

ÖZGÜR SARI

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ  
ANABİLİM DALI



**BURSA İLİNDE AKTARLARDA SATILAN  
TIBBİ BİTKİLERİN  
FOTOSENSİTİVİTE YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÖZGÜR SARI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BURSA-2018**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ  
ANABİLİM DALI



**BURSA İLİNDE AKTARLARDA SATILAN  
TIBBİ BİTKİLERİN  
FOTOSENSİTİVİTE YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÖZGÜR SARI**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. SONGÜL SONAL**

**BURSA-2018**

**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Yüksek Lisans olarak sunduğum “Bursa ilinde aktarlarda satılan tıbbi bitkilerin fotosensitivite yönünden değerlendirilmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Özgür SARI**

**24/07/2018**

**KABUL ONAY**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Özgür SARI tarafından hazırlanan “Bursa İlinde Aktarlarda Satılan Tıbbi Bitkilerin Fotosensitivite Yönünden Değerlendirilmesi” konulu Yüksek Lisans tezi 24/07/2018 günü, 11:00-12:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

	<b><u>Adı-Soyadı</u></b>	<b><u>İmza</u></b>
<b>Tez Danışmanı</b>	Prof. Dr. Songül SONAL	
<b>Üye</b>	Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ	
<b>Üye</b>	Prof. Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN	
<b>Üye</b>		
<b>Üye</b>		

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun 29.08.2018 tarih ve 2018/27 sayılı toplantısında alınan 01 numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali AYDOĞDU  
Enstitü Müdürü

## TEZ KONTROL BEYAN FORMU

24/07/2018

**Adı Soyadı** : Özgür SARI  
**Anabilim Dalı** : Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı  
**Tez Konusu** : Bursa İlinde Aktarlarda Satışa Sunulan Tıbbi Bitkilerin  
Fotosensitivite Yönünden Değerlendirilmesi

<b>ÖZELLİKLER</b>	<b><u>UYGUNDUR</u></b>	<b><u>UYGUN DEĞİLDİR</u></b>	<b><u>ACIKLAMA</u></b>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Prof. Dr. Songül SONAL

İmza:

DIŞ KAPAK	
İÇ KAPAK	
ETİK BEYANI	II
KABUL ONAY	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Tıbbi Bitkilerin Tarihçesi .....	4
2.2. Bitkisel Drog Ticareti .....	5
2.3. Tıbbi Bitkilerin Kullanım Alanları .....	7
2.3.1. Gıda ve Baharat Olarak Kullanımı .....	7
2.3.2. Tıbbi Amaçlı Kullanım .....	7
2.4. Tıbbi Bitkiler Ve Yan Etkileri .....	10
2.5. Fotosensitizasyon .....	11
2.5.1. Fotodinamik Madde Veya Fotodinamik Ajan .....	12
2.5.2. Tip I Fotosensitizasyon .....	15
2.5.3. Tip II Fotosensitizasyon .....	17
2.5.4. Tip III Fotosensitizasyon .....	18
2.5.5. Tip IV Fotosensitizasyon .....	22
2.5.6. Fotosensitizörler Biyolojik Sistemde Kimyasal Değişikle Nasıl Üretilir? .....	23
2.5.7. Canlıların Sensitizörlerle Işığa Duyarlılaşması .....	26
2.5.8. Bitki Türevi Işık-Reaktif Moleküllerin Canlılardaki Etkileri .....	26
2.5.9. Fotosensitizörlerin Sistemlerde İletimi .....	28
2.5.10. Fotosensitizör Duyarlılığını Etkileyen Faktörler .....	29
2.6. Fotoksik Bitkiler .....	30
2.6.1. <i>Angelica archangelica</i> (Melek otu) .....	30
2.6.2. <i>Anethum graveolens</i> (Dere otu) .....	30
2.6.3. <i>Ammi visnaga</i> (Diş otu) .....	31
2.6.4. <i>Pimpinella anisum</i> (Anason) .....	31
2.6.5. <i>Apium graveolans</i> (Kereviz) .....	32
2.6.6. <i>Heracleum mantegazzianum</i> (Dev tavşancıl otu, Dev hogweed) .....	32

2.6.7. <i>Citrus bergamia</i> (Bergamot) .....	34
2.6.8. <i>Ruta graveolans</i> (Sedef otu) .....	35
2.6.9. <i>Hypericum perforatum</i> L. (Sarı kantoron).....	35
2.6.10. <i>Lantana Camara</i> L. (Ağaç Minesi) .....	37
2.6.11. <i>Panicum</i> spp. (Poaceae-Buğdaygiller) .....	39
2.6.12. <i>Echium plantagineum</i> (Kırkbatıran) ve <i>Senecio</i> spp. (Asteraceae - Papatyagiller).....	40
2.6.12.1. <i>Echium</i> spp. . .....	41
2.6.12.2. <i>Senecio</i> spp.....	42
2.6.13. <i>Biserrula pelecinus</i> (Biserrula) .....	43
2.6.14. <i>Ficus carisca</i> (İncir) .....	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	45
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	53
6. KAYNAKLAR.....	60
7. KISALTMALAR.....	67
8. ÖZGEÇMİŞ.....	68
9. TEŞEKKÜR.....	69

## TÜRKÇE ÖZET

### BURSA İLİNDE AKTARLARDA SATILAN TIBBİ BİTKİLERİN FOTOSENSİTİVİTE YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Halk tıbbı ya da Anadolu tıbbı adı ile özdeşleşen fitoterapiye ilişkin ilk belgeler milattan önceki tarihe uzanmaktadır. Sanayi devrimi ile birlikte temel fen bilimleri alanındaki öncü gelişmelerle ilaç sanayi önem kazanmış olsa da, tamamlayıcı tıp insanoğlunun vazgeçemediği tedavi şekli olarak kalmaya devam etmiştir. Son yıllarda halkın, tıbbi bitki kullanımına olan ilgisi popüler hale gelmiş ve akademik çalışmalar da ivme kazanmıştır. Halk nezdinde artan ilginin sebebi “zararsızlık” algısıdır. Oysa her tıbbi bitkinin biyokimyasında yararlı bileşiklerle birlikte toksik metabolitleri mevcuttur.

Bitki biyokimyası incelendiğinde temel bileşiklerle birlikte, ara ürün olarak alkaloidler, flavonoidler, glikozitler, tanenler; glikoalkaloidler, antiaminik maddeler, tanımlanmış veya tanımlanmamış ara ürünleri olan toksik etkileri görülen fotosensitizan maddeler bulunur. Fotosensitizan maddeler deriyle temas veya sistemik olarak alındığında insan ve hayvanlarda güneş ışığı etkisiyle; morfolojik (deri döküntüleri vb.) ve fizyolojik (karaciğer yetmezliği vb.) istenmeyen yan etkilere neden olur.

Bu çalışmada Bursa ilinde; Osmangazi, Yıldırım ve Nilüfer ilçesinde aktarlarda satılan tıbbi bitkilerden fotosensitiv etkili olanların belirlenmesi amaçlandı. Üç ilçede toplam 52 adet aktar ve tıbbi bitki satış noktasında, 560 kişi ile yapılan görüşmeler sonucu tıbbi bitkilerin; satın alınma tercih yerleri, istenmeyen etkilerinin bilinirliği, tüketim miktarları ve tüketim alışkanlıkları belirlenerek, en çok tercih edilip tüketilen fotosensitiv etkili olanlar tespit edildi. Aktarlar ve Baharatçılar Odası Genel Başkanlığı verilerine göre Bursa’da en çok satılan tıbbi bitki *Zingiber officinale* (Zencefil) olmasına rağmen, tez kapsamında saha çalışmasında *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) bitkisinin tercih edildiği, ayrıca hem satış temsilcilerinin hem de tüketicinin tıbbi bitkilerin yan etkileri hakkında yeterli düzeyde bilgi sahibi olmadığı görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Fotosensitizasyon, fotodinamik bitkiler, fotodinamik ajanlar, drog, aktar



## ABSTRACT

### EVALUATION OF PHOTSENSITIVITY OF MEDICAL PLANTS SOLD IN THE HERBAL SHOPS IN BURSA PROVINCE

The first documents on phytotherapy, also known as folk medicine or the name of Anatolian medicine, date back to B.C. Along with the industrial revolution, pharmaceutical industry has gained importance with advance in basic sciences, but complementary medicine has remained in indispensable for human. In recent years, people's interest in medicinal plant use has become popular and academic work has gained momentum. The reason for the growing interest in the people is the perception of "harmlessness". However, there are useful compounds along with toxic metabolites in the biochemistry of each medical plant.

When plant biochemistry was examined, there are photosensitized substances which are basic compounds and alkaloids, flavonoids, glycosides, tannins glycoalkaloids and antiaminics as intermediates; and also defined or unidentified intermediate toxic alkaloids are found. Photosensitized substances are cause with sunlight when taken by humans and animals; there are adverse effects such as morphological (skin rashes etc.) and physiological (liver failure etc.) in case of dermal contact or consumption.

In the scope of the thesis to determine the photosensitivity effect of medical herbs sold in the herbal shops in Osmangazi, Yıldırım and Nilüfer districts of Bursa. At the point of sale of 52 herbal shop and the results of the interviews with 560 people in three districts; purchase preference places, awareness of advers effects, consumption quantities and consumption habits were recorded. The most preferred and consumed photosensituous plants were determined. According to the reports of the Directorate of Aktar's and Spices, *Zingiber officinale* (Ginger) was determined as the most-selling medical plant in Bursa. But, in our field study has revealed that *Hypericum perforatum* (St. John's Worth) was the most pereffered medicinal plant. It was also seen that both sales representatives and consumers had no knowledge of the advers effects of medicinal plants.

**Key words:** Photosensitization, photodynamic plants, photodynamic agents, drog, herbal shop

## 1.GİRİŞ

Tıbbi ve aromatik bitkiler, ilk medeniyetlerden günümüze kadar her toplumda insan, hayvan ve bitki sağlığı için en eski iyileştirme yöntemi olarak kullanılmıştır. Sağlık kültürü tarihinde; doğa, bitki ve insan üçlemesinde, “Toprak Ana” insanlık tarihi boyunca şifa kaynağı olarak mitolojide konumlandırılmıştır. Bitkiler üzerinde araştırma yapan, çeşitli yöntemlerle bitkilerden elde ettiği özütleri, karışımları insan veya hayvanların tedavisinde kullanan kişilere Herbalist denir. Türkçe karşılığı ise Aktardır. Aktarlık mesleği insanlık tarihi kadar eskidir. Kimyevi ilaçların 200 yıllık geçmişı olmasına rağmen, ilaçların orijinal materyali genellikle tıbbi bitkilerdir. Bitkisel ilaçlar insanlık tarihi boyunca kullanılmıştır.

Milattan önceden başlayan ve halen devam eden sağlık kültürü bilgileri asırlardır korunarak, tıbbi bitki tüketiminde sağlık konuları ile ilişik tecrübe; deneme/yanılma, fayda/zarar ve iyi/kötü ayrımı yapılarak tüketim alışkanlığı şekillenmiştir.

Son yıllarda “Alternatif tıp”, “Tamamlayıcı tıp” veya “Fitoterapi” olarak adlandırılan bitkisel ilaçlar veya tıbbi bitki tüketimi ile tedavi etme yöntemi günümüzde tıp hekimleri, biyologlar, eczacılar tarafından insanlara, veteriner hekimlerce; hayvanlara etki şekli kanıtlanarak yetkili otoritelerden de onay alarak gündeme tekrar girmeye başlamıştır.

Tedavi amacıyla kullanılan ve satışı sunulan bitkisel ilaçları Van Overwalle (2006); işlenmemiş bitkisel materyal, işlenmiş bitkisel materyal ve tıbbi şifalı ot (herbal) olmak üzere 3 çeşit olarak sınıflandırmıştır. Bitkisel ilaç, satışı hazır; kapsül, eriyik, toz halde ya da bitkinin bütünü, bitkinin tohumu, soğanı, kökü, yaprağı, kabuğu ve çiçeği kullanılarak bir veya daha fazla özü içeren tedavi edici özelliği olan veya insanların sağlığına yararı olan bitkilerden türetilen maddeler veya ürün olarak tanımlanabilir.

Avrupa’da tıbbi bitkisel ürünler reçetesiz (OTC) olarak çoğunlukla ilaç kategorisinde ruhsatlandırılırken, ABD’de % 80’den fazlası gıda tamamlayıcısı kapsamında satılmaktadır. İngiltere ve bazı Avrupa ülkelerinde tıbbi bitkilerin gıda desteği şeklindeki kullanımı genellikle eczacıların kontrolü altındadır. Çin, Tayvan, Kore ve Vietnam gibi Uzakdoğu ülkelerinde bu tür ürünler geleneksel tıp kapsamında değerlendirilerek, ulusal sağlık sistemine entegre edilmiştir. Avrupa Farmakopesine 1994 yılından beri üye olan Türkiye’de, bitkisel ürünlerin/ilaçların ithalat izni Sağlık Bakanlığı’ndan Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı’na devredilmiş, böylece birçok bitkisel ilaç; gıda desteği veya gıda takviyesi şeklinde değerlendirilerek eczane dışında aktar, dükkan ve marketlerde satılmaya başlanmıştır (Kasabalı, 2007).

Sağlık için tüketim alışkanlıkları arasında yer alan tıbbi bitkiler, bilinçsiz tüketimle insan sağlığında fayda/zarar dengesini değiştirebilir. Geleneksel tedavi tercihlerinde kullanılan popüler veya bilinen ismi ile ‘fitoterapi, alternatif tıp’ yöntemlerine bağlı tedavilerde doğru bilinen yanlışlar, tüketicinin sağlığı aleyhinedir. Tıbbi bitkilerin endikasyonları bilinmediği sürece komplikasyonlar artarak seyredecektir. Bu durum günümüzde sıkça karşılaşılan halk sağlığını tehdit eden problemlerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bitkisel tedavi sonucunda ortaya çıkabilecek yan etkileri başlıca baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, diare, ağız kuruluğu, nefes darlığı, baş dönmesi, hiperestezi olarak kayıt altına almış ise de dermal etkiler de göz ardı edilmemelidir (Baytop,1999).

Bitkilerde mevcut temel bileşiklerle (karbonhidratlar, organik asitler, aminoasitler gibi) birlikte, ara ürün olarak alkaloidler, flavonoidler, glikozitler, tanenler, glikoalkaloidler, reçineli maddeler, antiaminik maddeler, tanımlanmamış ara ürünler ve toksik etkileri görülen fotosensitizan maddeler bulunur. Bitkilerdeki bu bileşikler; bitkinin tüketimi veya bitkiyle temas sonucunda alerjen veya toksik etki gösterir. Çok çeşitli alerjenlere karşı bir bariyer görevi teşkil eden deri, güneş ışığından en çok etkilenen organdır.

Fotobiyolojide de araştırma konusu olan bitkilerin aktif bileşenleri nedeniyle; genellikle insan ve hayvanlarda yaz aylarında temas etmesi, tüketimi ve tüketim sonrasında sistemik dolaşımda yer alan metabolitlerin UV ışınlarının tüm dalga

boylarında fototoksisite ile UVB dalga boyu ve aşan spektrumda hücre, doku ve moleküler düzeyde izlemlenen fotosensitiv etkilerin görülmektedir. Bitkilerde bulunan organik karakterli bileşenlerin toksik veya fotosensitiv etkisi, tüketim sonucunda canlının metabolizmasında belirli enzimler tarafından indirgendiği gibi, alım miktarı arttıkça canlıların vücudunda birikmeleri sonucunda istenmeyen etkileri ortaya çıkar (Akyol, 2008; Dubakiene ve Kupriene, 2006).

Bu tez çalışmasında 2010 yılı sonrası “doğal ürünlere yönelik nedeniyle” bitki ve bitkisel kaynaklı ilaçların Bursa İlinde ticari olarak satılan tanımlanmış bitkisel drogların, fotodinamik etkili olup olmadığı, fotodinamik ajan içerip içermediği ve geleneksel olarak tüketim alışkanlığı bulunan aromatik ve tıbbi bitkilerin kullanımı sonucunda oluşabilecek yan etkiler, bu bitkilerin tüketim alışkanlığı ile tüketim boyutlarının incelenmesi ve elde edilen sonuçlarla halk sağlığı açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tıbbi Bitkilerin Tarihçesi

Bitkilerin sağaltımda kullanımına ilişkin ilk yazılı belge M.Ö. 3000'lere kadar gitmektedir. Mezopotamya uygarlıklarında kullanılan bitkisel drog miktarı 250 civarında olduğu, bu döneme ait tabletlerdeki reçetelerde; adamotu, banotu, çöpleme, eğir kökü, haşhaş, hardal, kekik, kitre, meşe mazısı, nane, nar kabuğu, rezene, safran, terementi gibi bugün de kullanılan droglara sık sık rastlanmıştır (Limet, 1978). Anadolu insanının Yontmataş (Paleolitik) çağından beri bitkileri tedavi amacıyla kullandığı ve yaklaşık 50.000 yıldan beri bitkilerden çeşitli amaçlarla yararlandığı sağlık kültürü tarihi kayıtlarında yer almaktadır (Özbek, 2005). İlaçlar ve tedavi ile ilgili papirüslerin en önemlisi M.Ö. 1550 yıllarında yazıldığı tahmin edilen Ebers papirüsüdür. Bu belge 77 kadar bitkisel, hayvansal ve madensel drog ve 800'den fazla reçete taşımaktadır (Baytop, 1999). Ebers papirüsündeki reçetelerde en çok acımarul, dağ soğanı, ardiç meyvası, banotu, çiğdem, hardal, hintyağı, incir, gentiane lutea (centiyane), keten tohumu, kişniş, mürver, nar kabuğu, pelin otu, sakız, sarısabır, soğan, tarçın, terementi ve üzümün adı geçmektedir (Bayramoğlu ve ark., 2008). Grek dönemi arşivinde 600 kadar tıbbi bitkinin tanındığı bildirilmiştir (Saber, 1982).

Yunan tıbbının babası sayılan Hipokrat bitkisel ürünlerden söz etmektedir. İslam uygarlığında İbn-i Sina ve Al Gafini'nin bitkisel tıp konusunda önemli eserleri bulunmaktadır. İbn-i Sina "El Kanun fi't tıbb" kitabında sağaltıcı bitkilerin tanıtımı ve kullanımına geniş yer verilmiştir. Arap Fars uygarlığı döneminde bu rakam 4000 civarına kadar yükselmiştir (Baytop,1999). Dioskorides'in ilk farmakope sayılabilecek "De Materia Medica" isimli 5 ciltlik eserinde, 500 tıbbi bitkinin ve bu bitkilerden hazırlanan ilaçların kullanımı ile ilgili ayrıntılı bilgiler verilmiştir. Bu bitkilerden çoğu Anadolu'da yetişen türlerdir ve Anadolu tıbbi bitkileri hakkında kapsamlı bilgileri veren ilk hekim olarak kabul edilmektedir. Dioskorides'in eserinde 1000 kadar doğal maddenin (bitkisel, hayvansal ve madensel kökenli) özellikleri ve 4750 kadar tıbbi bitkinin kullanılışı ile birlikte 350 kadar tıbbi etkiyi bir araya toplamıştır (Baydar, 2009).

1588 yılında Pierre Belon, 1717 yılında M. Pitton de Tournefort ve 1801 – 1807 yılları arasında Guillaume Antoine Olivier' in seyahatnamelerinde Anadolu tıbbından bahsedilmiştir. “Anadolu Tıbbı” adı altında coğrafyamızda tıbbi bitkiler üzerine yabancı araşmacılar tarafından yapılan araştırma ve yayınlar 16. yüzyılın ortalarından sonra başlamış ve 19. yüzyılda bilinen tıbbi bitki sayısı 13.000 olduğu tespit edilmişse de; 1830- 1957 yılları arasında Anadolu’da halk tarafından tedavi amacıyla kullanılan yerli bitki ve droglar ile ilgili hiçbir özgün bilgi bulunamış ve Anadolu tıbbında kullanılan tıbbi bitkilerin tanımını tam olarak yapmak mümkün olmamıştır. Türkiye’de halk tıbbi ve tıbbi bitkiler hakkında detaylı araştırmayı ilk olarak Prof. Ekrem Sezik ve arkadaşları tarafından 1986 yılında yapıldığı tarihe geşmiştir (Baytop, 1999).

## **2.2. Bitkisel Drog Ticareti**

Asya ile Avrupa arasında bir köprü konumunda bulunan Anadolu yüz yıllardır bitkisel ilaç ve baharat ticaretinde önemli bir rol oynamıştır. Anadolu’da ilaç etken maddesi olarak kullanılan bitki ve bitki kısımlarının ticareti çok eskilere dayanır (Özhatay ve ark., 1997). Baytop (1999), dünyada bitki türlerinin yaklaşık 750.000-1.000.000 arasında olduğunu, bu bitki türlerinden yaklaşık 20.000’inin tıbbi amaçlarla kullanıldığını; Türkiye’de yetişmekte olan 9.000 kadar bitki türünden ancak 500 kadarından tedavide yararlanıldığı ve bunlardan çok az bir kısmının kültüre alındığını; 140 civarında bitkinin kodekslerde kayıtlı olduğunu ve üretimlerinin diğer kültür bitkilerine kıyasla çok dar sahalarda yapıldığını bildirmiştir. Bu dönemde aktarlarda satılan bitki sayısının 300 civarında olduğu ve 70- 100 kadar bitkinin ihraç edildiği belirtilmiştir (Baytop, 1999).

1930’lu ve 1940’lı yıllarda organik kimyasalların sentezi, tıbbi bitkilere ilave olarak sentetik ilaçların üretimini teşvik etmiştir. Dünya Savaşı’nı izleyen ekonomik ve sosyal değişiklikler ile bitkiler ve tedavilerle ilgili yeni tanımlamalar, sentetik kimyasal ilaçların elde edilmesi sonucu endüstriyel ilerlemelerle modernleşen batı ülkelerinde, 1970’li yılların sonuna kadar bitki ekstraktları ile bitkilerin kullanımında azalmaya neden olmuştur (Craker ve ark., 2003). 21. Yüzyılda tıbbi ve aromatik bitkilerin üretim ve kullanımındaki gelişmeler incelendiğinde, yüzyılın başlarında

teknolojinin getirdiği yenilikler, sosyal ve politik değişimler, bitkilerin ilaç olarak kullanımının hızla azalmasına neden olmuştur. Yirminci yüzyılın başlarında listelenen ilaçların % 40'ından fazlası (çoğunlukla rafine edilmeden elde edilenler) bitkisel kökenli iken, bu durum 1970'li yılların ortalarına gelindiğinde %5'in altına düşmüştür (Craker ve Gardner, 2005). 1990'lı yılların sonu ve 2000'li yılların başında ticaretin küreselleşmesi ve genetik çeşitliliğin korunması hakkındaki endişeler tıbbi bitkilerin kültürünü etkilemiştir. Bitki materyallerinin kalite standartları, ürünün işlenmesi ve alıcıların temiz (fiziksel ve kimyasal kalıntı içermeyen), süreklilik arz eden (güvenilir ve aynı seviyedeki etkili madde miktarına sahip üretim) ve sertifikalı (kökeni ve tarihçesi için kimliği saptanabilir) ürün talepleri artmıştır (Khan ve ark, 2005).

Türkiye'de yapılan II. Tıbbi ve İtri Bitkiler Çalıştayında; "Türkiye florasında, ekolojik olarak 7 farklı coğrafik bölgede 12 bin bitki türü bulunduğu, 4 bininin endemik olduğu, 1700 tanesinin tıbbi özellik gösterdiği, 500 tanesinin tıbbi ve aromatik özelliğinin iyi bilindiğı ve dünya üzerindeki tıbbi bitkilerin yaklaşık yüzde 6'sının ülkemizde bulunduğu ve bitkisel drog ticaret hacminin yıllık 18-20 milyar dolar civarında olduğu belirtilmiştir. FAO'nun 2011 yılı verilerine göre; Türkiye'nin tıbbi bitki ithalatının 13 bin 106 ton; ihracatının ise 59 bin 978 ton olduğu ve pazar payında ilk 5 sırada Çin, Hindistan, ABD, İspanya ve Almanya yer alırken, Türkiye'nin yüzde 1,4 oranla 18. sırada yer aldığı belirtilmiştir. FAO; 2014 yılı TÜİK verilerine göre ise, ihracatın 48 bin 79 ton değerine ulaştığı görülmüş ve tıbbi bitkilerin dünya genelinde büyük bir pazar payı oluştuğuna işaret edilmiştir (Anonim, 2015). Türkiye, tıbbi bitkiler ticaretinde dünyadaki en önemli ülkeler arasındadır. İthalat ve ihracat açısından 2012-2016 yılları baz alındığında, tıbbi bitki ihracatının % 46 artarak 49.1 tona yükseldiğı; ithalatın ise % 50 artarak 25.5 tona ulaştığı görülmüştür. 2016 yılında Türkiye'den en çok ihraç edilen tıbbi bitkiler kekik, defne, kimyon ve anason iken; ithal edilen tıbbi bitkiler arasında çörekotu, karabiber ve zencefil ilk üç sırada yer almaktadır (Bayraktar ve ark., 2017).

## **2.3. Tıbbi Bitkilerin Kullanım Alanları**

### **2.3.1 Gıda ve Baharat Olarak Kullanımı**

Ülkemizde beslenme amacıyla bitki toplamacılığının önemli bir geçmişi vardır. Halk ihtiyacını, civar dağ ve ormanlardan kendisi toplayarak karşılar. Bu gelenek kırsal kesimlerde hala sürmektedir. Birçok yabancı bitkinin toprak üstü kısmı veya kökleri sebze olarak kullanılmaktadır. Bunlar çiğ veya pişmiş olarak yenildiği gibi kurutulmuş, salamura halinde veya turşu şeklinde de tüketilmektedir. Ülkemizde, Ege ve Karadeniz bölgelerindeki zengin bitki örtüsüne paralel olarak “ot kültürü”nün de varlığı bilinmekteyse de bu kültürün çok iyi araştırıldığı söylenemez (Baytop, 1994; Bulut, 2005; Tarakçı, 2006; Yıldırım, 2004). Yabancı bitkilerin koku ve tad verici olarak kullanılışı çok yaygındır. Bazı bitkiler (Allium, Origanum, Mentha, Thymus cinslerine ait değişik türler) yemeklere tat ve koku vermek için kullanılır. Bazı türlerin (bilhassa Salvia ve Sideritis türleri) yaprakları veya çiçekler “Adaçayı”, “Dağçayı”, “Yayla çayı” gibi isimler altında tanınmakta ve bunlardan elde edilen infüzyon, sıcak içecek olarak tüketilmektedir. Bu şekildeki kullanım Batı ve Güney Anadolu’nun dağ köylerinde olduğu gibi şehirlerde de yaygındır (Bulut, 2005; Özhatay,1997).

### **2.3.2. Tıbbi Amaçlı Kullanım**

İnsanlar çağlar boyu bitkileri çeşitli hastalıkların, enteritlerin tedavisinde tıbbi amaçlı olarak kullanmıştır (Essawi ve Srour, 2000; Özer ve ark., 2001). Etkin maddelerine göre etkileri değişmekle birlikte tıbbi bitkiler pek çok uçucu yağ; antimikrobiyal, karminatif, koloretik, sedatif, diüretik, antispazmodik gibi etkilere sahiptir (Maksimović ve ark., 2005). Yeşil çay ekstraktının % 60’dan fazla, biber, havuç ve ıspanak ekstraktlarının ise % 40-60 oranında antimutajenik etkiye sahip oldukları belirtilmiştir (Bunkova ve ark., 2005). Sarmısak, tarçın, köri, hardal, fesleğen, zencefil ve diğer bazı bitkilerin antimikrobiyal özellikler gösterdikleri bilinmektedir (Marino ve ark., 1999).



1980 ve 1990'lı yıllarda tıbbi ve aromatik bitkiler üzerinde başlanan araştırmalar, bitkilerin üretimindeki gelişmelere, bioaktif bileşenlerin ekstraksiyonuna ve tıbbi uygulamaların doğrulanmasına önderlik etmiştir (Khan ve ark., 2005). Aromatik bitkilerin uçucu yağlarının (bunların çoğu Labiatae spp./Ballıbabagiller familyasındadır) antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (Elgayyar ve ark., 2001). Örneğin, fesleğen, defne, karanfil, kekik ve biberiye gibi bitkilerin uçucu yağlarının *L. monocytogenes* ve diğer patojenlere karşı bakterisidal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (O'Gara ve ark., 2000). Yarnell ve Abascal (2004), sıtma hastalığında kullanılan ilaçlara karşı gelişen dirençliliğin önlenmesi ve sıtma hastalığının tedavisinde *Cinchona* spp, *Artemisia annua* (Peygamber Süpürgesi), *Artemisia absinthium* (Pelin otu), *Artemisia vulgaris* (Misk otu), *Cochlospermum planchonii*, *Cochlospermum tinctorium*, *Jatropha curcas*, *Gossypium hirsutum*, *Euphorbia lateriflora*, *Khaya grandifolia* gibi bitkilerin kullanılmasını önermişlerdir. İnsanlarda, *H. pylori*'nin tedavisinde antibiyotik kullanımı sonucunda bakteride gelişen direncin önlenmesi için uçucu yağların etkileri incelenmiştir. Ohno ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada; *In vitro* olarak *Cymbopogon citratus* (Limon otu) (Resim 1) ve *Lippia citriodora*'dan (Limon otu çiçeği) (Resim 2) elde edilen uçucu yağların % 1'lik konsantrasyon, pH 4.0 ve 5.0'de; *H. pylori*'ye karşı bakterisidal etki gösterdiği ve çoğalmasını tamamen inhibe ettiğini gözlemlenmişlerdir. *In vivo* çalışmada da, Limon otuna maruz bırakılan farelerin midesindeki *H. pylori*'nin yoğunluğunun, limon otu kullanılmayanlara göre önemli derecede düştüğü; *H. pylori*'ye karşı dirençlilik gelişimini önlemede uçucu yağların kullanılabileceği ve Limon otunun; *H. Pylori*'ye karşı güvenli ajan olabileceğini ileri sürülmüştür.



**Resim 1.** *Cymbopogon citratus* (Limon otu)



**Resim 2.** *Lippia citriodora* (Limon otu çiçeği)

Ülkemizde tıbbi bitkilerin kullanımına yönelik olarak pek çok çalışma vardır. Şar (1988), yaptığı bir çalışmada İç Anadolu Bölgesi'nde 41 drogdan oluşan 35 halk ilacının hemoroit tedavisinde kullanıldığını, bunlardan 36 adedinin bitkisel, 5 adedinin ise hayvansal kaynaklı olduğunu belirtmiştir. İlisulu (1992), İlaç ve Baharat Bitkileri adlı yayınında; ulusal ekonomiye, halkın sağlık ve beslenmesinde aynı zamanda endüstride önemli yer tutan ilaç, baharat ve keyif verici bitkilerin alfabetik bir düzende tanıtımı, özellikleri, yararlanılma metodolojisi, etken maddeleri, drogları, ekonomik değeri, yayılış alanları ve tarıma alınma olanakları konularında bilgiler vermiştir. Bozdoğanlı (1996), Çukurova Bölgesinde doğal olarak bulunan tıbbi ve çeşitli amaçlarla kullanılan 224 cins ve 1012 tür bitkinin bulunduğunu tespit etmiştir. 244 bitkiden ilaç olarak, 26'sının boya, 16'sının insektisit, 43'ünün sebze şeklinde, 8'inin hayvan hastalıklarında, 32'sinin uçucu yağ ve sabit yağından, 14'ünün reçine ve zambından yararlanıldığını belirtmiştir. Yücel ve Tülüklüoğlu (2000), Gediz (Kütahya) çevresinde halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin araştırıldığı çalışmalarında 6 familyaya ait 9 türden 11 yöresel kullanım belirlemiştir. Bunlardan dördünün solunum sistemi hastalıkları (sinüzit, öksürük, soğuk algınlığı), üçünün sindirim sistemi hastalıkları (midede şişkinlik, karın ağrısı, iltihaplanmalar), ikisinin dolaşım sistemi hastalıkları (damar tıkanıklığı), diyabet, sıtma ve teskin edici olarak da birer adet bitkinin kullanıldığını bildirmiştir.

Ertuğ (2004), Bodrum yöresinde halk tıbbında yararlanılan bitkileri araştırmış, 350'yi aşkın yararlı bitki arasında 92'si doğal, 24'ü yetiştirilen toplam 116 bitkinin tedavide kullanımını saptamıştır. Anadolu'da halk arasında sıklıkla tüketilen, yenilebilen yabancı bitkilerin kullanım amaçlarını araştırdığı bir çalışmada (Şimşek ve ark., 2002); bitkinin hangi kısmının, hangi amaçlarla (gıda, ilaç, vd.) kullanıldığı ve tedavi amacıyla kullanılması durumunda ise ne şekilde hazırlanarak (dekoksasyon, infüzyon, lapa veya merhemi, kuru veya taze formu şeklinde) hangi etkiyi elde etmek amacıyla kullanıldığını sorgulayarak kaydetmişlerdir.

## 2.4. Tıbbi Bitkiler ve Yan Etkileri

Günümüzde kullandığımız ilaçların insan ve hayvanlarda alerjik ve toksik yan etkileri görüldüğü gibi, tıbbi bitkilerle tedavide de komplikasyonlar gözlemlenebilir. Aktarlarda ve tıbbi bitki satış noktalarında birden fazla farmakolojik özelliğe sahip ana molekül ve birden çok kimyasal bileşik içeren etki düzeyi yüksek tıbbi bitkiler kolay ulaşılabilir hale gelmiştir. Miktar (doz), kullanım yolu ve şekli, bireysel faktörler, kimyasal maddelerin ve ilaçların yararlı ve zararlı etkilerini belirleyen en önemli özelliklerdendir. Bitkisel ürünlerin kullanımı sonucu genetik yatkınlığa ve bireyin duyarlılığına bağlı öngörülemeyen ve istenmeyen etkiler de ortaya çıkabilir. Ancak, bu etkilerin çoğu doza bağlı ve ürünün kullanımına son verilmesiyle ortadan kalkan etkilerdir. Toplumdaki bebek, çocuk, yaşlı ve hamile bireyler sentetik ve bitkisel ilaçların etkilerine daha duyarlıdır (Başaran, 2008). Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları incelendiğinde bu alanda çok sayıda düşük kalitede randomize kontrollü çalışma olduğu sonucuna varılır. Ülkemizin gündeminde de yerini koruyan obezite gibi sorunlara çözüm yolları arayan hastalar, bitkisel ürünleri sıklıkla tercih etmeye başlamıştır. Yayınlanan raporlarda bitkisel ürünlerin yan etkilerinden kaynaklanan ciddi sonuçlara dikkat çekilmiştir.

*Aristolochia fangchi* (Loğusa otu) bitkisini içeren, kilo kaybettirici özellikli, karışım halde satışı sunulan ürünün tüketimini takiben Çin bitki nefropatisi gelişen 104 kadından oluşan bir olgu serisi tanımlanmıştır. Çalışmada bu bitkinin nefrotoksik olmayıp, 43 hastada son evre böbrek hastalığına yol açtığını, ayrıca potent karsinojen olduğu bildirilmiştir (Bent ve ark., 2004). Belçika’da en az 70 kişinin zayıflamak için sakıncalı bitki türlerinden yapılmış bitkisel bir preparatı kullanmasını takriben interstisyel böbrek fibrozisi sonucu diyaliz ya da böbrek nakline gereksinim duyulmuştur (Sarışen ve ark., 2005).

Bent ve Ko (2004), yaptıkları araştırmada 13 kişide kalıcı sakatlık ve 10 ölümlü sonuçlanan 140 olgudan %31’inin *Efedra* bitkisinin kullanımına bağlı olduğunu, yan etkilerin bitkisel ürünlerdeki kontaminasyonlara bağlı olarak şekillenebildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca prostat kanseri tedavisinde ilk kez umut verdiğine inanılan, PC-SPES adlı yaygın bitkisel ilacın warfarin, etinil, östradiol,

indolmetazin ve dietilstilbestrol gibi sentetik ilaçları değişik miktarlarda içerdiğini tespit etmişlerdir. Tıbbi bitkilerin etkisi, içerdikleri aktif maddenin miktarına bağlı olarak değişir. 25 Ginseng ürünüde yapılan analizde biyolojik aktiviteye sahip olduğu sanılan iki madde Ginsenoside ve Eleutherosides konsantrasyonunun 15'den 200 kata kadar değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (Bent ve Ko, 2004).

Her coğrafyanın geçmişinde kullanılan bir yöntem olan fitoterapi veya alternatif tıp yöntemlerine bağlı alternatif tedavide doğru bilinen yanlışlar sıkça karşılaşılan problemlerden birisidir. Halk arasında tıbbi bitkilerin fizyolojik yapıları pek bilinmemekle beraber kullanım sonrasında birçok yan etki görülmektedir. Tıbbi bitkilerin istenmeyen etkileri; deri, karaciğer, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler, endokrin, renal, hematolojik, nörolojik tüm organ ve sistemlerinde görülebilir. Bu istenmeyen durumlar kişinin yaşı, cinsiyeti, genetik yapısı ve medikal öykülerine bağlı faktörle değişkenlik gösterebilir. Tıbbi bitkilerin kullanımıyla dermatitten anafilaksiye kadar uzanan deri reaksiyonları ve ışığa duyarlılık da görülebilmektedir. Örneğin, egzamanın tedavisinde oral yolla alınan bitkisel ürünlerin sistemik yan etkilere neden olma olasılığı vardır. Dermal lezyon oluşumunun pek bilinmeyen bir sebebi bitkinin içerebileceği fotosensitiv maddelerdir (Boullata ve ark., 2000; Ernst, 2000; Faydaoğlu ve ark., 2014; Fong, 2002).

## **2.5. Fotosensitizasyon**

Fotosensitizasyonda derinin ışığa maruz kalan kıl ve tüy bulunmayan alanlarında UV ışınları ile fotodinamik ajanların etkileşimiyle hücre ve dokularda moleküler düzeyde değişimler oluşur. Yüksek enerjili kararsız fotonlar fotodinamik ajan ile reaksiyona girdiklerinde Subcutis'te (derinin en alt ve damarlı bölgesi) serbest radikallerin hücre dışına çıkmasına ve lizozomal membranın geçirgenliğinin artmasına sebebiyet verir. Hücre membranlarında hasar oluşur; hücresel K<sup>+</sup> sızıntısı ve stoplazmik ekstrüzyon (salgılama) gerçekleşir. Lizozomal membran hasar gördüğünde litik enzimler salgılanır. Hidrolazlar sitoplazmaya geçer ve otoliz olayı gerçekleşir. Epidermisteki bu lezyonlar ciltte ülser, nekroz ve ödem şeklinde görülür. Klinik belirtilerin başlangıcında deride değişken semptomlara rastlanılabilir. Bu

sürecin farklı gelişmesi fotodinamik ajana maruz kalma süresi, zaman aralığı, ajan türü, toksik etki dozu ve güneş ışığına maruz kalınan süre ile ilişkilidir. Hücreler ile etkileşime giren pek çok kimyasal bileşik vardır. Bazı fungal ve bakteri kökenli kimyasallar fotosensitize edici ajanlar gibi davranabilir (Barrington, 2012).

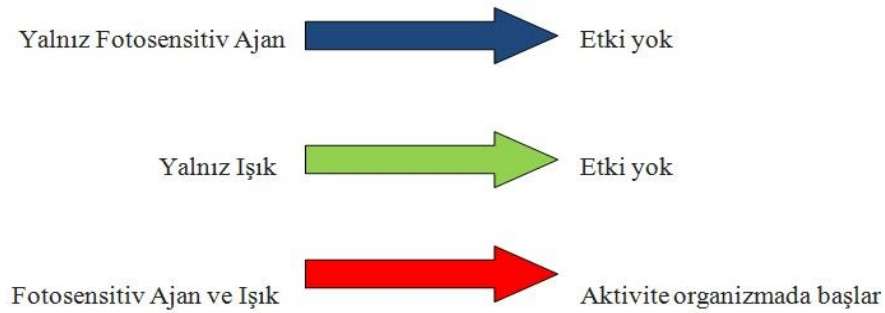
### **2.5.1. Fotodinamik Madde veya Fototoksik Ajan**

Fototoksik ajanlar, insan ve hayvanlarda uygun koşullarda fotensitivite reaksiyonu meydana getirebilir. Fotosensitizasyondan sorumlu olan fotodinamik ajanlar doğada fototoksik veya fotoalerjik olabilir. Fotoalerjik ajanlar, canlıyı etken maddeye duyarlı kılar. Hem fototoksik hem de fotoalerjik bileşikler, kan dolaşımı yoluyla ya da doğrudan temas yoluyla deriye erişebilir, en yaygın yol sistemik dolaşım yoludur. Fotodinamik ajan, fotonlara maruz kaldığı zaman aktive olur. Üretilen yüksek enerjili moleküller, biyolojik substratla veya moleküler oksijenle reaksiyona girebilir. Bu reaksiyonla birlikte süperoksit anyon, singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen ara ürünlerinin üretilmesine neden olur. Bu reaktif moleküllerin salınması, nükleik asitler, proteinler ve lipoproteinler de dahil olmak üzere bazı makromoleküllerin hasar görmesine neden olur. Çekirdek, hücre zarı ve organelleri, özellikle de lizozomlar ve mitokondri, fototoksik reaksiyonların ana hedefidir. Yüzeysel kan damarları ve epidermis öncelikle etkilenir (Rashmir ve McConnico, 2015).

İnsan ve hayvanları güneş ışığına karşı duyarlı hale getirebilen bitkisel ve sentetik maddelerin içeriğinde etkili bileşikler vardır. Işığa duyarlılık, fotodinamik maddelerin, yenilmesine veya kullanılmasına bağlı olarak hayvanlarda ve insanlarda meydana gelebilen bir zehirlenme durumu olarak da tanımlanabilir. Böylece ışıkla etkinleşmiş madde, etkilerinin ileri bir aşaması olarak insan ve hayvanların ışığa maruz kalan deri ve mukozalarında (özellikle derinin açık renkli kısımları) bulunan duyarlı reseptörleri etkinleştirmek suretiyle, kendilerine özgü etkileri meydana getirebilir (Şanlı, 2002). Fotodinamik maddeler, insan ve hayvan vücudunda ışık etkisiyle veya ışığa bir yanıt şekli olarak etkili bileşiklere dönüşür. Işığa duyarlılık çeşitleri, insan ve hayvanlarda ışığı aşırı duyarlı hale getiren maddelerin kaynağına, vücutta oluşup oluşmadıklarına, doğuştan bir genetik hata veya eksikliğe,

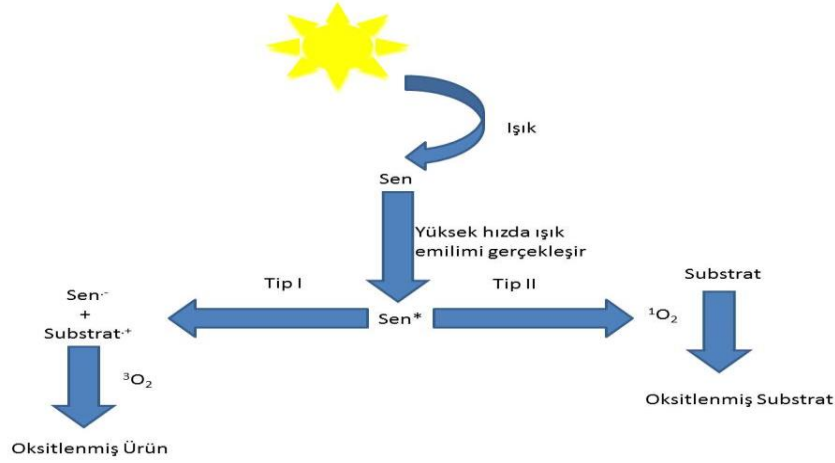
karaciğerde organik bozukluklara bağlı olarak gelişen ışığa duyarlılık reaksiyonları, dermatit, sarılık, fotodinamik maddelere bağlı duyarlılık ve kongenital ışığa duyarlılık gibi kategorize edilebilir.

Fotosensitizasyon, ışık emici molekülün aracı olduğu, hedefi belli olmayan ışık reaksiyonudur. Fotosensitizörler endojen ve ekzojen kaynaklıdır. Endojen fotosensitizörlerde; porfirinler, bilirubinler, klorofil molekülü bulunur. Hücrede konsantrasyonları çok düşük olduğu için potansiyel fotosensitize etkileri pek belirgin değildir. Zayıf etkili olmalarının sebeplerinden birisi de moleküler düzeyde fotosensitiv etkileşimleri inhibe eden komplekslere tutunmalarıdır. Endojen ve ekzojen sensitizörler organizma tarafından tamamen işlevsel bir fotosensitizer haline dönüştürülür. Eksojen fotosensitizörler çeşitli biyomolekül ve doğal boyaları içeren bitkilerden elde edilen tıbbi, tarımsal ve diğer kullanımlar için sentetik olarak üretebilirler. Fakat bazı sensitizörler doğal ürünlerdir. Serbest protoporfirin normal şartlar altında fotosensitizasyon reaksiyonlarının oluşumu için düşük oranlarda bulunur. Protoporfirin; sitokrom, hemoglobin ve myoglobini oluşturan biyosentetik bir ara maddedir. Canlılarda ışığa duyarlılaşma reaksiyonları protoporfirin birikimi sonucu gerçekleşebilir. Deride aşırı derecede porfirin birikimiyle fotosensitivite ve deri lezyonları oluşur. Porfiria hastalığı olarak bilinen rahatsızlığın temel sebebi olarak fotosensitiv reaksiyonlar gösterilmektedir (Oleinick, 2011). Fotokimyanın birinci yasasında ışığın belli bir etkisinin olması için ışığın absorbe edilmesi gerekir. Foton absorbe eden molekül kimyasal olarak değişime uğrar ancak sistemdeki moleküllere etkimez. Fotoaktivite de bazı durumlarda fotonu absorbe eden molekül (fotosensitizör, sensitizör) akseptör veya substrattır. İkincil tip fotosensitizasyonun gerçekleşmesi için hem ışık hem de sensitizör gereklidir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Fotosensitizörün aktifleşme reaksiyonu

Sensitizörler ışığa duyarlılaşma reaksiyonları sırasında tüketilmezler. Reaksiyon tamamlandıktan sonra esas formlarına geri dönerler. Fotosensitizasyon reaksiyonlarında, absorbe edilen foton sensitizörü uyarır. Bir veya daha fazla enerji taşıyan sensitizör ( $Sen^*$ ) substratın kimyasal olarak değişimini sağlar. Tip I ve Tip II fototoksik reaksiyonlarından birinde görülebilir (Şekil 2) (Oleinick, 2011).



Şekil 2. Tip I ve Tip II Fototoksik Reaksiyonlar

Tip I reaksiyonunda uyarılmış sensitizör doğrudan substrat ile reaksiyona girer. Hem sensitizör hem de substratta bir radikal iyon oluşturmak için elektron transferi gerçekleşir, doğrudan substrat ile reaktif olur. Elektron transferi her iki yönde ilerleyebilir. Substrat sensitizöre bir elektron iyonu vererek substrat katyonu oluştururken ( $Substrat^+$ ), radikal sensitizör anyonu ( $Sen^-$ ) oluşur. Sensitizör ve substrat oksijen varlığında ( $^3O_2$ ) reaksiyona daha fazla tepki vererek, oksitlenmiş ürün oluşturur. Bu tür bir reaksiyonda  $Sen^-$  oksitlenmiş bir moleküle dönüşür. Olası bir başka reaksiyon ise sensitizörün ekstra elektronunu  $O_2$ 'ye aktararak süperoksit radikal anyon ( $O_2^-$ ) üretilirken, sensitizörün yeniden oluşumuyla sonuçlanır. Tip II reaksiyonda  $Sen^*$  fazla enerjisini temel moleküler düzeyde olan  $^3O_2$ 'ye aktarır. Uyarılmış olan singlet oksijen ( $^1O_2$ ) üretilir. Singlet oksijen substrat ile reaksiyona girerek substratı oksitler, oksitlenmiş substrat oluşur. Bu tip ışığa duyarlılaşma reaksiyonlarında sensitizör tüketilmez. Fotosensitizasyon reaksiyonu tamamlandıktan sonra fotosensitizer formlar geri dönüşümlü hareket eder (Oleinick, 2011).

Fotosensitizasyon, fotodinamik ajanın kaynağına göre sınıflandırılır: Primer (Tip I) fotensitivite, Tip II (Abberant endojen pigment sentezi) fotensitivite, Hepatojen (Sekonder, Tip III) fotosensitivite ve İdyopatik (Tip IV) fotosensitivite olarak adlandırılan dört kategoride tanımlanmıştır (Barrington, 2012).

### 2.5.2. Tip I Fotosensitizasyon (Birincil Fotosensitizasyon)

Fotodinamik ajan ya cilde tutunur, ya tüketilir ya da absorbe edilir. Fotodinamik ajan sistemik dolaşıma doğal formunda girer ve sindirim kanalından emilerek, dolaşım yoluyla deriye ulaştığında UV ışınların etkisiyle fotodinamik ajan aktive olur. UV ışını aktivatör ya da katalizör olarak görev yapar; dermal dokuda hücre hasarlarına neden olacak reaksiyon gerçekleşir. Klinik bulgulara rastlanılması, fotodinamik bitkilerin (Resim 3) tüketilmesinden 21 gün sonra ortaya çıkabilir. Genç sürgünleri fazlaca kaba yemle karışık yiyen atlarda ise 2 gün içinde semptomlar gözlemlenir (Oleinick, 2011).



3a-*Hypericum Perforatum* (Sarı Kantoron)



3b- *Fagopyrum* Spp. (Karabuğday)



3c- *Cymopterus Watsoni* (Bahar maydanozu)



3d- *Ammi* Spp.

**Resim 3.** Birincil tip fotosensitizör bitkiler



Bu olayın nadir ve klasik örneği olan *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) yapraklarında kırmızı renkli fluoresan pigment olan hiperisin mevcuttur. Otlaklarda otlatılan hayvanlar tükettiğinde ya da insanlar tarafından dekoksiyon şeklinde kullanıldığında porfirin salınımına bağlı olarak fotoaktif maddeler hücre hasarına sebebiyet verir. Özellikle atlar, sarı kantaronun genç sürgünlerini büyük miktarlarda tüketirler (Rashmir ve McConnico, 2015). Bitki ile temas halinde fotosensitivite görüldüğü gibi, yem azlığında samanla karıştırılan genç sürgünlerin tüketilmesi sonucu, kış mevsiminde bile fotosensitivite gözlemlenebilir. Sistemik olarak değerlendirdiğimizde Umbelliferae (Maydanozgiller) ve Rutaceae (Sedef otugiller) familyaları fotosensitizasyona neden olan fotoaktif furokumarinler (psoralenler) içerir. *Ammi majus* (Piskopos otu) ve *Cymopterus watsonii* (İlkbahar maydanozu) sığırlarda ve koyunlarda ayrı ayrı fotosensitizasyona sebebiyet verir (Resim 4); *A.majus* (Piskopos otu) ve *A.visnaga* (Diş otu) tohumu tüketen kümes hayvanlarında şiddetli fotosensitizasyon gözlemlenmiştir.



**Resim 4.** Fotosensitiv madde tüketimi sonucu, koyun ve sığırdaki dermal değişim

*Trifolium* spp. (Üç yapraklı bitkiler), *Medicago* spp. (Yonca ve alfalfa), *Erodium* spp. (Dönbaba), *Polygonum* spp. (Madımak) ve *Brassica* spp. bitkilerinin bulunan etken maddeler birincil fotosensitiv ajanlar olarak nitelendirilmektedir (Barrington, 2012). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, tetrasiklinler ve bazı sülfonamidler, kömür tarı (katran) türevleri gibi birçok ilaç ve kimyasal maddenin nadiren fotosensitiviteye yol açtığı; sığır, koyun, keçi ve domuzlarda ise fenotiazin ve antelmentiklerin birincil fotosensitiviteye neden olduğu bildirilmiştir. Birincil fotosensitivite etkenleri Tablo 2’de gösterilmiştir (Rashmir ve McConnico, 2015).

**Tablo 2.** Birincil tip fotosensitizör bitkiler

Bitki	Fotodinamik Ajan
<i>Hypericum perforatum</i> (Sarı kantaron) <i>Hypericum punctatum</i> Lamarck var. <i>pseudomaculatum</i> <i>Hypericum punctatum</i> (Benekli Kantaron)	Hiperisin
<i>Fagopyrum esculantum</i> (Kara buğday) <i>Fagopyrum sagittatum</i> <i>Fagopyrum tataricum</i> (Tatar karabuğdayı)	Fagopirin, Fotofagopirin, Psödöhiperisin
<i>Cymopterus watsoni</i> (İlkbahar maydanozu)	Furokumarin
<i>Ammi majus</i> (Pskopos otu, Kürdan otu)	Furokumarin
<i>Thamnosma texana</i>	Furokumarin
<i>Lolium perene</i> (İngiliz çimi)	Perloline
<i>Froelichia humboldtiana</i>	Naftodianthron türevi
<i>Medicago denticulate</i> Sin. <i>M. polymorpha</i> (Yonca)	Yaprak biti yaprak öz suyuna dışkı bırakır. Oluşan Fumajin toksik etki yapar.
<i>Trifolium hybridum</i> (Melez üçgül) <i>Trifolium pratense</i> (Kırmızı yonca)	Tanımlanamayan hepatoksin
<i>Medicago</i> spp. (Alfalafa) (Şark yoncası)	Klorofil, Feoforbid
<i>Sphenocladium capitellatum</i> (Beyaz başlı çiçek)	Eksojen fotodinamik ajan etken madde tanımlanamamış (Tüketimle)
<i>Heracleum mantegazzianum</i> (Dev tavşancıl otu)	Furanokumarin(temas halinde)
<i>Sphenocladium capitellatum</i> (Beyaz başlı çiçek)	Eksojen fotodinamik ajan etken madde tanımlanamamış (Tüketimle)
<i>Cooperia pedunculata</i> (Beyaz yağmur zambağı)	Tanımlanamayan ajan
<i>Avena sativa</i> (Beyaz yulaf)	Tanımlanamayan ajan
<i>Brassica napus</i> (Kanola)	Tanımlanamayan ajan
<i>Brassica rapa</i> (Kolza)	Tanımlanamayan ajan
<i>Vicia</i> spp. (Fiğ)	Tanımlanamayan ajan

### 2.5.3. Tip II Fotosensitizasyon (Abberant Endojen Pigment Sentezi)

Tip II ışığa duyarlılık sendromunda fotosensitize edici ajanlar Hem sentezinde kalıtsal veya kazanılmış kusurlu işlevler kaynaklı enzimlerdir. Başka bir deyişle, kandaki bu içeriğe sahip maddeler; hatalı işlevlere sahip enzimlerin kodlanmasını sağlayan mutasyona uğramış gen dizilerinin bir sonucudur. Hem sentezi, hemoglobin üretilmesini sağlarken, bu durumda zararlı fotosensitiv ajanlar üretir. Bu tip fotosensitizasyon sonucunda Tıp Hekimliğinde; Eritropoetik porifiri (EPP) ve Eritropoetik protoporfiri (EPPP), Veteriner Hekimliğinde; Sığır konjenital eritropoetik porfiri ve Sığır eritropoetik protoporfriyum görülen en yaygın hastalıklardır (Barrington, 2012).

#### 2.5.4. Tip III Fotosensitizasyon (İkincil Fotosensitizasyon)

İkincil veya Tip III fotosensitizasyon daha çok hayvanlarda gözlemlenen türdür. Ajan, filloeritrindir. Filloeritrin; gastrointestinal sistemde bulunan enterik mikroorganizmalar tarafından ayrıştırılan ve portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınan klorofilin bir bozunma ürünüdür. Dolaşımında hepatositler tarafından absorbe edilir ve safraya geçer. Hepatik disfonksiyon veya safra kanalı lezyonlarından dolayı karaciğer fonksiyonu zayıflar, karaciğerin filloeritrin atılımı kapasitesi azalır ve dolaşımında filloeritrinin yüksek seviyelere ulaşması canlıyı duyarlı hale getirir. Deriye ulaştığında ışık enerjisini absorbe ederek ve fototoksik reaksiyon başlatabilir. Klinik bulgular, serum konsantrasyonunda 8,0µg/dL' den yüksek filloeritrin olduğunda ortaya çıkar. Kolelitiazis, bakteriyel kolanjit, parazit migrasyonu ile karaciğer hasarı ve kolestazla sonuçlanan herhangi bir hastalık sürecinde hepatojen fotosensitizasyon meydana gelebilir. (Barrington, 2012).

Ultraviyole ışığa maruz kalan koyunlarda tüysüz bölgelerde, özellikle yüz bölgesinde safra kanalı oklüzyonu kökenli egzama görülür ve yüz egzaması olarak adlandırılır (Resim 5).



**Resim 5.** Fotosensitiv maddeden etkilenen koyunun yüz bölgesi

Lupinler (*Lupinus spp*) hayvanlarda iki farklı zehirlenme biçimine neden olur: lupin zehirlenmesi ve lupinosis. Lupin zehirlenmesi, alkaloidlerin neden olduğu sinirsel sendromdur. Lupinosis ise beslenmeden kaynaklı karaciğer hasarı ve sarılık ile karakterize mikotoksik bir hastalıktır. Her yaşta koyun, sığır ve çiftlik geyiği hastalığa yakalanabilir. Ancak genç yaşta hayvanlarda remisyon süresi uzun olduğundan semptomlar şiddetli gelişir. Otlaklarda fototoksik bitkiyi tüketen

koyunlarda filoeitritin safraya daha az atıldığından, fotoduyarlı hale gelir. Fotosensitiv madde ve güneş ışığından korunmayan duyarlı koyunlarda, ilerleyen böbrek lezyonları oluşur ve böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerle sonuçlanır (Barrington, 2012). Bazı bitki türlerinin alınması sonucunda dolaşımda bulunan filoeitritin fotoalerjik reaksiyonların başlıca etkenidir (Resim 6).



6a-*Tribulus terrestris* (Demir Dikeni)



6b- *Lippia rehmani*



6c-*Lantana camara* (Ağaç minesi)



6d- *Panicum coloratum* (Renkli Gine otu)



6e-*Panicum miliaceum* (Darı)



6f- *Panicum capillare* (Ayrık otu)



6g- *Cynodon dactylon* (Köpek Dişi Ayrığı Otu)



6h- *Myoporum laetum* (Ngaio ağacı)



6i- *Narthecium ossifragum* (Bataklık zambağı)

**Resim 6.** Fotoalerjik filoeritrin içeren bitkiler

Çeşitli zehirlenmelerle ilişkili karaciğer hasarı oluşan hayvanlarda pirolizidin alkaloidi içeren bitkilerin (örneğin, *Senecio* spp. (Kanarya otu), *Cynoglossum* spp. (Köpek dili), *Heliotropium* spp. (Bambul otu), *Echium* spp. (Engerek otu) tüketimi veya temas halde ışığa karşı duyarlılık oluşturduğu bildirilmiştir. Siyanobakteriler (*Microcystis* spp., *Oscillatoria* spp.), *Nolina* spp. (Demet otu), *Agave lechuguilla* (Agave, Sabır otu), *Holocalyx glaziovii*, *Kochia scoparia* (Süpürge çiçeği), *Tetradymia* spp., *Brachiaria brizantha*, *Brassica napus* (Kanola), *Trifolium pratense* (Kırmızı yonca) ve *T. hybridum* (Melez üçgül), *Medicago sativa* (Yonca, Şark Yoncası), *Ranunculus* spp. (Düğün çiçeği), fosfor ve karbon tetraklorüre bağlı zehirlenmeler ve bakteri kökenli fotosensitivite ile sonuçlanan vakalarda filoeritrinin fototoksik ajan olduğu düşünülmektedir. Hepatojen fotosensitivite etkenleri Tablo 3’de belirtilmiştir (Rashmir ve McConnico, 2015).

**Tablo 3.** İkincil tip fotosensitizatör bitkiler

<b>Hastalıklar</b>	
Safralı kanalı oklüzyonu, İnflamasyon, Kolelitiazis Parazit göçü, Theiler hastalığı, Serum hepatit immünolojik hastalığı, Kronik aktif hepatit, Kolanjiyo hepatiti, Artan bakteri enfeksiyonu	
<b>Bitki</b>	<b>Hepatotoksin</b>
<i>Senecio jacobaea</i> (Bostan kanaryaotu), <i>S. riddellii</i> (Riddell's groundsel) <i>S. douglasii</i> (Woolly groundsel) <i>S. vulgaris</i> (Taşakcıl otu)	Pirolizidin alkaloidleri (Retrorsine)
<i>Amsinckia</i> spp. (Yabani ardiç otu)	Pirolizidin alkaloidleri
<i>Crotalaria</i> spp. (Rattleweed)	Pirolizidin alkaloidleri
<i>Echium plantagineum</i> (Kırkbatıran)	Pirolizidin alkaloidleri
<i>Heliotropicum europeum</i> (Bambul otu)	Pirolizidin alkaloidleri (Lasiocarpine, Heliotrine)
<i>Cynoglossum officinale</i> (Göz pıtrağı)	Pirolizidin alkaloidleri
<i>Kochia scoparia</i> (Süpürge çiçeği)	Tanımlanamayan ajan
<i>Myoporum laetum</i> (Ngaio ağacı)	Ngaion
<i>Lantana camara</i> (Ağaç minesi, Mine çalısı)	Lantadenes
<i>Tribulus terrestris</i> (Demir diken)	Saponin (Tigogenin, neotigogenin)
<i>Nolina texana</i> (Skuista)	Tanımlanamayan ajan
<i>Narhecium ossifragum</i> (Bog asphodel)	Tanımlanamayan ajan
<i>Tetradymia canescens</i> (Horsebrush, Rabbitbrush) <i>T. glabrata</i> (Spineless horsebrush, coal-oil brush)	Tanımlanamayan ajan
<i>Trifolium hybridum</i> (Melez üçgül)	Tanımlanamayan ajan
<i>Medicago</i> spp. (Bermuda otu)	Tanımlanamayan ajan
<i>Holocalyx glaziovii</i> (Biberiye)	Tanımlanamayan ajan
<i>Lippia</i> spp. (Mine çiçeği)	Tanımlanamayan ajan
<i>Panicum antidotale</i> (Blue panicum), <i>Panicum coloratum</i> (Klein grass), <i>Panicum dichotomiflorum</i> L. (Arnavut darısı) <i>Panicum maximum</i> (Guinea grass) <i>Panicum miliaceum</i> (Darı) <i>Panicum virgatum</i> (Dallı darı)	Saponin (Diosgenin, Tamagenin, Epismilagenin)
<i>Agave lecheguilla</i> (Agave)	Saponin
<i>Brachiaria brizantha</i> (Sakallı Darı) <i>B. decumbens</i> (Signal grass), <i>B. Humidicola</i> , <i>Brassica rapa</i> (Cabbage, kale)	Saponin
<i>Medicago sativa</i> (Şark yoncası)	Tanımlanamayan ajan
<i>Fusarium</i> spp. (Küflü mısır)	T-2 toksini
<i>Aspergillus</i> spp.	Aflatoksin

### 2.5.5. Tip IV Fotosensitizasyon (İdiyopatik Fotosensitizasyon)

İdiyopatik fotosensitizasyon, Tip I fotosensitizasyon ile ilişkilidir. Sınıflandırmaya tabi diğer fotosensitizasyon çeşitlerinde olduğu gibi fototoksik ajanın biyokimyasal etkisinin gözlemlenmesi, genetik kusur veya metabolik hasar kaynaklı olması göz ardı edilir. Gözlemlenen olguda, ajanın ya cilde tutunup ya da sindirimle absorpsiyonu sonrası biyomorfolojik süreç ve patoloфизиoloji orijini önemlidir.

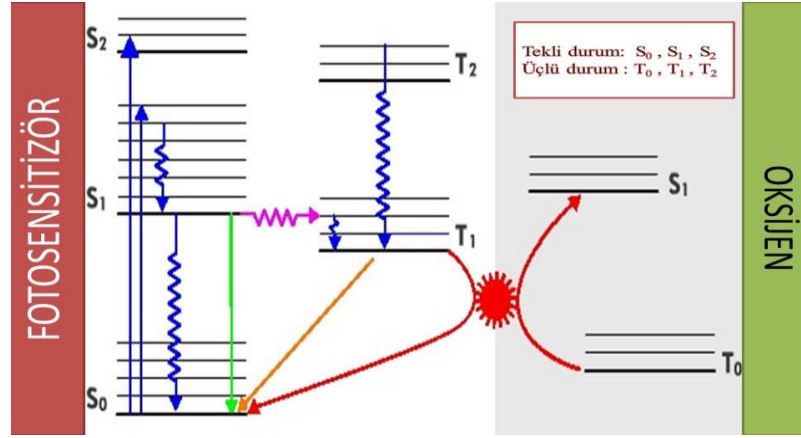
Birincil fotosensitivite tip zehirlenme örneği olan *Thalpi arvense* (Tarla akça çiçeği) yiyen sığırlarda fotomorfolojik süreç gözlemlenmekle birlikte *Thalpi arvense* bitkisinin fototoksik olduğu raporlanamamıştır. Küflü yonca, saman ve dere ayrığı otu tüketen sığırlarda fotosensitivite gözlenmiş, fakat semptomları oluşturan ajan belirlenememiş olsa da porfiri metabolizmasını inhibe edici faktör olduğu şüphesiyle hepatojen kaynaklı fotosensitivite veya fototoksik ajan içerdiği kanaatine varılmıştır. *T. hibernum Beardless* (Kış buğdayı), *Medicago spp.* (Alfalfa) (Şark yoncası), *Brassica spp.* gibi bitkilerle birlikte, Tip I fotosensitizör etkili bitki olarak bilinen yulaf, buğday ve kırmızı yonca bitkisinin fotosensitiv özellik kazanmasında etkili faktörlerin biyokimyasal faktörler haricinde; coğrafi konum (yoğun yağış alan bölgeler), toprak niteliği, iklim etkisiyle bağlantılı olabileceği ifade edilmiştir. (Barrington, 2012).

*Ranunculus bulbosus*'un (Düğün çiçeği), hepatojen kaynaklı fotosensitizasyona sebep olabileceği bildirilmiştir. Bir düvede Düğün çiçeği toksikozu şüphesi ile yapılan incelemede; salmonelloz, aflatoksikoz, sığır ishal virüsü, iç parazit enfestasyonu olasılıkları bertaraf edilmiş ve hepatotoksik fotosensitizasyona sebebiyet veren teşhis kesinlik kazanmamış olsa da *Ranunculus bulbosus* bitkisinde bulunan protoanemonin hepatoksik etkiye yol açan ajan olabileceği ileri sürülmüştür (Kelch ve ark.,1992).

### 2.5.6. Fotosensitizörler Biyolojik Sistemde Kimyasal Değişikliklerle Nasıl Üretilir?

Tip I elektron transferi fotosensitizör ve substrat arasında gerçekleşir. Tek elektrona sahip ürünler oluşur. Tip I reaksiyonuyla oluşan ürünler reaktiftir. Serbest radikaller; yapı, işlev değişikliği üreten biyolojik substratlarla da reaksiyonel etkileşim içinde olabilir. Süperoksit ve hidroksil serbest radikalleri Tip I reaksiyonları sonucu üretilen önemli radikal türlerdir. Tip I reaksiyonlarında fotosensitizer ve substrat arasında doğrudan bir etkileşim izlenir. Bu etkileşim yüksek substrat konsantrasyonunda gerçekleşir. Oksijen konsantrasyonu düşük ise; oksijen, fotosensitizer ile etkileşim için substratla rekabet eder. Tip II reaksiyonda ışık etkisiyle uyarılan Sen, uyarılmış Sen\*'e dönüşür. Enerjinin sensitizörden oksijene aktarılması ile singlet oksijen oluşur. Genellikle çoğu fotosensitizörün esas yapısı singlet molekül halindedir. Işık absorbe edildiğinde singlet molekül aktifleşir, çünkü uyarılmış singlet formun reaksiyonel süresi çok az ve sistemler arası geçiş süresi kısadır. Uyarılmış singlet oksijen; düşük enerji seviyesine geçişte bir elektron atar, reaksiyonel devirle molekül üçlü enerji haline dönüşür. Singlet hal ve üçlü yapı arasındaki dönüşüm zordur. Uyarılmış üçlü durumun, uyarılmış bir singlet molekülden reaksiyon süresi daha uzundur. Enerji transfer reaksiyonu (elektron transferi) ihtimali daha yüksektir. Tip II (singlet oksijen) mekanizması; düşük substrat konsantrasyonu ile yüksek oksijen konsantrasyonu gereken Tip I (radikal) mekanizmasından ayrıcalıklıdır. Birçok önemli fotosensitizasyon reaksiyonu Tip II kategorisindedir. Jablonski Diyagramı, ışığa duyarlılaştırıcı tarafından ışığın absorbe edilmesi sonrası geçişleri ve singlet oksijen üretimini, ayrıca dikey enerji ölçeğini tarif eder (Şekil 3). Yüksek elektron enerji seviyeleri, daha düşük elektron enerji seviyelerinin üzerindedir. Şekilde üçlü moleküler yapı, tekli moleküler yapının; Oksijen molekülleri, fotosensitizörlerin sağında yer almıştır. Diyagramda gösterilen temel geçişler Şekil 3. te gösterilmiştir (Oleinick, 2011).





**Şekil 3.** Jablonski Diyagramı

**Absorbsiyon (Mavi ok) :** Fotonun enerjisi ile molekül uyarılır. Emilimin gerçekleşmesi için; fotonun enerjisi, fotonu absorbe eden molekülün temel durumu ( $S_0$ ) ile uyarılmış hallerinden ( $S_1$  veya  $S_2$ ) arasındaki enerji farkına karşılık gelmelidir.

**İçe dönüşüm ( Mavi sarmal oklar) :** Molekülün singlet forma ve üçlü durumları arasındaki geçişi gösterir. Geçiş esnasında enerji yayarlar.

**Flüoresan ( Yeşil ok ) :** Işık molekül tarafından absorbe edilirken fotonun enerjisi yayılır. Yayılan foton enerjisi flüoresan molekülün ilk ve son halleri arasında ki enerji farkına eşittir.

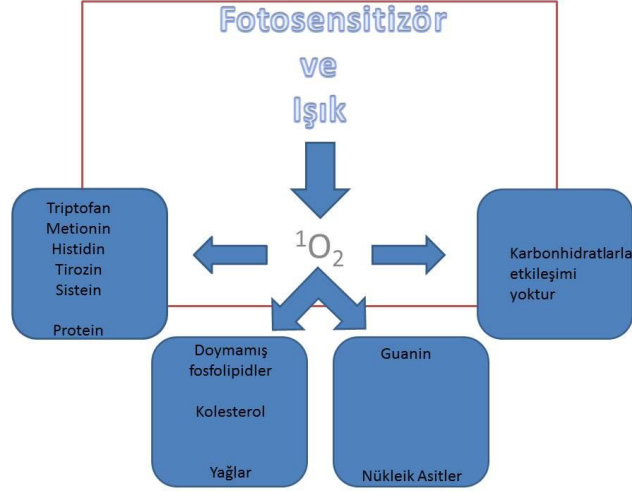
**Sistemler arası geçiş (Mor sarmal ok) :** Molekülün farklı elektronik spine sahip durumlar arasındaki geçişi gösterir. Singlet durumdan, triplet duruma geçiş ya da tam tersi işleyiş söz konusudur.

**Fosforlanma (Koyu sarı ok) :** Flüoresan benzeri bu molekülün ışıkla uyarılma enerjisinin yayılmasıdır. Yayılan fotonun enerjisi, fosfor molekülünün ilk ve son durumlarındaki enerji farkına tekabül eder. Flüoresan molekülün aksine ilk ve son durumları arasında foton enerjisi, elektron yükü farklı olmalıdır. Durumlar arası farklılıkta, bir mod tipik olarak singlet halde olması gerekirken, diğeri triplet yapıda olmalıdır.

**Enerji transferi (Kırmızı oklar) :** Elektron enerjisi hem fotosensitizöre, hem oksijene, hem de fotonu absorblayan flüoresan moleküle aktarılır. Şekilde iki kavisli ok birleşiminde de görüldüğü gibi elektron/enerji transferi olduğunda triplet fotosensitizör yapı singlet oksijene dönüşür. Her iki değişiminde elektron spine sahip olduğu dikkat çekmektedir.

Oksijen, rastgele tepkimeye girmez, biyolojik ortamda hızla yayılır; birçok madde için engel oluşturan hücre membranları dahil geçişi mümkündür. Temel durumda olan oksijen molekülüne kıyasla singlet oksijen, lipidler ve proteinler gibi bazı biyolojik substratlar ile reaksiyona girer ve membranlar arası geçişi zorlaştırır. Tip II fotosensitizasyon biyolojik substratları etkileyebilir. Olağan biyolojik etkiler için fotosensitizör moleküllerinin lokalizasyonu önem kazanır. Hücre membranında lipid tabakasında çözünebilen fotosensitizör, lipid tabakada birikme eğilimi gösterir ve reaksiyon süresi singlet oksijenden daha fazla olur. Foton ile uyarıldığında fotosensitizör, sitoplazmadaki moleküllerden ziyade membrandaki moleküller ile reaksiyona girer (Oleinick, 2011).

Singlet oksijen, proteinlerde; özellikle triptofan, tirozin, histidin, sistein ve metiyonin gibi belirli aminoasitler de dahil olmak üzere birçok biyolojik substratla kolayca reaksiyona girer. Ayrıca, DNA ve RNA'nın guanin bazı, kolesterol ve doymamış yağ asitleri gibi çeşitli doymamış lipidlerle de reaksiyona girer. Fakat karbonhidratlarla reaksiyona girmez (Şekil 4).



Şekil 4. Singlet oksijen ( $^1O_2$ ) ve reaksiyona girdiği organik moleküller

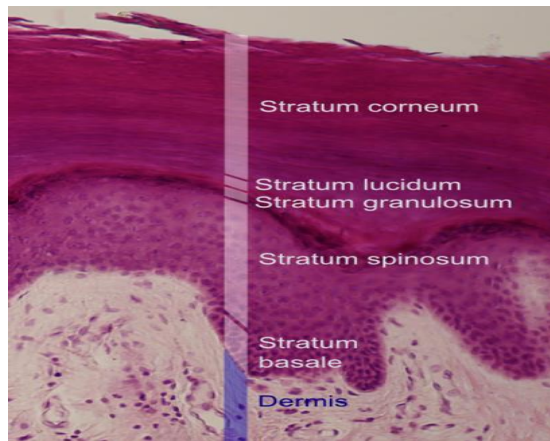
Fotoalerjik reaksiyonun gelişimi sonrası, alerjik reaksiyonun baskılanması için Tip I ve Tip II fototoksik reaksiyon çeşitlerinin birbirinden ayırt edilmesi gerekir. Tip I ve Tip II reaksiyonlarında fotosensitizör molekülün belirlenmesi için; fotoalerjik yanıt ertelenir, immünolojik reaksiyon tipi üreten "foto-antijen" protein belirlenebilir ve metabolik tepkiler veren fotosensitize edilen moleküllerin formasyonundan tespit edilebilir. En basit yöntem, singlet oksijeninin uyarılmış moleküler formunun reaksiyonel süresini uzatan veya kısaltan etkili maddelerin kullanılmasıdır. Fotosensitizörler, çoğunlukla moleküler oksijene ya da uyarma enerjilerini diğer moleküllere aktarırlar. Bu moleküllerin reaksiyonel etkili olmalarının sebebi, elektron/enerji transferinde, uyarılmış üçlü duruma çok verimli şekilde elektron/enerji transfer etmelerinden ileri gelir. Enerji ve/veya elektron transferinin gerçekleşmesinde üçlü yapının nispeten daha uzun süreli reaksiyon yeteneği vardır ve enerji aktarımının daha fazla süre alacağı anlamını taşır. Uyarılmış üçlü yapı oluşurken kuantum verimi ile karakterize olan bileşik en etkili fotosensitizatör ajan olarak tanımlanabilir (Jablonski Diyagramı- Şekil 3).

### 2.5.7. Canlıların Sensitizörlerle Işığa Duyarlılaşması

Bitkiler; böcekler, nematodlar hatta bazı bitki türleri (Parazit bitkiler) için toksik olabilecek birçok fotoaktif bileşik sentezlemektedir. *Hypericum perforatum*'da bulunan hiperisin, fotosensitizör sınıfın en toksik maddelerinden biridir ve bitkiden elde edilen ürünlerin kullanımı sonucu yan etki olarak ışığa duyarlılık görülür. Bu bitkinin yayılış gösterdiği otlaklarda otlatılan koyun ve sığırların bitki ile teması ya da bitkiyi tüketmesi sonucu şiddetli fotosensitivite meydana gelir. Benzer durumlar insanlarda da görülür. Klorofil, porfirin benzeri moleküldür, fotosensitizer olarak etki yapar. Bitkiler fotosensitizasyona karşı kendilerini korumak için klorofile yol açan reaksiyon zincirinde sonraki ürün oluşumu hızlanır, fotosensitizör öncüllerinin konsantrasyonu en aza indirgenir. Bu süreçte enzimatik reaksiyonlarda defekt söz konusudur, bu sürece ket vurulursa, toksik seviyede fotosensitiv porfirin ara maddesi birikebilir (Quinn ve ark., 2014).

### 2.5.8. Bitki Türevi Işık-Reaktif Moleküllerin Canlılardaki Etkileri

Epidermiste en dış tabaka olan stratum korneum; ölü keratinize hücrelerden oluşur, bu hücreler derinin yüzeyinden sürekli aşındırılır ve alt tabaka da yer alan stratum basale mitotik olarak aktif hücrelerle yenilenir/doldurulur. Stratum basale hücreleri, Stratum korneumun zaman içinde bozulmadan kalmasını sağlar (Montiero-Riviere, 2006).



Resim 7. Dermal tabakanın mikroskopik görünümü

Epidermisde, stratum korneumun bozulması, cildin eksojen maddelere, UV ışınlarına koruma etkinliğini azaltır. Bu nedenle bozulmamış epidermal katmanlar cildin koruyucu fonksiyonunu korumak için kritik önem taşır. Bu hususta dermal yapının farklılığı ön plana çıkar; melanin veya pigment içeren daha koyu cilt fotosensitizasyona karşı daha fazla koruma sağlar (Knight ve Walter, 2001; Oleinick, 2011). Bitkiler tarafından üretilen reaktif bileşikler hassas deriye ciddi hasarlar vererek tahrişe, doku aşınmasına, sekonder deri enfeksiyonuna ve hatta travmaya bağlı ölüme neden olabilir (Montiero- Riviere, 2006). Deride; triptofan, tirozin ve histidin de dahil olmak üzere amino asitler ışık aracılı oksidasyona yatkınlıklarından dolayı doku nekrozuna yol açabilecek enfeksiyona neden olur (Gupta, 2012; Knight ve Walter, 2001). Fototoksik bitkinin ürettiği bileşikler veya bunların metabolitleri, tüketim sonrası biyolojik olarak kullanılabilir hale geldiğinde veya derinin hücresel tabakalarında lokalize olduğunda ortaya çıkar. Birincil fotosensitizasyon, deride anormal porfirin metabolizması ürünlerinin depolanmasına bağlı olarak ve bazı memelilerde gen mutasyonlarından kaynaklı hemoglobin üretiminde rol oynayan enzimlerin fonksiyonel hasarı nedeniyle de ortaya çıkabilir. Hepatojen fotosensitivite (Tip 3), klorofil metaboliti olan fotodinamik bileşik fitoporfirin dolaşım sistemi yolunda birikmesinden kaynaklanmaktadır. Canlının dolaşım sisteminden bu bileşikler hepatik metabolizma ile temizlenir. Ancak, porfirin ve türevleri hepatik sistemden uzaklaştırılmadığında; akut veya kronik karaciğer hasarının bir sonucu olarak sekonder fotosensitizasyon meydana gelebilir (Campbell ve ark., 2010; Gupta, 2012).

Fotodinamik etkili maddenin deride yaratmış olduğu etki ile fotoalerjik etkili maddeler karıştırılmaktadır. Fotosensitizasyon (Resim 8), fotodermatitten (Resim 9) farklıdır. Fotodermatitte herhangi bir fotodinamik ajan olmadan UV etkisiyle dermiste lezyonlar oluşur. Fotoalerjik maddelerin deride oluşturmuş olduğu lezyonlar genellikle geri dönüşümlüdür. Fotoalerji, (Örn. güneş yanıkları) ışığa karşı verilmiş tepkidir. Güneş yanıklarından korunmak üzere kullanılan güneş kremleri en yaygın fotoalerjik maddelere örnek olarak verilebilir.



**Resim 8.** Deride fotosensitivite



**Resim 9.** Deride fotodermatit

Birincil fotosensitivite, hepatojen fotosensitiviteye göre daha az görülür. Birincil fotosensitizasyona neden olan polisiklik bileşiklerin en belirgin örnekleri temas yoluyla doğrudan deriye nüfuz eden furanokumarinler ve hiperisindir. Birincil fotosensitizasyon, karaciğer yetmezliğinden kaynaklanmamasına rağmen, primer fotosensitize eden bileşiklerin karaciğer hasarına neden olduğu bilinmektedir, bu da pratikte primer ve sekonder fotosensitizasyon arasındaki farkı daha az belirgin hale getirir. İkincil fotosensitizatörler karaciğer anormalliklerini uyaranlardır; bazıları duodenum içine safra akışını önleyerek (kolestaz) karaciğere hasar verebilir. Bu gibi etkilere sahip çok sayıda bileşik bulunmaktadır (Gupta ve ark., 2006).

### **2.5.9. Fotosensitizörlerin Sistemlerde İletimi**

Bitkide bulunan fotosensitiv etkili bileşiğin lokalize olacağı bölgeye taşınımı, temas ya da tüketimi sonrası kan dolaşımıyla hepatik sisteme geçişi şeklinde olur. Bu ajanlar deride hücrelere direkt olarak sitotoksik mekanizmalar yoluyla (fotositotoksisite olarak da adlandırılır) veya daha az yaygın şekilde bağışıklık sisteminin (fotoalerjik) uyarılması ile zarar verebilir. Fotositotoksik fotosensitizasyon son derece değişken bir başlangıç gösterebilir. Derideki etkilenim birincil fotosensitizörün (temas hali ya da tüketimi sonucu) metabolizmada birikiminden birkaç saat sonra görülebilirken; ikincil fotosensitizörün (karaciğer hasarı veya deride toksik sensitizörün birikimi) semptomları sonraki günlerde belirgin olmaya başlar. Fotosensitizasyonun klinik olarak gözlemlenmesi günlerce sürebilir (Yamori ve ark., 2011).

Fototoksik maddelerin deriden geçişi iki temel mekanizmayla gerekleşiir. Daha polar olan bileşiikler aktif transportla ve polaritesi dşişuk maddeler de dermal tabakalar arasından pasif difüzyon yoluyla taşınır (Montiero-Riviere, 2006). Epidermis, pasif taşınmaya karşı nispeten yşişek bir direnç sağlar. Stratum korneum hücrelerinin keratinize olması biyoaktif bileşiiklerin, korneumda kalacak lipofilik bileşiiklere bariyer oluşturarak polar moleküllerin difüzyonla alt epidermal katmanlara geçmesine engel oluşturabilir. Kutanöz lipidlerin varlığı, toksik maddelerin deriye penetrasyonunda bariyer görevi görür; epidermal lipidlerin ekstraksiyonu veya parçalanmasının cildin ekzojen maddelere geçirgenliğini arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle, dermal lipid matriks yapısı; hem yaş hem de türe göre değişkenlik gösterir. Epidermal katmanların subselüler yapısındaki değişikliklerin, özellikle aynı türdeki hayvanların, farklı yaş grupları arasında derinin emilim kapasitesinde de farklılıklara sebep olduğu tespit edilmiştir (Montiero-Riviere, 2006).

#### **2.5.10. Fotosensitizör Duyarlılığını Etkileyen Faktörler**

Canlılarda dermal toksinlere ve fotosensitize edici bileşiiklere duyarlılık tür, ırk, cilt pigmentasyonu, kürk, deri kalınlığı, yaş, canlının sağlık durumu ve sıcaklık, nem ve yağış gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Gupta, 2012). Canlıların türüne göre değişen morfolojik, fizyolojik faktörler vb. epiderminin yapısal özelliği gibi faktörlerle fotosensitiv şiddetin izlenmesinde farklılıklar görülebilir. Sağlıklı, hasarsız, pigmentli, kıllı derili insan ve hayvana göre deride hasar oluşumunda; pigmentsiz ve tüysüz olanlar daha fazla fotosensitizasyona yatkındır. Bu durum, stratum bazalenin, stratum korneum hücrelerini yenilemesiyle cildin UV ışınlarına karşı doğal koruma oluşturma yeteneğinden kaynaklanır. Sa ve deri pigmentasyonu, UV'nin zararlı etkilerinden canlıyı korur. Işığın deri hücrelerine geçmesini önler ve böylece hassas hücresel tabakalarda hasarları önler. Bu nedenle fotosensitizasyon; göz çevresinde, kulak, yüz, ağız, tüysüz kalmış cilt bölgelerinde ve hepatik dolaşım ağına bağlı olarak daha çok görölür (Gupta, 2012; Stegelmeier, 2002).

## 2.6. Fotoksik Bitkiler

### 2.6.1. *Angelica archangelica* (Melek otu)



**Resim 9.** Fotosensitiv etkili *Angelica* spp.

Melek otunun sistematik taksonda yer aldığı Umbelliferaeceae/Apiaceae 60'dan fazla tür çeşitliliğini barındıran familyadır. Familyanın fotosensitiv niteliği, kumarin bileşiklerini içermesinden kaynaklanır. Dolaşım ve solunum sistemini etkilerler (Stansbury, 2011). Birçok *Angelica* türü, bitkisel ve folklorik ilaç olarak hem etken madde hem de drog olarak kullanılır. Tıbbi ve fizyolojik olarak tanımlanan reaktifleri osthole ve ksantotoksindir. Yapılan araştırmalar sonucunda, kumarinlerin kalp düz kasında kalsiyum girişini inhibe ettiği bildirilmiştir (Entman ve ark., 1969; Stansbury, 2011).

### 2.6.2. *Anethum graveolens* (Dere otu)



**Resim 10.** *Anethum graveolens* (Dere otu)

Dereotu bitkisinde furokumarinler bulunmaktadır. Bu madde duyarlı bireylerde fotosensitiv etkiye neden olabilmektedir. Furokumarinlerin analizi yapılmış ve etkili metabolitler olarak bergapten, imperatorin, psoralen, belliferone, xanthotoxin ve isopimpinellin, marmesin içerdiği bildirilmiştir (Szopa ve Ekiert, 2015).

### 2.6.3. *Ammi visnaga* (Diş otu)



Resim 11. *Ammi visnaga* (Diş otu)

*Ammi visnaga*, solunum sisteminde khelin ve visnagin etkileşimleriyle düz kaslarda ve üriner kaslarda kalsiyum kanal bloke edici etkiye sahiptir. Ksantotoksin, aminidin, furonokumarin moleküllerini içerir (Rauwald ve ark.,1994).

### 2.6.4. *Pimpinella anisum* (Anason)



Resim 12. *Pimpinella anisum* (Anason) ve tohumu



Anason tohumu kumarinleri içerir. Bu bitkide umbelliferon, umbelliprenin, bergapten ve skopoletin bulunur. Fotosensitiv etkisi hepatik sistemle ilişkilidir (Rashmir ve McConnico, 2015).

#### 2.6.5. *Apium graveolans* (Kereviz)



**Resim 13.** *Apium graveolans* (Kereviz) ve tohumu

Kereviz tohumları kumarinlerin bir başka kaynağıdır. Bunlar bergapten, psoralen, kumarin ve glikozid olarak apium içerir (Rashmir ve McConnico, 2015). Fototoksik reaksiyonun etkili bileşiği psoralendir. Klinik incelemede fitofotodermatit oluşturduğu bildirilmiştir (Gruson ve Chang, 2002).

#### 2.6.6. *Heracleum mantegazzianum* (Dev Tavşancıl Otu, Dev Hogweed)

Apiaceae ailesinin bir üyesi Dev tavşancıl otu (*Heracleum mantegazzianum*), hızla büyür, yüksekliği 5 m'ye kadar çıkabilir; Avrupa, Kuzey Amerika ve Güney-Batı Asya'da yaygın olarak bulunur. Büyük yaprakları tırtıklıdır, koyu mor lekeler ve ince kıllarla kaplı bir sap üzerinde bulunur. Çiçek açma safhasında çapı 80 cm olan karakteristik umbelslerde beyaz çiçekler bulunmaktadır. Temas hali ve sonrasında güneş ışığına maruz kalınması cilt yanıklarına neden olur. Bu ağrılı durum, fototoksik dermatit olarak bilinir (Lagey ve ark.,1995; Lehmann, 2011). Bu bitkiye doğrudan maruz kalan deride yanık benzeri lezyonlara, dokunun, organın fonksiyonel kaybına ve hatta amputasyona kadar varan durumlara sebebiyet verir. Canlılığını yitirmiş, kesilmiş veya hasat edilen bitki materyaline maruz kalındığında bile lezyonlara neden olur (Stansbury, 2011). Nehir kenarından geçerken Büyük

tavşancıl otu (*Heracleum mantegazzianum*) ile temas eden bir kadında (Resim 14) hızla içi irinle dolu kabarcıklar oluşmuştur (Anonim, 2015a). Ülkemizde ise tavşancıl otunun, insan ve hayvan sağlığına karşı zararı pek bilinmemekle birlikte bazı vakalar farklı değerlendirilmektedir.



**Resim 14.** Dev tavşancıl otunun fotositotoksik etkisi



**Resim 15.** *Heracleum mantegazzianum* (Dev tavşancıl otu)

*Heracleum mantegazzianum*'un sapı, fototoksik dermatite neden olan furanokoumarin adı verilen fotositotoksik maddeyi içerir. Yapraklarında angelisin de dahil olmak üzere furanokoumarin en yüksek seviyede bulunurken, sap ve çiçeklerde yalnız furonokoumarinler bulunur. Furanokoumarinler, böcek öldürücü ve antimikrobiyal özelliklere sahip oldukları için patojenlere ve böcek saldırılarına karşı bitkiye koruma sağlar ve bu özelliği bitkiye ekolojik bir avantaj sunar.

Memeli hücrelerinde furanokoumarinler DNA'ya interkale yapabilme yeteneğinden dolayı hem kanserojenik hem de mutajenik değişikliklere neden olur.

DNA'ya entegrasyonun ardından ışık enerjisine maruz kalınması, biyoaktif trisiklik moleküllerin daha fazla etkinliğine ve bu trisiklik moleküllerin daha sonra komplementer DNA zincirinde pirimidin bazlarıyla ek reaksiyona girerek çapraz bağ oluşturmasına yol açar (Bissonnette ve ark., 2008). DNA iplikçikleri çapraz bağlama apoptozunu indükler ve hücre çoğalmasını engeller. Mono/Addukt entegrasyon yeteneğine sahip furanokumarinler; angelisin, 5-8 methoksisporalen ve psoralendir. Fitogenotoksik DNA hasarıyla, hücre bütünlüğünün kaybedilmesinden kaynaklı dermiste lezyonlar oluşur. Dev tavşancıl otunun neden olduğu, fitogenotoksik DNA hasarı ile gelişen fototoksik dermatit, kıl örtüsü fazla olan canlılarda yaygın değildir (Stansbury, 2011).

#### **2.6.7. *Citrus bergamia* (Bergamot)**



**Resim 16.** *Citrus bergamia* (Bergamot)

Günümüzde aromaterapide bergamot yağının yaygın kullanımı sonucu fototoksik etkilere yol açtığı bildirilmiştir. Bergamot yağı; furanokumarin, ksantotoksin, 0.2% bergapten içerir. Fototoksik etkidene; 5-methoxypsoralen(5-MOP) birincil olarak sorumludur. Bergapten; fototoksik ve fotomutajenik etkilidir (Anonim, 2006; Kaddu ve ark; 2001; Rashmir ve McConnico, 2015).

#### 2.6.8. *Ruta graveolans* (Sedef otu)



**Resim 17.** *Ruta graveolans* (Sedef otu)

Sedef otu, zengin bir kumarin kaynağıdır. İçeriği alkaloidler sedef otunu potansiyel fototoksik bitki haline getirir. Abortif ve mutajenik etkilidir. Bergapten, psoralen, ksantoksanin, izopimpenilin rutamarin içerir (Rashmir ve McConnico, 2015).

#### 2.6.9. *Hypericum perforatum* L. (Sarı kantaron, St. John's Wort)

*Hypericum perforatum* (Sarı kantaron), ılıman iklim koşullarında yetişir. 30-80 cm boylanabilen, tüysüz, odunsu ve dik gövdeli, bazen köklenerek yayılan, küçük rizomlu, karşılıklı dallı çok yıllık otsu bir bitkidir. Yapraklar, karşılıklı ya da sapsızdır. Sarı parlak çiçekleri vardır. Çiçekler dalların ucunda 5 parçalıdır ve bitki yapraklı dallardan ibarettir. Yapraklar ışığa tutulduğunda yağ guddeleri, parlak noktacıklar halinde gözükür. İki metre yüksekliğe ulaşabilen bitkinin yaprakları, bu güçlü bileşiği içeren küçük bezlerle kaplıdır (Theodossiou ve ark., 2009). Fotosensitivite ajanı olduğu saptanan biyoaktif bileşikler, fotositotoksik floresan pigment olan hiperisin, hiperforin ve pseudohiperisindir (Brechner ve ark., 2011; Dean ve ark., 2007).



**Resim 18.** *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron)

Sarı kantaron bitkisi insanlarda depresyon tedavisinde ve yağlı ekstraktı şeklinde sindirim problemleri ile deri hastalıklarında kullanılmaktadır (Bove, 1998; Ernest, 2000; Dean ve ark., 2007). Avustralya, Avrupa ve Amerika'da damızlık hayvan yetiştiriciliğinde sarı kantaron otu tüketen bazı hayvanlarda birincil fotosensitizasyon olguları bildirilmiştir. Çiftlik hayvanlarında hiperisine bağlı fotosensitizasyonun başlangıç eşik dozunun koyunlarda 3 mg/kg kuru madde olduğu; sığırlarda ise koyunlardaki eşik dozun üstünde bir toleransta fotosensitiv etki oluşturduğu saptanmıştır. Hiperisine maruz kalan hayvanlarda perineal bölge, gözler ve kulakların kızarması ve ödemin yanı sıra rektal sıcaklığın artması gibi klasik bulgular gözlemlenmiştir (Bourke, 2000; Bourke, 2003).

Hiperisin, çeşitli proteinlerle güçlü ilişkiler oluşturabilen bir fenantroperilenkuinondur; fotosensitizasyon esnasındaki etki biçimi ve fotodinamik terapötik potansiyeli iyi incelenmiştir (Agostinis ve ark., 2000; Theodossiou ve ark., 2009). Fotoaktif hiperisin, singlet oksijen ( $^1O^2$ ), süperoksit anyonlar ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi diğer reaktif oksijen türlerinin güçlü bir jeneratörüdür (Ali ve ark., 2000; Diwu ve ark., 1993). Bu reaktif oksijen türlerin hepsi, UVA ışığa maruz bırakılan dokularda hücre ölümünü indükleyebilir. UV ışınlamasına maruz bırakılan sera ve tarla bitkileri gözlemlendiğinde UVB dalga boyunda hiperisin üretiminin artışı bildirilmiştir (Brechner ve ark., 2011). Daha uzun dalga boylarında ışığa maruz bırakılan bitkide reaktif moleküllerin üretilmesine neden olabileceği ve uzun dalga boyunun dokulara daha etkili nüfuz edebileceği, böylece daha yüksek duyarlılıkla dermatite neden olacağı belirtilmiştir (Smith ve ark., 2012).

Hiperisin tarafından üretilen reaktif oksijen türleri dermiste apoptoz, nekroz ve muhtemelen otofaji ile hücre hasarına neden olur, ancak bunun kanıtları sınırlıdır. Hücre hasarının bu prosesi, hiperisin ile indüklenen reaktif oksijen türünün difüzyonunun, kararsız yapısından dolayı kısa mesafelere gerçekleşebileceğinden, hiperisin ile üretilen reaktif oksijen türü hücresele hedeflere lokalize olur. Hiperisinin; mitokondri, endoplazmik retikulum, golgi aparatı ve lizozom gibi çeşitli organellerde lokalize olduğu bildirilmiştir. Hücre için önemli olan bu yapıların fotositotoksik bileşik için birincil hedefler olabileceği vurgulanmıştır (Ali ve ark.,2002; Buytaert ve ark., 2006; Roslaniec ve ark. 2000; Stansbury, 2011).

Hiperisin ve UV etkisi üzerine yapılan bir çalışmada (Schempp ve ark., 2003) UVB kaynaklı pigmentasyon üzerinde marjinal bir etki hariç, eritem indeksi veya melanin indeksi üzerinde belirgin bir etki tespit edilememiştir. Hiperisin ve ışık maruziyetinin varlığı, reaktif oksijen aracılı hücre ölümüyle dermiste stratum bazale hücrelerinin bozunmasına neden olarak, klinik olarak gözlemlenebilen fotensitizasyona yol açar. Sarı kantaron içeren otlaklardan hayvanların uzaklaştırılması, otlayarak alacağı hiperisin düzeylerini azaltmak ve sonucunda hayvanlarında fotensitizasyon reaksiyonlarını sınırlamak için yeterlidir (Bourke, 2000; Bourke, 2003).

#### **2.6.10. *Lantana Camara L.* (Ağaç Minesi)**

Lantana cinsi (Verbenaceae), Amerika ve Afrika'ya özgü ve tropikal, subtropikal ve sıcak ılıman iklimlerde tehlike arz eden birçok bitki türünü içerir. *Lantana camara*, oldukça karışık hibritlerden meydana gelen türdür. *Lantana camara L.* (çoğunlukla kırmızı, pembe ve turuncu çeşitleri) öncelikli olarak fotosensitizasyon ile ilişkilidir. (Resim 19). Meksika, Orta Amerika, Karayip Adaları'nda yetişen bazı türlerin çeşitliliği genetik farklılıklardan kaynaklanmaktadır (McKenzie R, 2012). Asya, Afrika ve Amerika'yı da kapsayan birçok kıta ve ülkede; istilacı, zararlı bir tür olarak bilinir. Bitki, alelopatik sınıflandırılanlar da dahil olmak üzere geniş bir yelpazede bileşik üretir. Bu alelopatik bileşiklerin en önemlileri, çeşitli ekosistemlerde Lantana'nın baskınlığına ve biyoçeşitliliğine katkıda bulunduğu düşünülen triterpenlerdir (Sharma ve ark., 2007).



**Resim 19.** *Lantana Camara* L. (Ağaç Minesi)

*L. camara*'nın otlayan hayvanlar tarafından yenilmesinden sonra 1-2 gün içinde gelişen, ciddi sarılık ve ışığa duyarlılaşma şekillenir. Bu reaksiyondan triterpenler sorumludur. Hepatotoksisite ile ilişkili olduğu gösterilen triterpenler; Lantaden A, Lantaden C ve isterojenindir. (Sharma ve ark., 1992, Sharma ve ark., 2007; Stansbury, 2011). Triterpenler henüz tanımlanmamış biyotransformasyonla dönüşen metabolitlerle ilişkili olabilir. Fotosensitizasyon oluşumu her ne kadar koyun ve atlarda deneysel olarak kanıtlanmış olsa da sığırlar en çok etkilenen türlerdir.

Bitki sığırlarda rumendenden dolayı monogastrik hayvanlara kıyasla daha uzun süreli sindirim sisteminde kalarak toksik etkilere neden olur. Yeni doğan kuzular ve buzağuların kaba yem yeme olasılıkları düşük olduğu için daha az etkilenim görülür. Sınırlı sayıda tüketilecek bitki türü var ise (kuraklık zamanlarında olduğu gibi) veya denenmemiş bitkileri tüketen hayvanlarda fotosensitizasyon görülebilir. Ruminal stazın meydana gelmesiyle rumen bir toksin deposu olur. Rumenden absorbe edilen toksin portal ven yoluyla karaciğere fototoksik molekülü taşır. Karaciğer hasarından kaynaklanan kolestaz ve fotosensitizasyon belirtileri görülür (McKenzie, 2012). Deneysel olarak, koyunlara tek doz ve yüksek miktarda fototoksik madde verildiğinde periakinar nekroz; daha düşük dozlarda sürekli toksine maruz bırakılmasında ise kanaliküler hepatosit membran hasarı ve interhepatik kolestaz semptomları gözlemlenmiştir (Lee ve ark., 2009; Stansbury, 2011).

### 2.6.11. *Panicum* spp. (Poaceae-Buğdaygiller)

*Panicum virgatum* L. ve *Panicum* spp. ABD ve Avustralya'daki herbivorlarda patojenik fotensitizasyon ile ilişkilendirilmiştir. Lee ve ark. (2009), yaptığı çalışmada *Panicum virgatum* (Dallı darı) bitkisinde bulunan saponinin, bitkinin kısımlarına göre değiştiği, çeşitlilik olduğu, aktif olarak büyüyen yaprak dokularında en yüksek düzeyde fototoksik etkili bileşeni olduğunu belirterek; at ve koyunlardaki toksik etkilerinden sapogen ve diosgenin içeren birkaç steroidal saponini sorumlu olarak göstermişlerdir. Stansbury (2011), *Panicum effusum* R. Br.'nin de dahil olduğu ve dünyanın çeşitli bölgelerinde *P. capillare* olarak da bilinen bir dizi *Panicum* spp. hepatojen fotensitizasyona sebep olduğunu belirtmiştir. Dallı darı bitkisinin bulunduğu çayırdaki otlatılan 100 adet koyundan bir kısmında duyarlılık semptomları görülürken; bazılarında deri yapısı, yaş, tüylülük durumu ve yetişkinliğiyle ilişkili olarak saponinleri detoksifike etme yeteneğine bağlı olarak fotosensitivite görülmediği kayıt altına alınmıştır. Bu olayda 24-27° sıcaklık ve yağışlı olunan dönemlerde fotosensitiv etkiler gözlemlenmediği raporlanmıştır. Dallı darı bulunan meralarda otlatılan hayvanların dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilmektedir. Benzer şekilde Avustralya'da, *P. capillare* veya *P. coloratum* bulunan merada otlatılan Merinos koyunlarında hepatojen fotosensitizasyon görülmüştür. Gözlemlenen semptomlar; kulakların şişmesi ve sarkması, yüz, burun ve dudakların şişmesi ve sarılık şeklindedir (McKenzie, 2012; Stansbury, 2011).



20a. *Panicum virgatum* (Dallı darı)



20b. *Panicum effusum* (Kıllı panik otu)





20c. *Panicum capillare*



20d. *Panicum coloratum*

**Resim 20.** Hepatojen fotosensitiv etkili Panicium spp. bitki türleri

### 2.6.12. *Echium plantagineum* (Kırkbatıran) ve *Senecio* spp. (Asteraceae - Papatyagiller)

Pirolizidin alkaloidleri (PA), hayvan yetiştiricileri açısından değerlendirildiğinde, hayvan sağlığını olumsuz yönde etkileyen hepatojenik fotosensitizasyona neden olur. Bu bileşikleri yüksek düzeyde içeren bitkilerin hayvanlar tarafından tüketilmesi sonucu karaciğer hasarı gözlemlenir (Gupta, 2012). PA çeşitli bitki türlerinde bulunur. Tüm bitki türlerinin yaklaşık %3'ünün belirli pirolizidin alkaloidlerini içerdiği bilinmektedir. Günümüzde 350'den fazla pirolizidin alkaloidi tanımlanmıştır (Stansbury, 2011).

Hepatotoksisite ile ilişkili olan bitkiler arasında *Echium*, *Senecio*, *Crotalaria*, *Cynoglossum*, *Amsinckia*, *Heliotropium* ve *Trichodesma* cinsleri bulunur (Gupta, 2012; Knight ve Walter , 2001). Değişen konsantrasyonlarda pirolizidin alkaloidleri içeren ve hepatotoksik ve genotoksik etkilere yol açan bu bitkiler Boraginaceae veya Asteraceae familyaları üyesidir. *Heliotrope* spp. tarafından üretilen heliotrin tüketim sonucunda olduğu gibi yeterli miktar ve sürede alındığında akut ve kronik karaciğer işlev bozukluğuna neden olabilir (Gupta ve ark., 2006).

PA'den etkilenen otoburlarda ortak bir etki şekli görülür. Karaciğerdeki hepatositler, özellikle de santral oval bölgelerdeki metabolitler tarafından metabolize edilirler. En yüksek enzimatik aktiviteye sahip olan vasküler beslemeden en uzak olandır. Bu santirolobüler hücreler, toksinlerin katabolizması ve biyolojik olarak aktif sekonder metabolitlerin üretilmesi ile ilişkili oksidasyon, indirgeme ve hidroliz

reaksiyonlarını katalize eden enzim içerir (Quinn ve ark., 2014). PA bir pirolizidin çekirdeği içerir ve dehidrojenasyon dönüşümüne uğrar; bu dönüşüm, hepatositlerin pirolizidin alkolodlerinin sitotoksik metabolit pirol halkasını oluşturmak içindir (Mattocks, 1986). PA ayrıca sitotoksik ve anti-proliferatif etkilerini ortaya çıkararak DNA'yı, çapraz bağlayıcı proteinleri, aminoasitleri interkalalize ederek kendi sitotoksik davranışlarını sergilerler (Stegelmeier, 2011). Piroller son derece aktiftir ve genel olarak etkilerini karaciğer hepatositlerinde, pirol oluşumunun bulunduğu bölgede gösterirler. Pirol etkinliği karaciğer ile sınırlı değildir. *Crotalaria* toksikozu, PA ve ilgili katabolitler akciğer doku hasarının nedeni olabilir (Gupta, 2012; Stegelmeier ve ark., 1999).

PA hepatotoksitesi ile ilişkili karaciğerdeki klasik histopatolojik değişiklikler; hepatosit hipertrofisi, nekroz, perportal nekroz, çekirdeğin genişlemesi (megalositoz) ve fibrozdur (Gupta, 2012; Stansbury, 2011). DNA'ya çapraz bağlanmasıyla, hücre proliferasyonunda önemli kusurlara neden olur. PA den etkilenen hayvanların hepatositlerinde DNA birikimi gözlenir. Normal boyutlarının 30 katına kadar çıkabilir (Gupta, 2012; Stegelmeier, 2011).

#### **2.6.12.1. *Echium* spp.**

*Echium plantagineum* (Kırkbatıran), (Boraginaceae) ve diğer *Echium* spp. bitkilerin hepatotoksik fotosensitizasyona neden olduğu bildirilmiştir.



**Resim 21.** *Echium plantagineum* (Kırkbatıran)

Çiftlik hayvanlarının, *Echium* toksikozu duyarlılığında farklılıklar vardır. Sığır ve atlar yüksek düzeylerde alındığında duyarlılık gösterirken, koyunlar bu bileşiklere karşı tolerans gösterir. *E. plantagineum*, yapraklarında ve çiçeklerinde saptanan PA arasında ekhidin ve ekhimin alkaloidleri mevcuttur. Bu metabolik etkili bileşiklerin karaciğer hasarı yaptığı ve fotosensitiv etkisi olduğu bilinmektedir (Stansbury, 2011).

#### 2.6.12.2. *Senecio* spp.

*Senecio* spp. (Asteraceae); *Senecio vulgaris* (Kanarya otu) ve *Jacobea vulgaris* özellikle meradan yararlanılan hayvan yetiştiriciliğinde önemli bir sorundur. Çok yaygın bir bitkidir. Geviş getiren hayvanlar ve atlar için çok toksiktir (Gupta, 2012; Stegelmeier, 2002; Stegelmeier, 2011).



22a. *Senecio vulgaris* (Kanarya otu)



22b. *Jacobea vulgaris*

**Resim 22.** Fotosensitiv etkili *Senecio* türleri

*Echium* türünde bulunan PA'nın ve diğer toksik türlerin aksine (*Senecio* spp.) PA rumende mikrobiyal bozunmaya duyarlı değildir, bu nedenle yüksek miktarlarda dolaşım sistemine geçebilir. Bu değişken toksisitenin nedeni; farklı bitki türlerinde bulunan PA bileşiklerinin yapısındaki çeşitliliğidir. *Senecio*'da bulunan önemli biyoaktif PA sırasıyla; *Echium* spp., *Helliotrope* spp. toksikozu ile ilişkili olan ekhidin ve heliotrine açık esterleri, kapalı esterleri ihtiva eden pirolizidin alkaloidi olan retronasindir. *Senecio* spp. içeriği olan; seneciorin ise, bitkilerin kökleri içinde sentezlenir ve bitki geliştikçe sürgünlere nakledilir. Kapalı ester pirolizin

alkoloidleri, bağırsaktaki bakteriler tarafından enzimatik bozunmaya karşı çok daha dirençlidir ve türlere bağlı farklılıklarla hepatositlerde pirrollerin enzimatik dönüşümünün artmasına neden olur. Echium türünde olduğu gibi, karaciğerdeki sitotoksik etkiler dolaşımdaki fitoporfirin seviyelerini arttırarak fotosensitiviteye neden olur. Subklinik veya akut toksik seviyelerde direkt etki olarak deride fotosensitivite gözlemlenmeyebilir. (Gupta, 2012; Stegelmeier, 2002).

### 2.6.13. *Biserrula pelecinus* (Biserrula)

*Biserrula pelecinus*, güney Akdeniz'e özgü yıllık mera (Baklagil) bitkisidir. İlk olarak 1991 yılında, az yağışlı alanlarda, hayvancılık üretimi için potansiyel olarak değerli görünen rotasyonel mera türü olarak tanıtılmıştır (Ghamkhar ve ark., 2012).



**Resim 23.** *Biserrula pelecinus* (Biserrula)

Büyük miktarlarda biokütle üretir ve kuraklığa tolerans gösterir. Yabani otların çoğalmasını engelleyerek meranın florasının bozulmamasına değerli bir katkı sağlar. Avustralya'da Biserrula otlaklarında otlayan koyunlarda şiddetli fotosensitizasyon insidansı bildirilmiştir. Biserrula fotosensitizasyonu belirli bir bitki olgunluk evresi (geç çiçek açma) ile ilişkili görünmektedir. Saf ırk veya genç hayvanların bu bitkiyi tüketmeleri sonucunda, klinik belirtilerin şiddetinde artış gözlemlenmiştir. Biserullanın iki çeşidi olan *Mauro* ve *Casbah*'ın koyunlara yedirilmesinden sonra etkileri gözlemlenmiş ve fotosensitizasyona yol açmadığı bildirilmiştir. Biserulla fotosensitizasyonun sebebi ve neden olan bileşikleri henüz

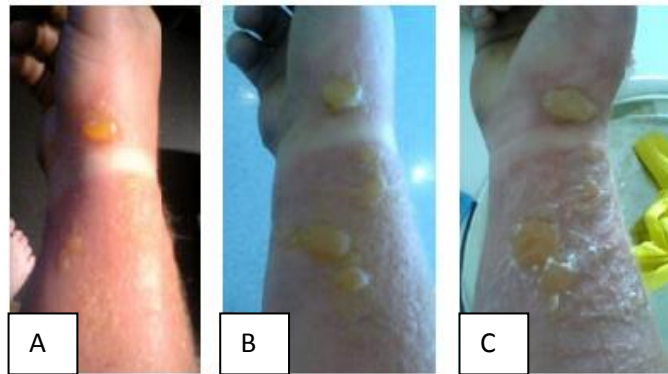
bilinmemektedir; ancak hayvanlarda hızlı şekillenen belirtilerde karaciğer hasarı bulunmuştur (Quinn ve ark 2013).

#### 2.6.14. *Ficus carisca* (İncir)



**Resim 24.** *Ficus carisca* (İncir)

İncirin meyvesi, dalları ve yaprakları proteolitik enzimler (proteaz, lipodiestaz) ve furokumarinler içerir. Bu enzimler iritan potansiyele sahip olduğu için kumarinlerin fototoksik etkilerini artırır. İncir ağacında mevcut furokumarinler, bergapten, angelicin, psoralen, 5-methoxypsoralen (5-MOP), 8- methoxypsoralen (8-MOP) ve 4'-5'-dihydro psoralen olarak belirtilmiştir. İncir meyvesi tüketilirken veya toplama esnasında birçok fitofotodermatit gözlemlenmiştir (Bonamonte ve ark., 2010).



**Resim 25.** İncir ağacına temas sonucu (A) 36 saat, (B) 48 saat, (C) 72 saat sonra kol ön yüz bölgesi

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Literatür taraması yapılarak fotosensitiv etkili bitkiler derlendi ve aktarlarda hangilerinin bulunduğu/satıldığı bilgisi için, 2016-2017 yılları arasında Bursa ili, Osmangazi, Yıldırım, Nilüfer merkez ilçelerinde 52 aktar ve tıbbi bitki satış noktası ziyaret edildi. Satışta olan bitkiler tablo haline getirildi (Tablo 4). Tıbbi bitki temini için satış yerlerine gelen 560 kişiyle yüz yüze yapılan görüşmelerde satın alma eğilimleri ve tüketim alışkanlığının belirlenmesine yönelik olarak hazırlanan formlarda belirtilen sorular soruldu, cevapları kayıt altına alındı.

#### Form 1. Tıbbi bitki satın alan kişilere sorulan sorular

<b>Cinsiyet</b> <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
<b>Eğitim düzeyiniz nedir?</b> <input type="checkbox"/> İlköğretim <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Lisans <input type="checkbox"/> Lisansüstü (Master/Doktora)
<b>Herhangi bir kurum\kuruluşta çalışıyor musunuz?</b> <b>Evet</b> <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek <b>Hayır</b> <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
<b>Gelir düzeyiniz nedir?</b> <input type="checkbox"/> Asgari ücret <input type="checkbox"/> 2000-5000 TL <input type="checkbox"/> 5000 TL ve üzeri
<b>Tıbbi bitkileri nereden temin ediyorsunuz?</b> <input type="checkbox"/> Aktar <input type="checkbox"/> Pazar <input type="checkbox"/> Tıbbi bitki satış noktası <input type="checkbox"/> Eczane <input type="checkbox"/> Diğer*
<b>Tıbbi bitki kullanmaya yönlendirici faktörler nelerdir?</b> <input type="checkbox"/> Aile <input type="checkbox"/> Sosyal çevre [İş yeri, arkadaş vb.] <input type="checkbox"/> İnternet <input type="checkbox"/> Televizyon <input type="checkbox"/> Dergi <input type="checkbox"/> Aktar <input type="checkbox"/> Doktor
<b>Tıbbi bitkilerin yan etkileri hakkında bilginiz var mı?</b> <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
<b>Fototoksik bitki veya fotosensitiv bitki hakkında bilginiz var mı?</b> <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır

**Form 2. Tıbbi bitki satanlara sorulan sorular**

<b>Tabloda gördüğünüz tıbbi bitkileri hangi amaçlarla öneriyorsunuz?</b>
<b>Tüketicileri ürün tercihleri konusunda yönlendiriyor musunuz?</b> <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
<b>Satılan tıbbi bitkilerin yan etkileri hakkında bilgilendirme yapıyor musunuz?</b> <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
<b>Fototoksik bitki veya fotosensitiv bitki hakkında bilginiz var mı?</b> <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır

Bursa ilinde satılan fotosensitiv etkili tıbbi bitkiler, içindeki aktif bileşikler, fototoksik kısmının neresi olduğu ve fototoksik etki nedeni Tablo 4’te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Bursa İli aktarlarda satışı sunulan fotosensitiv etkili bitkiler

Bitki	Fototoksik bileşen	Fototoksik kısım	Fototoksik etki nedeni
<i>Ammi majus</i> (Kürdan Otu)	Angelicin Bergapten Pimpellinin Furocoumarin MethoxyPsoralen	Tohum	Tohumların Kullanımı
<i>Anethum graveolens</i> (Dere Otu)	Bergapten	Bitkinin tümü	Taze bitkinin cilde değmesi
<i>Angelica archangelica</i> (Melek Otu)	Angelicin Bergapten Pimpellinin Psoralen Sphondin	Bitkinin tümü ve tohum	Taze bitkinin cilde değmesi
<i>Apium graveolens</i> (Kereviz)	Angelicin Bergapten MethoxyPsoralen Psoralen	Bitkinin tümü	Taze bitkinin cilde değmesi
<i>Banisteriopsis caapa</i> (Ayahusca)	Harmaline	Tohum	Tohumlarını hazırlama esnasında görülür
<i>Citrus aurantiifolia</i> (Tatlı limon)	Bergapten	Meyve	Meyve ile temas ya da yemek
<i>Citrus aurantium</i> (Turunç)	Bergapten	Meyve	Meyve ile temas ya da yemek
<i>Citrus limon</i> (Limon)	Bergapten	Meyve, Esans	Esans ve meyvenin cilde teması
<i>Coriandrum sativum</i> (Kişniş)	Psoralen Angelicin Bergapten	Bitkinin tümü	Taze bitki ile temas
<i>Curcuma longa</i> (Zerdeçal)	Curcumin	Rizom	Kurkumin kapsülleri
<i>Curcuma xanthorrhiza</i> (Kurkuma, Turmeric)	Curcumin	Rizom	Kurkumin kapsülleri
<i>Curcuma zedoaria</i> (Cedvar)	Curcumin	Rizom	Kurkumin kapsülleri
<i>Ficus carica</i> (İncir)	Psoralen Bergapten Angelicin	Bitki	Cildin meyvenin suyu ile teması
<i>Foeniculum vulgare</i> (Rezene)	Bergapten Psoralen MethoxyPsoralen	Meyve	Esansın cilde teması
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan Kökü)	Bergapten	Dalları	Meyan kökünü yemek ya da çiğnemek
<i>Hydrastis canadensis</i> (Altın mühür otu)	Berberastine Berberine	Rizom	Kapsüller veya kök dekoksasyonu
<i>Hypericum perforatum</i> (Sarı Kantaron)	Hyperisin	Bitkinin tümü	Cilt üzerine uçucu yağın teması
<i>Levisticum officinale</i> (Selam otu)	Bergapten Psoralen Methoxy-Psoralen	Bitkinin tümü	Taze bitki ile cildin teması
<i>Passiflora incarnata</i> (Çarkıfelek)	Harmaline	Bitki	Bitki ile temas halinde
<i>Peganum harmala</i> (Üzerlik)	Harmaline	Tohum	Tohum hazırlama esnasında
<i>Petroselinum crispum</i> (Maydonoz)	Bergapten Psoralen Methoxy-Psoralen	Bitki, tohum	Taze bitki veya bitkinin öz suyu ile temas
<i>Pimpinella anisum</i> (Anason)	Bergapten	Bitki, tohum	Taze bitki veya bitkinin öz suyu temas
<i>Ruta graveolens</i> (Sedef Otu)	Bergapten Psoralen Dictamnine Skimmianine	Bitki	Taze bitki ile temas
<i>Zingiber officinale</i> (Zencefil)	Curcumin	Rizom	Kapsüller veya kök Dekoksasyonu

\* Tespit edilen fotosensitiv etkili bitkilerin bilgileri [www.botanical-online.com/photosensibility](http://www.botanical-online.com/photosensibility) adlı siteden uyarlanmıştır.



#### 4. BULGULAR

Tez kapsamında yapılan araştırmada tıbbi bitkileri satın alan kişilerden alınan cevaplar tablo şeklinde, tıbbi bitki satışı yapan kişilerden alınan cevaplar metin halinde aşağıda belirtilmiştir.

Tıbbi bitki tüketime yöneliminde, kişilerin; sosyoekonomik faktörlerine bakıldığında % 44,1 dilimde yer alan kadın çalışanın % 32,5 oranla daha çok geleneksel tedavi yöntemini tercih ettiği, % 55,89 dilimde yer alan çalışmayan kişilerde % 49,64 yüzdeler oranla kadınların daha çok tıbbi tüketim alışkanlığı olduğu saptandı. Çalışma durumları dikkate alınmaksızın gelir düzeyine göre verilen cevaplar değerlendirildiğinde %56,7 oranda düşük gelire sahip tüketiciler ilk sırada yer aldı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Bursa ilinde, tıbbi bitki tüketiminde, cinsiyet ve gelir düzeyine göre kullanım oranları

Çalışma Durumu	Kişi Sayısı		Yüzdeler Dağılım	
	Çalışıyor	247	Kadın	182
Erkek			65	
Çalışmıyor	313	Kadın	278	%55,89 K: %49,64 E: %6,25
		Erkek	35	
Gelir Düzeyi	Sayı		Gelir Düzeyin Göre Tıbbi Bitki Kullanım Oranı (%)	
Düşük	318		%56,7	
Orta	154		%27,5	
Yüksek	88		%15,71	

\*Düşük gelir: Asgari ücret düzeyi ,\*Orta gelir: 2000 TL-5000TL ,\*Yüksek Gelir : 5000 TL ve üzeri

Tıbbi bitkilerin temin edildiği yerler hakkında elde edinilen bilgilerden, %52,3'ünün aktardan,% 27,9'unun pazardan, % 10,5'inin tıbbi bitki satış noktasından, % 5,6'sının eczaneden bitki satın almayı tercih ettiği; % 4,7'sinin ise Bursa il sınırları içindeki köylerden topladığı belirlendi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Bursa ilinde tıbbi bitki tüketicilerinin satın alma tercih yerleri

Tıbbi Bitki Temini Yapılan Yerler	Kişi Sayısı	Yüzdeler Dağılım
Aktar	293	%52,3
Pazar	157	%27,9
Tıbbi bitki satış noktası	58	%10,5
Eczane	32	%5,6
Diğer*	20	% 4,7

\*Tıbbi bitki yetiştiricisi, toplayıcısı

Tüketicilere tıbbi bitki kullanımına yönelten etkenleri sorduğumuzda, televizyon ve sosyal çevrenin daha ön planda olduğu görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7.** Bursa ili, tıbbi bitki tüketime yönelim faktörleri

Tıbbi bitki hakkında bilgi veren/yönlendiren faktörler	Kişi Sayısı	Yüzdeler Dağılım
Aile	36	%6,42
Sosyal çevre (İş,Arkadaş)	105	% 18,75
İnternet	57	% 10,17
Televizyon	147	%26,25
Dergi	68	% 12,14
Aktar	94	% 16,78
Doktor	53	%9,46

Eğitim düzeyine göre yapılan değerlendirmede, % 37'ik bir oranla ilköğretim mezunu olan kişilerin satın aldıkları tıbbi bitkilerin yan etkileri hakkında bilgi sahibi olmadıkları görüldü. İlköğretim mezunu olan kişiler görsel medya ve aileden öğrendikleri bilgiler ile bu bitkileri kullanmaya devam ettiklerini ve kullanım talimatlarını okumadıklarını ifade etmişlerdir. (Tablo 8).

**Tablo 8.** Eğitim düzeyine göre tıbbi bitkilerin yan etkilerinin bilinmeden kullanım\tüketim oranı

Eğitim Durumu	Kişi Sayısı	Yan Etkileri Bilinmeden Kullanım Oranı (%)
İlköğretim	209	% 37,32
Lise	194	% 34,64
Önlisans	62	% 11,07
Üniversite	84	% 15,00
Yüksek Lisans Doktora	11	% 1,96

Bursa ili; Osmangazi, Yıldırım, Nilüfer ilçeleri tıbbi bitki satış temsilcilikleri/aktarlara yapılan ziyaretlerde işletmecilerle ve tüketicilerle yapılan görüşmede; tüketiciler ve işletmecilere (Form 1) (Form 2) “Fototoksik bitki, Fotosensitiv bitki nedir?” sorusuna, cevaplarda tüketicilerin/işletmecilerin; tanımını ilk defa duyduklarını, bilgi sahibi olmadıkları belirlendi.

Tıbbi bitki olarak satışa hazır fotosensitiv etkili bitkiler hakkında bilgilendirme yapmadan önce, Tablo-4'te bulunan tıbbi etkili bitkilerden en çok hangisinin tercih edildiği, satın alınan bitkinin hangi amaçlarla kullanıldığı, bitkilerin satışı sırasında yönlendirme olup olmadığı ve yan etkileri ile ilgili sorulara (Form 2) alınan cevaplarda; satıcıların öncelikle tüketicinin tüketim tercihinin göz önünde bulundurulduğunu ve tüketicinin şikayeti/yakınmasına bağlı olarak tıbbi bitkilerin kişi lehine satışını gerçekleştirdikleri bilgisini vermişlerdir. Tıbbi bitkilerin yan etkilerinin birçok aktar tarafından yeterli düzeyde bilinmediği öğrenildi.

Ziyaret edilen aktarlara Tablo-4'te belirtilen tıbbi bitkileri hangi amaçla öneriyorsunuz? Yan etkilerini biliyor musunuz? Bilgilendirme yapıyor musunuz? sorusuna elde edilen cevaplar tablo şeklinde Tablo-9'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Aktarlarda satılan fotosensitiv etkili bitkilerin kullanım amacı ve yan etkilerinin bilinirliği

Fotosensitiv etkili bitki	Kullanım / satış amacı	Yan etkilerini biliyor musunuz?
<i>Ammi majus</i> (Kürdan Otu)	Kalp hastalıkları, gargara, diş ağrısı, dil tutulması, spazm çözücü, idrar söktürücü, taş düşürücü, solunum yolları hastalıkları astım, bronşit, boğmaca ve öksürük tedavisi, damar sertliği, yüksek kolesterol yüksek tansiyon, göğüs ağrıları ve regl dönemi ağrıları, vitiligo, saçkıran, sedef hastalığı, deride kızarıklık, şişkinlik ve kaşıntı	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Anethum graveolens</i> (Dere Otu)	Baharat, anne sütünü artırıcı, gaz giderici, sakinleştirici, iştah artırıcı, safra suyunu artırıcı, kansere karşı koruyucu, ağrı ve kramp giderici, ağız kokusu giderici	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Angelica archangelica</i> (Melek Otu)	Afrodisyak etki ve gastrointestinal hastalıklarda	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Apium graveolens</i> (Kereviz)	Astım, kalp ve damar hastalıkları, kan basıncını düzenleme, vitamin ve mineral kaynağı, antioksidan	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Citrus aurantiifolia</i> (Tatlı limon)	Bitki çaylarına aroma oluşturması için	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Citrus aurantium</i> (Turunç)	Bitki çaylarına aroma oluşturması için	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Citrus lemon</i> (Limon)	Bitki çaylarına aroma oluşturması için	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Coriandrum sativum</i> (Kıyış)	Tohumları baharat, antioksidan, kalp sağlığını koruyucu, kansere karşı koruyucu	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Curcuma longa</i> (Zerdeçal)	Kanser hastalığında tedavi edici, koruyucu ve önleyici	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Curcuma xanthorrhiza</i> (Kurkuma, Turmeric)	Bitkisel çay	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Curcuma zedoaria</i> (Cedvar)	Diüretik, gaz giderici, balgam söktürücü, solunum problemleri ve kalp hastalığı	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Ficus carica</i> (İncir)	Kolestrol düşürücü, kilo verme, diyabet ve kabızlık, kemik sağlığı, demir ve potasyum kaynağı	<input type="checkbox"/> EVET <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR
<i>Foeniculum vulgare</i> (Rezene)	Spazm çözücü, midesi bulantısı giderici ve östrojenik etki	<input checked="" type="checkbox"/> EVET* <input type="checkbox"/> HAYIR *Bitkinin uyarıcı etkisinden dolayı epilepsi hastalarına önermediği ve tüketilmemesi gerektiği

<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan Kökü)	Astım, ayak mantarı, eklemler için antiinflamatuvar, ağrı ve kulak yaralarını iyileştirici, öksürük kesici, kepek oluşumunu önleyici, kilo verdirici, regl dönemlerde ağrı dindirici, kronik yorgunluk, melankoli ve mutsuzluğa karşı uyarıcı	(X) EVET* ( ) HAYIR *Kadında hormonal aktiviteyi azalttığı, hamilelere önerilmediği
<i>Hydrastis canadensis</i> (Altın mühür otu)	Ağrı, ödem giderici, kronik yaralar ve ülser tedavisi	( ) EVET (X) HAYIR
<i>Hypericum perforatum</i> (Sarı Kantaron)	Depresyon	(X) EVET* ( ) HAYIR *Şizofreni hastalarında depresyonu artırdığı, sindirim bozukluğuna yol açtığı, ağır antidepresan ilaçlarla birlikte tüketildiğinde depresyonu artırdığı,
<i>Levisticum officinale</i> (Selam otu)	Mide bulantısı ve mide ağrısı problemleri, menstrüel ağrı, sistit ve hazımsızlık problemleri	(X) EVET* ( ) HAYIR *Cildi tahriş edebildiği
<i>Passiflora incarnata</i> (Çarkıfelek)	Huzursuzluk, uykusuzluk, kramplar anksiyete ve sara nöbeti	( ) EVET (X) HAYIR
<i>Peganum harmala</i> (Üzerlik)	Sinir sistemini uyarıcı, mide ağrısı, kulunç ağrıları, uykusuzluk, ve antidepresan ve Parkinson hastalığı tedavisi	( ) EVET (X) HAYIR
<i>Petroselinum crispum</i> (Maydonoz)	İdrar söktürücü, iktidarsızlık tedavisi	( ) EVET (X) HAYIR
<i>Pimpinella anisum</i> (Anason)	Mide rahatsızlıkları, gaz sancısı, burun akıntısı, balgam söktürücü, idrar kaçırma problemi, uyku problemleri, iştah açıcı ve, uyuz, sedef ve bit gibi cilt problemleri	( ) EVET (X) HAYIR
<i>Ruta graveolens</i> (Sedef Otu)	İştah açıcı, sindirimi kolaylaştırıcı, gaz söktürücü, terletici, uyarıcı, spazmla oluşan öksürüğü azaltıcı,	(X) EVET* ( ) HAYIR *Gebelik döneminde çocuk düşürücü etkisi olduğu bigisi verilerek sedef otunun kurutulmuş olarak tüketmemeleri hususunda tüketiciler uyarılıyor
<i>Zingiber officinale</i> (Zencefil)	Soğuk algınlığı, boğaz ağrısı, kusma önleyici, başıışıklık sistemini güçlendirici, balgam söktürücü	(X) EVET* ( ) HAYIR *Kalp ritim bozukluğu, deri döküntüsü ve depresif etki yaptığı yönünde işletmecilere gelen şikayetler

Saha çalışmasında tüketicilerden elde edilen cevaplar derlendiğinde, tıbbi bitki satış noktalarında tüketimi ve satın alma talebinde *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) (%30,35) bitkisinin ile ilk sırada yer aldığı ve bunu, %14,2 *Pimpinella anisum* (Anason) ve %12,5 oranında *Angelica archangelica*'nın (Melek otu) izlediği görüldü.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülkemizde coğrafik kültür şartlarında büyüyen kişiler tıbbi bitkiler konusunda ananevi bilgiyle bitkisel ilaçları kullanırken, modern tıbbın dışında kalan geleneksel tedavi yöntemini kullananlar da mevcuttur. Geleneksel tedavi yöntemleri veya halk hekimliği doktorluk mesleği dışında kişiler tarafından icra edilmektedir. Halk tabiriyle kocakarı ilaçları ve bitkisel iksirler kullanılarak uygulanır. Ne yazık ki bazı herbalistler, etik olmayan yöntemlerle, reklam ve pazarlama tekniklerini kullanarak, bilimsel açıdan da henüz çözümsüz hastalıklara yakalanmış kişilerin ümitlerini değerlendirip ticari avantaj elde etme yoluna gitmektedir.

Sağlık kültüründe kullanılan bitkilerin kullanım amacı her ne kadar biliniyor olsa da tıbbi bitkilerdeki fotosensitiv maddelerin biyolojik etkinlikleri ve kimyasal yapıları henüz tam olarak belirginlik kazanmamıştır. Tıbbi bitkilerin istenmeyen etkilerinin sınıflandırılması yapıyor olsa fotosensitiv etkiler ilk sırada yer alabilir. Bitkinin etkili bileşiklerinin ışık ile etkileşimi sonucu oluşabilecek yan etkilerden biri olan dermal etkiler satıcılar/tüketiciler tarafından neredeyse hiç bilinmemektedir. Oysa fotosensitiv etkilerin tanımlanabilmesi amacıyla 19. ve 20. yüzyıl itibariyle tıp hekimleri, dermatologlar, eczacılar ve biyologlar tarafından deneysel gözlemler ve bilimsel çalışmalar yapılmıştır (Anonim, 2017).

İnsan veya hayvan fotodinamik ajan içeren bitkileri tükettiğinde fotosensitivite şekillenir. İnsanlarda ve hayvanlarda fotosensitiv kimyasallara maruz kalındığında ışık etkisiyle gelişen fotosensitivite deri lezyonları oluşturur. Fotosensitizasyon tedavisinde en etkili metot, fototoksik reaksiyonların ayırımı ve fotosensitivite etkeni ajanı tanımlamaktır. Tanımlanan ve tanımlanamayan ajanların ayırımında, fotosensitivör molekül singlet oksijen, reaktif hidroksil radikali ile karşılaştırılabilir. Reaksiyonda ortaya çıkan ürün karşılaştığı ilk molekülle etkileşime girer ve etkilerini sınırlar. Her iki durumda da, hidroksil radikali gibi ara oluşan ürünler, organizmada singlet oksijen etkileri oluşturabilir. Bu sebeple etkili bileşik tanımlanmayabilir. Bu evrede fotosensitivite sendromu şiddetini azaltıcı faktörleri

göz önünde bulundurmak, ön tedavi koşulu sayılabilir (Campbell ve ark., 2010; Gupta ve ark., 2006; Gupta, 2012; Oleinick, 2011).

Fotosensitiv etki, canlının fizyolojik sağlığı ile doğrudan ilişkilidir. Her tıbbi bitki tüketicisinde fotosensitiv etkilerin varlığından söz edilemez. Fotosensitivite; ışığa duyarlı hale getiren maddelerin kaynağına, doğuştan genetik hata ve eksikliğe, karaciğerde organik bozukluklara ve vücuttaki metabolitlerine bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Fotodinamik etkili bitki, fotodinamik maddenin kimyasal yapısından kaynaklı; UV veya gözle görülebilir ışık kaynağının belirli dalga boylarını absorbe eder. Bitki biyokimyasında var olan ajanlar UV-B aralığını (280–315nm) aşan ışık spektrumlarını emici özelliğe sahiptir. Fotosensitiv etkili bitki tüketimi sonucu ya da fotosensitiv etkili tıbbi bitkiden yapılan merhemi deriye sürmek de (Resim 8) deri sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Dermatologlar tarafından alerji öyküsü olan kişinin tıbbi bitki tüketim alışkanlığı olup olmadığının sorulması, tedavi sürecini daha etkili hale getirebilir. Tesadüfen ortaya çıkan aktinik radyasyona (X ışınlarıyla bombardıman edilen bazı maddelerden yayılan fotoğrafik etkili ışık) maruz kalınması deriye ciddi şekilde zarar verebilir. Fotodinamik etkili ajanın deride oluşturduğu hasar, fotodinamik ajana verilen tepkiye göre geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olmakla birlikte amputasyona bile sebebiyet verebilir. (Boullata ve ark., 2000; Ernst, 2000; Faydaoğlu ve ark., 2014; Fong, 2002; Rashmir ve McConnico, 2015).

Bilgi çağında güvenilir bilgiye erişimin zor olduğu bir gerçektir. Bilgi kaynağının derlediği bilgiyle kamuoyuna sunulan arasında kesintili, eksik veya yanlış anlaşılabilir bir temaya vurgu yapmış olma ihtimali hep vardır. Tüketicilerle yüz yüze gerçekleştirilen soru/cevaplardan elde edilen veriler ışığında; sosyal çevrenin tıbbi bitki tüketimine direk yönlendirici etkisi olmadığını, benzer bir hastalık dönemi geçiren kişilerden “şu bitkiyi kullandım, iyi geldi” önermesiyle, internetten veya televizyondan öğrenilen bilgiler doğrultusunda tıbbi bitki tüketim tercihi yapıldığı bilgisine ulaşıldı. Ayrıca gazete ve sağlık dergilerinde tıbbi bitki tanıtım etkisiyle tıbbi bitki satın alındığı öğrenildi. Satın alma tercihlerine eğitim seviyesi ve gelir düzeyinin etkisi incelendiğinde ilköğretim mezunu ve düşük gelir grubundaki kişilerin tıbbi bitki kullanma alışkanlığının diğerlerine göre daha yüksek olduğu görüldü. Hem aktarlar, hem de tüketicilerin tıbbi bitkilerin genel kullanım

amacı dışında istenmeyen etkiler ( dermatit, katarak, insomnia, hepatik yetmezlik, taşikardi vb.) ya da fotosensitiv etki hakkında yeterli düzeyde bilgi sahibi olmamaları farmabotanik ile ilgili çalışmaların ülkemizde yeterli olmadığı bir göstergesidir.

Tıbbi bitki satış temsilciliklerinde çalışan personelin alaylı yetişme tarzından tıbbi ve itri bitkiler konusunda bilgisinin kısıtlı ya da yeterli olmadığı; aktarın sadece bir işletmeci sıfatı olduğu, ziyaret edilen satış yerlerinden sadece kurumsal olan işletmelerdeki satıcıların farmabotanik ile ilgili konulara yeteri düzeyde hakim olduğu görüldü.

Tablo 4'te sunulan bitkilerin Bursa ilinde tüketim oranlarına dair **2 Mayıs** 2018'de Aktarlar ve Baharatçılar Federasyonu Genel Başkanlığı (TÜBAF)'ndan alınan verilere göre 2018 yılı tüketimleri sırasıyla; *Zingiber officinale* (Zencefil) %40, *Curcuma longa* (Zerdeçal) %30, *Foeniculum vulgare* (Rezene) %8, *Pimpinella anisum* (Anason) %7, *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) %5, *Peganum harmala* (Üzerlik) %3, *Glycyrrhiza glabra* (Meyan Kökü) %3, *Passiflora incarnata* (Çarkıfelek) %2, *Ruta graveolens* (Sedef otu) %1 ve *Ammi majus* (Kürdan otu) %1 oranındadır. TÜBAF verilerinde Bursa'da en çok satılan fotosensitiv etkili bitki %40 oranında *Zingiber officinale* (Zencefil) olduğu görülmektedir. Bu çalışma kapsamında aktar ve tıbbi bitki satış temsilciliklerinde 560 kişiyle yüz yüze yapılan görüşmeler sonucunda; *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) %30,35, *Pimpinella anisum* (Anason) %14,2, *Angelica archangelica* (Melek otu) %12,5, *Ficus carica* (İncir) %10,5, *Ruta graveolens* (Sedef otu) %9,8, *Citrus bergamia* (Bergamot) (Bergamot kurusu olarak) %8,3, *Apium graveolens* (Kereviz) (Kereviz tohumu olarak) %6,4, *Anethum graveolens* (Dere otu) %4,55, *Ammi majus* (Diş otu) %3,4 oranlarında satın alındığı tespit edilmiştir. *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron)'un ilk sırada olmasının nedeni depresyon vb. hastalıklarda kullanılmak üzere aktarlardan talep edilmesidir. Zerdeçalın TÜBAF verilerinde ilk sıralarda yer almasının nedeni baharat olarak kullanımının yanı sıra başta kanserden korunmak olmak üzere bildirilen faydalı etkileri nedeniyle düzenli kullanım için satın alınmasıdır.

Tıbbi bitki kullanımından kaynaklanan yan etkilerin sınıflandırılmasında net bir ayırım yapmak mümkün değildir. Bitkiler potent biyoaktif maddeler ve birçok toksik metabolit içerir. Tamamlayıcı tedavi yöntemleri içinde fitoterapi, yan etki ve



toksisite yönünden çok fazla risk taşır. Çünkü tüketimi yapılan tıbbi bitkiler birbirleriyle veya kullanılan ilaçlarla ya da canlılarda sistemik etkili kalıntılarla biyokimyasal etkileşim içinde olabilir. Tıbbi bitkiler ve ilaç etkileşimleri Tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 10.** Tıbbi bitkiler ve ilaç etkileşimleri

Bitki	İlaç	Etkileşim
Sarımsak ( <i>Allium sativum</i> )	Warfarin Klorpropamid	Kanama Hipoglisemi
Mabed Ağacı ( <i>Ginkgo biloba</i> )	Warfarin Aspirin Tiazid Diüretik Trazodon	Kanama Kanama Kan Basıncı Artışı Sedasyon Artışı
Ginseng	Warfarin Fenelzin	INR Azalması İnsomnia, baş ağrısı, ürkeklik, mani
Kava	Alprazolam	Sedasyon
Sarı Kantaron ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Amitriptilin Siklosporin Digoksin İndinavir Nefazodon Oral kontraseptif Paroksetin Fenprokomon Sertralin Teofilin Warfarin	Plazma yoğunluğunda azalma Plazma yoğunluğunda azalma Plazma yoğunluğunda azalma Plazma yoğunluğunda azalma Santral serotonin artış belirtileri Menstrüel kanama değişiklikleri Santral serotonin artış belirtileri Plazma yoğunluğunda azalma Santral serotonin artış belirtileri Plazma yoğunluğunda azalma INR azalması
Son yıllarda yayınlanmış olan sistematik tıbbi bitkiler derlemelerinden seçilmiştir.		

Son yıllarda antidepresanların artışına eş düzeyde antidepresif etkili tıbbi bitki olarak sarı kantaron satışı da medyada sık gündeme gelen konulardan biridir. Sarı kantaron metabolitleri incelendiğinde pseudohyperisin (protonaftodiontoron) / hyperisin (naftodiantoron) oranının bitkide yüksek olması veya içinde buldukları veziküllerin geçirgen olmaması sayesinde bitki ışığa bağlı fotoharabiyetten korunmaktadır (Agostinis, 2002). Bitkide yüksek oranda pseudohyperisin (protonaftodiontoron) / hyperisinin (naftodiantoron) varlığında bitki tüketilmişse sistemik dolaşıma geçen bileşikler, canlıyı fotoduyarlı hale getirir ve dermal hasar oluşur. Sarı kantaron bir bütün olarak oluşturduğu etki, ekstrakte edilip içindeki hiperisinin eldesiyle açığa çıkan etkiden daha güçlüdür. (Anonim 2004; Choudhuri ve ark., 2005).

Sarı kantaronun sıklıkla kullanım alanı olan depresyon tedavisinde kullanılmasının nedeni nöronlarda serotonin, noradrenalin ve dopamin geri alımını bloke etmesinden kaynaklanır (Gürün ve ark., 2004). Aynı zamanda *Hypericum perforatum* (St. John's Worth, Sarı kantaron) tüketimi sonrası pek çok ilaçla etkileşimi rapor edilmiştir (Tablo 10) (Bent ve ark., 2004).

Sarı kantaronun etkili bileşiği olan hiperisin; fototoksik nitelikli, fotosensitiv etkili ajandır ve etkisi yeterli düzeyde bilinmemektedir. Fotosensitiv dermatitis UV ışığın hiperisini aktive etmesiyle oluşur. Sarı kantaron ilaçları metabolize eden CYP3A4 mikrozomal enzimleri üzerinde indükleyici etki gösterir (Aydos, 2011).

Bu nedenle Sarı kantaronun etkili bileşiği hiperisinin, ilaçlarla biyofarmotik etkileşim alanı göz ardı edilmemelidir. Bitki ve ilaç etkileşimleri insan sağlığını ciddi biçimde tehdit edebilir. Bitki ilaç etkileşimine ait kuşkular olgu raporlarına dayanarak ortaya atılmıştır. Bitkisel ilaç tüketen kişilerin perioperatif dönemi (ameliyat öncesi, sırası ve sonrası dönemlerin hepsini kapsayan süreç) gözlemlenmiş; anestezikler ve diğer ilaçlarla, bitkisel ilaçların etkili bileşiklerinin potansiyel etkileşimi olduğu bildirilmiştir (Tablo 10) (Izzo ve Ernst, 2001).

Tıbbi bitkilerden elde edilen ekstraktların bileşimi incelenirken; tıbbi bitkinin yetiştirildiği coğrafik bölge, coğrafik bölgenin toprak niteliği ve coğrafik bölgeye özgü yöntemle tıbbi bitki üreticisinin bitkinin gelişim evresinde kullandığı metod, hasat sonrası toplama, saklama evresinde maruz kaldığı uygulamalarda; standartizasyon kriterlerine ve stabilitesine bağlı olarak toksik etki düzeyi değişiklik gösterebilir. Güneş ışığının yüksek şiddette olduğu zaman diliminde dalga boyu bitkinin fotosensitiv ajanını aktive ettiği için genel kanı olarak öğlen ve ikinci saatlerinde tıbbi bitkilerin hasadının yapılmaması, biyokimyasal süreç sonunda fotosensitiv etkinin azalmasına katkı sağlayabilir (Brechtner ve ark., 2011). Bu nedenle geleneksel kullanımda tıbbi bitkiler genellikle sabah toplanmaktadır.

Kaynatılarak kullanılan bitki zararsızmış gibi algılanır, ancak unutulmamalıdır ki; sentetik ilaçlara kıyasla daha hafif ve yan etki düzeyi düşük olsalar da, tıbbi bitkiler etkili maddeler içerirler. Her bitkinin tanımında ve önerilen reçetelerde, olası yan etkilere değinmek gerekir. Bitkisel ilaçların yan etkileri,

sentetik ilaçlara göre daha azdır, doğal olmaları nedeniyle her yaş grubu ve birey için güvenli olduğu düşüncesi doğru değildir.

Bilinçli kullanıldıklarında hiçbir zararlı etki oluşturmayan bazı bitkiler, uzun süreli kullanımlarda mide, bağırsak, böbrek ve idrar kesesi tahrişlerine yol açabilirler. Akut veya kronik hastalıklarla ilaç tedavisine ek uygulanan bitki çayı kürü kullanımına zaman zaman ara verilmelidir. Çünkü fizyolojik karaktere bağlı oluşması muhtemel istenmeyen etkiler artabilir, etkili bileşiklerin toksik etkisi sonucu hatta ölüm gerçekleşebilir. Gebelik döneminde ise doktor tarafından özellikle önerilmedikçe, müshil, uyarıcı veya idrar arttırıcı bitki karışımlarının çayları kesinlikle içilmemelidir (Başaran, 2008).

Birçok bitkinin etki mekanizması tam olarak tanımlanmadığı gibi bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin kesin mekanizması da tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Kalkan, 2017). Bitki-ilaç etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalarla bitkisel ürünlerle ilaçların birlikte reçete edilmesinin getirdiği riskin halk sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceği kanıtlanmıştır.

Zararsızlık algısı, bitkisel ürünlerin doğal oluşu, kullanıcıya hiçbir şekilde zararlı etkili olmayacağı anlamına gelmemektedir. Bitkilerin veya bitkisel ürünlerin bazı ilaçlarla birlikte kullanıldığında toksikolojik etkilerin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu nedenle maruz kalınan/kullanılan/temas olunan bitkinin türü ve ne şekilde tüketildiği, kullanan kişinin yaşı ve sağlık durumu, ortam koşulları ve tüketicinin tıbbi bitki kullanım dozu ile tüketicinin kronik rahatsızlığı var ise kullandığı ilaçlar öğrenilmelidir. Aktar ve tıbbi bitki satış noktalarında tıbbi bitki tüketim güvenilirliği ile ilgili sorunların saptanması, izlenmesi, değerlendirilmesi, ilaçlarla etkileşime bağlı olarak gelişen kısa ve uzun dönemde ortaya çıkması muhtemel istenmeyen etkilerin önlenmesi ya da en aza indirilmesi yönüyle Farmakovijilans konusu da dikkatten kaçmamalıdır.

Bursa'da üç merkez ilçede bulunan aktarlar ve tıbbi ürün satış noktalarından elde ettiğimiz bilgiler doğrultusunda fototoksik etkili bitkilerin temininin bir hayli kolay olduğu görülmüştür. Ürünlerin fitoterapi hizmeti verecek akreditasyona sahip aktar ve eczane dışındaki yerlerde serbestçe ve yeterli denetimden uzak bir şekilde

satılmasının büyük bir tehlike oluşturabileceği görülmektedir. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde bitkisel ürün kullanımının popüler olması ve medyanın etkisiyle ülkemizde “aktar sorununu” yeniden gündeme getirmiştir. Yasal olarak hasta tedavi etme hakkı hekimlere verilmiştir. Buna rağmen aktarların, medyada kamuoyuna bitkisel drog tanıtmakla yetinmeyip hastalıkların tedavisi konusunda bilimsel temeli olmayan girişimlerde bulunmalarına tanık olunmaktadır.

Tıbbi bitki kullanan kişilerin medikal öyküleri dikkatli bir şekilde alınmalı; bitkiler ve bitkisel destekler ile birlikte ilaç kullanan hastalara rutin olarak yeni semptomlar gelişip gelişmediği denetlenmeli ve Sağlık Bakanlığı onaylı ürünler kullanılmalıdır. Potansiyel yan etkiler kayıt altına alınmalı, bitkisel tedaviden daha öncelikli olarak medikal tedavi desteklenmelidir. Dolayısı ile bitkisel ürünlerin güvenilirliğinin daha yakından izlenmesi gerekmektedir. Ülkemizde ivme kazanmış olan tıbbi bitki çalışmaları ele alınırken, yan etki teşhisi için yeni bir kavram olarak, etken madde ve moleküler etkileşimle ilişkili fotobiyolojik yaklaşımlar; tıbbi bitkilerin etkili bileşiğinin etki mekanizması ve metabolik bileşiklerle etkileşimi sonucu ortaya çıkan belirtilerin tanımlanması için disiplinler arası çalışma klinik farmakolojinin amacı olabilir.

Araştırma kapsamına alınan aktarlardan/tıbbi bitki satış temsilciliklerinden/satış personelinden/tüketicilerden elde edilen bilgilerden, tıbbi etkili bitkilerden fotosensitiv etkili bitkilerin, yan etkileri olabileceği hakkında yeterli bilgiye sahip olmayış, sadece Bursa ili için değil, 81 il için güncel bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sunulan bu veriler ışığında tıbbi bitki satış temsilciliklerinin sağlık konuları hakkında standartizasyonu sağlayabilen, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler MYO mezunu, Farmabotaniğe hakim kişi ve kişilerden oluşması, önemli bir halk sağlığı problemini ilerleyen yıllarda ortadan kaldıracaktır.

## 7. KAYNAKLAR

- Agostinis P, Vantieghem A, Merlevede W at al (2002) Hypericin in cancer treatment: More light on the way. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 34: 221–241.
- Akyol A (2008) Phototoxic Reactions. *Türkiye Klinikleri Dergisi, Dermatol-Special Topics* 1(1):91-7.
- Anonim (2004) *Alternative Medicine Review. Monograph, Hypericum perforatum*. 9: 318-325.
- Anonim (2006) Acute Severe Blistering in a 24-Year-Old Man—Diagnosis, *Arch Dermatol*. 142(8):1059-1064.
- Anonim (2015), <http://aku.edu.tr/2016/03/15/tibbi-ve-itri-bitkiler-calistayinin-ikincisi-duzenlendi/> E.T:25/02/2018 E.S: 14:00
- Anonim (2015a) [www.dailymail.co.uk/health/article-3160988/How-survive-curse-giant-hogweed-Leading-experts-reveal-exactly-s-deadly-come-contact-it.html](http://www.dailymail.co.uk/health/article-3160988/How-survive-curse-giant-hogweed-Leading-experts-reveal-exactly-s-deadly-come-contact-it.html) heracleum daily mail// E.T: 04/03/2018 E.S : 15:00
- Anonim (2017) [http://photobiology.info/History\\_Timelines/Hist-Photosens.html/](http://photobiology.info/History_Timelines/Hist-Photosens.html/) E.T : 08/07/2017 E.S: 20:00
- Anonim (2018), <http://www.turkcerrahi.com/tip-sozlugu/idiopatik/> E.T :28/07/2018 E.S: 14:00
- Aydos R (2011) Hoşgörüle Gelen Felaket: Bitkisel Ürün-İlaç Etkileşimleri. *Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu* 2011;54
- Barrington GM (2012) College of Veterinary Medicine, Washington State University <http://www.msdevetmanual.com/integumentary-system/photosensitization/overview-of-photosensitization> Date of access :10.05.2017 A.T :09:00
- Başaran N (2008) Medisinal bitkilerin kullanımında istenmeyen etkiler ve zehirlenmeler. *Türkiye Klinikleri, J Med Sci*. 28:213-216.
- Başer KHC (1998) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Endüstriyel Kullanımı. *TAB Bülteni*, 13-14;19-43.
- Baydar H (2009) Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bilimi ve Teknolojisi. *SDÜ Ziraat Fakültesi Yayını*. 51: 122-123.
- Bayraktar ÖV, Öztürk G, Arslan D (2017) Türkiye’de Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Üretimi ve Pazarlamasındaki Gelişmelerin Değerlendirilmesi. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 26 (2): 216-229.

Bayramoğlu MM, Toksoy D (2008) Aktarlar ve Tıbbi Bitki Ticareti Üzerine Bir Araştırma (Doğu Karadeniz Bölgesi Örneği) TMMOB Orman Mühendisleri Odası Dergisi. Yıl: 45, Sayı:4-5-6 ISSN: 1301 – 3572, Ankara.

Baytop T (1990) Anadolu'da Bitkisel Drog Ticaretinin Tarihi. Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı Dergisi, 53:6.

Baytop T (1999) Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün, Nobel Tıp Kitabevleri, II. Baskı, ISBN: 975-420-021-İstanbul. 1-480

Bent S, Ko R (2004) Commonly Used Herbal Medicines in the United States: A Review, The American Journal Of Medicine, 116 (7) : 478-485.

Bissonnette L, Arnason JT, Smith ML (2008) Real-time fluorescence-based detection offuranocoumarin photoadducts of DNA. Phytochem. Anal. 19:342–347.

Boullata JI, Nace AM (2000) Safety issues with herbal medicine. Pharmacotherapy. 20(3): 257-69.

Bourke C (2000) Sunlight associated hyperthermia as a consistent and rapidly developing clinical sign in sheep intoxicated by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Australian Veterinary Journal. 78:483–488.

Bourke C (2003) The effect of shade, shearing and wool type in the protection of Merino sheep from *Hypericum perforatum* (St John's wort) poisoning. Australian Veterinary Journal, 81: 494-498.

Bozdoğangil EE (1996) Çukurova Bölgesinde Doğal Olarak Bulunan Faydalı Bitkiler ve Kültür Olanakları Üzerinde Araştırmalar. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tarla Bitkileri Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Adana.

Brechner ML, Albright LD, Weston LA (2011) Effects of UV-B on secondary metabolites of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) grown in controlled environments. Photochem. Photobiol. 87:680–684.

Bulut G (2005) Narman (Erzurum) ve Köylerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Bonamonte D, Foti C at al (2010), Photoallergic Contact Dermatitis to 8-Methoxypsoralen in *Ficus Carica*. Contact Dermatitis. 62(6):343-8.

Bunkova R, Marova I at al (2005) Analysis of Plant Extracts Antimutagenicity Using the Ames Test and the Cytogenetic Analıysis of Peripheral Blood Lymphocyte. Food Science and Tecnology International 11(2):107-112.

Buytaert E, Callewaert G, Hendrickx N at al (2006) Role of endoplasmic reticulum depletion and multidomain proapoptotic BAX and BAK proteins in shaping cell death after hypericin-mediated photodynamic therapy. Faseb J. 20: 756–758.

Campbell WM, Dombroski GS, Sharma I et al (2010) Photodynamic chlorophyll a metabolites, including phytoporphyrin (phylloerythrin), in the blood of photosensitive livestock: Overview and measurement. *New Zealand Veterinary Journal* 58:146–154.

Choudhuri S, Valerio LG (2005) Usefulness of studies on the molecular mechanism of action of herbal/botanicals: The case of St. John's wort. *J Biochem Mol Toxicol.* (19):1-11.

Craker LE, Gardner Z, Etter SC (2003) Herbs in American Fields: A Horticultural Perspective of Herb and Medical Plant Production in the United States, 1903–2003. *Horticultural Science.* 38:977–983

Craker LE, Gardner Z (2005) Sustaining the Harvest: Challenges in MAP Production and Markets. *Acta Horticulturae.* 676:25–30.

Dean F, Thomas RY, Katie LM (2007) St. John's Wort. *Herbal Products, Springer Science & Business Media B.V.* 2(5):71-95

Dubakiene R, Kupriene M (2006) Scientific problems of photosensitivity, *Medicina (Kaunas)* 42(8): 619-24

Elgayyar M, Draughon FA, Golden DA et al (2001) Antimicrobial Activity of Essential Oils from Plants Against Selected Pathogenic and Saprophytic Microorganisms. *J.Food Prot.* 64:1019-1024.

Entman ML, Cook JW, Bressler R (1969) The influence of ouabain and alpha angelica lactone on calcium metabolism of dog cardiac microsomes. *J Clin Invest.* 48(2):229-234.

Ernst E (2000) Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol.* 143: 923-929.

Ertuğ F (2004) Bodrum Yöresinde Halk Tıbbında Yararlanılan Bitkiler, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir, Eds. K.H.C.Baer ve N.Kırimer, ISBN 975-94077-2-8.

Essawi T, Srour M (2000) Screening of Some Palestinian Medicinal Plants for Antibacterial Activity. *J.Ethnopharmacol.* 70:343-349

Faydaoğlu E, Sürücüoğlu SM (2011) Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi, *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi* 11 (1):52

Faydaoğlu E, Sürücüoğlu M (2014) Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve kullanım olanakları. *Erzincan University Journal of Science and Technology* 6 (2), 233-265.

Fong HH (2002), Integration of herbal medicine into modern medical practices: issues and prospects. *Integr Cancer Ther.* 1:287-93

Ghamkhar K, Revell C, Erskine W (2012) *Biserrula pelecinus L.* And Genetic diversity in a promising pasture legume for the future. *Crop Pasture Sci.* 63:833–839.

Gruson LM, Chang MW (2002) Berloque dermatitis mimicking child abuse. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 156(11):1091-3.

Gürün MS, Süzer Ö (2004) Bitkisel İlaçlar. Süzer Farmakoloji, Klinisyen Tıp Kitapevleri 3:533-539

Gupta RC (2012) *Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles*, 2nd ed.; Elsevier: London, UK.

Gupta V, Su YS, Wang W at al (2006) Enhancement of glioblastoma cell killing by combination treatment with temozolomide and tamoxifen or hypericin. *Neurosurg. Focus*, 20, E20.

Izzo AA, Ernst E (2001 ) Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 61:2163–2175.

İlisulu K (1992) İlaç ve Baharat Bitkileri. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları: 1256, Ders Kitabı: 360, 63-75.

Kaddu S, Kerl H, Wolf P (2001) Accidental bullous phototoxic reactions to bergamot aromatherapy oil. *J Am Acad Dermatol.* 45(3):458-61.

Kalkan Ş (2017), Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşmeleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 31(1):41-50.

Kelch WJ, Kerr LA, Adair HS at aln(1992) Suspected buttercup (*Ranunculusbulbosus*) toxicosis with secondary photosensitization in a Charolais heifer. *Vet Hum Toxicol.* 34(3):238-9

Khan IA, Smillie TJ, Craker LE (2005) Quality and Safety Issues Related to Botanicals. Z.E. Gardner (eds.), *Acta Horticulturae* 333:117- 122.

Kimura Y, Okuda H, Arichi S et al (1985) Inhibition of the formation of 5-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid from arachidonic acid. *Biochem Biophys Acta.* 834(2):224-229

Klein D, Moore R, Reppert S (eds) (1991) *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock.* Oxford University Press, Oxford, UK. 125-143.

Knight AP, Walter RG (2001) *A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America*; Teton New Media: Jackson, WY, USA. pp:194-197, 222-224.



- Lagey K, Duinslaeger L, Vanderkelen A (1995) Burns induced by plants. *Burns* 21(7):542–543.
- Lee ST, Mitchell RB, Wang ZR et al (2009) Isolation, characterization, and quantification of steroidal saponins in Switchgrass (*Panicum virgatum* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57:2599–2604.
- Lehmann P (2011) Sun exposed skin disease. *Clin. Dermatol.* 29:180–188.
- Limet H (1978) *Pharmacopée et Pharmacie Sumeriennes- Rev. Hist. Pharm.* 25 (238): 147.
- Marino M, Bersani C, Comi G (1999) Antimicrobial Activity of the Essential Oils of *Thymus vulgaris* L. Measured Using a Bioimpedometric Method. *J. Food Prot.* 62: 1017-1023
- Mattocks AR (1986) *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*; Academic Press: Orlando. pp:1-390.
- McKenzie R (2012) *Australia's Poisonous Plants, Fungi and Cyanobacteria*; CSIRO Publishing: Collingwood, Australia. pp:1-950.
- Montiero-Riviere NA (2006) *The Integument. Dellman's Textbook of Veterinary Histology*, 6th ed.; Blackwell Press: Ames, IA. 16:320-349.
- O'Gara E, Hill DJ, Maslin DJ (2000) Activities of Garlic Oil, Garlic Powder and their Diallyl Constituents Against *Helicobacter pylori*. *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 269-273
- Ohno T, Kita M, Yamaoka Y et al (2003) Antimicrobial Activity of Essential Oils Against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 8(3):207-215.
- Oleinick NL (2011) *Basic Photosensitization*, Case Western Reserve University School of Medicine Cleveland, Ohio, Date Of Access: 20/06/2017, A.T: 14:30, Network: <http://photobiology.info/Oleinick.html>
- Özbek H (2005) *Cinsel ve Jinekolojik Sorunların Tedavisinde Bitkilerin Kullanımı. Van Tıp Dergisi* 12 (2):170-174.
- Özer Z, Tursun N, Önen H (2001) *Yabancı Otlarla Sağlıklı Yaşam (Gıda ve Tedavi)*. Ankara. 4 Renk Yayınları. 133s.
- Özhatay N, Atay S (1997) *Kekik in Trade in Turkey*, Proceeding of the XI World Forestry Congress 3:234-237.

Quinn JC, Kessell A, Weston AL (2014) Secondary Plant Products Causing Photosensitization in Grazing Herbivores: Their Structure, Activity and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences* 15:1441-1465

Quinn JA, Lardner G, Kessell A et al (2013) Photosensitization and its Epidemiology in Grazing Sheep in Southeastern Australia as Caused by *Biserrula pelecinus*; *Graham Centre Bulletin: Graham Centre for Agricultural Innovation, Wagga Wagga, Australia.*

Rashmir A, McConnico R (2015) Photosensitization. Editör: Sprayberry KA, Robinson NE, *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine, 7 Edition, Elsevier Press, Boston. 128:536-542*

Rauwald HW, Brehm O, Odenthal KP (1994) The involvement of a Ca<sup>2+</sup> channel blocking mode of action in the pharmacology of *Ammi visnaga* fruits. *Planta Med.* 60(2):101-105.

Roslaniec M, Weitman H, Freeman D et al (2000) Liposome binding constants and singlet oxygen quantum yields of hypericin, tetrahydroxy helianthone and their derivatives: Studies in organic solutions and in liposomes. *J. Photochem. Photobiol.* 57: 149–15

Saber AH (1982) Chronological Notes On Medicinal Plants, *Hamdard.* 25(1-4):57.

Sarışen Ö, Çalışkan D (2005) Fitotherapy: Herbal Medicine, Attention of in Primary Health Care, *STED,* 14(8):185-187.

Schempp CM, Winghofer B, Müller K et al (2003) Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's Wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. *Phytother Res.* 17(2):141-6.

Sharma OP, Sharma S, Pattabhi V et al (2007) A review of the hepatotoxic plant *Lantana camara*. *Crit. Rev. Toxicol.* 37:313–352.

Sharma OP, Vaid J, Pattabhi V et al (1992) Biological action of lantadene-C, a new hepatotoxicant from *Lantana-camara* var *aculeata*. *J. Biochem. Toxicol.* 7:73–79.

Smith E, Kiss F, Porter RM et al (2012) A review of UVA-mediated photosensitivity disorders. *Photochem. Photobiol. Sci.* 11:199–206.

Stansbury J (2011) Photosensitizing herbs: Skin diseases and cancers, Data of Access: 20/06/2017 A.T: 21:00 Network: <http://ndnr.com/oncology/photosensitizing-coumarins-for-skin-diseases-and-cancers/>

Stegelmeier BL (2002) Equine photosensitization. *Clinical Techniques in Equine Practice* 1:81-88.

Stegelmeier BL (2011) Pyrrolizidine alkaloid-containing toxic plants (Senecio, Crotalaria, Cynoglossum, Amsinckia, Heliotropium, and Echium spp.). *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice* 27:419–428.

Stegelmeier BL, Edgar JA, Colegate SM at al (1999) Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity. *J. Nat. Toxins.* 8:95–116.

Szopa A, Ekiert H (2015) Anethum graveolens L. In Vitro Cultures – a Potential Source of Bioactive Metabolites, Phenolic Acids and Furanocoumarins, *Acta Biologica Cracoviensia. Botanica.*57(2):29-37.

Şanlı Y (2002) *Veteriner Klinik Toksikoloji*, Medipres Yayıncılık, İstanbul, 12: 327-329.

Şar S, Asil E (1988) İç Anadolu Bölgesi'nde Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Halk İlaçları. *Folk Remedies Used for Hemorrhoid Therapy in Central Anatolia.* J. Fac. Pharm. 18:1 Ankara

Şimşek I, Yıldırım E (2002) Anadolu'da Halk Arasında Bitkilerin Kullanılış Amaçları Üzerinde Etnobotanik Bir Çalışma. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs, Eskişehir.

Tarakçı S (2006) *Beykoz Civarındaki Tıbbi Özellik Taşıyan Bitkiler Üzerine Araştırmalar, Doktora Tezi*, Marmara Üniversitesi Fen Bil. Enstitüsü

Theodossiou TA, Hothersall JS, De Witte PA at al (2009) The multifaceted photocytotoxic profile of hypericin. *Molecular Pharmacology.* 6:1775–1789.

Van Overwalle G (2007) *Intellectual Property Protection For Medicinal And Aromatic Plants*, Chapter 9. pp: 121-128.

Yamori W, Sakata N, Suzuki Y at al (2011) Cyclic electron flow around photosystem I via chloroplast NAD(P)H dehydrogenase (NDH) complex performs a significant physiological role during photosynthesis and plant growth at low temperature in rice. *Plant Journal.* 68: 966–976.

Yarnel E, Abascal K (2004) *The Leading Publisher in Biotechnology. Alternative & Complementary Therapies* 2(10): 277-284.

Yıldırım S (2004), *Etnobotanik ve Türk Etnobotaniği. Kebikeç İnsan Bilimleri Kaynak Araştırmaları Dergisi* 17:175-193

Yücel E, Tülüklüoğlu A (2000), *Gediz (Kütahya) Çevresinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler, Ekoloji Çevre Dergisi* 9(36):12-14.

## 10. KISALTMALAR

### Kuruluşlar

TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
FAO	: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
BfArM	: Alman Federal İlaç ve Tıbbi Planlar Enstitüsü
NCI	: Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi
TÜBAF	: Türkiye Baharatçılar ve Aktarlar Federasyonu

### Zamansal Terimler

M.Ö.	: Milattan önce
M.S.	: Milattan sonra

### Bilimsel Terimler

Sen*	: Sensitizör (Uyarılmış, Enerji Taşıyan)
Sen	: Sensitizör (Uyarılmamış, Nötr)
Sen <sup>-</sup>	: Radikal sensitizör anyonu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
PA	: Prolizidin alkaloidleri
OTC	: Reçetesiz ilaç
DMT	: Dimetiltriptamin

## **8. ÖZGEÇMİŞ**

1987 yılında Erzurum'da doğdum. Eğitim sürecinin ilk, orta ve lise ilk yılını Erzurum'da, lise mezuniyetimi Bursa'da aldıktan sonra 2005-2010 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyoloji Bölümünde öğrenim gördüm. 2015 yılında Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında lisansüstü eğitime başladım. Halen Adli Tıp Kurumunda görev yapmaktayım.

## **9. TEŞEKKÜR**

Veteriner Fakültesi Toksikoloji ve Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Prof. Dr. Songül Sonal'a, esprileriyle adaptasyonumu kolaylaştıran Prof. Dr. Hasan Hüseyin Oruç'a, halen çalıştığım kurumda; eğitim hayatımı kolaylaştıran, yeri geldiğinde bilimsel tartışma ortamı sunan Doç. Dr. Bülent Eren'e, kısıtlı zamanım olmasından dolayı tez kapsamında literatür taraması yapan, benimle birlikte tatlı telaşımı paylaşan arkadaşlarıma teşekkür eder, bu süreçte manevi desteklerini esirgemeyen aileme minnet duyarım.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Özgür SARI
Tez Adı	Bursa İlinde Aktarlarda Satılan Tıbbi Bitkilerin Fotosensitivite Yönünden Değerlendirilmesi
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Tez Danışman(lar)ı	Prof. Dr. Songül SONAL
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni	<input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input checked="" type="checkbox"/> x Tezimin sadece içindekiler, özet, kaynakça ve içeriğinin % 10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum
Yayımlama İzni	<input checked="" type="checkbox"/> x Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum <input type="checkbox"/> 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin vermiyorum

Hazırlamış olduğum tezimin yukarıda belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih:

İmza: