, G., Boligon, A.A.** (2016). Inhibitory effect of leaves extracts of *Ocimum basilicum* and *Ocimum gratissimum* on two key enzymes involved in obesity and hypertension *in vitro*, *J Intercult Ethnopharmacol*, 5(4): 396–402. doi: 10.5455/jice.20160814112756.
- Ishtiaq, S., Hanif, U., Shaheen, S., Bahadur, S., Liaqat, I., Awan, U.F., et al.** (2020). Antioxidant potential and chemical characterization of bioactive compounds from a medicinal plant *Colebrokea oppositifolia*, *Sm. An. Acad. Bras. Cienc*, 92 (2), e20190387.
- Ismail, M., Al-Naqeep, G., & Chan, K.W.** (2010). Nigella sativa thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats, *Free Radic Biol Med*, 48, 664–672.
- Istvan, E.S & Deisenhofer J.** (2000). The structure of the catalytic portion of human HMGCoA reductase, *Biochim. Biophys. Acta*, 1529: 9-18.
- İsmail, M.** (2008). Central Properties and Chemical Composition of *Ocimum basilicum*. Essential Oil, *Pharmaceutical Biology*, 44, (8), 619–626.
- Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Feldman, H.H., Frisoni, G.B., et al.** (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers, *Neurology®*, 87: 539–547.
- Jadoon, S., Karim, S., Bin Asad, M.H., et al.** (2015). Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity, *Oxid Med Cell Longev*, 2015:709628.
- Jaganathan, S.K., Supriyanto, E.** (2012). Antiproliferative and molecular mechanism of eugenol-induced apoptosis in cancer cells, *Molecules*, 17:6290-6304.
- Jain, K., Kathivarin, M.K., Rahul, S., Chamanlal, J.** (2007). The biology and chemistry of hyperlipidemia, *Bioorg Med Chem*, 15: 4674-99.

- Janbaz, K.H., Hamid, I., Gilani, A-u-H., et al.** (2014). Spasmolytic, Bronchodilator and Vasodilator Activities of Aqueous-methanolic Extract of *Ocimum basilicum*, *Int J Agric Biol*, 16.
- Janssen, A.M., Scheffer, J.J., Ntezurubanza, L., Svendesen, A.B.** (1998). Antimicrobial activities of some *Ocimum* species grown in Rwanda, *J Ethnopharmacol*, 26: 57-63.
- Javanmardi, J., Stushnoff, C., Locke, E., et al.** (2003). Antioxidant activity and total phenolic content of Iranian *Ocimum* accessions, *Food Chem*, 83:547-550.
- Jayasinghe, C., Gotoh, N., Aoki, T., Wada, S.** (2003). Phenolics composition and antioxidant activity of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.), *J Agric Food Chem*, 16: 4442–4449.
- Jellinger, P.S., Smith, D.A., Mehta, A.E., Ganda, O., Handelsman, Y., Rodbard, H.W., et al.** (2012). American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis: executive summary, *Endocr Pract*, 18(2): 269-93. <https://www.aace.com/sites/default/files/LipidGuidelines.pdf>
- Jeurissen, S.M., Punt, A., Delatour, T., et al.** (2008). Basil extract inhibits the sulfotransferase mediated formation of DNA adducts of the procarcinogen 1'-hydroxyestragole by rat and human liver S9 homogenates and in HepG2 human hepatoma cells, *Food Chem Toxicol*, 46: 2296-2302.
- Johansen, C. T., Kathiresan, S., Hegele, R. A.** (2011). Genetic Determinants of Plasma Triglycerides, *J. Lipid Res*, 52 (2), 189–206.
- Jørgensen, J.O.L., Vahl, N., Dall, R., Christiansen, J.S.** (1998). Resting metabolic rate in healthy adults: Relation to growth hormone status and leptin levels, *Metabolism*, 47(9), 1134-1139. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90289-X](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90289-X)
- Juliani, H.R., & Simon, J.E.** (2002). Antioxidant activity of basil. In: Janick, J., Whipkey, A. (Eds.), Trends in New Crops and New Uses, ASHS Press, Alexandria, 575–579.
- Julisni, H.R., Simon, J.E.** (2002). Antioxidant activity of Basil. In: Janick J, Whipkey A, editors. Trends in new crops and new uses. *Alexandrian: ASHS Pres*, 575-579.
- Jung, U.J., Lee, M.K., Park, Y.B., Kang, M.A., Choi, M.S.** (2006). Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice, *Int J Biochem Cell Biol*, 38:1134–45.
- Kadan, S., Saad, B., Sasson, Y., et al.** (2016). In vitro evaluation of anti-diabetic activity and cytotoxicity of chemically analysed *Ocimum basilicum* extracts, *Food Chem*, 196:1066-1074.
- Kadhim, M.J., Sosa, A.A., Hameed, I.H.** (2016). Evaluation of anti-bacterial activity and bioactive chemical analysis of *Ocimum basilicum* using Fourier transform infrared (FT-IR) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) techniques, *J Pharmacognosy Phytother*, 8:127-146.

- Kamboj, R., Singh, S., Bhadani, A., Kataria, H., Kaur, G.** (2012). Gemini Imidazolium Surfactants: Synthesis and Their Biophysiochemical Study, *Langmuir*, 2012, 28, 33, 11969–11978.
- Kamstrup, P.R., Tybjaerg-Hansen, A., Steffensen, R., Nordestgaard, B.G.** (2009). Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction, *JAMA*, 301:2331–2339.
- Kang, N.E., Ha, A., Woo, H.W., Kim, W.K.** (2014). Peanut sprouts extract (*Arachis hypogaea* L.) has anti-obesity effects by controlling the protein expressions of PPAR γ and adiponectin of adipose tissue in rats fed high-fat diet, *Nutr Res Pract*, 8(2):158-64. doi: 10. 4162/nrp.2014.8.2.158.
- Karakaya, S., El, S.N.** (1997). Flavonoidler ve sağlık. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 26(2), 54-60.
- Kardiyoloji Miniatlas**, 1. Baskı. AND danışmanlık, eğitim, yayıncılık ve organizasyon Ltd. Şti. 2003, pp 155-162.
- Kastelein, J.J.P., Steeg, W.A., Holme, I., Gaffney, M., Cater, N.B., Barter, P., et al.** (2008). Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment, *Circulation*, 117: 3002- 3009. <http://circ.ahajournals.org>.
- Kastelein, J.J.P., Ginsberg, H.N., Langslet, G., et al.** (2015). ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Eur Heart J*, 36(43):ehv370. doi: 10.1093/eurheartj/ehv370.
- Kaurinovic, B., Popovic, M., Vlaisavljevic, S., et al.** (2011). Antioxidant capacity of *Ocimum basilicum* L. and *Origanum vulgare* L. Extracts, *Molecules*, 16:7401-7414.
- Kaya, I., Yigit, N., Benli, M.** (2008). Antimicrobial activity of various extracts of *Ocimum basilicum* L. and observation of the inhibition effect on bacterial cells by use of scanning electron microscopy, *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 5: 363-369.
- Kayaalp, O.** (2000). Hipolipidemik İlaçlar: Kayaalp O, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti, 2000: 1. cilt, 8.baskı, 567- 587.
- Kazmin, A., Garcia-Bournissen, F., Koren, G.** (2007). Risk of statin use during pregnancy, *J Obstet Gyn Can*, 29(31):906-8.
- Keita, S.M., Vincent, C., Schmidt, J.P., Arnason, J.T., Belanger, A.** (2001). Efficacy of essential oil of *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum gratissimum* L. applied as an insecticidal fumigant and powder to control *Callosobruchus maculatus* (F.) *Coleoptera*: Bruchidae, *J Stored Prod Res*, 37: 339-349.
- Kelsey, N.A., Wilkins, H.M., Linseman, D.A.** (2010). Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents, *Mol. (Basel, Switz)*. 15; 7792-7814.
- Kenneth, R., Feingold, M.D.** (2021). Introduction to Lipids and Lipoproteins, *Endotext*.

- Khaki, A.** (2016). Protective Effect of *Ocimum basilicum* on Brain Cells Exposed to Oxidative Damage by Electromagnetic Field in Rat: Ultrastructural Study by Transmission Electron Microscopy, *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 3 (1), 1–7.
- Khalil, M.F., Wagner, W.D., & Goldberg, I.J.** (2004) Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(12): 2211–2218.
- Khan, I., Ahmad, K., Khalil, A.T., et al.** (2015). Evaluation of antileishmanial, antibacterial and brine shrimp cytotoxic potential of crude methanolic extract of Herb *Ocimum basilicum* (Lamiaceae), *J Tradit Chin Med*, 35: 316–322.
- Kidambi, S., Patel, S.B.** (2008). Cholesterol and non-cholesterol sterol transporters: ABCG5, ABCG8 and NPC1L1: a review. *Xenobiotica*, 38: 1119–1139.
- Kihara, S.** (2013). Dyslipidemia, *Nihon Rinsho*, 71: 275–279.
- Kimak, E., & Solski, J.** (2002) ApoA- and apoB-containing lipoproteins and Lp(a) concentration in non-dialyzed patients with chronic renal failure, *Renal Failure*, 24(4): 485–492.
- Kindel, T., Lee, D.M., Tso, P.** (2010). The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons, *Atherosclerosis Supplements*, 11(1):11–6.
- Kivilompolo, M., Hyötyläinen, T.** (2007). Comprehensive two-dimensional liquid chromatography in analysis of Lamiaceae herbs: characterisation and quantification of antioxidant phenolic acids, *Journal of chromatography*, 1145(1-2):155–64.
- Kiyan, Y., et al.** (2014) oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4, *Journal of Molecular and Cellular, Cardiology*, 66: 72–82.
- Klejduš, B. & Kuban, V.** (2000). High performance liquid chromatographic determination of phenolic compounds in seed exudates of *Festuca arundinacea* and *F. Pratense*, *Phytochem. Anal*, 11, 375–379.
- Knopp, R.H., Brown, W.V., Dujovne, C.A., Farquhar, J.W., Feldman, E.B., Goldberg, A.C., et. al.** (1987). Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia, *The American Journal of Medicine*, 83, (5), 2, 50–59.
- Kobayashi, J., Miyashita, K., Nakajima, K., Mabuchi, H.** (2015). Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism, *J Atheroscler Thromb*, 22:1001–1011.
- Kockx, M.M.** (1998). Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects, *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*, 18: 1519–22.
- Koleckar, V., Kubikova, K., Rehakova, Z., Kuca, K., Jun, D., Jahodar, L., Opletal, L.** (2008). Condensed and hydrolysable tannins as antioxidants influencing the health, *Mini Rev. Med. Chem*, 8, 436–447.

- Kololu Endokrinoloji-Temel ve klinik.** MN Medikal ve Nobel, Ed: Prof Dr Gürbüz Erdoan 2005.
- Kozuma, K., Tsuchiya, S., Kohori, J., Hase, T., Tokimitsu, I.** (2005). Antihypertensive effect of green coffee bean extract on mildly hypertensive subjects, *Hypertens Res*, 28(9):711-8. doi: 10.1291/hypres.28.711.
- Krauss, R.M.** (1998). Triglycerides and atherogenic lipoproteins: rationale for lipid management, *American Journal of Medicine*, 105(1A): 58S–62S.
- Kronenberg, F., et al.** (1996) Lipoprotein(a) in health and disease, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 33(6): 495–543.
- Kronenberg, F., et al.** (1999) Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study, *Circulation*, 100(11): 1154–1160.
- Krumova, K., Cosa, G.** (2016). Overview of reactive oxygen species, in: S. Nonell, C. Flors (Eds.), Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences, *Royal Society of Chemistry*, London.
- Kuerban, A., Almulaiky, Y.Q., Sheikh, R.A., et al.** (2017). In vivo Antithrombotic Activity of Ethanolic Extract from *Ocimum basilicum* L. *Annu Res Rev Biol*, 20:1-6.
- Kugiyama, K., Sakamoto, T., Misumi, I., Sugiyama, S., Ohgushi, M., Ogawa, H., Horiguchi, M., Yasue, H.** (1993). Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells, *Circ Res*, 73:335- 43.
- Kwo, P.Y., Cohen, S.M., Lim, J.K.** (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries, *Am J Gastroenterol*, 112:18-35.
- Küçükboyacı, N., Güvenç, A., Turan, N.N., Aydın, A.** (2012). Antioxidant activity and total phenolic content of aqueous extract from *Raphanus raphanistrum* L. *Turk J. Pharm. Sci*, 9 (1), 93-100.
- Küçükgergin, C., Aydın, A.F., Erata, G.O., Mehmetcik, G., Toker, N.T. & Uysal M.,** (2010). Effect of Artichoke Leaf Extract on Hepatic and Cardiac Oxidative Stress in Rats Fed on High Cholesterol Diet. *Biological Trace Element Research*, 135, 264– 274.
- Laemmli, U.K.** (1970). Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature*, 227, 680–685.
- Lahlou, S., Interaminense, L.F., Magalhaes, P.J., Leal-Cardoso, J.H., Duarte, G.P.** (2004). Cardiovascular effects of eugenol, a phenolic compound present in many plant essential oils, in normotensive rats, *J Cardiovasc Pharmacol*, 43: 250-257.
- Larsson, M., et al.** (2013) Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets, *Journal of Biological Chemistry*, 288(47): 33997–34008.

- Lass, A., Zimmermann, R., Oberer, M., Zechner, R.** (2011). Lipolysis—A Highly Regulated Multi-Enzyme Complex Mediates the Catabolism of Cellular Fat Stores, *Prog. Lipid Res*, 50 (1), 14–27.
- Lee, J., Koo, N., Min, D.B.** (2004). Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*, 3; 21-33.
- Lee, S.J., Umamo, K., Shibamoto, T., Lee, K.G.** (2005). Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and Thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties, *Food Chem*, 91: 131-137.
- Lee, J.H., Seo, W.D., Jeong, S.H., Jeong, T.S., Lee, W.S., Park, K.H.** (2006). Human acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitory effect of flavonoids from roots of *Glycine max* (L.), *Merr. Agric Chem Biotechnol*, 49:57–61.
- Lee, M.R., Yang, H.J., Park, K.I., Ma, J.Y.** (2019). *Lycopus lucidus* Turcz. ex Benth. Attenuates free fatty acid-induced steatosis in HepG2 cells and non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced obese mice, *Phytomedicine*, 55:14-22. doi: 10.1016/j.phymed.2018.07.008.
- Lee, E.S., Kwon, M.H., Kim, H.M., Woo, H.B., Ahn, C.M., Chung, C.H.** (2020). Curcumin analog CUR5–8 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice with high-fat diet-induced obesity, *Metabolism*, 103:154015. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154015.
- Lemberkovics, É., Nguyen, H., Tarr, K., Máthé I.J.R., Petri, G., Vitányi, G.Y.** (1993). Formation of biologically active substances of *Ocimum basilicum* L. during the vegetation period, *Acta Horticulturae*, 344: 334-346.
- Lee-Rueckert, M., Escola-Gil, J.C., Kovanen, P.T.** (2016). HDL functionality in reverse cholesterol transport--Challenges in translating data emerging from mouse models to human disease, *Biochimica et biophysica acta*, 1861(7):566-83.
- Levitan, I., Volkov, S., & Subbaiah, P.V.** (2010) Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology, *Antioxidants and Redox Signaling*, 13(1): 39–75.
- Li, J., Wu, H., Liu, Y., & Yang, L.** (2020). High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR, *Exp Anim*, 69(3): 326–335. doi: 10.1538/expanim.19-0148.
- Liao, J.K., Shin, W.S., Lee, W.Y., Clark, S.L.** (1995). Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase, *J Biol Chem*, 270:319-24.
- Libby, P.** (1995). Molecular bases of the acute coronary syndromes, *Circulation*, 91: 2844-50.
- Libby, P., Ridker, P.M., Maseri, A.** (2002). Inflammation and atherosclerosis, *Circulation*, 105:1135–43.
- Libby, P.** (2007). Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease, *Nutr Rev*, 65(12-2):140-6.

- Librowski, T., Czarnecki, R., Mendyk, A., Jastrzebska, M.** (2000). Influence of new monoterpene homologues of GABA on the central nervous system activity in mice, *Pol J Pharmacol*, 52: 317-321.
- Licinio, J., Caglayan, S., Ozata, M., Yildiz, B.O., de Miranda, P.B., O’Kirwan, F., et al.** (2004). Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(13): 4531–4536.
- Liochev, S.I.** (2013). Reactive oxygen species and the free radical theory of aging, *Free Rad. Biol. Med*, 60;1-4.
- Litwinienko, G., Ingold, K.U.** (2007). Solvent effects on the rates and mechanisms of reaction of phenols with free radicals, *Acc. Chem. Res*, 40;222-230.
- Liu, J.C., Hsu, F.L., Tsai, J.C., Chan, P., Liu, J.Y.H., Thomas, G.N.** (2003). Antihypertensive effects of tannins isolated from traditional Chinese herbs as non-specific inhibitors of angiotensin converting enzyme, *Life Sciences*, 73, 1543–1555.
- Liu, K., & Czaja, M.J.** (2013) Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy, *Cell Death and Differentiation*, 20(1): 3–11.
- Lloyd-Jones, D.M., Morris, P.B., Ballantyne, C.M., et al.** (2016). ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk, *J Am Coll Cardiol*, 68(1):92-125. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
- López, M., Seoane, L., Garcia, M.C., Lago, F., Casanueva, F.F., Senaris, R., Dieguez, C.** (2000). Leptin Regulation of Prepro-orexin and Orexin Receptor mRNA Levels in the Hypothalamus, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 269(1), 41-45.
- Loscalzo, J.** (1990). Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease, *Arteriosclerosis*, 10: 672–679.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L & Randall, R.J.** (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem*, 193:265, 1951.
- Lu, Y., Xi, W., Ding, X., Fan, S., Zhang, Y., Jiang, D., Li, Y., Huang, C., & Zhou, Z.** (2013). Citrange Fruit Extracts Alleviate Obesity-Associated Metabolic Disorder in High-Fat Diet-Induced Obese C57BL/6 Mouse, *Int J Mol Sci*, 14(12): 23736–23750. doi: 10.3390/ijms141223736.
- Lunagariya, N.A., Patel, N.K., Jagtap, S.C., Bhutani, K.K.** (2014). Inhibitors of pancreatic lipase: State of the art and clinical perspectives, *EXCLI J*, 13:897-921.
- Lupton, D., Khan, M.M., Al-Yahyai, R.A., Hanif, M.M.** (2016). Basil, Leafy Medicinal Herbs: Botany, Chemistry, *Postharvest Technology and Uses*, 27-41.
- Luzia, M.R., Da Paixao, K.C.C., Marcilio, R., Trugo, L.C.** (1997). Effect of 5-Caffeoylquinic acid on soybean oil oxidative stability, *International*

- Mabuchi, H., Nohara, A., Inazu, A.** (2014). Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors, *Mol Cells*, 37:777–784.
- Mahley, R.W.** (2016). Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders, *Journal of molecular medicine*, 94(7):739-46.
- Mahboubi, M.** (2018). Cynara scolymus (artichoke) and its efficacy in management of obesity, *Bulletin of Faculty of Pharmacy*, doi:10.1016/j.bfopcu.2018.10.003.
- Malar, D.S., Devi, K.P.** (2014). Dietary polyphenols for treatment of Alzheimer's disease future research and development, *Curr. Pharm. Biotech*, 15:330-342.
- Mallika, V., Goswami, B., Rajappa, M.** (2007). Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective, *Angiology*, 58: 513-22.
- Mallikarjuna- Gouda, K.G., Gowda, R., Rao, A. G. A., Parakash, V.** (2006). Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptide Derived from Glycinin, the 11S Globulin of Soybean (*Glycine Max*), *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(13):4568-73. DOI:10.1021/jf060264q.
- Malloy, M.J., Kane, J.P.** (1995). Temel ve Klinik Farmakoloji.Özüner Z (Çeviren) 6. baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, 1995, 2, 691-709.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C., Jimenez, L.** (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability, *Am. J. Clin. Nutr*, 79, 727-747.
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., Remesy, C.** (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies, *Am. J. Clin. Nutr*, 81 (suppl) 230-242.
- Mangialasche, F., Xu, W., Kivipelto, M.** (2013). Prevention of Alzheimer's disease: intervention studies, in: I. Zerr (Ed.), *Understanding Alzheimer's Disease, InTech*, <http://dx.doi.org/10.5772/55034>.
- Mansour, M.B., Balti, R., Rabaoui, L., Bougatef, A., Guerfel, M.** (2013). Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil from south Tunisian *Ajuga pseudoiva* Rob. Lamiaceae, *Process Biochemistry*, 48, 723–729.
- Marinava, E.M., Ynishlieva, N.V.** (1997). Antioxidative activity of extracts from selected species of the family lamiaceae in sunflower oil, *Food Chem*, 58 (1997), 245-248.
- Maroon, J.C., Bost, J.W., Maroon, A.** (2010). Natural anti-inflammatory agents for pain relief, *Surg Neurol Int*, 1:80.

- Martinello, F., Soares, S.M., Franco, J.J., Santos, A.C., Sugohara, A., Garcia, S.B., Curti, S.A. and Uyemura, S.A.,** (2006). Hypolipemic and antioxidant activities from *Tamarindus indica* L. pulp fruit extract in hypercholesterolemic hamsters, *Food and Chemical Toxicology*, 44(6), 810-818.
- Matasyoh, L.G., Matasyoh, J.C., Wachira, F.N., Kinyua, M.G., Muigai, A.W., Mukiama, T.K.** (2007). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L, growing in Eastern Kenya. *Afr J Biotechnol*, 6: 760-765.
- Mathews, S., Singhal, R., Kulkarni, P.** (1993). *Ocimum basilicum*: a new non-conventional source of fibre, *Food Chem*, 47:399–401.
- Matkovic, V., Ilich, J.Z., Skugor, M., Badenhop, N. E., Goel, P., Clairmont, A.** (1997). Leptin Is Inversely Related to Age at Menarche in Human Females, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82 (10), 3239–3245, <https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4280>.
- Matsumoto, N., Okushio, K., Hara, Y.** (1998). Effect of black tea polyphenols on plasma lipids in cholesterol-fed rats, *J Nutr Sci Vitaminol*, 44: 337–342.
- Mayes, P.A.** (1990). Cholesterol synthesis, transport and excretion. Harper's Biochemistry. eds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange, 249-261.
- Mayes, P.A.** (1990). Lipid transport and storage. Harper's Biochemistry. eds. Murray, R.K., Granner, D., Mayes, P.A., Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp234-249,1990.
- Mayes, P.A.** (1990). Metabolism of unsaturated fatty acids and eicosanoids. Harper's Biochemistry. eds. Murray RK, Granner D, Mayes PA, Rodwel VW Milde East Edition ISSN: 0734-9866 Apleton and Lange pp218-226.
- Mayes, P.A.** (1993). Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr*, 58(5 Suppl):754S-765S. doi: 10.1093/ajcn/58.5.754S.
- Mbata, T.I., Saikia, A.** (2005). Antibacterial activity of essential oil from *Ocimum gratissimum* on *Listeria monocytogenes*, *Internet J Food Safety*, 5: 15-19.
- Mbewu, A.D. & Durrington, P.N.** (1990). Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis, *Atherosclerosis*, 85: 1–14.
- McGowan, M.P., Tardif, J.C., Ceska, R., et al.** (2012). Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy, *PLoS One*, 7(11):e49006. doi: 10.1371/journal.pone.0049006.
- McIntyre, T.M., & Hazen, S.L.** (2010) Lipid oxidation and cardiovascular disease: introduction to a review series, *Circulation Research*, 107(10): 1167–1169.
- McKenney, J., Ballantyne, C.M., Feldman, T.A., et al.** (2005). LDL-C goal attainment with ezetimibe plus simvastatin coadministration vs atorvastatin or

simvastatin monotherapy in patients at high risk of CHD, *MedGenMed*, 7(3):3.

- McLaughlin, J., et al.** (2005) Adipose tissue triglyceride fatty acids and atherosclerosis in Alaska Natives and non-Natives, *Atherosclerosis*, 181(2): 353–362
- Mediratta, P. K., Sharma, K. K., Singh, S .** (2002). Evaluation of immunomodulatory potential of *Ocimum sanctum* seed oil and its possible mechanism of action, *J Ethanopharmacol*, 80: 15- 20.
- Mejia, L. A., Hudson, E., Gonzalez de Mejia, E. and Vasquez, F.** (1988). Carotenoid content and vitamin A activity of some common cultivars of Mexican peppers (*Capsicum annuum*) as determined by HPLC, *Journal of Food Science*, 53: 1448-1451.
- Mercanolu, F.** (1999). Aterosklerozda infeksiyonun rolü. ANKEM derg.18(ek 2):36-40,2004. 60. Nieto FJ. Viruses and atherosclerosis: A critical review of epidemiologic evidence, *Am Heart J*, 138:453-460,1999.
- Miele, M., Dondero, R., Ciarallo, G., et al.** (2001). Methyleugenol in *Ocimum basilicum* L. Cv. genovese gigante, *J Agric Food Chem*, 49:517-521.
- Miller, E.C., Swanson, A.B., Phillips, D.H. et al.** (1983). Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole, *Cancer research*, 43:1124-1134.
- Miller, N.F.** (2014). Plants and humans in the near east and the caucasus: ancient and traditional uses of plants as food and medicine, a diachronic ethnobotanical review, *Ethnobiology Letters*, 5, 22-23.
- Mnadal, S., Das, D.N., Dey, K.** (1993). *Ocimum sanctum* Linn-A study on gastric ulceration and gastric secretion in rats, *Indian J Physiol Pharmacol*, 37: 91-92.
- Mocelin, R., Junior, W.A.R.** (2015). Hypolipidemic and antiatherogenic effects of *Cynara scolymus* in cholesterol-fed rats, *Rev. bras. Farmacogn*, 26 (2) <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.11.004>.
- Monga, J., Sharma, M., Tailor, N., et al.** (2011). Antimelanoma and radioprotective activity of alcoholic aqueous extract of different species of *Ocimum* in C(57)BL mice, *Pharm Biol*, 49:428-436.
- Montecucco, F., Mach, F.** (2009). Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis, *Rheumatology (Oxford)*, 48:11-22.
- Moore, K.J., Rayner, K.J., Suarez, Y., Fernandez-Hernando, C.** (2011). The role of microRNAs in cholesterol efflux and hepatic lipid metabolism, *Annual review of nutrition*, 21,31: 49-63.
- Moriarty, P.M., Thompson, P.D., Cannon, C.P., et al.** (2015). Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial, *J Clin Lipidol*, 9(6):758-769. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.

- Morrow, D.A. & Ridker, P.M.** (2000). C-reactive protein, inflammation, and coronary risk, *Med clin Nort AM*, 84: 149-61.
- Mousavi, L., Salleh, R.M., Murugaiyah, V.** (2018). Toxicology Assessment of *Ocimum tenuiflorum* L. Leaves Extracts on Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Malaysian Journal of Microscopy* vol, 14, 124-156.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., Arnett, D.K., Blaha, M.J., Cushman, M., et al.** (2016). Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association, *Circulation*.133(4):447-54. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366.
- Muneefa, K., Doss, V., Sowndarya, R.** (2017). Beneficial effect of hydroethanolic extract of *Ocimum basilicum* L. on enzymic and non enzymic antioxidant in depression induced rats, *J Med Plants Stud*, 5:185-188.
- Murphy, M.P., LeVine III, H.** (2010). Alzheimer's disease and the b-amyloid peptide, *J. Alzheimers Dis*, 19; 311-323.
- Musunuru, K., & Kathiresan, S.** (2016) Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis, *Circulation Research*, 118(4): 579–585.
- Nagao, T., Komine, Y., Soga, S., Meguro, S., Hase, T., Tanaka, Y., Tokimitsu, I.** (2005). Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men, *Am J Clin Nutr*, 81:122– 129.
- Nahak, G., Mishra, R., Sahu, R.** (2011). Taxonomic distribution, medicinal properties and drug development potentiality of *Ocimum* (Tulsi), *Drug Invention Today* 3.
- Nakai, M., Fukui, Y., Asami, S., et al.** (2005). Inhibitory effects of oolong tea polyphenols on pancreatic lipase *in vitro*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(11):4593–4598. doi: 10.1021/jf047814+.
- Nakamura, Y., Yamamoto, N., Sakai, K., Okubo, A., Yamazaki, S., Takano, T.** (1995). Purification and characterization of angiotensin I-converting-enzyme inhibitors from Sour milk, *J Dairy Sci*, 78:777–83.
- Nakamura, T., Kawachi, K., Saito, Y., Saito, T., Morishita, K., et al.** (2009). Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension, *Int Heart J*, 50(4):501-12. doi: 10.1536/ihj.50.501.
- Narusuye, K., Kawai, F., Matsuzaki, K., Miyachi, E.** (2005). Linalool suppresses voltage-gated currents in sensory neurons and cerebellar Purkinje cells, *J Neural Transm*, 112: 193-203.
- Nascimento, S.S., Araujo, A.A., Brito, R.G., et al.** (2014). Cyclodextrin-complexed *Ocimum basilicum* leaves essential oil increases Fos protein expression in the central nervous system and produce an antihyperalgesic effect in animal models for fibromyalgia, *Int J Mol Sci*, 16:547-563.
- Nath, K., Deka, P., Borkataki, S., et al.** (2008). Traditional Remedies of Respiratory Disorders from Assam, *India. Pleione*, 2:211-216.

- Nathan, C.** (2006). Neutrophils and immunity: challenges and opportunities, *Nat Rev Immunol*, 6:173-182.
- NCEP (National cholesterol education program) [Internet].** (2002). Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>.
- National Toxicology Program.** (2000). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyleugenol (CAS NO. 93-15-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies), *National Toxicology Program technical report series*. 491:1.
- Navab, M., Imes, S.S., Hama, S.Y., et al.** (1991). Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein, *J Clin Invest*, 88:2039-2046.
- Ncube, N. S., Afolayan, A. J. & Okoh, A. I.** (2008). Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends, *African Journal of Biotechnology*, 7 (12), 1797-1806, <http://www.academicjournals.org/AJB>.
- Nelson, R.H.** (2013). Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease, *Prim Care*, 40(1): 195–211.
- Ngoka, L.C.M.** (2008). Sample prep for proteomics of breast cancer: proteomics and gene ontology reveal dramatic differences in protein solubilization preferences of radio immuno precipitation assay and urea lysis buffers, *Proteome Sci*, 6,30. doi: 10.1186/1477-5956-6-30.
- Nickolas, T.L., Radhakrishnan, J., Appel, G.B.** (2003). Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy, *Semin Nephrol*, 23: 406-11.
- Nimse, S.B., Palb, D.** (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms, *RSC Adv*, 5;27986-28006.
- Nishijima, H., Uchida, R., Kameyama, K., Kawakami, N., Ohkubo, T., Kitamura, K.** (1999). Mechanisms mediating the vasorelaxing action of eugenol, a pungent oil, on rabbit arterial tissue, *Jpn J Pharamcol*, 79: 327-334.
- Noor, Z.I., Ahmed, D., Rehman, H.M., Qamar, M.T., Froeyen, M., Ahmad, S., & Mirza, M.U.** (2019). *In vitro* Antidiabetic, Anti-Obesity and Antioxidant Analysis of *Ocimum basilicum* Aerial Biomass and *in silico* Molecular Docking Simulations with Alpha-Amylase and Lipase Enzymes, *Biology (Basel)*, 8(4):92. doi: 10.3390/biology8040092.
- Nordestgaard, B.G., Langsted, A.** (2016). Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology, *J Lipid Res*, 57:1953–1975.
- Noumi, E.** (2009). Treating Asthma with Medicinal Plants. An Ethnomedicinal Case Study from Baré-Bakem, Nkongsamba Region, Cameroon, *Syllabus Review*, 1:10-15.

- Novak, I., Janeiro, P., Seruga, M., Oliveira-Brett, A.M.** (2008). Ultrasound extracted flavonoids from four varieties of Portuguese red grape skins determined by reverse-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, *Anal. Chim. Acta*, 630; 107-115.
- Nurzynska-Wierdak, R.** (2007). Evaluation of morphological and developmental variability and essential oil composition of selected basil cultivars, *Herba Polonica* 53.
- Nwogor, U.A.** (2016). Effects of Prolonged Administration of Aqueous Extract of *Ocimum gratissimum* (Scent Leaf) on Blood Glucose and Lipid Profile in Alloxan Induced Diabetic Albino Rats, *American Journal of Biomedical and Life Sciences*, 4(3): 30-34. doi: 10.11648/j.ajbls.20160403.12.
- Oğuz, A.** (2002). Plazma lipoprotein ve ölçüm yöntemleri, *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*, Tokgözü ed. Argosletim Hizmetleri, İstanbul 30-41,2002.
- Ohara Y., Peterson T. E., Harrison D. G.** (1993). Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production, *The Journal of Clinical Investigation*, 91(6):2546–2551. doi: 10.1172/JCI116491.
- Ohashi, R., et al.** (2005) Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis, *QJM* 98(12): 845–856.
- O’Keefe, J.H., Gheewala, N.M., O’Keefe, J.O.** (2008). Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation and cardiovascular health, *J Am Coll Cardiol*, 51:249-55.
- Okoduwa, S.I.R., Umar, I.A., James, D.B., Inuwa, H.M.** (2017). Anti-Diabetic Potential of *Ocimum gratissimum* Leaf Fractions in Fortified Diet-Fed Streptozotocin Treated Rat Model of Type-2 Diabetes, *Medicines (Basel)*, 4(4):73. doi: 10.3390/medicines4040073.
- Olivecrona, G.** (2016). Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Current opinion in lipidology*, 27(3):233-41.
- Oliveira, J.S., Porto, L.A., Estevam, C.S., Siqueira, R.S., Alves, P.B., Niculau, E.S., et al.** (2009). Phytochemical screening and anticonvulsant property of *Ocimum basilicum* leaf essential oil, *Boletim Latinoamericano del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*, 8:195-202.
- Onaolapo, A.Y., Onaolapo, O.J.** (2012). *Ocimum gratissimum* Linn. Causes Dose Dependent hepatotoxicity in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats, *Maced. J. Med. Sci*, 5:17–25. doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2011.0206.
- Onat, A., Urdum-Avcı, G., Enocak, M., Örnek, E., Gözükar, Y.** (1992). Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults, *J Epidemiol Community Health*, 46: 470.
- Onat, A., Hergenç, G., Uzunlar, B., Sarı, Türkmen S, Uyarel H, Yazıcı M, Kele, SansoyV.** (2004). Türk yetişkinlerde kesitsel bir incelemede, serum total fosfolipidlerin metabolik sendrom ve koroner risk ile ilişkileri, *Türk Kardiyol. DernAr*, 32: 168- 177,2004.
- Ononamadu, C.J., Alhassan, A.J., Imam, A.A., Ibrahim, A., Ihegboro, G.O., Owolarafe, A.T., Sule, M.S.** (2019). *In vitro* and *in vivo* anti-diabetic and

anti-oxidant activities of methanolic leaf extracts of *Ocimum canum*, *Caspian J Intern Med*, 10(2): 162–175. doi: 10.22088/cjim.10.2.162.

- Opalchenova, G., Obreshkova, D.** (2003). Comparative studies on the activity of basil-an essential oil from *Ocimum basilicum* L. against multidrug resistant clinical isolates of the genera *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *Pseudomonas* by using different test methods, *J Microbiol Methods*, 54:105-110.
- Ophardt, C.E.** (2013). Lipid Metabolism Summary, Virtual Chembook, Elmhurst College.
- Ossoli, A., Simonelli, S., Vitali, C., Franceschini, G., Calabresi, L.** (2016). Role of LCAT in Atherosclerosis, *J Atheroscler Thromb*, 23:119–127.
- Ottaviani, J.I., Actis-Goretti, L., Villordo, J.J., Fraga, C.G.** (2006). Procyanidin structure defines the extent and specificity of angiotensin I converting enzyme inhibition, *Biochimie*, 88(3-4):359-65. doi: 10.1016/j.biochi.2005.10.001.
- Ozcan, A., Ogun, M.** (2015). (Biochemistry of reactive oxygen and nitrogen species, in: S. Joghi, T. Gowder (Eds.), Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress, *InTech*, 978-953-51-2200-5.
- Özek, T., Beis, S.H., Demirçakmak, B., & Baser, K.H.C.** (1995). Composition of the Essential Oil of *Ocimum basilicum* L. Cultivated in Turkey, *Journal of Essential Oil Research*, 7, 2.
- Özdoğu, H.** (2007). İnflamasyonda baş aktör endotel. *Türkiye Hematoloji Derneği* (6. ilk basamak kursu), Ankara. 2007.
- Özlem, K., Hülya, Y.A.** (2014). Okside LDL Reseptörü-1 (LOX-1) ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi, *Tıp Araştırmaları Derg*, 12:145-52.
- Pahor, M., Elam, M.B., Garisson, R.J., et al.** (1999). Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk, *Arch Intern Med*, 159: 237-45.
- Pandey, A.K., Singh, P., Tripathi, N.N.** (2014). Chemistry and bioactivities of essential oils of some *Ocimum* species: an overview, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(9):682-694.
- Pansang, S., Maphanta, S., Tuntijarukorn, P., et al.** (2010). Skin irritation test of a microemulsion containing essential oil isolated from *Ocimum basilicum*, *Sci Asia*, 36:355-358.
- Parihar, M.S., Hemnani, T.** (2003). Phenolic Antioxidants Attenuate Hippocampal Neuronal Cell Damage Against Kainic acid Induced Excitotoxicity, *J. Biosci*, 28: 121-128.
- Parish, S., Peto, R., Palmer, A., Clarke, R., Lewington, S., Offer, A., et al.** (2009). The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *Eur Heart J*, 30:2137–2146.

- Parra, A.L., Yhebra, R.S., Sardiñas, I.G., et al.** (2001). Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts, *Phytomedicine*, 8:395-400.
- Patel, J.P., Brocks, D.R.** (2010). Effect of experimental hyperlipidaemia on the electrocardiographic effects of repeated doses of halofantrine in rats, *Br J Pharmacol*, 161: 1427–1440.
- Patel, D., Prasad, S., Kumar, R., Hemalatha, S.** (2012). An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property, *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2, 320-330.
- Pattanayak, P., Behera, P., Das, D., Panda, S.K.** (2010). *Ocimum sanctum* Linn. A Reservoir Plant for Therapeutic Applications: An Overview, *Pharmacognosy Review*, 4,7,95-105.
- Patten, G.S., Abeywardena, M.Y., Bennett, L.E.** (2016). Inhibition of angiotensin converting enzyme, angiotensin II receptor blocking, and blood pressure lowering bioactivity across plant families, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56:181–214. doi:10.1080/1 0408398.2011.651176.
- Paula, J.P., Farago, P.V., Checchia, L.E., Hirose, K.M., Ribas, J.L.** (2004). Repellent activity of *Ocimum selloi* Benth. essential oil (variety eugenol) against *Anopheles braziliensis* Chagas, *Acta Farm Bonaerense*, 23: 376-378.
- Pechanova, O., Bernatova, I., Babal, P., et al.** (2004). Red wine polyphenols prevent cardiovascular alterations in L-NAME-induced hypertension, *Journal of Hypertension*, 22(8):1551–1559. doi: 10.1097/01.hjh.0000133734.32125.c7.
- Pekcan, G.** (2008). Hastanın beslenme durumunun saptanması. Diyet el kitabı. 5. Baskı. Hatiboğlu Yayınevi No: 116, Yükseköğretim Dizisi: 36, 67-142 s. Ankara.
- Pelleymounter, M:A., Cullen,M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., & Collins, F.** (1995). Effects of the obese Gene Product on Body Weight Regulation in ob/ob Mice. *Science*, 269, 5223,540-543. DOI: 10.1126/science.7624776.
- Penumathsa, S.V., Thirunavukkarasu, M., Koneru, S., Juhasz, B., Zhan, L., Pant, R., Menon, V.P., Otani, H. and Maulik, N.** (2007). Statin and Resveratrol in Combination induces Cardioprotection against Myocardial Infarction in Hypercholesterolemic Rat, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 42(3), 508-516.
- Perron, N.R., Brumaghim, J.L.** (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding, *Cell Biochem. Biophys*, 53, 75-100.
- Perry, N.S., Bollen, C., Perry, E.K., Ballard, C.** (2003). Salvia for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial, *Pharmacol. Biochem. Behav*, 75, 651–659.

- Peschel, W., Rabaneda, F.S., Diekman, W., Plescher, A., Gartzia, I., Jimenez, D., et al.** (2006). An industrial approach in the search of natural antioxidants from vegetable and fruit wastes, *Food Chemistry*, 97 (1), 37-150.
- Peterfy, M.** (2012). Lipase maturation factor 1: a lipase chaperone involved in lipid metabolism, *Biochimica et biophysica acta*, 1821(5):790-4.
- Pfeffer, M.A., Sacks, F.M., Moyé, L.A., East, C., Goldman, S., Nash, D.T.** (1999). Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE Trial, Cholesterol And Recurrent Events. *J Am Coll Cardiol*, 33(1): 125-130.
- Phippen, W.B., & Simon, J.E.** (1998). Anthocyanins in basil, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46, 1734–1738.
- Piyachaturawat, P., Charoenpiboonsin, J., Tosulkao, C., Suksamrarn, A.** (1999). Reduction of plasma cholesterol by *Curcuma comosa* extract in hypercholesterolaemic hamsters, *J Ethnopharmacol*, 66: 199–204.
- Plakkal Ayyappan, J., Paul, A., & Goo, Y.H.** (2016) Lipid droplet-associated proteins in atherosclerosis (review), *Molecular Medicine Reports*, 13(6): 4527–4534.
- Politeo, O., Jukic, M., Milos, M.** (2007). Chemical composition and antioxidant capacity of free volatile aglycones from basil (*Ocimum basilicum* L.) compared with its essential oil, *Food Chem*, 2007; 101: 379-385.
- Popovic, Z., Kostic, M., Popovic, S., Skoric, S.** (2006). Bioactivities of essential oils from basil and sage to *Sitophilus oryzae* L. *Biotechnol Biotec Equip*, 20: 36-40.
- Parakash, V.** (1990). Leafy Spices. CRC Press, Boca Raton, Florida, US (1990), p. 114.
- Prakash, J., Gupta, S.K., Joshi, S.** (1999). Antiproliferative studies on *Ocimum sanctum*, *Indian J Pharmacol*, 31: 79.
- Prakash, J., Gupta, S.K.** (2000). Chemo-preventive activity of *Ocimum sanctum* seed oil, *J Ethanopharmacol*, 72: 29-34.
- Pratt, D.S., Kaplan, M.M.** (2000). Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*, 342:1266–71.
- Price, S., Price, L.** (2007). Aromatherapy for Health Professionals, *Churchill Livingstone Elsevier*, China, 576.
- Probstfield, J.L., Hunninghake, D.B.** (1994). Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician, *Arch Intern Med*, 154(14):1557-1559.
- Prushothaman, B., Srinivasan, R.P., Suganthi, P., Ranganathan, B., Gimbun, J., Shanmugam, K.** (2018). A Comprehensive Review on *Ocimum basilicum*, *Journal of Natural Remedies*, 2320-3358.
- Pushpangadan P., Bradu B.L.** (1995). In: Advances in Horticulture. Chadha K.L., Gupta R., editors. Malhotra Publishing House; New Delhi.

- Pushpangadan, P., George, V.** (2012). Basil. In: Handbook of Herbs and Spices, second ed., vol. 1. Elsevier, 55-72.
- Qamar, K.A., Dar, A., Siddiqui, B.S., et al.** (2010). Anticancer activity of *Ocimum basilicum* and the effect of ursolic acid on the cytoskeleton of MCF-7 human breast cancer cells, *Lett Drug Des Discov*, 7:726-736.
- Rabelo, M., Souza, E.P., Soares, P.M., Miranda, A.V., Matos, F.J., Criddle, D.N.** (2003). Antinociceptive properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. (Labiatae) in mice, *Braz J Med Biol Res*, 36: 521-524.
- Rader, D.J., Alexander, E.T., Weibel, G.L., Billheimer, J., Rothblat, G.H.** (2009). The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis, *J Lipid Res*, 50 Suppl:S189-194.
- Rafieian, K.M., Hosseini-asl, K.** (2015). Effects of *Ocimum Basilicum* on Functional Dyspepsia: a Double-Blind Placebo-Controlled Study, *Iran J Med Sci*, 30:134-137.
- Rahim, A.T., Takahashi, Y., Yamaki, K.** (2015). Mode of pancreatic lipase inhibition activity in vitro by some flavonoids and non-flavonoid polyphenols, *Food Res Int*, 75:289-94.
- Rajeshwari, S.** (1992). *Ocimum sanctum*. The Indian home remedy. In: Current medical scene. Bombay Central, Bombay: Cipla Ltd.
- Ramadan, M.M., et al.** (2009) Evaluation of oxidized low-density lipoprotein in the coronary circulation of patients with coronary artery disease, and its association with percutaneous coronary intervention, *International Journal of Cardiology*, 134(3): e117–e119.
- Rani, V., Yadav, U.** (2014). Free Radicals in Human Health and Disease, *Springer, India*.
- Rao, B.R.R., Rajput, D.K., & Patel, R.P.** (2011). Storage of Essential Oils: Influence of Presence of Water for Short Periods on the Composition of Major Constituents of the Essential Oils of Four Economically Important Aromatic Crops, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14:6, 673-678, DOI: 10.1080/0972060X.2011.10643988.
- Rasekh, H.R, Hosseinzadeh, L., Mehri, S., Kamli-Nejad, M., Aslani, M., Tanbakoosazan, F.** (2012). Safety assessment of *Ocimum basilicum* hydroalcoholic extract in wistar rats: acute and subchronic toxicity studies, *Iran J Basic Med Sci*, 15:645–653.
- Rashid, S., Genest J.** (2007). Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism, *Obesity (Silver Spring)*, 15(12):2875-88. doi: 10.1038/oby.2007.342.
- Rashidian, A., Roohi, P., Mehrzadi, S., et al.** (2016). Protective Effect of *Ocimum basilicum* Essential Oil Against Acetic Acid-Induced Colitis in Rats, *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 21: 36-42.
- Rasmussen, S.E., Frederiksen, H., Struntze Krogholm, K., Poulsen, L.** (2005). Dietary proanthocyanidins: occurrence, dietary intake, bioavailability, and protection against cardiovascular disease, *Mol. Nutr. Food Res*, 49, 159-174.

- Rasul, A., Akhtar, N.** (2011). Formulation and *in vivo* evaluation for anti-aging effects of an emulsion containing basil extract using non- invasive biophysical techniques, *Daru*, 19:344-350.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice- Evans, C.** (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radical Biology and Medicine*, 26, 9–10, 1231-1237.
- Rein, M.J., Renouf, M., Cruz-Hernandez, C., Actis-Goretti, L., Thakkar, S.G., Silva Pinto, M.** (2012). Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy, *Br. J. Clin. Pharmacol*, 75; 588-602.
- Repa, J. J. & Mangelsdorf, D. J.** (2000). The Role of Orphan Nuclear Receptors in the Regulation of Cholesterol Homeostasis, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, 16, 459–481.
- Rezzoug, M., Bakchiche, B., Gherib, A., Roberta, A., Guido, F., Kilinçarslan, Ö., Mammadov, R., & Bardaweel, S.K.** (2019). Chemical composition and bioactivity of essential oils and Ethanolic extracts of *Ocimum basilicum* L. and *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. from the Algerian Saharan Atlas, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 146.
- Rice-Evans, C.A., Burdon, R.H.** (1994). Free Radical Damage and its Control, *Elsevier Science*.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G., Bramley, P.M., Pridham, J.B.** (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids, *Free Radic. Res*, 22; 375-383.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G.** (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids, *Free Radic. Biol. Med*, 20, 933-956.
- Ridker, P.M., Genest, J., Boekholdt, S.M., Libby, P., Gotto, A.M., Nordestgaard, B.G., et al.** (2010). HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial, *Lancet*, 376:333-9.
- Riesen, W., Nosedá, G.** (1975). Antibodies against lipoproteins in man. Occurrence and significance, *Klin Wschr*, 53:353-61.
- Rigotti, A. & Krieger, M.** (1999). Getting a handle on “Good” cholesterol with the high density lipoprotein receptor, *N Engl J Med*, 341: 26.
- Rizvi, F., Puri, A., Bhatia, G., Khanna, A.K., Wulff, E.M., Rastogi, A.K., et al.** (2003). Antidyslipidemic action of fenofibrate in dyslipidemic – diabetic hamster model, *Biochem Biophys Res Comm*, 305:215–22.
- Rodenburg, J., Vissers, M.N., Daniels, S.R., Weigman, A., Kastelein, J.J.** (2004). Lipid-lowering medications, *Pediatr Endocrinol Rev*, 2(1):171-80.
- Rodrigo, V.B. & Alfonso, V.** (2013). Overview about lipid structure. In: Rodrigo, V.B. (Ed.), *Lipid Metabolism*, *Intech Open*, Croatia.

- Rodrigues, L.B., Oliveira, Brito Pereira Bezerra Martins A, Cesario FR, et al.** (2016). Antiinflammatory and antiedematogenic activity of the *Ocimum basilicum* essential oil and its main compound estragole: *In vivo* mouse models, *Chemico-biological interactions*, 257:14-25.
- Roleira, F.M.F., Tavares-da-Silva, E.J., Varela, C.L., Costa, S.C., Silva, T., Garrido, J., Borges, F.** (2015). Plant derived and dietary phenolic antioxidants: anticancer properties, *Food Chem*, 183; 235-258.
- Rosenson, R.S., Brewer, H.B., Jr., Davidson, W.S., Fayad, Z.A., Fuster, V., Goldstein, J., et al.** (2012). Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport, *Circulation*, 125(15):1905-19.
- Rosenson, R.S., et al.** (2016). Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease, *Nature Reviews Cardiology*, 13(1): 48–60.
- Rosini, M., Simoni, E., Milelli, A., Minarini, A., Melchiorre, C.** (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease: are we connecting the dots? *J. Med. Chem*, 57;2821-2831.
- Ross, L., Barclay, C., Vinqvist, M.R.** (2003). Phenols as antioxidants, in: Z. Rappoport (Ed.), *The Chemistry of Phenols*, J. Wiley & West, Sussex, England.
- Roth, E.M., McKenney, J.M., Kelly, M.T, et al.** (2010). Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 10(3):175-186. doi: 10.2165/11533430-000000000-00000.
- Rothblat, G. H. &Phillips, M. C.** (2010). High-Density Lipoprotein Heterogeneity and Function in Reverse Cholesterol Transport, *Curr. Opin. Lipidol*, 21 (3), 229–238.
- Rutledge, J.C., et al.** (1997) Lipoprotein lipase increases lipoprotein binding to the artery wall and increases endothelial layer permeability by formation of lipolysis products, *Circulation Research*, 80(6): 819–828.
- Rye, K.A. & Barter, P.J.** (2014). Cardioprotective functions of HDLs. *Journal of lipid research*, 55(2):168-79.
- Sacks, F.M., Tonkin, A.M., Craven, T., Pfeffer, M.A., Shepherd, J., Keech, A., et al.** (2002). Coronary heart disease in patients with low LDL-Cholesterol: Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL Cholesterol and triglycerides as risk factors, *Circulation*, 105: 1424-1428. <http://circ.ahajournals.org>.
- Sağol, S., Özkinay, E.** (2000). Preeklampsi etyopatogenizinde lipid peroksidasyonu, *T Klin Jineköl Obst*, 10: 7-15.
- Sahin, K., Orhan, C., Tuzcu, M., et al.** (2014). Orally administered lycopene attenuates diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats by modulating Nrf-2/HO-1 and Akt/mTOR pathways, *Nutrition and Cancer*, 66, 4, 590–598.

- Sahin, K., Orhan, C., Tuzcu, M., et al.** (2018). Chemopreventive and Antitumor Efficacy of *Curcumin* in a Spontaneously Developing Hen Ovarian Cancer Model, *Cancer Prev Res*, 11(1). DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0289.
- Sahu, A.** (2004). Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin, *Endocrinology*, 145(6):2613-20. doi: 10.1210/en.2004-0032.
- Sakr, A. S., Al-Amoud, W.M.** (2012). Effect of leave extract of *Ocimum basilicum* on deltamethrin induced nephrotoxicity and oxidative stress in albino rats, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02 (05); 22-27.
- Sakr, S.A., Nooh, H.Z.** (2013). Effect of *Ocimum basilicum* extract on cadmium-induced testicular histomorphometric and immunohistochemical alterations in albino rats, *Anat. Cell Biol*, 46, 122-130.
- Sakurai, K., Sawamura, T.** (2003). Stress and Vascular Responses: Endothelial Dysfunction via Lectin- Like Oxidized LowDensity Lipoprotein Receptor-1: Close Relationships with Oxidative Stress, *J Pharmacol Sci*, 91:182-6.
- Saleem, S., Ahmed, B., Khan, M.S., Al-Shaeri, M., Musarrat, J.** (2017). Inhibition of growth and biofilm formation of clinical bacterial isolates by NiO nanoparticles synthesized from Eucalyptus globulus plants, *Microb. Pathog*, 111, 375-387, 10.1016/j.micpath.2017.09.019.
- Salem, M.B., Ksouda, K., Dhouibi, R., Charfi, S., Turki, M., Hammami, S., Ayedi, F., Sahnoun, Z., Zeghal, K.M., & Affes, H.** (2019). LC-MS/MS Analysis and Hepatoprotective Activity of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Leaves Extract against High Fat Diet-Induced Obesity in Rats, *Biomed Res Int*, 4851279. doi: 10.1155/2019/4851279.
- Salonen, J.T., Ylä-Herttuala, S., Yamamoto, R., Butler, S., Korpela, H., Salonen, R., Nyssönen, K., Palinski, W., Witztum, J.L.** (1992). Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis, *Lancet*, 339: 883-7.
- Salvatore, A., Borkosky, S., Willink, E., Bardon, A.** (2004). Toxic effects of lemon peel constituents on *Ceratitis capitata*, *J Chem Ecol*, 30: 323-333.
- Samson, J., Sheeladevi, R., Ravindran, R.** (2007). Oxidative stress in brain and antioxidant activity of *Ocimum sanctum* in noise exposure, *NeuroToxicology*, 28 (3), 679-685.
- Santoro, G.F., Cardoso, M.G., Guimaraes, L.G., Mendonca, L.Z., Soares, M.J.** (2007). *Trypanosoma cruzi*: activity of essential oils from *Achillea millefolium* L. *Syzygium aromaticum* L. and *Ocimum basilicum* L. on epimastigotes and trypomastigotes, *Exp Parasitol*, 116: 283-290.
- Sato, R. & Takano, T.** (1995). Regulation of Intracellular Cholesterol Metabolism. *Cell Struct. Funct*, 20 (6), 421–427.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Remesy, C., Jimenez, L.** (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 45, 287-306.

- Schaffer, S., H alliwel, B.** (2012). Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations, *Genes Nutr*, 7; 99-109.
- Schieber, M., Chandel, N.S.** (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress, *Curr. Biol*, 24; 453-462.
- Schobinger, U.** (1988). Meyve ve Sebze Suyu Üretim Teknolojisi. Çeviren J. Acar, Eugen Ulmer GmbH and Co. Stuttgart. Germany.
- Schoeter, H., Williams, R.J., Martin, R., Iversen, L., Rice-Evans, C.A.** (2000). Phenolic Antioxidants Attenuate Neuronal Cell Death Following Uptake of Oxidized Low-density Lipoprotein, *Free Radic. Biol. Med*, 29: 1222-1233.
- Schonfeld, G.** (1990). Inherited disorders of lipid transport. *Endocrinol Matab Clin North Am*, 19: 229-57.
- Schwartz, M.W., Seeley, R.J., Campfield, L.A., Burn, P., & Baskin, D.G.** (1996). Identification of Targets of Leptin Action in Rat Hypothalamus, *J. Clin. Invest*, 98, 5, 1101–1106.
- Scott, J.** (1991). Trends in the therapy of hyperlipidemia, *Drugs Today*, 27: 223-8.
- Segrest, J.P., et al.** (2001) Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins, *Journal of Lipid Research*, 42(9): 1346–1367.
- Sen, P.** (1993). Therapeutic potentials of Tulsi: from experience to facts, *Drugs News Views*, 1: 15-21.
- Sentkowska, A., Biesaga, M., Pyrzynska, K.** (2014). Polyphenolic Composition and Antioxidative Properties of Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.) Extract Affected by Different Brewing Processes, *International Journal of Food Properties*, 18:2009-2014.
- Serafini, M., Ghiselli, A., Ferro-Luzzi, A.** (1996). *In vivo* antioxidant effect of green and black tea in man, *Eur. J Clin Nutr*, 50:79-85.
- Seyfettin Ü.** (2012). Hiperkolesterolemi İle Oluşabilecek Oksidatif Stresin ve Monosit CD36 Reseptör Ekspresyonunun Ateroskleroz Riski Açısından Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). MÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul.
- Shah, K., Verma, R.J.** (2012). Protection against butyl p-hydroxybenzoic acid induced oxidative stress by *Ocimum sanctum* extract in mice liver, *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research*, 69 (5), 865-870.
- Shahat, A.A., Hammouda, F.M., Shams, K.A. & Saleh, M.A.** (2012). Comparative Chemical Analysis of the Essential Oil of Wild and Cultivated Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.), *J. Es. Oil Bear*, 15(2): 314- 319.
- Shahidi, F., Wanasundara, P.K.** (1992). Phenolic antioxidants, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 32, 67- 103.
- Shao, B., Heinecke, J.W.** (2009). HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis, *J Lipid Res*, 50(4):599-601. doi: 10.1194/jlr.E900001-JLR200.

- Sharpe, P.C., Young, I.S., Evans, A.E.** (1998). Effect of moderate alcohol consumption on lipoprotein concentrations, The reduction is supported by other studies. *Br Med J*, 316:1675.
- Shaw, P.X., Hörkkö, S., Tsimikas, S., Chang, M.K., Palinski, W., Silverman, G.J., Chen, P.P., Witztum, J.L.** (2001). Human-derived antioxidized LDL autoantibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localizes to atherosclerotic lesions *in vivo*, *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 21:1333-9.
- Shen, K. P., Hao, C. L., Yen, H. W., Chen, C. Y., Chen, J. H., Chen, F. C., & Lin, H. L.** (2016). Pre-germinated brown rice prevented high fat diet induced hyperlipidemia through ameliorating lipid synthesis and metabolism in C57BL/6J mice, *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 59, 39–44. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.15-117>.
- Shepherd, J.** (2004). Lipids in health and disease, *Biochem. Soc. Trans*, 32: 1051-1056.
- Shibamoto, T.** (2006). Analytical methods for trace levels of reactive carbonyl compounds formed in lipid peroxidation systems, *J Pharm Biomed Anal*, 41:12–25.
- Shimada, K., et al.** (2004) Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease, *Diabetes Care*, 27(3): 843–844.
- Shirazi, M.T., Gholami, H., Kavoosi, G., Rowshan, V., Tafsiry, A.** (2014). Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of *Tagetes minuta* and *Ocimum basilicum* essential oils, *Food science & nutrition* 2, 146-155.
- Shishikura, Y., Khokhar, S., Murray, B. S.** (2006). Effects of tea polyphenols on emulsification of olive oil in a small intestine model system, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(5):1906–1913. doi: 10.1021/jf051988p.
- Siddiqi, H.K., Kiss, D., Rader, D.** (2015). HDL-cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach, *Current opinion in cardiology*, 30(5):536-42.
- Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., et al.** (2011). Cancer statistics: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths, *CA Cancer J Clin*, 61:212-236.
- Silva, L., Emanuelli, T., Souza, D., Elisabetsky, E.** (2001). Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes, *Neuro Chem Res*, 26: 191-194.
- Silva, J., Abebe, W., Sousa, S.M., Duarte, V.G., Machado, M.I.L., Matos, F.J.A.,** (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*, *J. Ethnopharmacol*, 89, 277–283.
- Silva, T., Reis, J., Teixeira, J., Borges, F.** (2014). Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: from natural products to drug prototypes, *Ageing Res. Rev*, 15:116-145.

- Sima, A.V., Stancu, C.S., Simionescu, M.** (2009). Vascular endothelium in atherosclerosis, *Cell Tissue Res*, 335:191-203.
- Simons, B.D., Clevers, H.** (2011). Strategies for homeostatic stem cell self-renewal in adult tissues, *Cell*, 145:851-862.
- Simpson, B.B., Corner, O.M.** McGraw-Hill Book Company; Hamburg: 1986. Economic Botany-Plants in our World.
- Singh, S., Agrawal, S.S.** (1991). Anti-asthmatic and anti-inflammatory activity of *Ocimum sanctum* Linn, *J Res Edu Indian Med*, 7-9: 23-28.
- Singh, S., Majumdar, D.** (1996). Effect of fixed oil of *Ocimum sanctum* against experimentally induced arthritis and joint edema in laboratory animals, *International Journal of Pharmacognosy*, 34, 218-222.
- Singh, S.** (1999). Evaluation of gastric anti-ulcer activity of fixed oil of *Ocimum basilicum* Linn. and its possible mechanism of action, *Indian journal of experimental biology*, 37:253-257.
- Singh, S., Rehan, H.M., Majumdar, D.K.** (2001). Effect of *Ocimum sanctum* fixed oil on blood pressure, blood clotting time and pentobarbitone-induced sleeping time, *J Ethnopharmacol*, 78; 139-143.
- Sleiman, O., Murin, J., & Ghanem, W.** (2001). Angiotensin-converting enzyme inhibitors: do we utilize our knowledge in heart failure patients? *Journal of Clinical and Basic Cardiology*, 4:279–283.
- Smelt, A.H.** (2010). Triglycerides and gallstone formation, *Clin Chim Acta*, 411:1625-31.
- Smith, R.L., Adams, T.B., Doull, J., et al.** (2002). Safety assessment of allylalkoxybenzene derivatives used as flavouring substances - methyl eugenol and estragole, *Food Chem Toxicol*, 40:851-870.
- Smith, R.L., Cohen, S.M., Doull, J., Feron, V.J., Goodman, J.I., Marnett, L.J., Portoghese, P.S., Waddell, W.J., Wagner, B.M., Hall, R.L., Higley, N.A., Lucas-Gavin, C., Adams, T.B.** (2005). A procedure for the safety evaluation of natural flavor complexes used as ingredients in food: essential oils, *Food Chem. Toxicol*, 43, 345–363.
- Smith, D.G., Cappai, R., Barnham, K.J.** (2007). The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid β peptide, *Biochim. Biophys. Acta*, 1768;1976-1990.
- Solanki, R., Mathur, V., Purohit, S.K., et al.** (2017). Evaluation of wound healing activity of ethanolic extract of *Ocimum basilicum* and *Aegle marmelos* leaves in male albino rats, *Int J Drug Res Technol*, 2:4.
- Soliman, A.M.** (2016). Potential impact of *Paracentrotus lividus* extract on diabetic rat models induced by high fat/streptozotocin, *J. Basic Appl. Zool*, 77:8–20. doi: 10.1016/j.jobaz.2016.01.001.
- Soran M.L., Cobzac Codruta, S., Varodi, C., Lung, I., Surducun, E., Surducun, V.** (2009). The extraction and chromatographic determination of the

- essentials oils from *Ocimum basilicum* L. by different techniques, *J. Phys. Conf. Ser.*, 182:012016. doi: 10.1088/1742-6596/182/1/012016.
- Sosan, M.B., Adewoyin, F.B., Adewunmi, C.O.** (2001). Lavicidal properties of 3 indigenous plant oils on the mosquito *Aedes aegypti*, *Nig J Nat Prod Med*, 5: 30-33.
- Stadtman, E.R., Levine, R.L.** (2000). Protein oxidation, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 899;191-208.
- Staels, B., Dallongville, J., Auwerx, J., Schoonjans, K., Leitersdorf, E., Fruchart, J-C.** (1989). Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism, *Circulation*, 1989;98:2088–93.
- Stankovic, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatkovic, B., et.al** (2016). Antibacterial and antioxidant activity of traditional medicinal plants from the Balkan peninsula, *NJAS-Wagening Journal of Life Sciences*, 78:21–28.
- Stary, H.C., Chandler, A.B., Dinsmore, R.E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W. Jr., Rosenfeld, M.E., Schwartz, C.J., Wagner, W.D., Wissler, R.W.** (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92:1355-13.
- Steenken, S., Neta, P.** (2009). in: *PATAI'S Chemistry of Functional Groups* (Ed.), Transient Phenoxyl Radicals: Formation and Properties in Aqueous Solutions, John Wiley & Sons, Ltd.
- Stein, E. A., Myers, G.L.** (1995). National Cholesterol Education Program Recommendations for Triglyceride Measurement: Executive Summary. *Clin. Chem*, 41/10, 1421-1426.
- Steinberg, D.** (2002). Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, *Nat Med*, 8:1211-7.
- Stiko-Rahm, A., Hultgardh-Nilsson, A., Regnstrom, J., Hamsten, A., Nilsson, J.** (1992). Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells, *Arterioscler Thromb*, 12: 1099-1109.
- Stone, N.J.** (1994). Secondary causes of hyperlipidemia, *Med Clin North Am*, 78:117-41.
- Story, J.A., Tepper, S.A. and Kritchevsky, D.** (1974). Influence of Synthetic Conjugates of Cholic Acid on Cholesterolemia in Rats, *J. Nutr*, 104, 1185–1188.
- Ströher, D.J., de Oliveira, M.F., Martinez-Oliveira, P., Pilar, B.C., Cattelan, M.D.P., Rodrigues, E., Bertolin, K., et al.** (2020). Virgin Coconut Oil Associated with High-Fat Diet Induces Metabolic Dysfunctions, Adipose Inflammation, and Hepatic Lipid Accumulation, *J Med Food*, 23 (7) 2020, 689–698. DOI: 10.1089/jmf.2019.0172.
- Suanarunsawat, T., Ayutthaya, W.D., Songsak, T., Rattanamahaphoom, J.** (2009). Anti-lipidemic actions of essential oil extracted from *Ocimum sanctum* L. leaves in rats fed with high cholesterol diet, *J Appl Biomed*, 7: 45-53.

- Suanarunsawat, T., Ayutthaya, W.D., Songsak, T., Thirawarapan, S., Pongshompoo, S.** (2010). Antioxidant activity and lipid-lowering effect of essential oils extracted from *Ocimum sanctum* L. leaves in rats fed with a high cholesterol diet, *J Clin Biochem Nutr*, 46: 52-59.
- Suanarunsawat, T., Ayutthaya, W.D.N., Songsak, T., Thirawarapan, S., Pongshompoo, S.** (2011). Lipid-Lowering and Antioxidative Activities of Aqueous Extracts of *Ocimum sanctum* L. Leaves in Rats Fed with a High-Cholesterol Diet, *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9. doi:10.1155/2011/962025.
- Subbotin, V.M.** (2016) Excessive intimal hyperplasia in human coronary arteries before intimal lipid depositions is the initiation of coronary atherosclerosis and constitutes a therapeutic target, *Drug Discovery Today*, 21(10): 1578–1595.
- Subramaniam, .S., Subramaniam, R., Rajapandian, S., Uthrapathi, S., Gnanamanickam, V.R. , Dubey, G.P.** (2011). Antiatherogenic activity of ethanolic fraction of terminalia arjuna bark on hypercholesterolemic rabbits, *Evid. Based Complement. Altern. Med*, 2011, 8.
- Sudheesh, S., Presannakumar, G., Vijayakumar, S., Vijayalakshmi, N.R.** (1997). Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melongena*, *Plant Foods Hum Nutr*, 51:321–30.
- Sukumaran, K., Unnikrishnan, M.C., Kuttan, R.** (1994). Inhibition of tumour promotion in mice by eugenol, *Indian journal of physiology and pharmacology*, 38:306-308.
- Sundaram, M. & Yao, Z.** (2010). Recent progress in understanding protein and lipid factors affecting hepatic VLDL assembly and secretion, *Nutr Metab*, 27: 35.
- Suzuki, Y., Ruiz-Ortega, M., Lorenzo, O., Ruperez, M., Esteban, V., Egido, J.** (2002). Inflammation and angiotensin II, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35, (6), 881-900.
- Szkudelska, K., Nogowski, L., Szkudelski, T.** (2009). The inhibitory effect of resveratrol on leptin secretion from rat adipocytes, *Eur J Clin Invest*, 39:899–905.
- Takami, S., et al.** (1998) Lipoprotein(a) enhances the expression of intercellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells, *Circulation*, 97(8): 721–728.
- Takikawa, M., Inoue, S., Horio, F., & Tsuda, T., Nutr, J.** (2010). Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice, *J Nutr*, 140(3):527-33. doi: 10.3945/jn.109.118216.
- Tall, A. R., Jiang, X., Luo, Y., Silver, D.** (2000). George Lyman Duff Memorial Lecture: Lipid Transfer Proteins, HDL Metabolism, and Atherogenesis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 20 (5), 1185–1188.

- Tall, A.R.** (2008). Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins, *Journal of internal medicine*, 263(3):256-73.
- Taskinen, M.R. & Boren, J.** (2016). Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? *Current atherosclerosis reports*, 18(10):59.
- Tatlı, E.** (2010). Poliklinikte hiperlipidemik hasta takibi. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 27(1): 39-41.
- Taylor, C., Fricker, A.D., Devi, L.A., et al.** (2005). Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways, *Cell Signal*, 17:549-557.
- Telci, I., Demirtas, I., & Sahin, A.** (2009). Variation in plant properties and essential oil composition of sweet fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) fruits during stages of maturity, *Industrial Crops and Products*, 30:1; 126–130.
- Tietz, N.W.** (1986). Textbook of Clinical Chemistry, WB Saunders Company pp:829-895,1986.
- Tiwari, S., Siddiqi, S.A.** (2012). Intracellular trafficking and secretion of VLDL, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32:1079–1086.
- Togo, H.** (2004). Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis, *Elsevier ISBN*, 978-0-08-044374-4.
- Tomaino, A., Cimino, F., Zimbalatti, V., Venuti, V., Sulfaro, V., De Pasquale, A.** (2005). Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils, *Food Chem*, 89: 549-554.
- Treadwell, D.D., Hochmuth, G.J., Hochmuth, R.C., Simonne, E.H., Davis, L.L., Laughlin, W.L., Li, Y., Olczyk, T., Sprenkel, R.K., Osborne, L.S.** (2007). Nutrient management in organic greenhouse herb production: where are we now? *HortTechnology*, 17, 461-466.
- Trevisan, M.T.S., Silva, M.G.V., Pfundstem, B., Spiegelhalder, B., & Owen, R.W.** (2006). Characterization of the Volatile Pattern and Antioxidant Capacity of Essential Oils from Different Species of the Genus *Ocimum*, *J. Agric. Food Chem*, 54, 4378–4382.
- Trigatti, B.L.** (2017). SR-B1 and PDZK1: partners in HDL regulation, *Current opinion in lipidology*, 28(2):201-8.
- Tryu, Kwo P.Y., Cohen, S.M., Lim, J.K.** (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries, *Am J Gastroenterol*, 112:18-35.
- Tsai, P.J, Tsai, T.H., Yu, C.H., et al.** (2007). Evaluation of NO-suppressing activity of several Mediterranean culinary spices, *Food Chem Toxicol*, 45:440-447.
- Tucker, A.O., DeBaggio, T.** (2000). Big Book of Herbs, *Interweave Press*.
- Tundis, R., Loizzo, M.R., Statti, G.A., Deguin, B., Amissah, R., Houghton, P.J., & Menichini, F.** (2005). Chemical Composition of and Inhibition of

Angiotensin-Converting Enzyme by *Senecio samnitum* huet, *Pharmaceutical Biology*, 43, (7), 605–608.

- Tuzcu, Z., Orhan, C., Sahin, N., Juturu, V., & Sahin, K.** (2017). Cinnamon Polyphenol Extract Inhibits Hyperlipidemia and Inflammation by Modulation of Transcription Factors in High-Fat Diet-Fed Rats, *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 1583098, 10 <https://doi.org/10.1155/2017/1583098>
- Uchiyama, S., Taniguchi, Y., Saka, A., Yoshida, A., Yajima, H.** (2011). Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract *in vitro* and *in vivo*, *Nutrition*. 27(3):287–292. doi: 10.1016/j.nut.2010.01.019.
- Ugwu, M., Umar, I., Utu-Baku, A., et al.** (2013). Antioxidant Status and Organ Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats treated with Aqueous, Methanolic and Petroleum Ether Extracts of *Ocimum basilicum* leaf, *J App Pharm Sci*, 3:S75-S79.
- Uiterwaal, C.S.P.M., Grobbee, D.E., Witteman, J.C.M.** (1994). Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis, *Ann Intern Med*, 121:576-83.
- Uma Devi, P., Ganasoundari, A., Vrinda, B., Srinivasan, K., Unnikrishnan, M.** (2000). Radiation protection by the *Ocimum* flavonoids orientin and vicianin: mechanisms of action, *Radiation Research*, 154, 455-460.
- Umar, A., Imam, G., Yimin, W., Kerim, P., Tohti, I., Berke', B., Moore, N.** (2010). Antihypertensive effects of *Ocimum basilicum* L.(OBL) on blood pressure in renovascular hypertensive rats, *Hypertension Research*, 33, 727e730.
- Usman, A., et al.** (2015) From lipid retention to immune-mediate inflammation and associated angiogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 22(8): 739–749.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J.** (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *Int. J. Biochem. Cell Biol*, 39 (2007) 44-84.
- Vallance, P.J.T. & Webb, D.J.** (2003). Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology, *CRC Press*, 2003.
- Vance, J.E. & Vance, D.E.** (2002). Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes, *Elsevier*, Amsterdam.
- Van Den Berg, S.J., Restani, P., Boersma, M.G., et al.** (2011). Levels of genotoxic and carcinogenic compounds in plant food supplements and associated risk assessment, *Food Nutr Sci*, 2:989-1010.
- Van den Berg, S.J., Klaus, V., Alhusainy, W., et al.** (2013). Matrix-derived combination effect and risk assessment for estragole from basil-containing plant food supplements (PFS), *Food Chem Toxicol*, 62:32-40.
- Van de Sluis, B., Wijers, M., Herz, J.** (2017). News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1, *Curr Opin Lipidol*, 2017; 28:241-247.

- Vazquez-Castilla, S., LaPuerta, R.D., Giminez, M.D.G., Fernandez-Arche, M.A. and Guillen-Bajarno, R..** (2013). Bioactive Constituents from “*Triguero*” *Asparagus* Improve the Plasma Lipid Profile and Liver Antioxidant Status in Hypercholesterolemic Rats, *Int. J. Mol.Sci*, 14, 21227-21239.
- Venancio, A.M., Onofre, A.S., Lira, A.F., et al.** (2011). Chemical composition, acute toxicity, and antinociceptive activity of the essential oil of a plant breeding cultivar of basil (*Ocimum basilicum* L.), *Planta Med*, 77:825-829.
- Verma, R.S., Bisht, P.S., Padalia, R.C., Saikia, D., Chauhan, A.** (2011). Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from two *Ocimum* spp. grown in sub-tropical India during springsummer cropping season, *Asian J Tradit Med*, 6: 211-217.
- Verma, N.** (2017). Introduction to hyperlipidemia and its treatment: a review, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(1).
- Vermeer, M. A., Mulder, T. P., Molhuizen, H. O.** (2008). Theaflavins from black tea, especially theaflavin-3-gallate, reduce the incorporation of cholesterol into mixed micelles, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(24):12031–12036. doi: 10.1021/jf8022035.
- Vieira, R.F., Simon, J.E.** (2000). Chemical characterization of basil (*Ocimum* spp.) found in the markets and used in traditional medicine in Brazil, *Economic Botany* 54, 207-216.
- Visser, M.E., Wagener, G., Baker, B.F., et al.** (2012). Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Eur Heart J*, 33(9):1142-1149. doi: 10.1093/eurheartj/ehs023.
- Vladimir-Knezevic, S., Blazekovic, B., Stefan, M.B., Babac, M.** (2012). Plant polyphenols as antioxidants influencing the human health, in: V. Rao (Ed.), *Phytochemicals as Nutraceuticals e Global Approaches to Their Role in Nutrition and Health*, *InTech*, <http://dx.doi.org/10.5772/2375>.
- Vlase, L., Benedec, D., Hanganu, D., Damian, G., Csillag, I., Sevastre, B., Mot, A.C., Silaghi-Dumitrescu, R., & Tilea, I.** (2014). Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities and phenolic profile for *Hyssopus officinalis*, *Ocimum basilicum* and *Teucrium chamaedrys*, *Molecules*, 19(5), 5490-5507; doi:10.3390/molecules19055490.
- Wagner, H., Elbl, G., Lotter, H., & Guinea, M.** (1991). Evaluation of natural products as inhibitors of angiotensin I-converting enzyme (ACE), *Pharmaceutical and Pharmacological Letter*, 1, 15–18.
- Walden, C. C. & Hegele, R. A.** (1994). Apolipoprotein E in Hyperlipidemia, *Ann. Intern. Med*, 120 (12), 1026–1036.
- Walther, T.C. & Farese, R.V.** (2012). Lipid droplets and cellular lipid metabolism, *Annu. Rev. Biochem*, 81, 687-714.

- Wang, Y.M., Zhang, B., Xue, Y., Li, Z.J., Wang, J.F., Xue, C.H., & Yanagita, T.** (2010). The mechanism of dietary cholesterol effects on lipids metabolism in rats, *Lipids in Health and Disease*, 9, 1-6.
- Wang, L.J., Song, B.L.** (2012). Niemann-Pick C1-Like 1 and cholesterol uptake, *Biochim Biophys Acta*, 1821:964-972.
- Wang, K., Zhang, T., Dong, Q., Collins Nice, E., Huang, C., Wei, Y.** (2013). Redox homeostasis: the linchpin in stem cell self-renewal and differentiation, *Cell Death Dis*, 4; 537, <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2013.1035>.
- Wang, S. & Smith, J.D.** (2014). ABCA1 and nascent HDL biogenesis, *BioFactors*, 40(6):547-54.
- Wang, F., Kohan, A.B., Lo, C.M., Liu, M., Howles, P., Tso, P.** (2015). Apolipoprotein A-IV: a protein intimately involved in metabolism, *Journal of lipid research*, 56(8):1403-18.
- Waters, D.D., Brotons, C., Chiang, C.W., Ferrieres, J., Foody, J., Jukema, J.W., et al.** (2009). Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals, *Circulation*, 120: 28-34. <http://circ.ahajournals.org>.
- Weigle, D.S., Duell, P.B., Connor, W.E., Steiner, R.A., Soules, M.R., Kuijper, J.L.** (1997). Effect of Fasting, Refeeding, and Dietary Fat Restriction on Plasma Leptin Levels, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82,2, 561–565, <https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3757>.
- Wellhöener, P., Schultes, B., Kern, W., Dantz, D.** (2000). Glucose Metabolism Rather Than Insulin Is a Main Determinant of Leptin Secretion in Humans, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(3):1267-71. DOI:10.1210/jcem.85.3.6483.
- Weseler, A., Geiss, H.K., Saller, R., Reichling, J.** (2005). A novel colorimetric broth microdilution method to determine the minimum inhibitor concentration (MIC) of antibiotics and essential oils against *Helicobacter pylori*, *Pharmazie*, 60: 498-502.
- Wetterau, J. R., Aggerbeck, L. P., Bouma, M. E., Eisenberg, C., Munck, A., Hermier, M., Schmitz, J., Gay, G., Rader, D. J., Gregg, R. E.** (1992). Absence of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Individuals with Abetalipoproteinemia, *Science*, 258 (5084), 999–1001.
- WHO, IUCN, & WWF.** (1993). Guidelines on the conservation of medicinal plants, Gland, Switzerland, 38pp.
- WHO.** 2013. (World Health Organisation). WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023.http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/1/9789241506090_eng.pdf?ua=1. (Accessed 5 November 2017) [Google Scholar].
- WHO.** (2014). Global status report on noncommunicable diseases [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: 2014 (cited 2016 Aug 12). Available from:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf

- Winterbourn, C.C.** (2008). Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species, *Nat. Chem. Biol*, 4;278-286.
- Witztum, J.L.** (1994). The oxidation hypothesis of atherosclerosis, *Lancet*, 344:793-795.
- Wolska, A., Dunbar, R.L., Freeman, L.A., Ueda, M., Amar, M.J., Sviridov, D.O., et al.** (2017). Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism, *Atherosclerosis*, 267: 49-60.
- Wome, B.** (1982). Febrifuge and antimalarial plants from Kisangani, upper Zaire, *Bulletin de la Societe Royale de botanique de Belgique*, 115, 243–250.
- Wong, C.C., Li, H.B., Cheng, K.W., Chen, F.** (2006). A systematic survey of antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay, *Food Chemistry*, 97 (4)705-711.
- Wood, P.M.** (1988). The potential diagram for oxygen at pH 7, *Biochem. J*, 253;287-289.
- Wouters, K., Shiri-Sverdlov, R., Van Gorp, P.J., Van Bilsen, M., Hofker, M.H.** (2005). Understanding hyperlipidemia and atherosclerosis: Lessons from genetically modified apoe and ldlr mice, *Clin Chem Lab Med*, 43: 470-9.
- Xia, H.M., Wang, J., Xie, X.J., Xu, L.J., Tang, S.Q.** (2019). Green tea polyphenols attenuate hepatic steatosis, and reduce insulin resistance and inflammation in high-fat diet-induced rats. *Int J Mol Med*, 44(4):1523-1530. doi: 10.3892/ijmm.2019.4285.
- Xiang, L., Li, J., Wang, Q., Tang, R. Q., Qi, J. H.** (2018). Leptin gene transfer improves symptoms of type 2 diabetic mice by regulating leptin signaling pathway and insulin resistance of peripheral tissues, *Human Gene Therapy*, 29(1):68–76. doi: 10.1089/hum.2016.174.
- Xiang, L., Wu, O., Cheng, L., Sun, K., Li, J., Yoshida, M., Jianhua Qi, J.** (2019). Leptin and Adiponectin Signaling Pathways Are Involved in the Antiobesity Effects of Peanut Skin Extract, *Oxid Med Cell Longev*, 14;2019:2935315. doi: 10.1155/2019/2935315.
- Xu, H., Ohoka, N., Yokoo, H., Nemoto, K., Ohtsuki, T., Matsufuji, H., et al.** (2021). Development of Agonist-Based PROTACs Targeting Liver X Receptor, *Front. Chem.* | <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.674967>.
- Xu, W., Ferrari, C., Wang, H.-X.** (2013). Epidemiology of Alzheimer's disease, in: I. Zerr (Ed.), Understanding Alzheimer's Diseases, *InTech*, 349-358. <http://dx.doi.org/10.5772/54398>.
- Yalin, T.Y. & Mete, K.** (2011). Endotel Disfonksiyonu, *Pamukkale Tıp Derg*, 4: 152-7.
- Yang, C.S., Landau, J.M.** (2000). Effects of tea consumption on nutrition and health, *J Nutr*, 130:2409-2412.
- Yang, F., Huang, P., Shi, L., Liu, F., Tang, A., & Xu, S.** (2020). Phoenixin 14 Inhibits High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Experimental Mice, *Drug Des Devel Ther*, 14, 3865–3874. doi: 10.2147/DDDT.S258857.

- Yasuda, T., Ishida, T., Rader, D.J.** (2010). Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis, *Circ J*, 74:2263–2270.
- Yeşiloğlu, Y., Şit, L.** (2012). Antioxidant properties of various solvent extracts from purple basil, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, 100–106.
- Yildiz, O., Karahalil, F., Can, Z., Sahin, H., & Kolay, S.** (2007). Total monoamine oxidase (MAO) inhibition by chestnut honey, pollen and propolis, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29:5, 690-694, DOI: 10.3109/14756366.2013.843171.
- Yılmaz G.** (2008). Atorvastatin kullanan dislipidemi hastalarında tedavi öncesi ve 3 ay sonrası serum Paraoksonaz-1 ve okside LDL düzeyleri (Uzmanlık Tezi). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Yoshikawa, M., Shimoda, H., Nishida, N., Takada, M., Matsuda, H.** (2002). Salacia reticulata and its polyphenolic constituents with lipase inhibitory and lipolytic activities have mild antiobesity effects in rats, *Journal of Nutrition*, 132:1819–1824.
- Yoshino, M., Murakami, K.** (1998). Interaction of iron with polyphenolic compounds: application to antioxidant characterization, *Anal. Biochem*, 257, 40-44.
- Youim, K.A., Joseph, J.A.** (2001). A Possible Emerging Role of Phytochemicals in Improving Age-related Neurological Dysfunction a Multiplicity of Effects, *Free Radic. Biol. Med*, 30: 583-594.
- Young, S.G.** (1990). Recent progress in understanding apolipoprotein B, *Circulation*, 82:1574-1594.
- Yu, X.H., Fu, Y.C., Zhang, D.W., Yin, K., Tang, C.K.** (2013). Foam cells in atherosclerosis, *Clin Chim Acta*, 424:245-252.
- Yu, X.H., Zhang, D.W., Zheng, X.L., Tang, C.K.** (2018). Cholesterol transport system: An integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis, *Jplr*, <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.12.002>
- Yuan, G., Al-Shalo, K.Z., Hegele, R.A.** (2007). Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment, *CMAJ*, 176:1113-20.
- Yue, Z., Shu, U.** (1998). Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective, *Journal of Natural Product*, 61: 1053-1071.
- Yuniarti, W.M., Krismaharani, N., Ciptaningsih, P., Celia, K., Veteriananta, K.D., Ma'ruf, A., Lukiswanto, B.S.** (2021). The protective effect of *Ocimum sanctum* leaf extract against lead acetate-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in mice (*Mus musculus*), *Vet World*, 14(1): 250–258. doi: 10.14202/vetworld.2021.250-258.
- Yüksel, H.** (2006). Hiperlipidemide fibratlar, *Türkiye Klin Dahili Kardiyoloji Derg.* 2, 7.

- Zahra, K., Khan, M.A., Iqbal, F.** (2015). Oral supplementation of *Ocimum basilicum* has the potential to improves the locomotory, exploratory, anxiolytic behavior and learning in adult male albino mice, *Neurol Sci*, 36:73-78.
- Zahran, E.M., Abdelmohsen,U.R., Khalil, H.E., Desoukey, S.Y., Fouad, M.A., Kamel, M.S.** (2020). Diversity, phytochemical and medicinal potential of the genus *Ocimum* L. (Lamiaceae), *Phytochem Rev*, 19: 907–953. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09690-9>.
- Zamora-Ros, R., Knaze, V., Rothwell, J.A., et al.** (2016). Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study, *Eur J Nutr*, 55:1359-1375.
- Zhang, R.Z., Xu, X.H., Chen, T.B., Li, L., Rao, P.F.** (2000). An assay for angiotensin-converting enzyme using capillary zone electrophoresis, *Analytical Biochemistry*. 280:286–290. doi:10.1006/abio.2000.4535.
- Zhang, J.W., Li, S.K., Wu, W.J.** (2009). The main chemical composition and in vitro antifungal activity of the essential oils of *Ocimum basilicum* Linn. var. *pilosum* (Willd.) Benth, *Molecules*, 14:273-278.
- Zhang, L., Reue, K., Fong, L.G., Young, S.G., Tontonoz, P.** (2012). Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(11):2541-6.
- Zhang, W., Xiao, S., Ahn, D.U.** (2013). Protein oxidation: basic principles and implications for meat quality, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*, 53;1191-1201.
- Zhang, J., Wang, X., Vikash, V., Ye, Q., Wu, D., Liu, Y., Dong, W.** (2016). ROS and ROS mediated Cellular Signaling, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Zhao, Y., Van Berkel, T.J., Van Eck, M.** (2010). Relative roles of various efflux pathways in net cholesterol efflux from macrophage foam cells in atherosclerotic lesions, *Current opinion in lipidology*, 21(5):441-53.
- Zheljaskov, V.D., Callahan, A., Cantrell, C.L.** (2008). Yield and oil composition of 38 basil (*Ocimum basilicum* L.) accessions grown in Mississippi, *J Agric Food Chem*, 56:241-245.
- Zollo, H., Biyiti, L., Tchoumboungang, F., Menut, C., Lamaty, C., Bouchet, P.H.** (1998). Aromatic plants of tropical Africa. Part XXXII. Chemical composition and antifungal activity of thirteen essential oils from aromatic plants of Cameroon, *Flavour Frag J*, 13: 107-114.
- Zouari, S., Zouari, N., Fakhfakh, N., Bougatef, A., Ayadi, M. A., & Neffati, M.** (2010). Chemical composition and biological activities of a new essential oil chemotype of Tunisian *Artemisia herba alba* Asso, *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(10), 871-880.

EKLER

EK A: Deney Hayvanları Etik Kurul Kararı Onay Belgesi



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 05.04.2018
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2018/A-13
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soy : Wistar Albino
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : ☒E ☐D ☐Farketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 70 Adet
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 8 Hafta/180-200

Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU'nun yürütücüsü olduğu, **“Yüksek Kolesterolü Diyetle Beslenen Ratlarda Reyhan Ekstraktı ve Esansiyel Yağının Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri”** isimli 2018/A-13 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına; oy birliği ile karar verildi.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad

: Yasemin GÖKÇE

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2004, İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yüksek Lisans** : 2013, İnönü Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya
- **Doktora** : 2021, İnönü Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Gıda Bilimleri

YÜKSEK LİSANS VEYA DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR (Makaleler, Bildiriler, Patentler v.b.)

Makaleler

- **Demir, S., Gökçe, Y., Roisnel, T., Sortais, J.B., Darcel, C., Özdemir, İ. (2014).** Imidazolidinium ferrate complexes: Synthesis and catalytic properties, *Comptes Rendus Chimie*, 17, 541-548.
- **Soltani, M., Sahingil, D., Gokce, Y., Hayaloglu, A.A. (2016).** Changes in volatile composition and sensory properties of Iranian ultrafiltered white cheese as affected by blends of Rhizomucor miehei protease or camel chymosin, *Journal of Dairy science*, 99(10), 7744-7754.
- **Sahingil, D., Gokce, Y., Yuceer, M., Hayaloglu, A.A. (2019).** Optimization of proteolysis and angiotensin converting enzyme inhibition activity in a model cheese using response surface methodology, *LWT*, 99, 525-532
- **Soltani, M., Sahingil, D., Gokce, Y., & Hayaloglu, A. A. (2019).** Effect of blends of camel chymosin and microbial rennet (Rhizomucor miehei) on chemical composition, proteolysis and residual coagulant activity in Iranian Ultrafiltered White cheese, *Journal of food science and technology*, 56(2), 589-598.
- **Gökçe, Y., Kanmaz, H., Er, B., Sahin, K., Hayaloglu, A.A. (2021).** Influence of purple basil (*Ocimum basilicum* L.) extract and essential oil on hyperlipidemia and oxidative stress in rats fed high-cholesterol diet, *Food Bioscience*, In Press.

Bildiriler

- **Hayaloglu, A.A., Gokce, Y., Kanmaz, H., Abaci, Z.M., Durmus, E., Dinc, R., Sahingil, D. (2018).** Changes in volatiles, antioxidant activity and proteolysis of cheese as affected by plants addition. *Innovations in Food Science and Human Nutrition*, Sep 13-15, 2018, Rome, Italy.

- **Kanmaz, H., Gokce, Y., Ergul, S., Yel, P.O., Sahingil, D., Hayaloglu, A.A. (2018).** Determination of Some Quality Characteristics of Cheese with Addition of some plants Dill, Garlic, Grape Seed and Flaxseed. International Conference on Raw Material to Processed Foods, 11-13 April, 2018, Antalya, Turkey.
- **Hayaloglu, A.A., Boran, O.S., Gokce Y. (2015).** Gender, age and geographical region on liking and consumption preference of cig kofte (raw meatball), a popular traditional food in Turkey. 11th Pangborn Sensory Science Symposium, 23-27 Aug, 2015, Gottenborg, Sweeden.
- **Hayaloglu, A.A., Sahingil, D., Gokce Y. (2015).** Optimization of ripening time, temperature and salt concentration in a model cheese using response surface methodology: determination of proteolysis and bioactive properties. 18. EuroFoodChem, Madrid, Spain, 13-16 Oct, 2015, Madrid, Spain.