



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**HÜNNAP (ZİZYPHUS JUJUBA MİLL)
MEYVESİNİN FARKLI YÖNTEMLER İLE
YAPILAN EKSTRAKSİYONLARINDA
FLAVANOİD, ANTİOKSİDAN VE ESER
ELEMENT DÜZEYLERİNİN TAYİNİ VE
ASETİLKOLİNESTERAZ AKTİVİTESİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİLGE KAĞAN AYDIN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1090



BALIKESİR

2023

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HÜNNAP (ZIZYPHUS JUJUBA MİLL) MEYVESİNİN FARKLI
YÖNTEMLER İLE YAPILAN EKSTRAKSİYONLARINDA
FLAVANOİD, ANTİOKSİDAN VE ESER ELEMENT
DÜZEYLERİNİN TAYİNİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ
AKTİVİTESİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİLGE KAĞAN AYDIN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ADNAN ADİL HİŞMİOĞULLARI

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1090

BALIKESİR

2023

T.C.



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
Bilge Kağan AYDIN tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Hünnap (Zizyphus Jujuba Mill) Meyvesinin Farklı Yöntemler ile Yapılan
Ekstraksiyonlarında Flavanoid, Antioksidan ve Eser Element Düzeylerinin
Tayini ve Asetilkolinesteraz Aktivitesine Etkisi”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/11/2023

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Ali AKBAŞ
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. Adnan Adil
HIŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
(Danışman)

Prof. Dr. Tevhide SEL
Ankara Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 01/12/2023 tarihinde teslim
edilmiştir.

Prof. Dr. Ziya İLHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi **beyan ederim.**

01/12/2023

BİLGE KAĞAN AYDIN

İTHAF

En Sevdiklerim Babam'a / Kardeşim'e / Canım Annem'e

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın, araştırılması ve yürütölmesi esnasında, değerli zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Adnan Adil HIŐMİÖGULLARI başta olmak üzere;

Bilgi birikimini ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN, Sayın Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN ve Sayın Ar. Gör. Halil İbrahim ÖZKAN ve Sayın Araőtırmacı Biyokimyager Adem ERTÜK hocalarıma;

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali AKBAŞ, Sayın Doç. Dr. Özgür BAYKAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Saliha UYSAL'a ve Dr. Öğr. Üyesi Merve AKIŐ'a

Beni bugünlere getiren desteklerini her zaman arkamda hissettiğim canımdan çok sevdiğim AİLEM'e sonsuz minnet ve őükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tıbbi Bitkiler	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Tıbbi Bitkilerin Tarihçesi	5
2.1.3. Tıbbi Bitkilerin Sınıflandırılması	6
2.1.4. Tıbbi Bitkilerin Önemi	8
2.2. Hünnap (Zizyphus Jujuba Mill.)	9
2.2.1. Hünnapın Türleri ve Dağılımı	11
2.2.2. Hünnapın Kimyasal Bileşimi	12
2.2.3. Hünnap Meyvesinin Sınıflandırılması.....	14
2.2.4. Hünnapın Tıbbi Önemi.....	15
2.3. Esterazlar	16
2.3.1. Asetil Esterazlar.....	16
2.3.2. Aril Esterazlar	16
2.3.3. Karboksil Esterazlar.....	17
2.3.4. Kolin Esteraz	17
2.3.4.1. Asetilkolinesteraz (EC 3.1.1.7).....	17
2.3.4.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri	19
2.3.4.3. Takrin.....	19
2.4. Eser Elementler	20
2.4.1. Demir	22
2.4.2. Bakır	22
2.4.3. Çinko	23

2.4.4. Mangan	24
2.4.5. Krom	24
2.4.6. Selenyum	25
2.4.7. Kobalt	25
2.4.8. İyot.....	26
2.4.9. Flor.....	26
2.4.10. Bor	27
2.4.11. Kurşun.....	27
2.4.12. Civa.....	28
2.4.13. Magnezyum	28
2.4.14. Potasyum	29
2.4.15. Gümüş.....	29
2.5. Antioksidan Maddeler	30
2.5.1. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	30
2.5.2. Antioksidan Sistem.....	31
2.5.2.1. Endojen ve Eksojen Antioksidanlar	31
2.5.2.2. Enzimatik Antioksidanlar	31
2.6. Fenolik Maddeler	35
2.6.1. Fenolik Maddelerin Biyoyararlılığı ve Aktiviteleri.....	36
2.6.2. Flavonoidler.....	39
2.6.2.1. Antisiyoninler	40
2.6.2.2. Flavononlar	40
2.6.2.3. İzoflavonlar.....	40
2.6.2.4. Flavanoller	40
2.6.2.5. Flavanonlar	41
2.6.2.6. Flavonlar	41
2.6.3. Fenolik Asitler	41
2.6.3.1. Hidrosisinamik Asitler.....	41
2.6.3.2. Hidrobenzoik Asitlerdir.....	42
2.6.4. Tanenler	42
2.6.5. Stilbenler.....	42
2.6.6. Lignanlar.....	43

3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Hünnap Ekstratlarının Hazırlanışı	44
3.2. Antioksidan Tayini	45
3.2.1. Hünnap Ekstratlarının TOS (Toplam Oksidan Status) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	45
3.2.1.1. TOS Deneyinin Prensibi	45
3.2.1.2. TOS Kitinin Reaktif Bileşimi	46
3.2.1.3. TOS Kitinin Prosedürü	46
3.2.2. Hünnap Ekstrakt TAS (Toplam Antioksidan Status) Seviyelerinin Belirlenmesi	47
3.2.2.1. TAS Deneyinin Prensibi	47
3.2.2.2. TAS Deneyinin Prosedürü	47
3.2.2.3. TAS Konsantrasyonunun Hesaplanması	48
3.3. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Analizi	48
3.3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	48
3.3.2. Yararlanılan Aletler	48
3.3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	48
3.4. Hünnap Ekstratının Eser Element Tayini	50
3.4.1. Eser Element Tayini Kullanılan Cihazlar Ve Çözeltiler.....	50
3.4.2. Eser Element İçin Ölçümü İçin Standart Çözeltilerin Hazırlanması	50
3.5. Hünnap Toplam Flavanoid Madde Analizi	51
4. SONUÇLAR VE BULGULAR.....	52
4.1. TAS-TOS Sonuçları ve Flavanoid Sonuçları ve İstatistiksel Değerler	52
4.2. Asetil Kolin İnhibisyon Sonuçları	54
4.3. AChE İnhibisyon Sonuçları.....	56
4.4. Eser Element Sonuçları	56
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ.	83

ÖZET

HÜNNAP (ZIZYPHUS JUJUBA MİLL) MEYVESİNİN FARKLI YÖNTEMLER İLE YAPILAN EKSTRAKSİYONLARINDA FLAVANOİD, ANTİOKSİDAN VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN TAYİNİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ AKTİVİTESİNE ETKİSİ

Tıbbi bitkilerden olan hünnap (*Zizyphus jujuba* Mill.) meyvesinin içerdiği çeşitli metabolitler ve mineraller ile insan sağlığı üzerinde foksiyonel bir rol oynamaktadır. Bu tezin amacı da hünnapın içerdiği metabolitlerden olan flavonoidlerin, antioksidanların; su ve alkol ekstraktlarındaki miktarlarının ayrı ayrı hesaplanması ve içerdiği eser element miktarlarının ve çeşitlerinin saptanması; aynı zamanda hünnapın asetilkolinesteraz enzimine gösterdiği inhibisyon etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hünnap meyveler 50 °C’de fırınlanarak kurutuldu. Daha sonra liyofilizatör cihazı yardımıyla alkol ve su ekstraksiyonları hazırlandı. Hünnapın antioksidan miktarlarının hesaplanması için ticari olarak satılan TAS-TOS kitleri kullanıldı. Flavanoid madde miktarlarının analizi spektrofotometrik metot kullanılarak belirlendi. Hünnapın içerdiği eser element düzeylerinin belirlenmesi ICP-MS cihazı ile hesaplandı. Asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu için Ellman yöntemi kullanılarak spektrofotometrik ölçüm sonuçları asetilkolinesteraz inhibitörü olan takrin ile kıyaslandı.

Hünnapın flavanoid miktarlarının belirlenmesi için hünnapın su ve alkol ekstraktlarının ayrı ayrı 10’ar adet ölçümü yapıldı. Elde edilen sonuçlara göre hünnapın alkol ekstraktı toplam flavanoid miktarı ortalaması 0.71 µg/ml, su ekstraktı toplam flavonoid miktarı ortalaması 2.24 µg/ml bulundu. Su ekstraktında toplam flavanoid miktarı, alkol ekstraktından daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Hünnapın toplam antioksidan ve toplam oksidan miktarlarının belirlenmesi için su ve alkol ekstraktlarının 10’ar adet ölçümü yapıldı. Hünnap toplam oksidan seviyesi(TOS) su ekstraktında ortalaması 11.25 µmol/L, alkol ekstraktı ortalaması 78.57 µmol/L; Hünnap toplam antioksidan seviyesi (TAS) su ekstraktında ortalaması 0.96 µmol/L alkol ekstraktında ortalaması 2.87 µmol/L olarak hesaplanmıştır. Hünnapın toplam antioksidan ve toplam oksidan miktarı alkol ekstraktlarında daha

yüksek ve anlamlı bulunmuştur($p<0.05$). Hünnapın içerdiği eser element düzeylerinin belirlenmesi için ICP-MS cihazı kullanıldı. Su ve alkol ekstraksiyonlarının ayrı ayrı 2 farklı ölçümü alındı. Hünnapın 9 farklı eser element yönünden ölçümleri analiz edildi. 9 eser elementten kobalt hariç hünnapın su ekstraktlarındaki eser element düzeyleri alkol eser element düzeylerinden daha yüksek miktarda bulunmuştur. Kobalt elementi tespit edilememiştir. Asetilkolinesteraz inhibisyonunda hünnap etanol ekstraksiyonun AChE R^2 0,9917, İc50:0,002962; hünnap su ekstraksiyonun R^2 0,9945, İc50: 0,002254 bulunmuştur.

Sonuç olarak yapılan analizlerin neticesinde hünnap bitkisinin meyvelerinin içerdiği metabolitler sayesinde fonksiyonel bir gıda işlevi gösterdiği ve enzim inhibisyon değerlerinin asetilkolinesteraz inhibitörü olan takrine kıyasla düşük olduğu bulunmuştur. Hünnapın içerdiği fitokimyasallar sayesinde insan sağlığı üzerinden yararlı etkilerinin bulunduğu ancak yapılan çalışmaların sayısının daha da detaylandırılarak artırılmasına gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

***Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, asetilkolinesteraz, eser element, flavanoid, hünnap.*

ABSTRACT

DETERMINATION OF FLAVANOID, ANTIOXIDANT AND TRACE ELEMENT LEVELS IN EXTRACTIONS OF JUJUBE (ZIZYPHUS JUJUBA MILL) FRUITS USING DIFFERENT METHODS AND ITS EFFECT ON ACETYLCHOLINESTERAS ACTIVITY

Jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.), a medicinal plant, has a functional role in human health with the various metabolites and minerals it contains. The aim of the thesis is to examine the amount of flavonoids and antioxidants which are the metabolites contained in jujube in water and alcohol extracts separately and to investigate the amounts and types of trace elements. It was also aimed to determine the inhibition effect of jujube on the acetylcholinesterase enzyme.

Jujube fruits were dried in an oven at 50 °C. Then, alcohol and water extractions were prepared with the help of a lyophilizer device. Commercially available TAS-TOS kits were used to calculate the antioxidant amounts of jujube. Analysis of flavonoid substance amounts was determined using the spectrophotometric method. Determination of the trace element levels contained in jujube was measured with the ICP-MS device. Spectrophotometric measurement results were compared with tacrine, an acetylcholinesterase inhibitor, using the Ellman method for acetylcholinesterase enzyme inhibition.

10 separate measurements of water and alcohol extracts of jujube were made in order to measure the flavonoid amounts of jujube. According to the results, the average amount of total flavonoids in the alcohol extract of jujube was 0.71 µg/ml and the average amount of total flavonoids in the water extract was 2.24 µg/ml. The total amount of flavonoids in the water extract was found to be higher and significant than in the alcohol extract ($p < 0.05$). 10 measurements each of water and alcohol extracts were made to determine the total antioxidant and oxidant amounts of jujube. It was found that the average total oxidant level (TOS) of jujube in water extract is 11.25 µmol/L, the average in alcohol extract is 78.57 µmol/L while the average total antioxidant level (TAS) of jujube was calculated as 0.96 µmol/L in water extract and 2.87 µmol/L in alcohol extract. Total antioxidant and oxidant status of jujube were found to be higher and significant in alcohol extracts ($p < 0.05$). ICP-MS device was

used to determine the trace element levels contained in jujube. Two different measurements of water and alcohol extractions were taken separately. Measurements of jujube in terms of 9 different trace elements were analyzed. Of the 9 trace elements, except for cobalt, the trace element levels in the water extracts of jujube were found to be higher than the alcohol trace element levels. The element cobalt was not detected. The jujube ethanol extraction was found as AChE R^2 0,9917, İc50:0,002962 while jujube water extraction was R^2 0,9945, İc50:0,002254 in acetylcholinesterase inhibition.

As a result of the analysis, it was found that the fruits of the jujube plant function as a functional food thanks to the metabolites it contains and the enzyme inhibition values are lower than tacrine, an acetylcholinesterase inhibitor. It has been concluded that jujube has beneficial effects on human health thanks to the phytochemicals it contains, but the number of studies carried out needs to be increased in more detail.

Key words: *Acetylcholinesterase, antioxidant, flavonoid, jujube, trace element.*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AChE	: Asetilkolinesteraz
Ach	: Asetilkolin
BChE	: Bütirilkolin
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Ea	: Aktivasyon Enerjisi
IUBMB	: Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği
EC	: European Community/Enzim Numarası
GH	: Glikozid Hidrolaz
nM	: Nano Mol
µg	: Mikrogram
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süper Oksit Dismutaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
CAT	: Katalaz
Trx	: Tiyoredoksin Redüktaz
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein 1
TNF-α	: Tümör nekroz faktör
UVB	: Ultra Viyole Işın Bronzed skin
IL-8	: İnterlökin
4T1	: Meme Kanseri hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Hünnap Meyvesinin Görünümü	11
Şekil 2.2. Hünnap Meyvesinin Tam Sınıflandırılması.....	14
Şekil 2.3. Polifenollerin Sınıflandırılması.	399
Şekil 4.1. Toplam Antioksidan Su Ve Alkol İstatistiksel Dağılım Grafiği.	53
Şekil 4.2. TOS İstatistiksel Grafik.	53
Şekil 4.3. Flavanoid İstatistiksel Grafik.....	54
Şekil 4.4. Hünnapın Su Ekstartının Asetilkolin Esteraz İnhibisyon İc50 Grafiği.	54
Şekil 4.5. Hünnapın Etil Alkol Ekstartının Asetilkolin Esteraz İnhibisyon İc50 Grafiği.....	53
Şekil 4.6. Takrin Asetilkolin Esteraz İnhibisyon İc50 Grafiği.	53

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Çiğ Hünnap (100 Gram İçin) Besin Değerleri	13
Tablo 2.2. Demirin Vücuttaki Dağılımı..	22
Tablo 3.1. TOS Kitinin Bileşimi..	46
Tablo 3.2. TAS Kitinin Reaktif Bileşimi.....	47
Tablo 3.3. ACHE Enzim Küvet İçeriği.	49
Tablo 4.1. TAS-TOS ve Flavanoid Ortalamaları ve İstatistiksel Değerler	52
Tablo 4.2. ACHE İnhibisyon Sonuçları..	56
Tablo 4.3. Eser Element Sonuçları.	56

1. GİRİŞ

Şifalı ve tıbbi bitkiler insanlığın tedavi alternatifleri arasından daima önemli bir yer tutmaktadır. Gelişmekte olan coğrafyalarda nüfusun %80'lere yakın bir kısmının temel sağlık gereksinimlerinin neredeyse tamamında bitkilerden yararlandığı bildirilmektedir. Bu durum günümüzde gelişmiş ülkelerde de biyokimya, organik kimya, tıbbi tedaviler ve ilaç üretimindeki kayda değer ilerlemeye rağmen reçete edilen ilaçların %25'inden fazlası direk veya dolaylı olarak bitkilerden elde edildiği rapor edilmiştir. Hatta tezgah üstü satışlarında eklenince bu oran %50'ye yaklaşmaktadır (Newman ve ark., 2000). Bu sebeple birçok önemli bitki türünün çeşitli etkenler dolayısıyla yok olma durumunda göz önünde bulundurarak; yeryüzünden yayılım gösteren 350.000 civarındaki bitkinin etkilerinin araştırılması ve mevcut bilgilerin daha kesin ve net olarak belirlenebilmesi için bitkiler üzerindeki araştırmaların sayısı detaylandırılarak artırılmalıdır (Hostettmann ve Marston, 2002).

Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler arasından önemli bir yere sahip olan hünnap (*Zizyphus jujuba*) içerdiği bir çok yararlı bileşen sayesinde özellikle sağlık alanında bir fonksiyonel besin olarak yer almaktadır (Liu ve ark., 2017). Hünnap cinsleri başta Güney Afrika, Amerika, Hindistan, Çin ve Orta doğu ülkeri gibi çok farklı coğrafyalarda birçok farklı hastalığın ve rahatsızlığın iyileştirilmesinde faydalandığı bildirilmiştir. Hünnap türleri sıcak iklim bölgelerinden ve tropikal coğrafyalarda daha ağırlıklı bulunur. (Ara ve ark., 2008; Mhaskar ve Blatter, 2000; Maaiden ve ark., 2020).

Hünnapın hemen hemen her bir bölümü birçok yararlı bileşen içermektedir. Rhamnaceae familyasına ait olan hünnap *zizyphus* cinsindedir. *Zizyphus* cinsi içerisinde bir çok bitki türü bulunmaktadır. Ayrıca bilimsel literatürde *zizyphus*un bir çok farklı türü tanımlanmıştır. Bu türlerin tıbbi sistemlerde binlerce yıldır birçok yararlı etkisi bildirilmiştir. Yapılan pek çok araştırmada hünnap türlerine ait ikincil

metabolitlere ve farmakolojik etkilerine odaklanılmıştır (Evreinoff, 1964; Bhansali, 1975; Liu ve ark., 2004). Günümüze kadar hünnap bitkilerinden 431 bileşik izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Özellikle alkaloidler ve fenolik bileşikler izole edilen bileşiklerin başında gelmektedir. Ayrıca antiinflamatuvar, antidiyareik, antidepresan, antikanser, antibakteriyel, asetilkolinesteraz inhibitörleri ve antioksidan yapılar hünnapın içerisinde mevcut olan bileşiklerin gösterdiği etkilerdendir. Ancak hünnap türlerine ait bitkilerin etki mekanizmaları ve klinik uygulamaları yeterince araştırılmamıştır. Ayrıca hünnapın toksik etkileri hakkında önemli bilgi eksikliği bulunmaktadır. Yapılan araştırmaların ışığında literatürde yer alan hiçbir inceleme hünnapın tıbbi etkileri hakkında kapsamlı bir analiz sağlamamaktadır. Bu durum sebebiyle hünnapın mevcut araştırmalarına ek olarak hünnap türlerinin daha da detaylandırılması için fitokimyası ve farmakolojik aksiyonları ve etki mekanizmaları için araştırma sayısı çoğaltılmalıdır (Elsadig ve ark., 2016; Sameh ve ark., 2018). Bu tezin amacı da ülkemizde dâhil olmak üzere yeryüzünden birçok alanda yetişen hünnap bitkisinin meyvesinin bildirilen yararlı etkilerinin doğrulamak amacıyla içerisindeki yapıların farklı ekstraksiyonlardaki miktarları ve etkileri belirlenerek bu bitki meyvesi ile ilgili yapılan araştırmalara katkı sağlamak hedeflenmiş ve yeni yapılacak çalışmaları tetiklemesi aynı zamanda elde edilen verilerin bir kaynak olarak sunulması amaç edinilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tıbbi Bitkiler

2.1.1. Tanımı

Tıbbi bitki ifadesi iyileştirme ve tedavi etme özelliklerine sahip bitkileri tanımlar (Abdul, R. B. 2012). Çok uzun yıllardan beri insanlar gıda gereksinimlerini karşılamak; rahatsızlıklarına ve hastalıklarına çare için bitkilere sarsılmaz bir güven duymuşlardır. Bitkisel ürünler daima günümüz çağındaki sağlık uygulamalarına da önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Sen ve Samanta, 2015).

Tıbbi bitkiler ve aromatik bitkilerin kesin ve net bir tanımlamasının yapılması olası değildir. Günümüz devrinde aromatik ve tıbbi bitki ifadeleri beraber kullanılmaktadır. Tıbbi bitkiler hastalıklara önlem almak ve iyileştirmek; mevcut sağlığı korumak için tüketilen bitki çeşitleridir. Tıbbi bitkiler gıda ihtiyacı, kişisel bakım, ilaç eldesinde kullanılırken; aromatik bitkiler hoş koku ve yiyeceklere tat katmak amacıyla kullanılmaktadır (Anonim, 2005). Tıbbi ve aromatik bitkilerden söz edildiği zaman içerdikleri etken madde metabolitleri ve bitkilerin kendileri ve tüketim alanları devasa bir alanı içerisine almaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Tıbbi bitkilerin hemen hemen her kısmı ayrı ayrı kullanılabilir. Çiçekler, gövde, tohum ve yapraklarından biyoüretim yoluyla üretilen organik bileşikler canlı fizyolojisi ve insan bedeniyle uyumlu olduğu için; tıbbi bitkilerden üretilen bitkisel ilaçların doğal olmaları sebebiyle güvenli olarak onaylanabilir. Fakat yapılan araştırmalar ışığında özellikle çocuk hastalar için direk kullanımının uygun olmadığı açığa çıkarılmıştır (Farzaei ve ark., 2020).

Uzun yıllardan günümüze kadar olan süre zarfında kullanılmakta olan tıbbi bitkiler birçok hastalığın tedavisinde medikal tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Çok eski tarihlerde tedavi amacıyla kullanımına başlanan ve ülkemizde olduğu gibi birçok ulus devlet tarafından da yıllardan beri kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütünün 91 ülkenin ilaç kodekslerinde yer alan tıbbi bitkileri kaynak göstererek yaptığı bir inceleme çalışmasında tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır. Fakat sadece 500 tanesinin ekimi yapılmaktadır. Üstelik farklı amaçlarla kullanılan bitkilerin sadece az bir miktarı ilaç kodekslerinde kayıtlıdır. Ülkemizde de tıbbi amaçlı kodekse kayıtlı kullanılan bitki sayısı 140 düzeyindedir. Oysaki ülkemizde tıbbi tedavi ihtiyacını karşılamak için kullanılan tıbbi bitki sayısı daha yüksek düzeydedir. Üstelik çeşitli kaynaklarda bunun yaklaşık olarak bu sayının 500 seviyelerinde olduğu bildirilmektedir (Kırbağ ve Zengin, 2006). Günümüz devrinde üretilip kullanıma sunulan reçete ile satılan ilaçların %25'ini bitkiler ve bitkisel hammaddelerden üretilmektedir (Farnsworth ve ark., 1985).

Hem günümüzde hem de tarihsel süreçler içerisinde uzun bir kullanıma sahip olan tıbbi ve aromatik bitkilerin belirli bir kısmı belirli iklim şartlarında yetiştiği için doğal ortamlarından alınırken; bazılarının belirli bir kısımda kültür ortamlarında özel olarak yetiştirilmektedir. Bunun yanı sıra medikal iyileştirme amacıyla tüketilen bitkilerin kayda değer bir kısmı da doğal ortamlarından sağlanmaktadır (Acıbuca ve Bostan Durak, 2018). Tıbbi bitkilerin kullanımını ulus devletlerin ekonomik ve refah seviyelerine göre değişiklik gösterir. Gelişme aşamasında yer alan ulus devletlerde toplam popülasyonun %80'i iyileşme gayesiyle tıbbi bitkilerden yararlanmaktadır. Bu yüzde oranı refah düzeyi daha düşük olan Asya, Afrika, Ortadoğu gibi bölgelerde %95'e kadar çıkmaktadır (Titz, 2004). Hem tıbbi amaçla kullanılan bitkilerin hem de başka amaçlar için kullanılan bitkilerin yeryüzü üzerindeki dağılımı dengeli ve eşit şekilde değildir. Dünyanın uç noktalarında yani kutuplarda tür sayıları en az seviyelerdeyken Güney Amerikanın kuzey noktaları ve Endonezya adalarında tür sayıları fazladır (Anonim, 2016). Ülkemizde tıbbi ve aromatik bitkilerin tür çeşidi ve sayısı bakımından zengindir. Türkiye topraklarında yetişen tıbbi bitki türlerinden 1000 civarındaki bitkiden değişik şekillerde fayda sağlandığı ve 400 civarındaki ihracatının sağlandığı düşünülmektedir (Arslan, 2014). Özellikle haşhaş ve kekik üretiminde türkiye dünyada en üst sırada yer almaktadır (TMO, 2015).

2.1.2. Tıbbi Bitkilerin Tarihçesi

İnsandan eski olan tıbbi bitkilerin ilaç ve şifa vermesi amacıyla kullanım tarihini tam olarak belirlemek mümkün değildir. Elde edilen bulgular ışığında bitkilerin yaklaşık olarak 60 000 yıl önce ilaç eldesi amacıyla ekildiğini göstermektedir (Solecki, R. S. 1975).

Tıbbi bitkiler ile alakalı araştırma yazıları Hindistan,Çin ve Mısır'da tahimini olarak 5000 yıl öncesine,Yunanistan ve Orta Asya 'da ise en az 2500 yıl öncesiyile ilişkilendirildiği kaynaklara dayandırılmaktadır (Ang-Lee ve ark.,2001).

Tıbbi bitkilerden yararlanılarak ilaç hazırlandığına dair keşfedilen en eski yazılı belge, tahmini olarak 5000 yıl öncesine dayanan Nagpur'dan bir Sümer kil tabletinde keşfedilmiştir. Farklı yazıtlara göre MÖ 27. yüzyıldan beri bitkilerden ilaç elde etmek amacıyla yararlanan Mısırlılar ve Çinliler, bitkilerin iyileştirme etkisinden yararlanan ilk kişilerdir (Qiu, J. 2007).

Yunan tıbbının kuran kişi kabul edilen Hipokrat ve onun öğrencisi olan Aritoteles tıbbi bitkileri hastalıkların iyileştirmesi amacıyla kullanmıştır(Jamshidi-Kia ve ark.,2018).

Tıbbi Bitkileri ilerleyen tarihte MÖ 75-45 yıllarında hekim ve cerrah olan Pedanius Dioscorides (MS 1.yy) 600 iyileştirici bitkiyi bilimsel bir çalışma eseri olarak sunmak için De Materia Medica isiminde tıbbi bitkilerle ilgili bir ansiklopedi ortaya çıkarmıştır(Madsen ve Bertelsen, 1995; Zargari, 1992).

Ülkemiz ve ülkemize yakın coğrafyalarda yapılan keşiflerde tıbbi bitkilerin bu coğrafyalarda tarihsel bir geçmişinin olduğunu göstermektedir.Örneğin Kuzey Iraktaki şanidar mağarasında yapılan kazılarda keşfedilen;Neandertal insan mezarında bitki insan ilişkisinin kökeninin başlangıç noktasına ait ilk bilgi keşfi olarak kabul edilebilir.Mezarda 60 bin yıl öncesinden günümüze geldiği tahmin edilen mezarda civanperçemi,kanarya otu,mor sümbül,gül hatmi,peygamber çiçeği,efedra bitkilerine ait olduğu keşfedilmiştir (Lewin,2000; Heinrich ve ark.,

2004). Kayseri şehrimizin civarında yer alan kültepede bulunan kil yazıtlarda (M.Ö. 1.974 - 1.719) üç adet baharatın ismi aktarılmıştır (Sabuncuoğlu, 2011).

2.1.3. Tıbbi Bitkilerin Sınıflandırılması

Yeryüzünde 750.000-1.000.000 arasında bitki çeşidinin var olduğu tahmin edilmektedir. Günümüze kadar bu bitkiler içerisinde 500.000 civarında bitki belirlenip açıklanmış ve adlandırılmıştır. Bunun yanında her sene 2.000 kadar yeni tohumlu bitki türü keşfedilip adlandırılmaktadır. Besin ihtiyacını karşılamak için ekilen bitki türü sayısı yaklaşık 3.000 dir. Buna ek olarak besin olarak kullanılan yabani bitki türlerinin çeşitlerinin sayısı 10.000 in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. İyileştirme ve hastalıkların azaltılması amacıyla kullanılan bitkilerin sayıları eski çağlardan günümüze kadar keşfedilen bitkilerin sayıları hep arttığı için; tıbbi bitki sayısı daima yukarı yönlü bir ivme göstermiştir. Keşfedilen bitkilerin sayıları Mezopotamya medeniyeti zamanında yaklaşık 250 iken Grekler zamanında 600 civarında, Arap ve Fars medeniyetleri zamanında yaklaşık 4.000'e ulaşmıştır. 19.yy başlarında bu sayı yaklaşık 13.000'e ulaşmıştır (Baytop, 2021).

Bitkilerin sayıları göz önüne alındığında bunların daha iyi anlaşılıp ulaşılabilirliğinin artırılması için bitkilerin belli özelliklerine göre sınıflandırılması öngörülmüştür. Bu sınıflandırma için Etnobotanik biliminden yararlanılmaktadır. Etnobotanik bilimi insan ile bitkiler arasındaki geçmişten günümüze kadar olan ilişkiden doğmuştur (Koçyiğit, 2005). Etnobotanik kelimesinin ilk ifadesi olan etno insanı ve insan aktivitelerini, ikinci kelimesi olan botanik bitkiler ilgili olan bitki bilimi olarak açıklanmaktadır. Etnobotanik ifadesi ilk kez biyoloji araştırmacısı olan John W. Harshberger ile kullanılmıştır (Heinrich ve ark., 2004; Tütenocaklı; Graham ve ark., 2002).

İnsanlar bitkilerden birçok şekilde yararlanmışlar ve sınıflarının özelliklerine göre bitkileri farklı şekillerde kullanmışlardır. Özellikle Tıbbi Bitkilerden hastalıklardan kurtulma ve iyileşme amacıyla tedavi edici özelliklerinden

yararlanmışlardır. Bitkiler ile tedavi anlamına gelen fitoterapi ifadesi ilk kez Fransız doktor Henri Leclerc tarafından kullanılmıştır (Farnsworth ve ark., 1985).

Tıbbi bitkiler sınıflandırılırken 6 farklı sınıflandırma çeşidi bulunmaktadır. Bunlar alfabetik sınıflandırma, morfolojik sınıflandırma, botanik sınıflandırma, kimyasal sınıflandırma, farmakolojik sınıflandırma, farmakimyasal sınıflandırmadır.

Alfabetik Sınıflandırma: Tıbbi ve aromatik bitkilerin latince ismi kullanılarak yapılan sınıflandırma türüdür. Örneğin; *allium sativum* (sarımsak), *ziziphus jujube* (Hünnap) vb.

Morfolojik Sınıflandırma: Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılan bölümlerine göre yapılan sınıflandırma çeşididir.

Örneğin;

- Herba (Ot): Örnek olarak; Toprak üstü kısımlar, Adaçayı, Hindiba.
- Folia (Yaprak): Örnek olarak; Nane, Adaçayı, Melisa.
- Flores (Çiçek): Örnek olarak; Papatya Hatmi.
- Fructus (Meyve): Örnek olarak; Kişniş, Kuşburnu, Anason.
- Semen (Tohum): Örnek olarak; Keten, Çimen.
- Radix (kök): Örnek olarak; Kedi out.
- Rhizom (rizom): Örnek olarak; Meyan kökü, Ayırık.
- Yumru (Tuber): Örnek olarak; Sahlep.
- Bulb (Soğan): Örnek olarak; Sarımsak.

Botanik Sınıflandırma: Bitkilerin takım, familya, cinslerine göre sınıflandırma çeşididir. Farmokopik botanikte kullanılır.

Kimyasal Sınıflandırma: Bitkilerde bulunan etken maddelere göre yapılan sınıflandırma şeklidir.

Farmakolojik Sınıflandırma: Bitkilerin etki mekanizmasına göre yapılan sınıflandırma çeşididir.

Farmokimyasal Sınıflandırma: Drogların, farmakolojik etkilerine göre ana gruplara, kimyasal etkilerine göre ise alt gruplara ayrıldığı sınıflandırma çeşididir.

2.1.4. Tıbbi Bitkilerin Önemi

Geçmişten Günümüze kadar birçok hastalık (şeker hastalığı, sarılık, nefes darlığı) bitkiler ve bitki karışımlarıyla iyileştirilmeye çalışılmıştır ve hala çalışmalar devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yeryüzünde tahmini olarak 4 milyar insanın sağlık problemlerini ilk adımda bitkisel droglarla gidermeye çalıştıklarını bildirmektedir. Yeryüzündeki toplam popülasyonun %80'i ayrıca ekonomik olarak güçlü ülkelerde reçeteli ilaçların ortalama olarak %25'i bitkisel kaynaklı etken maddelerden (vimbilastin, rezerpin, kinin, aspirin gibi) yararlanılarak üretilmektedir. Bilhassa 1990'lı yıllardan günümüze geldikçe tıbbi ve aromatik bitkilerin yeni kullanım alanlarının keşfedilmesi doğal ürünlere olan isteği arttırmıştır. Bu durum sebebiyle tıbbi bitkilerin kullanım ve tüketim miktarını her geçen gün artış göstermektedir. Ülkemiz gerek coğrafi konumu gerekse iklim ve tarımsal açıdan yüksek bir potansiyele sahiptir. Ülkemiz bu özellikleri sayesinde tıbbi ve aromatik bitkilerin hem üretim hem de ticaretinde önemli bir yere sahiptir. Ülkemizin bu önemi ekonomik ve sanayi bakımından kalkınmış ülkelerin kullandıkları bitkisel ilaçlar, bitki kimyasalları besin ve besin katkı maddeleri, kozmetik ve parfümeri sanayilerinin girdisini oluşturan pek çok bitkisel ürün ihtiyacını ülkemiz coğrafyasının florasından karşılanmasından kaynaklanmaktadır. Ülkemizde tıbbi ve aromatik bitkiler genellikle ege, marmara, doğu akdeniz, doğu karadeniz ve güney doğu bölgelerinden üretim ve eldesi sağlanmaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Ülkemizde tıbbi ve aromatik bitkilerin ulaşılabilirliğinin artırılması ve bilgi edinme kolaylığı sağlamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Güner tarafında yapılan ve en önemlilerinden biri olan araştırma çalışmasında ilk ulusal flora listesi olarak kabul edilen türkiye bitkileri listesi isimli eserde 11707 tür ve alt tür (Yabancı bitkiler ve kültür bitkilerini kapsamaktadır.) 3694 endemik sınıf keşfedilmiştir. Ayrıca keşfedilen sınıfların % 31.82' tespit edilmiştir. Nihayetinde bu türlerin endemik olduğu bildirilmiştir. Endemik türler açısından en varlıklı bölgelerimiz akdeniz, doğu anadolu ve iç anadolu bölgelerimizdir (Acıbuca ve Budak, 2018).

Tıbbi ve Aromatik bitki türleri ve birçok bitki türü serbest radikallerin temizlenmesinde etkin rol oynayan biyoaktif bileşenleri bünyesinde barındırmaktadır. Tıbbi bitkilerin çoğu fenolik bileşikler, azotlu bileşikler, terpenoidler ve bunların dışında kalan bir çok endojen metabolit türevleri gibi yüksek miktarlarda antioksidan içerir (Zheng ve Wang, 2001; Karadeniz ve ark., 2015). Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, iyileştirici bitkilerden temin edilen fitokimyasalların ve metabolitlerin büyük bir kısmının anti-İnflamatuvar, antiateroskleretik, antitümör, antimutajenik, antikarsojenik, antibakteriyal ve antiviral etkilere sahip olduğunu kanıtlamıştır (Owen ve ark., 2000; Sala ve ark., 2002). Bunlara ek olarak kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve birçok rahatsızlığın risklerinin azaltılması ve ölüm oranlarının düşürülmesinde etkilidir (Anderson ve ark., 2001; Sun ve ark., 2002).

2.2. Hünnap (Zizyphus Jujuba Mill.)

Hünnap meyvesi bilimsel sınıflandırma adıyla *Zizyphus jujuba* yüzyıllardır hem besin hem de ilaç olarak kullanılmaktadır. İran’da “Annab”, Hindistan’da “Ber”, Fransa’da “Pomme sourette”, Çin’de “Hayat meyvesi” olarak adlandırılan ve daha birçok farklı coğrafyada farklı isimlerle anılan bitki türüdür (Villanueva,2017). Hünnap kıta olarak Asya ve Güney Avrupa’ya ülke olarak da Çine özgü bir bitki çeşididir (Sabzghabae ve ark., 2013). Güney Asyada ilk kez MÖ 9000’de bir gıda kıtlığı sırasında kullanıldığı bildirilmektedir (Gupta, 2004). Hünnap birçok coğrafyada tıbbi özelliklerinden yararlanmak için kullanılmıştır. Doğu, Güney Doğu ve İran bölgelerinden annab olarak adlandırılan bu bitkiyi insanlar İbn-i Sina’nın reçetelerinden bilmektedir. İbn-i Sina hünnapı sindirim bozukluklarını, mide ülserini ve tansiyonu tedavi etmek için kullanmıştır (Hamedi ve ark., 2015). Hünnap bazen afrodisyak veya bir müshil (Sabzghabae ve ark., 2013). Bazen bir panzehir olarak kullanılmıştır (Yu ve ark, 2012). Hünnapın kabuğu 20.yy’da Castilla La Macha’da (İspanya) kırsal kesiminde hamileliğin önlemesi amacıyla kullanılmıştır (Souleles ve Shammas,1998). Buna ek olarak hünnap yaprakları tifo, fraktür ve ektimadan etkilenen çocukları iyileştirmek için kullanılmıştır (Guo ve ark., 2011). Son yıllarda

hünnap meyvesi dünya genelinde yenilenebilir bir gıda, gıda katkı maddesi ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Özellikle fonksiyonel gıda özelliklerinin keşfedilmesiyle gıda sanayisinin taleplerini karşılamak amacıyla üretimi son otuz yılda ciddi bir artış göstermiştir (Yue ve ark., 2014).

Hünnap bitkisi protein, yağ, karbonhidrat ve lifler gibi makro besinler yönünden zengindir (Food ve Board, 1989). Yine yapılan çalışmalar ışığında hünnap meyvesinin makro besinler yanında mikro besinlerden yani element ve vitaminlerden de zengin olduğunu göstermiştir (Choi ve ark., 2016; Chen ve ark., 2018). Hünnap meyvesinin bütün unsurlarıyla birlikte tıbbi bitkilerden biri kabul edilmektedir. Hünnabın biyolojik etkileri ve insan sağlığı üzerindeki yararlı etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır. Hünnabın sağlık üzerindeki etkilerinden dolayı günlük hayatta favori bir meyve olarak görülmektedir. Hünnap ile yapılan çalışmaların bildirdiğine göre anemi, iltihaplanma, demir eksikliği, vitamin eksikliği tedavisi ve vücut depolarının korunmasında geliştirilen tıbbi gıda ve takviye üretiminde umut vaad eden bir potansiyel içermektedir (Chen ve Tsim, 2020). Yine yapılan araştırmalar ışığında hünnapın sinir sistemi, kardiyovasküler sistem üzerinden yararlı etkileri olduğu ve ayrıca kan lipidleri ve kan glikozu üzerinde ciddi bir düşüş oluşturduğu bildirilmiştir (Hemmati ve ark., 2015). Hünnabın bu bildirilen yararlı etkilerine ek olarak antioksidan aktivitesi ve kanser üzerinde de birçok farmakolojik etkilere sahip olduğu bildirilmiş ve kanser hücreleri dizinlerinde kanserli hücrelerin büyümesini azalttığı kanıtlanmıştır (Vahedi ve ark., 2008; Choi ve ark., 2012; Plastina ve ark., 2012). Hünnabın meyveleri, insan için birçok yararlı bileşeni içermektedir. Bu bileşenlere askorbik asit, karetonidler, fenolik bileşikler, demir ve potasyum gibi mineraller örnek olarak verilebilir (Promyou ve ark., 2012). Ayrıca yüksek miktarda C vitamini başta olmak üzere riboflavin, tiamin, niasin, pridoksin, karoten türevlerini içerisinde bulundurmaktadır. Bunlara ek olarak potasyum başta olmak üzere fosfor, magnezyum, kalsiyum ve yine yüksek miktarlarda sodyum, çinko, bakır, demir yönünden zengindir (Li ve ark., 2007; Pareek, 2013; Rashwan ve ark., 2020). Yüksek potasyum içerdiğinden dolayı günlük potasyum ihtiyacının büyük miktarını karşılar ve bu şekilde kardiyovasküler sisteme ciddi bir katkı sağlayabilir ve yine ihtiva ettiği demir ile kardiyovasküler yönden risk taşıyan demir eksikliğine bağlı anemiden korunmada ciddi bir rol oynamaktadır (Çıtıl ve ark., 2022). Hünnap meyvesinin

ağacı uzun sayılabilecek seviyededir. Hünnap ağacının yapraklarına baktığımız zaman dikenlere sahip üç adet paralel yaprak damarı vardır. Aynı zamanda yaprakları oval şekildedir (Hamedı ve ark., 2015). Hünnap meyveleri şekilleri ise hurma meyvesinin şekline benzerdir ve renkleri kırmızı kahverengi arasındadır. Olgunluğa ulaştıkça renkleri mor siyah arası bir renge dönüşürler (Goyal ve ark., 2011). Hünnap bitkisinin ağaçları dayanıklıdır. Kurak iklime ve yarı kurak iklimle sahip bölgelerde yetişirler (Tahergorabi ve ark., 2015). Hünnap bitkisi ağaçlarının sıcaklık toleransları da yüksektir. Yaz sıcaklarına ve çetin kış soğuklarına karşı sıcaklıklara dayanıklıdır (Chaudhary, 2001). Sıfırın altında 20°C' ye kadar dayanabilirler 1700 metre rakıma kadar da yaşayabildikleri bildirilmiştir. Ayrıca çok çeşitli toprak tiplerinde (Humuslu, kumlu, geçirgen, kireçli) yaşayabildikleri bildirilmiştir (Ecevit ve ark., 2002; Kavas ve Dalkılıç, 2015). Hünnap meyvesinin ilaç yapımında kullanılan kısımları olgun ve taze olması gerekmektedir. Hünnapın diğer kısımları yaprak, tohum gibi bu bölümler içinde aynı durum geçerlidir (Al-Reza ve ark., 2010).



Şekil 2.1. Hünnap meyvesinin görünümü.
(Liu G., ve ark., 2015).

2.2.1. Hünnapın Türleri ve Dağılımı

Hünnapın (*Zizyphus Jujuba* Mill) günümüze kadar 56 cins ve 900 türü olduğu bildirilmiştir. Hünnapın yetiştirme alanları incelendiği zaman yeryüzünde tropikal ve

subtropikal bölgelerde yayılış gösterdiği bildirilmiştir. Hünnapın Türkiye'deki yetişme alanları incelediğinde ise Marmara Bölgesi, Batı Anadolu Bölgesi ve Güney Anadolu bölgesinde yetişmektedir. Ayrıca farklı bölgelerde bol miktarda doğal flora rapor edilmiş farklı türleri bildirilmiştir (Yaşa, 2016). Rhamnaceae bitki ailesine ait olup kendi cinsi içerisinde yaygındır (Kaeidi ve ark., 2015; Kang ve ark., 2015). Rusya, Hindistan, Orta Doğu, Çin ve İran gibi ülkeler dâhil olmak üzere Güney Avrupa ve Asyada geniş bir alanda yetiştirilmektedir (Hung ve ark, 2012). Bilimsel olarak ilk kez 1753 yılında Carl Linnaeus tarafından Rhamnus Zizyphus olarak tanımlanmıştır (Linnaeus, 1753). 1882'de Herman Karsten tarafından botanik adı Zizyphus Jujuba olacak şekilde önerilmiştir. Uluslararası Bitki Taksonomi Birliği Zizyphus Jujuba'yı 2011 yılına kadar kabul etmemiştir (Villanueva, 2017). Ülkemizde de hünnapın 6 çeşidi yetişmektedir (Zizyphus, Frangula, Colletia, Paliurus, Hovenia, Rhamnus). Ayrıca ülkemizde farklı bölgelerde 25 çeşit hünnapın yetiştirilebileceği bildirilmiştir (Davids, 1967; Anşin ve Özkan, 1997).

2.2.2. Hünnapın Kimyasal Bileşimi

Hünnap Meyvesinin kimyasal bileşenlerinin yüzdesel dağılımında en büyük yeri karbonhidratlar (%55-85) oluşturmaktadır. Daha sonra su (%25-30) ,hemen peşine ham lifler (%2.4-8.4) en sonda ham protein (%2.9-6.6), ham yağ (%0.4-1.0), lipidler, doymuş ve doymamış yağ asitleri gelmektedir. Hünnap meyvesi vitaminler yönünden de zengin bir kaynak olduğu bildirilmiştir. A,C ve B vitamini çeşitlerini yüksek miktarlarda ihtiva etmektedir. Vitaminlerin yanı sıra karetonidler, antioksidanlar, fenolik bileşikler, demir, fosfor, manganez, potasyum gibi mineraller yönünden zengindir (Omid,1997). Yapılan çalışmalar ışığından hünnap içeriğinde bulunan yüksek orandaki yararlı bileşikler sayesinde besleyici değeri yüksek besin maddeleri arasında yer almaktadır. Besin değerinin yüksek olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından doğrulanmaktadır (Kundi ve ark.,1989). Ayrıca hünnap yüksek miktarlarda fenolik bileşik içerdiği çalışmalar sonucunda bildirilmiştir. Fenolik bileşiklerde yağış, deniz seviyesinden yükseklik gibi faktörler ile fenolik bileşenlerin miktarını değiştirdiği bulunmuştur. Az yağış alan ve yüksek rakımlı bölgelerde yetişen hünnapların daha fazla fenolik bileşik içerdiği çalışmalar sonucu bildirilmiştir

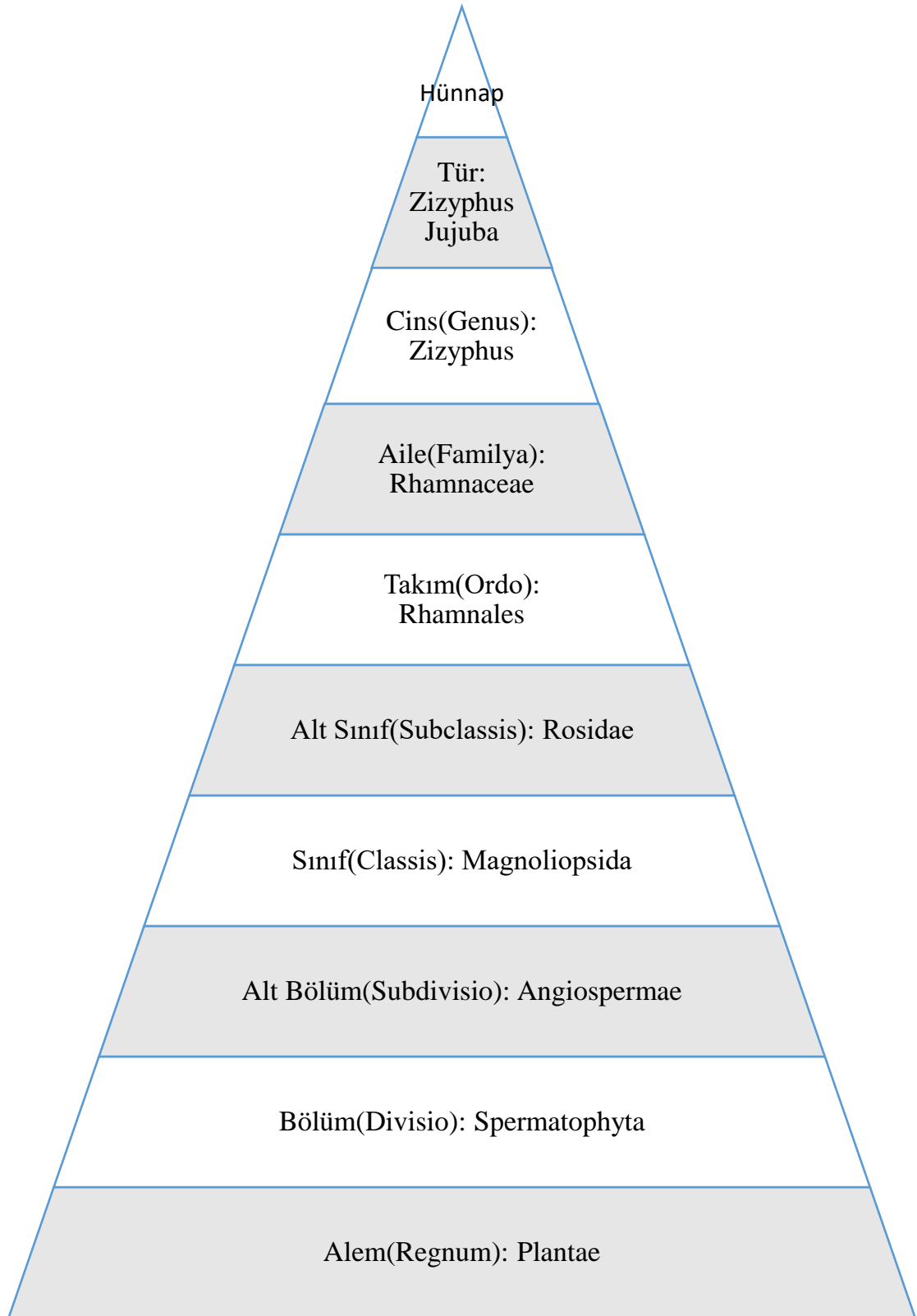
(Sun ve ark., 2011). Hünnapın içerdiği fenolik asitlerin bulunduğu yerleri ve çeşitlerinin tespit için bir yapılmış çalışmada sekiz fenolik asit bulunmuş. Bunların esterleşmiş halde, serbest konumda ve glikozitlemiş şekilde bulunduğu tespit edilmiş ve bu fenoliklerin en fazla hünnapın kabuğunda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca fenolik asitler içerisinde en fazla miktarda p-hidroksibenzoik asit ve sinnamik asitlerin bulunduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2011).

Tablo 2.1. Çiğ Hünnap (100 gram için) besin değerleri.

(U.S. Department Of Agriculture Food Data Central Published:4/1/2019)

Su	77.86 g
Enerji	79 kcal
Protein	1.2 g
Toplam yağ	0.2 g
Karbonhidrat	20.23 g
Kalsiyum, Ca	21 mg
Demir, Fe	0.48 mg
Magnezyum, Mg	10 mg
Fosfor, P	23 mg
Potasyum, K	250 mg
Sodyum, Na	3 mg
Çinko, Zn	0.05 mg
Bakır, Cu	0.073 mg
Mangan, Mn	0.084 mg
Vitamin C,	69 mg
Thiamin	0.02 mg
Riboflavin	0.04 mg
Niasin	0.9 mg
Vitamin B-6	0.081 mg
Vitamin B-12	0 µg
Vitamin A	2 µg
Retinol	0 µg
Trans yağ asitleri	0 g
Kolesterol	0 mg

2.2.3. Hünnap Meyvesinin Sınıflandırılması



Şekil 2.2. Hünnap meyvesinin tam sınıflandırılması.

(Karnıcalı, 2003).

2.2.4. Hünnapın Tıbbi Önemi

Hünnap insan vücudunun ihtiyacı olan birçok çeşit vitamin, mineral, fenolik bileşik ve karbonhidratı çeşitli oluşum evrelerinde farklı miktarlarda barındırmaktadır (Cosmulescu ve ark., 2018). Hünnapın yararlı birçok aktivitesi rapor edilmiştir. Hünnapın çeşitli kısımları diyabet, ishal, cilt enfeksiyonları, karaciğer ve idrar yolu problemleri obezite, ateş, faranjit, bronşit, kansızlık, uykusuzluk ve kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde ayrıca vücuttaki kanın temizlenmesinde kullanılabilir (Pawlowska ve ark., 2009).

Bütün bu hastalıklara ek olarak hipertansiyon ve bulaşıcı hastalıklar üzerinde de etkileri olduğu gösterilmiştir (Koffi ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada *Ziziphus spina-christi* özütü 10 gün süreyle diyabetik köpeklere uygulanmış ve köpeklerin kan glukozunda azalma ve serum insülin seviyesinde azalma olduğu bildirilmiştir.

Hünnap meyvesinin birçok farklı biyolojik etkiye sahip olduğu Çin'in ünlü şifacı kitabı "Sheng Nong Ben Cao Jing"de anlatılmaktadır. Hünnap'ın antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği birçok kez bildirilmiştir. Bunlara ek olarak *Zizyphus Jujuba*'nın afrodisyak etkisi olduğu, kusma önleyici etkileri görüldüğü ve kan hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir. Tohumlarının göz hastalıklarını iyileşmesine yardımcı olduğu söylenmektedir (Mahajan ve Chopda, 2009). *Zizyphus Jujuba* Japonyada da kronik hepatit ve göğüs ağrısının azaltılması için kullanılmaktadır. Ayrıca İranda aphthous (Ağız yarası) iyileşmesinde kan basıncı düşürücü ve müsil ve öksürük kesici olarak kullanılmaktadır (Hamedi ve ark., 2016).

Hünnapın birçok yararlı etkisi yapılan çalışmalar ışığında bulunmuştur. İçerisinde bulunan birçok metabolit sayesinde birçok hastalıkta tedavi edici veya yardımcı uygulama olarak kullanılabilceği açıklanmıştır.

İçerisinden barındırdığı vitamin P (Biyoflavonoid) miktar düzeyi açısından zengin olduğu ve tüketilmesi sonucu P ve C vitamin metabolitlerinin sinerjik olarak gösterdiği etkiye bağlı olarak kapiller arter duvarının daralmasını engellediği

bildirilmiştir. Bu etkiye ek olarak P vitaminin antibakteriyel, antialerjik ve antioksidan etkilerine ilaveten safra salımının etkilediği ve dolaşım sistemi üzerinden düzenleyici etkilerinin olduğuda bildirilmiştir (Özkan, 2017).

2.3. Esterazlar

Hidrolazların alt gruplarından biri olan bu grup ester türevlerini su molekülleri aracılığıyla asitte ve alkole ayrıştıran bir enzim grubudur. Farklı türlerde esteraz enzimleri olduğu bildirilmiştir. Bu farklı esteraz türleri birbirinden ; etki ettiği substrat çeşidi, gösterdiği biyolojik etki ve protein dizilimindeki farklılarla göre 3'e ayrılabilirler. Esteraz enzim grubu etki ettiği substrat çeşidine göre 4'e ayrıldığı bildirilmiştir (Oakeshott ve ark., 1993).

2.3.1. Asetil Esterazlar

Bu esteraz türü yaygın olarak alifatik substrastlardan olan asetik asitler ile reaksiyon verir.

2.3.2. Aril Esterazlar

Bu esteraz türü yaygın olarak aromatik özellik gösteren substrat maddeler üzerinden etkilidirler.

2.3.3. Karboksil Esterazlar

Bu esteraz türü yaygın olarak uzun zincirli alifatik özellik gösteren substratlar üzerinde etkilidirler. Genellikle etki ettiği bu uzun zincirli substratlar asetik asitten daha uzundur.

2.3.4. Kolin Esteraz

Alifatik özellik gösteren esterler ile birlikte kolin özellik gösteren ester substratları üzerinde etkilidirler.

Esterazların insan karaciğerindeki fonksiyonlarından, meyve sularının berraklaştırılmasına kadar bir çok farklı yerde rol oynayan türevleri vardır. Bu önemli türevlerinden biri de insan beynindeki asetilkolin üzerinde etkili olan asetilkolinesterazdır (Göçer, 2014).

2.3.4.1. Asetilkolinesteraz (EC 3.1.1.7)

Bu enzim esteraz grubu içinde yer alan önem arz eden bir enzimdir. Yaygın olarak beyinde işlevsellik gösterir. Kolinesteraz(ChE) sınıfında yer almaktadır. AChE'nin temel işlevi ACh'nin kolinerjik sinapslarda hızlı hidrolizidir (Taylor ve Radic, 1994). AChE'nin (EC 3.1.1.7) sinirlerde, plazmada, kaslarda, bulunduğu bildirilmiştir. 2 farklı çeşide ayrılabilir. Bunlar kolojenik bir kuyruk tarafından hücre dışı matrikse katılan türler bunlar yaygın olarak nöromusküler kavşakta lokalizedir. 2. ise monomerler, dimerler ya da katalitik tetramerler olarak var olabilen ve çözünür formlar olarak salgılanabilen veya hidrofobik alan tarafından zara tutulabilen küresel formlardır. Bazı molekül formları, hidrofobik bir peptid ile zara bağlıdır ve tercihen memeli merkezi sinir sisteminde (CNS) ekspere edilirken, diğer formlar glikolipidler ile zar ve sinirlerde, kaslarda, eritrositler ve lenfositlerde bulunurlar (Talesa, 2001).

AChE genel yapısı korunmuş, geniş bir protein ailesi içerir (Krejci ve ark., 1991). Kolinergik aktarımdaki klasik görevine ek olarak ChE, hücre poliferasyonu ve farklılaşması, stres ve amiloid oluşumunda da görev almaktadır (Grisaru ve ark., 1999). AChE'in aktif bölgesinin çalışması ve katalitik mekanizmasının etkisi gibi başka hiçbir enzimde bulunmayan çeşitli özelliklere sahiptir. Ayrıca AChE'nin aktif bölgesinin 2 farklı alt bölümden oluştuğu bildirilmiştir (Shafferman ve ark., 1992). AChE'nin etki ettiği ACh'in yani asetilkolinin yararlı etkileri ilk defa 1906 yılında keşfedilmiştir (Nachmansohn, 1952). ACh için yapılan öncü çalışmalarda yalnızca sinir uçlarını tetiklediği organa veya sinir ucundan başka bir sinir ucuna implus iletimi gönderiminde rol aldığı düşünülmüştür. Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalarda ACh'in sinir hücreleri ve kas liflerinin en başından en sonuna kadar biyoelektriksel akımın oluşmasında da rol aldığı bildirilmiştir (Wilson and Nachmansohn, 1954; Carlson, 1992). AChE enzimi ilk defa 1936 yılında saf olarak elde edilmiştir. Yapılan çalışmada elektrik balığının (Torpedo marmorata) elektrik üreten dokularından saf olarak ayrılan AChE , asetilkolini hidroliz ettiği için diğer enzimlerden rahatlıkla ayırt edilip saf olarak elde edilebilmektedir (Phillips 1996). AChE'nin inhibisyonuna etki eden maddeler OF'lu peptisidlerdir. İnhibisyon durumunda AChE enzimi görevini yerine getiremeyip ACh nörotransmitter maddesinin miktarında artışa sebep olur. Bunun sonucunda sinapslar ve nöromuskular boşluklarda aktivasyon arttığı için kolinergik sistem tepkileri artar (Dailianis ve ark., 2003; Soreq ve Zakut, 1993; Hazarika ve ark., 2003; Tuovinen, 2004). AChE bazı hastalıkların tedavisinde ve teşhisinde rol alır. Bunlardan biride Alzheimer olarak isimlendirilen ve insan beyninde bulunan nörotransmitter maddelerin konsantrasyonlarındaki düşme ile meydana gelen bir hastalıktır. Alzheimer da konsantrasyonu en çok düşen nörotransmitter madde AChE'dir (David ve ark., 2004). Alzheimer yaygın olarak çağımızda çok yaygın bir bunama (demans) türüdür. Bu hastalığın başka bir tanımında bellek fonksiyonlarının tahribi olarak tanımlanabilir. Asetilkolin düzeyinin beyindeki miktarındaki düşme Alzheimer'ın en önemli biyokimyasal belirteçlerindedir. Demans yada türkçedeki ismiyle bunama öğrenme kabiliyetlerinde azalmaya bağlı olarak; hafızada iletişim kurmada, algılama kapasitesinde ve problem tespit edilip çözümlenmesi ve benzeri birçok ciddi aktivitede kayıplar olmasıdır (Akincioğlu ve ark., 2013; Şahin ve Yazıcı, 2007; Göçer, 2014).

2.3.4.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Asetilkolinin inhibitörlerin öncü çalışmalarında; tetrahydroaminoakridin yani takrin, velnakrin ve fizosstigmin üzerindeki çalışmalar yapılanlar içinde ilk sıradakilerdir. Bu üçü içerisinde yalnızca takrin büyük çaplı çalışmalarda başarılı bir grafik sergilemiştir. Takrinden sonra donepezil, rivastigmin ve metrifonat çalışmalarda başarı göstermiştir (Dermiş, 2006). AChE'in inhibitörlerinin aksiyon aşaması temel olarak asetilkolinin hidroliz edilmesinin inihibe edilmesine dayanmaktadır (Misson ve Kendall, 1997). Bu inhibitörler yaygın olarak Alzheimer rahatsızlığının bulgularının sıklığının azaltılması ve kolinerjik eksikliği tedavi etmede etki düzeyi yüksek en önemli inhibitör sınıfıdır (McGleenon, 1999). Bu inhibitörlerinin birçok yan etkisi görülebilir. Alzheimer tanısından sonra AChE inhibitörlerinin en kısa sürede alınması önerilmektedir (Dermiş, 2006).

2.3.4.3. Takrin

Bu ilaç ilk defa 1945 yılında askerler üzerinde kullanılmıştır. Antibakteriyel ilaç denemeleri için üretilmiş ve enfeksiyon etkileri araştırılmıştır. Ancak bilinen bakteri örneklerine karşı etkisiz kalmış ve şans eseri morfin ve kloroform ile anestezi uygulanmış köpeklere enjekte edilmiş ve hızlıca morfinin neden olduğu solunum hızı düşüşüne etki göstermiş fakat ağrı kesici etki göstermemiştir (Jarrott, 2017). Ardından yapılan çalışmalarda asetilkolinesterazı inihibe ettiği bildirilmiştir. Takrin 1949 yılında ilk kez tedavi edici olarak Shaw ve Bently tarafından açıklanmıştır. 1961 yılında ise ilk kez AChE ve BChE ile denenmiş ve etkisi bildirilmiştir (Marco-Contelles, 2006). Daha sonra ticari olarak morfin ile birleştirilmiş şekilde, solunum depresyonuna yol açmadan daha çok morfin verilmesini sağladığı için, avustralyada 10 yıl boyunca pazarlanmıştır. Bunların yanı sıra 80'li yıllarda akut anti-kolinerjik sendromu tedavi etmek için tek başına kullanılmıştır. Daha sonra William Summers takrinin alzheimer hastalarının erken safhalarında tedaviye uygun olabileceğini bildirdi. Alzheimerın iyileştirilmesinde kullanılması kabul edilen ilk ilaç olmuştur. Geri dönüşümü olan bir inhibitör türevidir. Takrin tedavisi uygulanan kişilerin %20

sinden düzelmeler bildirilmiştir. Fakat çeşitli yan etkileri bulunmaktadır (Marco-Contelles, 2006).

2.4. Eser Elementler

Canlıda oksijen taşınması, elektron transferi, önemli biyolojik yapıları stabilize edilmesi veya biyokimyasal reaksiyonlarda katalizör görevi görmek gibi birçok çeşitli işlevi yerine getiren, canlı organizmalarda temel rollere sahip birçok metal element mevcuttur. Canlıda görevi kesin olarak kanıtlanmış olanlara örnek verirse demir elementi oksijen taşınmasında aktivasyon fonksiyonlarında kullanılması; kobaltın B12 vitaminin temel elementi olarak kullanılması, çinkonun genetik bilginin aktarılmasında yer alan “çinko parmaklar” için yapısal çerçeve sağlaması ve insülinin doğal bir bileşeni olarak kullanılması verilebilir. Ayrıca bakır, demir, manganez, molibden ve çinko gibi metalik elementler, canlılığın devamı için birçok kimyasal reaksiyonu kolaylaştıran metaloenzim adı verilen katalitik proteinler ile birleşirler (Baran, 2004).

Metabolik Süreçler ve gösterdikleri etkileri birçok alanda ve özellikle inorganik sistemlerin araştırılmasında son 40 yıl içerisinde çok hızlı ve artan bir gelişim göstermiş ve biyoinorganik kimya yada inorganik biyokimya olarak isimlendirilen disiplinler arası inceleme ve araştırma alanları oluşturmuştur. İsmi üzerine belirtildiği gibi inorganik ve biyolojik kimya arasında yer alan çeşitli problemlere ve sistemlere odaklanır. Bu alanların yaptığı çalışmalar ve incelemeler sonucunda; ekoloji, toksikoloji, hidrometalurji, tıp ve farmakoloji gibi bilim ve teknolojinin farklı uygulamalı alanlarına farklı bakış açıları sağlamıştır (Ochiai, 1977; Fraústo da Silva ve Williams, 1991; Cowan, 1993; Lippard ve Berg, 1994; Baran, 1995).

Farklı metallerin ve bileşiklerin sağlık alanında kullanımı çok eski zamanlara dayandığını gösteren Mısır, Çin ve Arap yazıtlarında metaller ve elementlerin kullanımı ve bazılarının etkilerinin anlatıldığı bildirilmiştir (Sadler, 1991). İlk defa

modern tıbbi inorganik kimyanın ilk bağımsız bir araştırması kabul edilen 1969'da Cisplatin'in[$\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$] antitümoral aktivitesinin keşfedilmesinden sonra araştırmalar giderek artmıştır (Rosenberg, 1969; Lippert, 1999). Bu keşfin ardından dünya genelinde antitümoral çalışmalar artmış ve 1980 yılına kadar Amerikan ulusal kanser enstitüsü 55 farklı metalden oluşan 11000'den fazla bileşiğin antitümoral aktivitesini test etmiştir (Sadler, 1982).

Biyolojik sistemlerde metal iyonlarının faaliyetleri ve fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte herhangi bir canlı organizmada bulunan her bir elementin yoğunluğunun ve miktarının sürekli ve sıkı bir kontrole sahip olduğu gerçeğini kanıtlanmıştır. Bu durum metabolik ve fizyolojik aşamaların kusursuz gelişimine ve bu organizmalarda var olan tüm inorganik sistemler ve türler arası dengeli ve karşılıklı bir ilişkiye izin verir. Özellikle insan söz konusu olduğunda bazı metallerin eksikliği ve fazlalığı ile net bir şekilde ilişkilendirilen birçok sayıda hastalık ve bozukluk tanımlanmaktadır. Esansiyel bir metalin aşırı yüklenmesi veya toksik bir metalin fazlalığı durumunda ortaya çıkan bir zehirlenme durumu bu fazlalıkları gidermek ve normal biyolojik ve biyokimyasal dengeyi yeniden sağlamak için farklı şelatlayıcı maddeler ve ilaçlar geliştirilmiştir. Aksi durumda ise eğer bir hastalık ya da bozukluk temel bir elementin eksikliğinden kaynaklanıyorsa takviye bir ilaç yada supplement ile etkili bir şekilde müdahale edilmelidir (Gürdöl, 2015).

Elementlerin sayısının özellikle en düşük seviyelerde bulunan genellikle iz veya mikro eser elementler olarak tanımlanmaktadır. Güncel mevcut bilgilere göre doğada bulunan 90 elementin üçte birinden daha azı yaşam için gerekli kabul edilmektedir. Bunlardan birinci sıradaki oksijen, hidrojen, karbon, nitrojen, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, magnezyum, kükürt ve klor olmak üzere 11'i ana vazgeçilmez elementler olarak kabul edilmektedir (Schrauzer, 1984; Frieden, 1985). İkinci olarak eser element olarak adlandırılan içlerinde geçiş metalleri olan demir, bakır, çinko haricindeki silikon ve florda burda yer alır. Üçüncü sırada ise mikro eser ya da mikro iz element ya da ultra mikro iz veya eser olarak adlandırılan vanadyum, krom, manganez, kobalt, nikel, molibden, selenyum, bor, arsenik ve iyot'dur. Bunlar dışında kalan lityum rubidyum, stronsiyum, baryum, kadmiyum, kalay'ın ise gerekli olup olmadıkları tartışılmaktadır (Schrauzer, 1984; Baran, 1998).

Bu minerallerin hepsinin kaynağının toprak ve su ekosistemlerinden gelmekte ve çoğunlukla besinler ile birlikte canlı vücuduna alınmaktadır (Gürdöl, 2015).

2.4.1. Demir

Demir elementi insan bedeninde en bol bulunan geçiş metalidir. 70 kg bir insan yaklaşık olarak 4-5 g bulunur. Neredeyse bütün canlıların tamamının hayatlarını sürdürmesi, çoğalması ve farklılaşması için vazgeçilmez bir elementtir. Demirin eksikliğide bir o kadar elzemdir. Demir eksikliği dünya nüfusunun yaklaşık %24'ünü etkiler ve dünyada en çok rastlanılan beslenme problemidir. Gelişmiş ülkelerde demir eksikliği %4-10 arasından görülürken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %40'lara kadar çıkmaktadır. DSÖ tarafından yapılan araştırmalar gelişmekte olan ülkelerde üreme çağındaki kadınlarda %47'sinin hafif düzeyde anemik olduğunu saptamıştır (Boccio ve ark., 1998). Vücutta en fazla demir barındıran yapılar hemoglobin ve miyoglobindir. Bu yapılarda demir hem grubuna bağlı olarak bulunur. Diğer demir içeren yapılar ise demirin taşınmasında ve depo edilmesinde görev alan protein yapıları ve diğer demir içeren birleşiklerdir (Gürdöl, 2015).

Tablo 2.2. Demirin vücuttaki dağılımı.
(Gürdöl, 2015).

Demirin Vücutta Dağılımı	Fe(mg)	Yüzde %
Hemoglobin	2800-3000	68-70
Miyoglobin	135	3-5
Ferritin	520	12.7
Hemosiderin	480	11.7
Transferrin	7	0.17
Doku Demiri	8	0.19
Labil Demir Havuzu ve diğer	150	3.65
Toplam	4100-4300	100

2.4.2. Bakır

Bakır vücutta elzem olan bir elemettir. Birçok çeşitli biyolojik fonksiyonlara ve sistemlere katılır ve birçok enzimatik sistemin yapısını oluşturulmasında görev

alır. Örneğin sitokrom oksidaz, tirozinaz, seruloplazmin, lizin oksidaz, askorbat oksidaz, süperoksit dismutaz gibi. Bu sepele birçok hastalığın ve bozukluğun sebebi olarak ilişkilendirilebilir (Kaim ve Rall, 1996). Örneğin romatoid artrit, mide ülseri, kanser gibi ayrıca epileptik atak geçiren kişilerde serum veya plazmada yüksek bakır konstrasyonları gösterirler (Sigel, 1998; Baran, 1995). Bakır eksikliği ile ortaya çıkan başka bir hastalıkta menkes hastalığıdır. Genellikle konvülsiyonlar, büyüme geriliği, hipotermi, iskelet anormalileri ve arter duvarındaki elastik liflerde büyüme ile kendini gösteren bu hastalık hızlı ilerleyip serebral dejenerasyona sebep olabilir (Baran, 1995; Danks ve ark., 1972). Bakır içeren besinlerin başında karaciğer, baklagiller, kabuklu deniz canlıları gelir. Günlük alınması gereken bakır ihtiyacı çocuklarda 0,5-0,7 civarındadır. Yaş ilerledikçe bakırın alınması gereken miktarda artarak günlük 2-3 mg kadar çıkabilmektedir. Bakır organizmaların dokularında Cu^{+1} ve Cu^{+2} değerlilikte bulunur. Bakırın aşırı alınması kronik bakır zehirlenmesine yol açabilir. Mide yanması, bulantı, ağız ve çevresinde ülserleşme bakır zehirlenmesinin belirtilerindedir. Yüksek dozda yanık merhemleri veya fungusidler gibi bakır içeren ilaçlarla tedavi ve hemodiyaliz bakır zehirlenmesinin sebepleri arasında gösterilebilir (Gürdöl, 2015).

2.4.3. Çinko

Çinko en gelişmiş canlı olan insanlardan tek hücrelilere kadar olan bütün canlı grupları için elzem bir elementtir. Bilinen bütün elementlerden daha fazla biyokimyasal etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Fraústo da Silva ve Williams, 1991; Baran, 1995; Galdes ve Vallee, 1993; Bryce-Smith, 1989). Canlı sistemlerinde sadece +2 değerlilikle bulunur. Bu sebepten dolayı oksid-redüksiyon reaksiyonlarına katılamaz. Önemli miktarlarda çinko içeren besinlerin başında et, süt, süt ürünleri gibi protein yönünden zengin besin grupları gelir. Günlük alınması gerek çinko miktarı 15 mg civarındadır. Vücutta emiliminin büyük bir çoğunluğu çinko taşıyan ligandlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Yüksek miktarlarda demir, kalsiyum, fosfor, içeren besinler çinkonun emiliminin düşmesine sebep olabilir. Protein miktarı yüksek besinlerin çinkonun emilimini artırdığı bildirilmiştir. Çinko insülinin sentezlenmesi için gereklidir. Ayrıca tat alma için gerekli olan gustin isimli proteinin üretilmesi için

gereklidir. Ek olarak bağ dokusu biyosentezi için gerekli olduğundan yara iyileşmesinden önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda RNA ve DNA polimerazlar, SOD, karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, karboksipeptiaz, timidin kinaz gibi 300'den fazla metaloenzimin yapısına katılarak enzim metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (Gürdöl, 2015).

2.4.4. Mangan

Mangan veya manganез olarak adlandırılmaktadır. Canlı dokularında +2 ya da +3 değerkle bulunabilir. Emilimi net olarak açıklanamamıştır. Manganın metabolizması emiliminden ziyade atılımına bağlı olarak belirlenir. Transmanganin isimli bir molekülle taşınır. Vücutta en fazla karaciğer dokusu olmak üzere bütün vücut yapılarında dağılmış olarak bulunabilir. İnsandaki toplam miktarı 20-30 mg arası değişebilmektedir. Yüksek miktarlarda mitokondirinin içerisinde bulunur. Ayrıca yapılan çalışmalar ışığında gözyaşında bulunan mangan miktarının serumdakinin 50 katı olduğu bildirilmiştir. Kolesterol sentezinde de etkilidir. Aynı zamanda polisakkarit ve glikoprotein sentezinde rol oynayan glikozil transferazın en güçlü aktive edicilerinden biridir (Gürdöl, 2015).

2.4.5. Krom

En önemli kaynakları içerisinde kepekli un, pekmez ve bira mayası başta gelmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarla kromun canlılarda en başta da memelilerde önemli bir rolü olabileceğini kanıtlar niteliktedir (Vincent, 2000; Vincent, 2001). İnsan dokularından toplamda 6 g civarında bulunmaktadır (Gürdöl, 2015). Krom yaygın olarak +2, +3, +6 değerklerinde bulunmaktadır (Encyclopedia Britannica). Kromun +6 değerkliği insanlar için toksiktir. Yapılan çalışmaların ışığında kromun insülin reseptörlerinin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir. Ek olarak yapılan çalışmlarda koroner arter hastalığına bağlı ölümlerde hastaların aortlarında krom olmaması kromun eksikliğinin ateroskleroza sebep olduğuna işaret etmektedir.

Kromun solunması durumunda burunun içerisinde tahrişe ve kanamalar yol açtığı bildirilmiştir (Gürdöl, 2015).

2.4.6. Selenyum

Selenyumun başlıca kaynakları deniz ürünleri ve tahıllardır. Proteinlere bağlı olarak selenosistein ve selenometiyonin gibi selenoaminoasitler ve selenosülfid ve civa metaline bağlı olarak bulunabilir. Yetişkin bireyler için günlük ihtiyaç 500-200 µg civarındadır. Selenyumun aşırı miktarda alınması zehirlenmeye yol açabilir. Solunum sisteminde bulunan enzimleri etkileyerek solunum metabolizmasını bozabilir (Gürdöl, 2015). Eksikliği nadir olarak bildirilmiştir. Ancak selenyum biyoelementi ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar artmaktadır. Özellikle selenyum eksikliğinde ortaya çıkan durumlar kalp hastalıkları ve kemik ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bağışıklık sistemi, kanser ve AIDS ile ilişkilendirilmiştir (Stadtman, 1974; Baran, 1990).

2.4.7. Kobalt

Kobalt biyoelementi insan için vazgeçilmez olan B12 vitaminin ham maddesi denebilir. Canlı dokusunda kobalaminin bol olarak içeren kemik, karaciğer, böbrek ve kan hücrelerinin tamamının toplamında yaklaşık olarak 1 mg kobalt bulunur. İnsan metabolizması gıdalar aracılığıyla alınan kobaltı B12 vitamini üretimi için işleyemez. Bu sebeple doğrudan kobalt alınmasına ihtiyaç yoktur. Geviş getiren canlıların mikroflorasında ve insanların bağırsak mikroflorasında B12 vitamini üretimi gerçekleşmektedir. Bu sebeple bazı kaynaklar insanın günlük 45-90 µg arası kobalt alması gerektiğini savunmaktadır. Kobalt aşırı alındığında kardiyomiyopati görülmektedir (Gürdöl, 2015). Emilimi sadece ince bağırsağın alt kısmında olur. B12 vitamini insan vücudunda kobalt içeren tek bileşiktir. Kobalt aynı zamanda tarih öncesi çağlardan beri keşfedilen ilk metal çeşididir ve yanı zamanda keşfedicisi kayıtlı olan ilk metaldir (Ducsters, 2023).

2.4.8. İyot

İyot biyoelementi su ekosisteminde ve suya yakın toprak ekosistemlerinde ve deniz canlılarında iyodür (I-) olarak havada ise moleküler (I₂) halde bulunur. Günlük alınması gereken iyot miktarı yetişkinler için 150 µg kadardır. İyot birçok farklı kaynaktan alınabilir. Havadan solunum ile (I₂) şeklinde veya gıda ve su ile I-formunda alınabilir. Deniz seviyesinden uzaklaştıkça toprakta bulunan iyot miktarı azaldığından besinlerdeki miktarını arttırmak için çeşitli takviye yöntemleri uygulanır. Bunlardan biriside sofrta tuzlarına iyot eklenmesidir. İyot aynı zamanda tiroid bezi hormonlarının üretilmesi için gereklidir. Emiliminin büyük bir kısmı ince bağırsakta olur. İyot alımında azalma ya da iyodun tiroid bezine girişi engellenirse guatr oluşur. İntrauterin dönemde ve çocukluk döneminde iyot eksikliği oluşursa kretenizm görülür. Eğer yetişkinlerde iyot eksikliği görülürse hipotiroidizm ortaya çıkar (Gürdöl, 2015).

2.4.9. Flor

Flor insan vücudunda birçok dokuda özellikle kemik dokusunda bol miktarda bulunur. Yapılan araştırmalar sonucunda diş çürümesi önlediği ve antikarsojenik etkisinin olduğu bildirilmiştir. Florun en önemli alım kaynağı sudur. Deniz ürünleri ve çayda da yüksek miktarda bulunur. Florun eksikliği önem arz ettiğinden gıdalarda takviye olarak flor ekleme uygulamaları yapılmaktadır. Bu uygulamalara diş macunlarına flor eklenmesi örnek verilebilir. Günlük alınması gereken miktarı 1,5-4 mg kadardır. Florun hepsi kemik ve dişlerde depolanır. Aşırı alınması ve dişlerde dejenerasyona ve lekelenmeye yol açabilir. Hücre içinde fazla miktarda alınması Ca⁺² ve Mg⁺²'yi bağlayabilir. Bu durumda bu metallere bağlı enzimleri inhibe edebilir. Aşırı uzun süre flor alınması ise osteoskleroz, tendonlarda kalsifikasyon, omurganın sertleşmesine yol açabilir (Gürdöl, 2015).

2.4.10. Bor

Kemik, tırnak ve saçta yüksek miktarlarda önemli düzeylerde bulunurken yağ dokusunda ise bu bölgelere göre daha azdır. Dokularda birikimine dair bir bilgi bildirilmemiştir (Ku ve ark., 1991). Yapraklı sebzelerde, meyveler, kuruyemişlerde bol miktarda bulunur (Baker ve ark., 2011; Kot, 2009). Aşırı tüketiminin zararlarıyla ilgili az sayıda hastalık bildirilmiştir. Ancak bunlar içinden aşırı bor tüketiminin gelişim bozukluğu ve üreme bozukluklarına yol açtığına dair vakalar mevcuttur (Pahl ve ark., 2001).

2.4.11. Kurşun

Kurşun bütün ekosistemlerdeki tehlikeli toksik ağır metallere biridir (Patrick, 2006). Kurşun birçok farklı endüstri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kurşun bütün canlıları etkileyebilen toksitesini yüksek bir metaldir (WHO, 2017). Vücutta hemen hemen bütün dokulara zarar verebilir yaş aralığı fark etmeksizin zarar verdiği dokular içerisinde en çok etkilediği yer sinir sistemidir. Çocuklarda toksik etkileri daha ağır şekilde görülür. Vücuda girip emildikten sonra eritrositlerin hemoglobini içeren bölümüne bağlanır (Patrick, 2006; Rubin, 2008; Flora ve ark., 2012). Yüksek maruziyete kalma durumunda dişlerde ve kemiklerde birikebilir dişlerde diş etlerinde “Burton mavisi” olarak bilinen çizgi ile ortaya çıkabilir. Bu kronik kurşun zehirlenmesinin en belirgin göstergelerindendir (Arruda ve ark., 2009). Çocuklarda yüksek maruziyetten ise zekâ geriliği, davranış bozuklukları ve merkezi sinir sisteminde kalıcı hasar oluşturabilir. Yetişkinlerde ise anemi, hipertansiyon, böbrek yetmezliklerine sebebiyet verebilir (WHO, 2017; Aliasgharpour ve Abbassi, 2006).

2.4.12. Civa

Civa iyi bilinen tehlikeli bir kimyasal kirletici metaldir. Doğada organik ya da inorganik türevleri vardır (ASTDR, 1999). Civanın organik olmayan formları göz, böbrek ve sindirim sistemi için aşındırıcıdır. Yutulması halinde böbrek toksisitesine neden olabilirler. Yapılan çalışmalar sonucunda civanın sinir sistemi üzerinden ciddi etkilerinin olduğu bildirilmiştir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda ise alzheimer hastalığında görülen belirtilerin hepsinin organik olmayan civaya maruz kalan hayvan deneklerinde de görüldüğü bildirilmiştir. Civanın vücuttan atılımı formuna bağlı olarak değişebilir. Element halde olanlar böbrek ile az miktarda da gastrointestinal sistem aracılığıyla atılır (Mutter ve ark., 2010).

2.4.13. Magnezyum

Periyodik tabloda 1A ve 2A grubunda bulunan alkali ve toprak alkali metaller olarak isimlendirilen grupta yer alan sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum canlı dokularında en fazla bulunan metallerdir. Magnezyum insan metabolizmasındaki bütün hücreler tarafından bulundurulmuş hücre içi sıvılarının kationudur. Yeşil bitkilerdeki klorofil pigmenti içerdiği için yeşil renkli bitkisel besinlerin yenilmesiyle alınır. Hücre içindeki yoğunluğu 10 mmol/L civarındadır. Yüksek miktarda proteine bağlı olarak hücre içinde yer alır. Ancak düşük miktarlarda serbest halde bulunabilir. Eritrositlerde, kaslarda ve BOS'da dağılım göstermektedir. En önemli görevi sinir sisteminde fazla yüklenmesini veya uyarılmasını engellemektir. Bu sayede sinir-kas mesajlarının kesintisiz ve düzenli devam etmesini sağlar. Ayrıca DNA eşlenmesi ve yazılmasında görev alır (Gürdöl, 2015; Ochiai, 1977; Fraústo da Silva ve Williams, 1991; Cowan, 1993; Lippard ve Berg, 1994; Baran, 1995).

2.4.14. Potasyum

Vücutta birçok fonksiyona sahip olan hücre dışının esas pozitif yüklü taneciğidir. Günlük gereksinimi 3-4 g civarındadır. Sebzelerin büyük bir çoğunluğunda birleşik yapıları tuzlar halinde bulunur. Başlıca önemli miktarda potasyum kaynağı olan besinler patates, lahana, kayısı ve üzümdür. Özellikle kırmızı ve beyaz et ve karaciğer önemli miktarlarda potasyum içermektedir. İnsan metabolizmasında birçok görevi bulunmaktadır. Örneğin potasyum diğer metaller ile birlikte vücuttaki birçok kasın kasılmasını ve sinirlerin aracılığıyla yapılan iletimlerde görev alır. Ayrıca asit-baz dengesi ve su metabolizmasının kontrol edilmesinde görevlidir. Vücutta birçok yerde bulunabilen potasyumun büyük bir miktarı hücre içinde yer alırken %2 gibi küçük bir miktarı hücre dışı sıvılarda bulunur. Dokulardaki bulunma oranı değişebilir ancak kalp, iskelet kasları ve eritrositler önemli miktarlarda potasyum içerir. Potasyumun kandaki yoğunluğu 3,5 ile 5 arasında değişebilmektedir. Potasyumun düzenlenmesi vücutta aldosteron hormonuyla gerçekleşir (Gürdöl, 2015).

2.4.15. Gümüş

Gümüş elementinin canlılar ve insan üzerinde çeşitli etkilerinin olduğu yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir. Geçmişten günümüze antibakteriyel etkileri olduğu kabul görmektedir. Özellikle S.Aureus, P.Aeruginosa ve E.Coli ve çeşitli bakteri türlerine karşı anti aktive gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca göz damlalarında, merhem çeşitlerinde aynı zamanda dezenfektan etkeni olarak kullanılmaktadır. Ek olarak koloidal gümüş 1938 öncesinde amerikan besin ve ilaç idaresi tarafından bir ilaç olarak tanımlandığı bildirilmiştir (Gürer ve Akar, 2017). Günümüzde gümüş elementi su arıtmada, yara iyileşmesinin hızlandırılması için pansuman etkeni, diş hijyeni ve tedavisinde, oftalmia neonatorium gibi çeşitli göz enfeksiyonlarının komplikasyonlarının önlenmesi ve aynı zamanda merkezi sinir sistemi hastalıklarında etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak fazla alımı ve canlı dokusunda birikimi toksik etki göstermektedir. Yine de tıp alanında ve özellikle de cerrahi

enfeksiyonlar ve bulaşıcı hastalıklarda etkilidir. Risk/fayda oranı avantajlı olarak kabul edilmektedir (Alexander, 2009).

2.5. Antioksidan Maddeler

2.5.1. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Canlılarda elektron alış-verişine dayanan birçok reaksiyon gerçekleşir. Bu reaksiyonlar hemen hemen bütün canlı hücrelerde gerçekleşebilir. Bu reaksiyonlar sonucunda serbest radikal adı verilen; lipid, protein ve kalıtsal yapı birimi olan DNA ile reaksiyona girip bu molekülleri oksidasyona uğratan moleküller oluşabilir. Bu oksidasyon sonucunda bu organik moleküllerin yapılarında ve fonksiyonlarında bozulmalar olabilir. Bunun sonucunda canlıda çeşitli rahatsızlıklar ve işlev kayıpları görülebilir. Serbest radikallerin etkilerinin azaltılması ve durdurulması için antioksidan maddeler görev alır. Bu antioksidan maddeler enzimatik olan ve enzimatik olmayanlar şeklinde ayrılan antioksidan sistemi sayesinde serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif strese karşı koruma sağlar (Somogyi ve ark, 2007).

Serbest radikaller tek veya çok sayıda eşlenmemiş elektron içerebilir. Çeşitli türlerde radikaller mevcuttur. Bunlara reaktif oksijen türleri (ROS), radikal olmayan reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri örnek olarak verilebilir. Bu moleküllerin miktarlarındaki artış hücre yapılarına zarar verebilir. Toksik oksijen üretebilme imkânına sahip olan yapılar pro-oksidan olarak adlandırılır. Düzgün işleyen bir hücrede pro-oksidan ve antioksidan dengesi korunmaktadır. Eğer dışarıdan veya içeriden çeşitli uyaranlar ile bu denge bozulup antioksidan miktarı düşerse denge pro-oksidan tarafına doğru eğilim gösterir bu denge bozukluğuna oksidatif stres denir (Sies, 1997). Oksidatif stres ana 2 mekanizmadan oluşur. Birincisinde antioksidan miktarında azalma diğesinde ise oksijen, azot, karbon yapıları reaktif türlerinin miktarında artıştır. Oksidatif stres oluşuktan sonra etkilenen yapıların belirli sinyal yollayan yapılarının aktivitesi azalır. Hatta fonksiyonları değişebilir (Ohshima ve ark., 2006; Barzilai ve Yamamoto, 2004; Sohal, 2002).

2.5.2. Antioksidan Sistem

Antioksidan ifadesi az miktarlarda bile bir yapının oksidasyonunu önleyen ya da geciktiren her türlü kimyasal madde olarak tanımlanır (Halliwell, 1990). Antioksidan görevi gören birden fazla yapı vardır. Bunlar canlı içinde üretilen (endojen), dışarıdan hazır olarak alınan (eksojen) şeklinde ikiye ayrılır. Antioksidanlar reaktiflere etki şekillerine göre de 2'ye ayrılır. Bunlar zincir kırıcılar (Bağ kırıcılar) ve engelleyici ya da önleyici olanlardır. Önleyiciler bağın başlama hızını azaltır. Zincir kırıcılar ise reaksiyonun ilerlemesine müdahale eder (Riley, 1994).

2.5.2.1. Endojen ve Eksojen Antioksidanlar

Antioksidan yapılar serbest radikallerin etkilerinin azaltabilir ya da durdurabilir. Antioksidan endojen sisteme baktığımız zaman ilk sıralarda SOD, katalaz (CAT), Trx ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi önemli antioksidanlar gelmektedir; ikinci sırada ise enzimatik olan antioksidanlardan ürat, askorbat, glutatyon ve flavonoidler gibi hidrofilik antioksidanlar yer almakta; üçüncü sıradakilere ise lipofilik radikal antioksidanlar olan karotenoidler, tokoferoller, ubikinoller örnek verilebilir. Ayrıca antioksidan çeşitleri endojen olanlara ilaveten fenolikler, fenolikasitler, vitamin ve mineral gibi eksojen diyetlere de dahil olanlar olmak üzere kaynaklarına göre de sınıflandırılabilir (Ratnam ve ark., 2006).

2.5.2.2. Enzimatik Antioksidanlar

SOD, CAT, Trx, GPx enzim sistemleri enzimatik antioksidan türevleridir. ROS'u kataliz edebildikleri için aktif ve farklı çeşitlerdeki oksidatif tehlikelere karşı önleyici etki gösterirler. Bu sebeple antioksidan sistemi akut hiperoksi hasarı, radyasyon hasarı ve inflamatuvar gibi rahatsızlıklarda ciddi rol oynamaktadır (Christofidou-Solomidou ve Muzykantov, 2006).

SOD (Süperoksit dismutaz)

SOD (Süperoksit dismutaz) enzimi vücuttaki en önemli antioksidanlardandır. SOD enziminin 3 farklı türü bulunmaktadır. Bunlar hücre dışı SOD'lar, sitozolik CuZn-SOD ve mitokondriyal Mn-SOD'dur. Süper oksit dismutaz enzimi; süper oksit molekülünü oksijen ve hidrojen peroksitde parçalayabilir (He ve ark., 2016). Bu enzim oksijen kökenli serbest radikallere karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilebilir (Ma ve ark., 2010). Yapılan araştırmalar sonucunda mitokondrilerin ROS'ların temel kaynağı olduğunu ve aynı zamanda ROS'ların öncelikli hedefleri olduğu ispatlanmıştır. Mitokondri içerisinde temel antioksidan Mn-SOD'dur (Zhang ve ark., 2015).

Gpx (Glutatyon peroksidaz)

Enzimatik antioksidanların bir elemanı olan Gpx'ler mitokondri, sitozol, çekirdek, hücre membranı olmak üzere her yerde bulunabilir. GPx'lerin temel fonksiyonu H₂O₂ (Hidrojen peroksit) ya da organik hidroperoksitleri sırasıyla su ve uygun alkole katalize etmektir. Ayrıca Gpx'ler hücre poliferasyonu, spermatogenez ve insülin sinyallerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Han ve ark., 2010; Liu ve ark., 2014).

Trx (Tiyoredoksin redüktaz)

TRx enzim sistemi 3 farklı enzim içermektedir. Bunlar NADPH, TrxR(tiredoksin redüktaz), Trx'tir. Bu enzim grubu vücutta üretilen en önemli oksidatif stres önleyicilerindendir. Vücutta bir çok görevi olan Trx'ler Başlıca DNA ve protein onarımında, immün sistemde, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında ve hücre poliferasyonunda etkili olduğu çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (Lu ve Holmgren, 2012; Lu ve Holmgren, 2014).

Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzim kökenli olmayan ve canlıda genellikle dışarıdan alınan antioksidanlar bu sınıfta yer alır.

Vitaminler birçok canlıda ve insanda çeşitli fonksiyonların gerçekleşmesini sağladığı için yaşamın devamlılığında elzem görevlerde rol alırlar. Bu görevler içerisinde antioksidan etkileride dâhildir. Çok sayıda vitamin canlıda ve insanlarda antioksidan etkiye sahiptir. Antioksidan etki gösteren vitaminleri şu şekilde sıralayabilir. A vitamini veya retinol olarak da adlandırılan karaciğerde sentezlenen ve β -karotenin parçalanmasından kaynaklanan bir karotenoid türevidir. A vitamininin antioksidan etkisi peroksil radikallerin peroksidasyonunu direk olarak yayılmadan önce radikalleri bağlayabilir (Jee ve ark., 2006). CoQ10 da yine A vitamini gibi lipidlerin peroksidasyonunda etkilidir. Ayrıca lipid peroksil radikallerin oksidatif zararlarını minimize edebilir (Fan ve ark., 2017). C vitamininin ise antioksidan etkileri önemli derecede yüksektir. Süperoksit radikalının anyonları, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, singlet oksijen ve reaktif nitrojen oksidi temizlemede etkilidir. E vitamini de reaktif olmayan ve oksidatif zincir reaksiyonunu sürdüremeyen tokoferol oksit radikallerini oluşturan peroksil radikallerine fenolik hidrojenini vererek lipid peroksidasyonunu durduran 8 farklı vitamin çeşidine sahiptir. Aynı zamanda C vitamini ile kendi yenileyebilen E vitamini; önemli bir antioksidan olarak rol oynamaktadır (Burton ve Traber, 1990).

Diyette hazır olarak dışarıdan alınan eksojen antioksidanların küçük bir kısmını oluşturan mineraller; canlıda antioksidan etki de dâhil olmak üzere birçok önemli rol de görev almaktadır. En önemli antioksidan etkiyi gösteren minerallerin çinko ve selenyum olduğu söylenebilir. Bunlar enzim sistemlerinin devamlılığı ve katalitik etki gösterebilmeleri için önemli rol oynayan antioksidan enzim bileşenleridir (Tabassum ve ark., 2010). Çinkonun antioksidan işlevine bakarsak çinko, NADPH'yi bir elektron vericisi olarak kullanarak; oksijenden tekli oksijen radikalının üretimini katalize eden bir NADPH oksidazın inhibitörüdür. Aynı zamanda süperoksit dismutazın yapısına katılarak tekli oksijen radikallerinin hidrojene dönüşümünde etkili olur. Aynı zamanda metalotiyonin sentezlenmesini

tetikler. Ek olarak anti-inflamatuar etki göstererek antioksidan etkisini kanıtlar (Prasad ve ark., 2004).

Canlılarda ve insanda vitamin ve mineral dışında hücreler tarafından üretilen birçok metabolit antioksidan çeşidi de vardır. Bunlara ürikasit, bilirubin ve melatonin örnek verilebilir. Ürik asit ile yapılan çalışmalar sonucunda peroksinitritle indüklenen protein nitrozilasyonunu, lipid ve protein peroksidasyonunu ve tetrahidrobiopterinin inaktivasyonunu engelleyebildiğini ve bunlar sonucunda serbest radikallerin azaltıldığını ve geçiş metal iyonlarının şelatlanmasıyla sonlandığı açıklanmıştır (Waring ve ark., 2001). İlâveten ürik asit merkezi sinir sisteminin korunmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Bowman ve ark., 2010). Bilirubin de antioksidan etkileri olduğu çeşitli çalışmalar ile açıklanmıştır. Normal ve sağlıklı bir bireyde bilirubinin ilk formu (Konjuge olmayan) olan çeşidinin antioksidan etkileri olduğu bildirilmiştir (Rizzo ve ark., 2010). Yakında zamanda yapılan çalışmalarda fare hepatositlerinde heme-oksijenaz-1 (HO-1) arttıran NFR2 aktivasyonun tetikleyebileceği bulunmuştur. Melatoinin triptofandan türetilen bir üründür (Kim ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar sonucunda bir adet melatoinin molekülünün 10 taneye kadar ROS molekülünü temizleyebilecek potansiyele sahip olduğunu bildirmektedir. Melatonin birkaç solunum zinciri yapısının aktivitelerini arttırarak elektron sızıntısı ve serbest radikal oluşumunu azaltır. Ayrıca melatoninin kendi dışındaki başka metabolit türevlerini de koruduğu bulunmuştur (Galano ve ark., 2013).

Bu yapıların antioksidan etkileri, fonksiyonel gruplarının yapıya göre düzenlenmesine bağlıdır. Örneğin hidroksil gruplarının konfigürasyonu ve toplam sayısı antioksidan etkiyi büyük ölçüde değiştirebilir (Heim ve ark., 2002). B halkası hidroksil konfigürasyonu ROS miktarının azaltılmasında en önemli etkenlerdendir (Rice-Evans ve ark., 1996). Bu grupta yer alan fenolik asitler; hidrosisinamik asit ve hidrobenzoik asitlerden oluşurlar. Bitki örneklerinin hepsinde bulunabilirler ve aynı zamanda esterlere ve glikozitlere bağlı olarak da bulunurlar. Bir çok etkiye sahip oldukları gibi antioksidan aktivitede sergilerler (Terpinc ve ark., 2011). Karotenoidler temel antioksidan özelliği karotenoidlerin bir çözücüde çözünmesiyle sıralı dönme ve titreşim etkileşimi yoluyla yeni elde edilen enerjiyi dağıtması ve bu sayede uyarılmamış duruma geri dönmesi ve bunu sonucunda daha radikal türleri

söndürmesine izin vermesidir. Bu durum oluşabilmesi için karotenoidlerin eşlenik çift bağlara sahip olması gerekir. Karotenoidler kısmen reaktif olarak kabul edilmezler. Fakat bozulabilirler ve ayrıca serbest radikallere bağlanarak radikal etkilerini azaltabilirler (Paiva ve Russlle, 1999).

2.6. Fenolik Maddeler

Polifenoller bir çok işleve sahip doğal olarak oluşan çeşitli bileşikler grubuna denir (Tücmantel ve ark., 1999). Genellikle gelişmiş bitkilerde bulunurlar. Çoğunlukla bitkileri tarafından üretilen sekonder metabolitlerdir (Atak ve ark., 2017). Fenolik bileşiklerin bir veya birden fazla hidroksil grubu ya da hidroksil gruba bağlanmış benzen halkası veya farklı fonksiyonel grupları içerebilirler. Şu ana kadar 5000 civarında fenolik sınıfa dâhil olan bileşiğin açıklandığı bildirilmiştir (Nizamlioglu ve Nas, 2010). Fenolik maddeler bitkiler tarafından çoğunlukla tehlike ya da stres altında koruma amaçlı sentezlendiği rapor edilmiştir. Ek olarak fenolik maddelerin sebze ve meyvelerin yapısında yer alıp tat ve renk verme gibi özellikleri de tespit edilmiştir (Atak ve ark., 2017). İnsan ve canlı sağlığı açısından yararlı etkileri birçok bilim alanında çalışma konusu olmuştur (Fang ve Bhandari, 2010). Fenolik bileşikler akla gelebilecek bütün bitki çeşitleri tarafından üretilebilir. İnsan ve canlılar için birçok yararlı etkisi kanıtlanmıştır. Bunlara örnek olarak antioksidan, antiinflamatuar, antimikrobiyal ve benzeri birçok yararlı etki söylenebilir. Aynı zamanda AIDS, kalp rahatsızlıkları, ülser oluşumu, mutajenez ve nöral rahatsızlıklarda ilaç üretiminde kullanılabilecek kapasiteye sahip oldukları bildirilmiştir (Goto ve Kondo, 1991; Kondo ve ark., 2001; Nakayama ve ark., 2000; Cai ve 1990). Fenolik bileşiklerde temel yapı taşı fenolik halkadır. Yaygın olarak fenolik asit ve fenolik alkoller olarak sınıflandırılabilir. Fenolik halka yapısının gücüne bağlı olarak farklı sınıflandırılmalara ayrılabilir. Fakat temel olarak fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler, fenolik alkoller ve lignanlar olarak 5 gruba ayrılırlar (Dragovic-Uzelac ve ark., 2007). Besin olarak aldığımız antioksidanların çoğu polifenol yapıdadırlar (Scalbert ve ark., 2005; D Archivio ve ark., 2007).

2.6.1. Fenolik Maddelerin Biyoyararlılığı ve Aktiviteleri

Fenolik bileşikler, ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan hastalıkların, kalp rahatsızlıklarının ve kanser türlerinin engellenmesi ayrıca etkilerinin de azaltılması ve iyileştirilmesi için birçok biyolojik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Fenolik maddelerin biyo etkilerinin başında antioksidan özellikleri gösterilebilir (Sato ve ark., 1996). Serbest radikal türevlerinin miktarlarının azaltılması, lipid oksidasyonun inhibe edilmesi, hidroperoksit oluşumunun azaltılması gibi etkileri araştırılmıştır. Fenolik bileşiklerin onları sentezleyen bitkiye antioksidan yönünden katkı sağladığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada *lycopus lucidus*'un rosmarinik asit, ferulik, kafeik, klorojenik, vanilik, p-hidroksibenzoik asit, kumarik asit, protokatekuik asit ve türevlerinin DPPH ve NO metodları ile bitkide antioksidana etki gösterdiği bildirilmiştir (Roy ve ark., 2010; Ślusarczyk ve ark., 2009). Polifenol çeşitleri için in vivo yapılan bir çalışmada insanın plazma, hücre zarları, transkripsiyon etkenleri ve enzim sistemlerine etki ederek antioksidan etkide rol oynadığı bildirilmiştir. Bu çalışma için 6'sı erkek 6'sı kadın olmak üzere toplam 12 kişi aç karnına 400 ml özü tüketmiştir. Sonucundan ise serumun lipid fraksiyonlarına bağlanabildiği ve dolayısıyla lipid peroksidasyonunu düşürdüğü bildirilmiş ve antioksidan etkisi kanıtlanmıştır (García-Alonso ve ark., 2006; Sano ve ark., 2007).

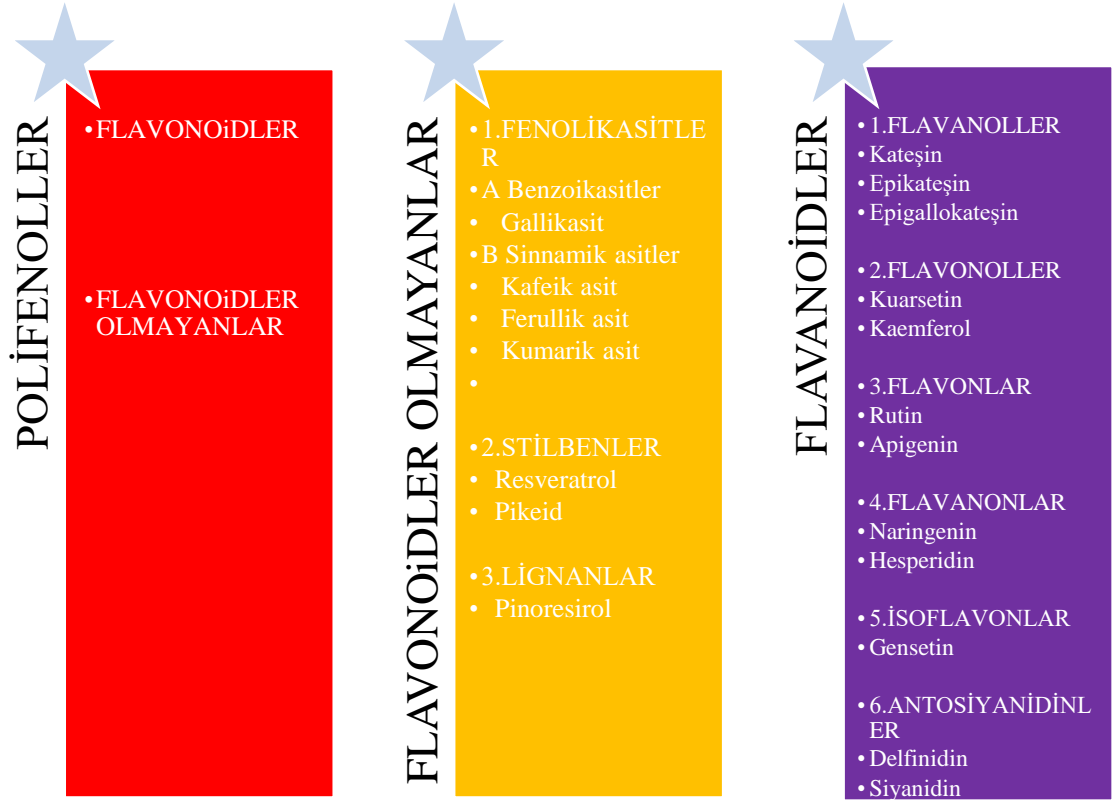
Polifenoller gıda sanayinde de kullanılmaktadır. Gıda koruyucu etkisinin araştırılması için yapılan bir çalışmada Chardonnay üzümü ve siyah ahududu tohumunun alkol ekstraktları kullanılmış ve iki bitki ekstraktında balık yağlarında lipid oksidasyonunu ve acılaşıma oluşumun engellediği ve ayrıca siyah ahududu çekirdeğinin özütünün hızlandırılmış oksidatif şartlar altında biyolojik değeri yüksek olan omega-3 doymamış yağ asitlerinin yapılarının dekompozite olmasını ciddi bir miktarda düşürdüğü bulunmuştur (Luther ve ark., 2007). Polifenoller kalp rahatsızlıkları üzerinde de etkilidir. Özellikle kalp rahatsızlıklarına sebep olan aterosklerozun risk faktörü olan hiperlipidemi ve oksidatif stres polifenoller tarafından etkileri düşürülebilir (Vita, 2005). Yapılan bir çok çalışmada polifenol türevlerinin tromboz riskini azaltabileceğini ve trombozun sebep olduğu miyokard enfarktüs ve iskemik kalp hastalığı risklerini azaltabileceği bildirilmiştir (Santhakumar ve ark., 2015; Singh ve ark., 2008). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar

akdeniz ve çevresindeki bölgelerde kardiyovasküler rahatsızlıkların görülme oranının düşük olduğu bununda akdeniz diyetindeki yeşil sebzeler, meyveler, balık ve özellikle kırmızı şarabın fazlaca diyetle yer almasından kaynakladığını bildirmişlerdir (Nadtochiy ve Redman, 2011; Khurana ve ark., 2013). Yapılan başka çalışmalarda ise hem epidemiyolojik hem de deneysel olarak şarabın koroner kalp rahatsızlığını ölüm ve görülme oranını düşürdüğü bildirilmiştir. Bu durum kırmızı şarabın resveratrol ve proantosiyanidinler başta olmak üzere içerdiği yüksek miktarlarda antioksidan etki gösteren polifenol türevlerine bağlanmıştır (Deng ve ark., 2012).

Dünya çapında başta gelen ölüm nedenlerinden biri kanserdir. Polifenollerin bir çok kanser türü üzerinden etkili olduğu ve koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Johnson ve ark., 1994). Yapılan bir çalışmada farelerde metastatik meme kanserinin polifenollerini ile ilişkisi araştırılmıştır. Meme kanseri hücreleri olan 4T1 hücrelerinin canlılığının kaybetmesine etkili olduğu bildirilmiştir (Mantena ve ark., 2006). Yapılan başka bir çalışmada ise doğal polifenol kaynağı olan 6 meyve incelenmiş ve bery ekstraktlarının H_2O_2 ve TNF- α 'nın sebep olduğu endotelya büyüme faktörünü ciddi oranda azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ise dut ekstraktlarının ve MCP-1 ve indüklenebilir NF- κ B (Transkripsiyon faktörü) transkripsiyonlarını önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur (Bagchi ve ark., 2004). Doğal polifenoller anti-inflamatuvar etkileri de mevcuttur. İnflamasyonun obeziteden diyabete kalp rahatsızlıklarından nörolojik hastalıklara kadar birçok rahatsızlığa neden olduğu bilinmektedir. Polifenoller ile yapılan araştırmalarda in vivo ve in vitro olarak birçok farklı anti-inflamasyon etki gösterdiği bildirilmiştir (Santangelo ve ark., 2007). Yapılan bir çalışmada saf zeytin yağının inflamasyonun engellemesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Martínez-Domínguez ve ark., 2001). Benzer bir çalışmada ise Carrageenan ödem testin ile zeytinyağından zengin bir diyet verilen hayvanların inflamasyon etkilerinin göstergelerinde oleik asit ve çoklu doymamış yağ asitleri yerine doymuş yağ asitleri ile beslenen hayvanlara kıyasla daha az miktarda çıkmıştır (Miles ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada ise yeşil çayın fareler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kronik olarak UVB'ye maruz bırakılan cilt ve cilt tümörlerinde inflamasyon göstergeleri ve proinflamatuvar sitokinlerin miktarlarında düşme ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu durumun yeşil çayda önemli miktarlarda bulunan

kateşinler ile alakalı olduğu açıklanmıştır (Meeran ve ark., 2009). Yapılan başka bir çalışmada ise ayva kabuğu polifenol ekstraktının insan makrofajlarındaki proinflamatuvar sitokin TNF-a ve kemokin IL-8'i miktara bağlı bir şekilde durdurabildiği bildirilmiştir (Essafi-Benkhadir ve ark., 2012). Doğal polifenoller antimikrobiyal etkileri olduğu da yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada küba balının antimikrobiyal etkileri araştırılmış en duyarlı mikroorganizmanın Staphylococcus aureus iken en az duyarlıının Pseudomonas aeruginos olarak bildirilmiştir (Alvarez-Suarez ve ark., 2010). Vişneler ile yapılan bir çalışmada ise Salmonella, Escherichia coli 0157:H7 ve Listeria spp mikroorganizmaları incelenmiş vişne özlerinin, 2500 µg/mL'den daha yüksek miktarlarda bu mikroorganizmaların büyümesini azalttığı bildirilmiştir (Plumed-Ferrer ve ark., 2013).

Polifenoller yaşlanma karşıtı olarak da kullanılabilir. Bunun sebebi de göstermiş oldukları antioksidan aktivitelerin nöral ve davranışsal yaşlanma sürecini ters yönde etkileyebilmeleridir. Yapılan bir çalışmada üzüm çekirdeğinin özütlerinin, genç ve ileri yaşlardaki sıçanların özellikle yaşlı sıçanlarda araştırılan beyin bölgelerinden antioksidan enzimlerin aktivitelerinin ve enzimatik olmayan antioksidan seviyelerinin genç sıçanlara göre önemli ölçüde düştüğünü bulmuştur (Balu ve ark., 2005; Balu ve ark., 2006). Fareler ile yapılan başka bir çalışmada ise alzheimer hastası olan transgenetik fareler de hafıza eksikliklerini giderdiği SOD aktivitesini ve glutatyon/glutatyon disülfid miktarını arttırdığı ve glutatyon disülfid ve MDA seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (Xu ve ark., 2017).



Şekil 2.3. Polifenollerin sınıflandırılması.
(Karabulut ve Yemiş, 2019)

2.6.2. Flavonoidler

Bu fenolik gurubu polifenol alt grupları içerisinde en kapsamlı ve en geniş olanıdır. Yapıları oksijen içeren bir piren halkası ile iki benzen halkası bağlanmasıyla oluşur. Çeşitli bitkilerde yaygın olarak glikozit türevleri şeklinde görülürler. Genel ve en büyük kaynaklarına meyveler, sebzeler, kahve çekirdeği baharatlar örnek verilebilir (Güven ve ark., 2010). Genellikle bitkiler tarafından üretilen ve sekonder metabolit olarak; birincil metabolitler olan karbonhidrat ve aminoasitlerden sentezlenirler. Bu bileşiklerin molekül ağırlıkları genelde düşüktür. Bitkilerde bulunan çeşitli renklerin pigmentlerinin oluşumunda görev alırlar. Yapılan birçok çalışmayla canlı ve insan üzerinde birçok faydalı etkisi rapor edilmiştir. Bildirilen faydalı etkileri içerisinde en öne çıkanı kalp rahatsızlıklarında koruyucu aktiviteler göstermeleridir (Birman, 2012). Eğer düzenli olarak kullanılırsa kanser,

kardiyovasküler ve benzeri rahatsızlıklarda görülme hızında düşürücü etki gösterdiği bildirilmiştir.

2.6.2.1. Antisyoninler

Bitkilerin büyük bir çoğunluğunda pemde tondan başlayarak mor renk tonuna kadar birçok farklı renk tonunda renk oluşturan maddelerdir. Bitkilerde birçok görevde rol alan bu bileşikler özellikle antioksidan etki, tozlaşma, çoğalma, korunma ve güneş ışınlarının zararlı etkilerinden sakınma gibi görevlerde başlıca rol oynarlar.

2.6.2.2. Flavononlar

Birçok etkisi olduğu bildirilmiştir. Başlıca enflamasyon ve antioksidan aktiviteleri bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar ışığında yumurtalık kanserine yakalanma riskini azalttığı bildirilmiştir.

2.6.2.3. İzoflavonlar

En bilinen özelliklerinden biri fitoöstrojen etki göstermeleridir. Yapılan çalışmalar sonucunda göğüs kanseri, endometriozis ihtimali arttırabileceği üzerinde durulmuş fakat aksi bir şekilde bu rahatsızlıkları azalttığı bildirilmiştir.

2.6.2.4. Flavanoller

Bir çeşit ara üründür. Flavonoidler sentezlenmesinde rol aldıkları bilinmektedir. Renkleri yoktur. Besinlerde en fazla yayılım gösteren gruptur.

2.6.2.5. Flavanonlar

Genellikle turunçgillerin çeşitlerinin içerisinde bulunurlar. Bitter ve nötral tat oluşturabilirler.

2.6.2.6. Flavonlar

Sarı renge sahiptirler. Hemen hemen bütün bitkilerde bulunabilirler. Farklı birçok aktivitesi bildirilmiştir. Başlıca sakinleştirici, gevşetici ve anksiyete rahatsızlıklarında görev aldıkları bilinmektedirler (Kolaç ve ark., 2017).

2.6.3. Fenolik Asitler

Bu bileşik grubu nadiren serbest halde bulunur. Glikoz, kinikasit ya da bitkinin yapısal bileşenleriyle konjugasyon halinde bulunurlar (Chang ve ark., 2005). Bitkilerde bağlı durumdakiler ester, eter veya asetat bağlarını kullanarak bağ oluşturabilirler. Fenolik asitlerin bilinen 2 alt grubu vardır. Bunlar hidrosisinamik asitler ve hidrobenzoikasitlerdir (Ignat ve ark., 2011).

2.6.3.1. Hidrosisinamik Asitler

Fenolik asitlerin bu alt grubunun yapısında hidroksil grubu içeren fenilpropan halkası mevcuttur. Hidrosisinamik asitlerin birden fazla alt grubu bulunmaktadır. Genellikle bağ yapmış şekilde bulunurlar. Canlılar ve insan üzerinden birçok yararlı etkisi yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Kolaç ve ark., 2017). Kafeik asit bu grubun önemli bir üyesidir.

2.6.3.2. Hidrobenzoik Asitlerdir

Fenolik asitlerin bu alt grubu bitkilerde düşük konsantrasyonlarda bulunur. Bu grubun iskeletini fenilmetan oluşturur. Hidroksisüsinamik asitlerin okside olmasıyla hidrobenzoik asitler sentezlenir (Kolaç ve ark., 2017).

2.6.4. Tanenler

Gelişmiş kabul edilebilen bitkilerin tamamında bulunabilen suda çözünürlüğü yüksek olan fenolik maddelerdir. 4 ana sınıfı sahiptirler. Aynı zamanda çok farklı fonksiyonel ve hidroksil grubu bulundurabilirler. Protein gibi birincil metabolitler ve mineral çeşitleriyle bağ yaparak gıdaların besin içeriğindeki yararlı maddelerin miktarını düşürebilirler. Yapılan çalışmalar ışığında tanen miktarı fazla olan gıdaların çeşitli kanserleri tetiklenmesine sebep olduğu belirtilmiştir (Ergezer ve Çam, 2008).

2.6.5. Stilbenler

İnsanların metabolizması tarafından kullanılan çok fazla stilben bulunmamaktadır. En bilinen stilben resveratroidir. Üzümde ve Fıstıkta yoğun olarak bulunur. Resveratroidir üretimi için bitkinin stres altında olması bir etkidir. Canlılar ve insan için birçok yararlı etkisi bildirilmiştir (İgnat ve ark., 2011). Medikal alanlarda ve ilaç çalışmalarında sıkça yararlanılan fenolik maddelerdir (Karabulut, 2008).

2.6.6. Lignanlar

Lignanlar, Stilbenlere benzer aktiviteler sergilerler. Başta keten tohumu olmak üzere tahıl çeşitlerinde yüksek miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir. Lignanların sentezi 2 fenil-propanların oksidatif dimerizasyonu ile olur (Cong ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan hünnap bitkisinin meyveleri Balıkesir’de yetişen 2022 yılının eylül ayında toplanan hünnaplardır. Anadolu Üniversitesi Eskişehir Eczacılık Fakültesinde hünnapın su alkol ekstraksiyonları hazırlandı. Daha sonra bitkiler taşınabilir buzdolabıyla +4 C sıcaklıkta taşınarak Erzurum Atatürk Üniversitesine götürüldü. Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Ana bilim dalında enzim inhibisyon deneyleri yapıldı. Daha sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında antioksidan, eser element ve flavonoid madde analizleri yapıldı.

3.1. Hünnap Ekstratlarının Hazırlanışı

Tezin amacı doğrultusunda Balıkesir ilinde yetiştirilen hünnap meyveleri olgunlaştıktan sonra sonbahar mevsiminde eylül ayında toplandı. 10 tane hünnap meyvesi hata payını sıfıra indirmek ve kontrol amacıyla numune olarak ayırıldı. Toplanan hünnap’ın meyve kısımları ayrıldı. Toplamda 1 kg kuru hünnap meyvesi elde edildi. Daha sonra meyveler 50 °C’de fırınlanarak kurutuldu. Daha sonra meyveler küçük parçalar şeklinde kesildi. Ekstraksiyonların hazırlanmasının ilk basamağında geri soğutucu altında ısıtma aletinden yararlanıldı. İlk aşamada aletten ısıtma süreci başlamadan ve ekstraksiyon işlemlerinden önce soğutma suyu geçirildi. Bu uygulamadaki amacımız çözücünün buharlaşmasını minimum’a indirmektir. Bu işlemden sonra cam balona 2 lt su konularak cihaz başlatıldı. Cihazın suyu kaynatması bittikten sonra oda sıcaklığına gelene kadar beklenildi. Isı önceden belirlenmiş uygun sıcaklığa geldikten sonra kurutulmuş 1 kg’lık hünnap cihaza konuldu. Cihaz 24 saat boyunca bu işlemi sürdürdü. Bu süre sonunda 1300 ml su elde edildi. Elde edilen su falcon tüplere doldurularak -18 °C’de donduruldu. Daha sonra donmuş haldeki hünnap liyofilizatörde -82°C’de ve 0.700 m Bar şartlar altında da toz haline gelene kadar bekletildi. Daha sonra toz haline gelen hünnap meyveleri

+4 °C de buzdolabında muhafaza edildi. Daha sonra önceden belirlenmiş su ve alkol çözücülerinde tüpler içerisinden çözdürüldü. Su Ekstraksiyonu için numuların her birine 10 g elde edilmiş hünnap tozu 10 ml saf su(1/1) ve %80'lik etil alkol kullanılarak su banyosu cihazında karıştırıldı. Bütün analiz tayinlerimizde kullanılan ekstraksiyonlar su ve %80 etil alkol ile yapılmıştır.

Daha sonra elek yardımıyla hava geçirmeyen bir kapta muhafaza edildi. Daha sonra elde edilen toz hünnap su ve alkol ekstraktları için ayrı ayrı çözelti hazırlandı. En son antioksidan, flavanoid madde analizi, enzim inhibisyonu ve eser element için su ve alkol ekstraktları ayrı ayrı analiz edildi.

3.2. Antioksidan Tayini

3.2.1. Hünnap Ekstraktlarının TOS (Toplam Oksidan Status) Seviyelerinin Belirlenmesi

Hünnap bitkisi meyvelerinin ekstraktlarında bulunan oksidanlar ve antioksidanlar Rel Assay Dioagnostics TOS ticari kitine (LOT:TZ170880) ve Rel Assay Dioagnostics TAS ticari kitine (LOT:AK17081A) göre hesaplanmıştır.

3.2.1.1. TOS Deneyinin Prensibi

Bitki ekstraktları, Rel Assay Dioagnostics ticari kitine göre bulunan oksidanlar, Rel Assay Dioagnostics ticari kitine göre demir iyonu şelatör kompleksini ferrik iyon oksitler. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Ekstraktlardaki toplam oksidan molekül miktarı, renk yoğunluğu ile orantılı olarak spektrofotometrik ölçümle ilgilidir. Sonuçlar, hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve litre başına mikro molar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eşdeğeri/L) cinsinden ifade edilir.

3.2.1.2. TOS Kitinin Reaktif Bileşimi

Tablo 3.1. TOS kitinin bileşimi.

İçerik	Konsantrasyon
Reaktif 1: Tampon çözeltisi H ₂ SO ₄	25mM pH 1.75
Reaktif 2: Substrat çözeltisi H ₂ SO ₄ Demir iyonu O-dianisidin	25mM pH 1.75 5 mM 10 nM
Standard: H ₂ O ₂	10 µmol/L
Kontrol (Düzey 1): H ₂ O ₂	5 µmol/L
Kontrol (Düzey 2): H ₂ O ₂	20 mol/L

3.2.1.3. TOS Kitinin Prosedürü

TOS ölçüm prosedürü; 45 µl standart ve numune ilgili kuyucuklara eklendi.

1. Karışıma 300 µl reaktif 1 ilave edildi.
2. İyice karıştırıldı.
3. 30 saniye sonra 530 nm’de ilk absorbans okuması yapıldı (A1).
4. 15 µl reaktif 2 ilave edildi.
5. 37 °C’de 5 dakika inkübe edildi.
6. 530 nm’de ikinci absorbans okuması yapıldı (A2).
7. Aşağıdaki formül kullanılarak numunelerdeki TOS konsantrasyonu hesaplandı.

TOS Konsantrasyonunun Hesaplanması:

$$A2 - A1 = \Delta \text{ Standart veya numunenin Absorbans değişimi.}$$

$$\text{Sonuç} = \frac{[\Delta Abs \text{ Örnek}]}{[\Delta Abs \text{ Standart}]} \times 10 \quad (10: \text{TOS standart konsantrasyonu})$$

3.2.2. Hünnap Ekstrakt TAS (Toplam Antioksidan Status) Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.2.1. TAS Deneyinin Prensibi

Ekstraktaki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm’de absorbans değişimi numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Sonuçlar E vitamini analogu olan Trolox eşdeğeri olarak adlandırılan kararlı bir antioksidan standart solüsyon ile kalibre edilir.

Tablo 3.2. TAS Kitinin Reaktif Bileşimi

İçerik	Konsantrasyon
Reaktif 1: Tampon Çözelti (Asetat Tamponu)	0.4 mol/L pH:5.8
Reaktif 2: Prokromojen Solüsyonu (ABTS)	30 mmol /L
Standart: Trolox	1 mmol /L
Kontrol (Düzey 1): Trolox	0.5 mmol /L
Kontrol (Düzey 2): Trolox	2.0 mmol /L

3.2.2.2. TAS Deneyinin Prosedürü

1. 18 µl standart, numune ve distile su (dH₂O) ilgili kuyucuklara eklendi.
2. Karışıma 300 µl reaktif 1 eklendi.
3. İyice karıştırıldı.
4. 30 saniye sonra 660 nm’de ilk absorbans okuması yapıldı (A1).
5. 45 µl reaktif 2 ilave edildi.
6. 37 °C’de 5 dakika inkübe edildi.
7. 660 nm’de ikinci absorbans okuması yapıldı (A2).
8. Aşağıdaki formül kullanılarak numunelerdeki TAS konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.2.3. TAS Konsantrasyonunun Hesaplanması

$A_2 - A_1 = \Delta$ Standart, örnek veya H₂O Absorbans değışimi

Sonuçlar = $([\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Numune}]) / ([\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Standart}])$

3.3. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Analizi

3.3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sigma Chemical Company'den; trihidroksimetilaminometan (Tris), (TCA), asetilkolinesteraz enzimi, asetilkolin tiyoyodür, Sigma-Aldrich GmbH, Sternheim, Germany'den satın alındı.

3.3.2. Yararlanılan Aletler

UV-VIS Spektrofotometre: Shimadzu, UV-1280

Vorteks: Fisons, Whirlimixer

UV-Spektrofotometre küveti: 1 cm³ 'lük Kuartz Küvet

Vorteks: Fisons, Whirlimixer

Saf su cihazı: IsoLab LWD-3008 PXOQXV27950

Otomatik pipetler: Eppendorf ve Socorex

3.3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Asetilkolinesteraz enzimi Ellman ve arkadaşlarının metodlarına göre belirlendi (1961). Bu amaçla asetiltiyokolini iyodat (AChI) substrat olarak kullanıldı. Öncelikle, 100 mL Tris/HCl tampon çözeltisine (1 M, pH 8.0) yılan balığından (Electrophorus electricus) saflaştırılmış 10 mL AChE enzimi ilave edildi ve karışım 10 dakika boyunca 25°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 50 mL of DTNB

(0.5 mM) ilave edildi. Reaksiyon 50 mL AChI (10 mM) ilavesiyle başlatıldı. Substratların hidrolizi ve daha sonra DTNB'nin tiyokolin ile reaksiyonu sonucu oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunu 412 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermektedir (Göçer ve ark., 2015). 1 mL'lik kuvarz küvetler kullanılarak ölçülen aktivite tayini işlemleri için reaksiyon karışımını oluşturan maddelerin deney yapılan ortama katılım sırasına göre ise aşağıdaki prosedür uygulandı.

Tablo 3.3. ACHE enzim küvet içeriği.

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü(µL)
Tris-HCl (Ph: 8.8, 1.0 M)	100	100
Destile Su	790	780
Hünnap Örneği	0	10
DTNB	50	50
Enzim Çözeltisi	10	10
Asetilkolintiyoiyodür	50	50
Toplam	1000	1000

Daha sonra IC_{50} değeri bulundu. Bu metodun esası ise şu şekilde açıklanabilir; yukarıda bahsedildiği üzere kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ile DTNB'nin reaksiyonu sonucu sarı renk veren 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşur. Oluşan renk 412 nm'de ölçülür (Ellman, 1961). Örnek ve kör küvetlerinin 412 nm dalga boyunda, 0. ve 5. dakikadaki absorbansları ölçülür.

Asetilkolintiyoiyodür —————► Tiyokolin

Tiyokolin+DTNB —————► 5-Tiyo-2 nitrobenzoik asit

Asetilkolin esteraz enzimi için Hünnapın su alkol ekstraksiyonlarının inhibisyon etkisi araştırıldı. Ölçümler Asetilkolin esteraz yöntemiyle yapıldı. İnhibisyon etkisi gösteren her bir madde için IC₅₀ aktivite grafiği çizildi.

3.4. Hünnap Ekstratının Eser Element Tayini

3.4.1. Eser Element Tayini Kullanılan Cihazlar ve Çözeltiler

1. ICP-MS 7700 serisi agilent Technologies Santa Clara.CA cihazı
2. Supra Pure marka HNO₃ - H₂O₂ çözeltisi (4-1) oranlı
3. Milestone ethos easy advanced microwave digestion system mikrodalga cihazı
4. Saf su
5. Falcon Plastik tüp

3.4.2. Eser Element İçin Ölçümü İçin Standart Çözeltilerin Hazırlanması

İlk olarak su ve alkol ekstratlarından 100 µl alındı ve 15ml plastik şişelere dolduruldu. Organik maddelerin yakılması için örneklerin her birine 500µl yoğunlukta HNO₃/H₂O₂(4:1) karışım eklendi. Tüpler Milestone marka özel bir mikrodalga yardımıyla 100°C’de 1 saat 45 dakika yakıldı. Daha sonra örnekler oda sıcaklığına bırakılarak soğuması beklendi.Son olarak yakma sırasında 100 µl örnek buharlaştığı göz önüne alınarak 9,5 ml ultra saf su eklendi ve son hacim 10ml’ye tamamlandı. Hünnapın farklı ekstraksiyonlarının eser elementlerinin analizi için 6 farklı çeşitli yoğunluklarda örnek hazırlandı. Bu örneklerin çözeltilerinin yoğunlukları sıralı olarak 0.625 ppb, 1.25 ppb, 2.5 ppb, 5 ppb, 10 ppb ve son olarak 20 ppb örneklerdir. Bu örneklerin analiz edilmesinde blank olarak %2 yoğunlukta nitrik asit (HNO₃) ve %0.11 yoğunlukta hidroklorik asit (HCl) kullanıldı. Örneklerde kullanılan asitlerin HNO₃ yoğunluğu %2’ye HCl asidinin yoğunluğu %0.1 net olarak ayarlandı. Bu sebeple 2 litre hacmindeki balon jöjeye önceden belirlenmiş kısmına su doldurularak üzerine 43.64 ml nitrik asit ve 2.27 ml

hidroklorik asit eklendi. Balon jopenin dar boyundaki çizgi 2 litreye tamamlandı. Oluşan çözelti düzgün bir şekilde karıştırıldı. Örneklerin oluşturulması aşaması için karışıma ilave olarak ticari bir karışım olan mix bir karışım kullanıldı (Lot: 12-113YPY2.10µg/ml, %5 HNO₃). Ppb'si yüksek olan ilk standart örneği hazırlarken (20 ppb) 49.9 ml asit karışımı falcon tüp içerisinde koyulup üzerine 100 µl ticari mix eklenerek karıştırıldı. İkinci standart örneğin oluşturulmasında, ilk falcon tüpteki, karışımdan 25 ml alınıp ikinci falcon tüpe aktarıldı. Ticari Mix'in dilüe yoğunluğu 1/2'sine (10 ppb) olacak şekilde, önceden oluşturduğumuz asit karışımı çözeltisinden 25 ml ilave edilerek karıştırıldı. Bu uygulama diğer standart örnekler (5 ppb, 2.5 ppb, 1.25 ppb, 0.625 ppb) içinde tekrar uygulanarak bu standart örneklerde oluşturuldu. Blank standart karışımı için sadece yalnızca asit karışımı çözeltisi kullanıldı. (HNO₃ %2, HCl %0,1) daha sonra örnekler ICP-MS cihazında analiz edildi. Standart örnek tüpleri daha sonra ICP-MS cihazına yerleştirildi. Cihaz hazır olduktan sonra önceden yakılan standart örnekler cihaz tarafından analiz edilmeye başlandı. Sonra cihazın içindeki örnek standart sayısı girilip monitörde sonuçlar takip edildi. Analiz işlemi tamamlandıktan sonra seyreltme etkeni olarak 100 ile çarpılarak serum numunelerine ait eser elementler µg/L (ppb) olarak çıktı alındı.

3.5. Hünnap Toplam Flavanoid Madde Analizi

Zizyphus jujuba mill bitkisinin ihtiva ettiği flavonoid miktarının hesaplanması için Ramful ve ark kullandığı yöntemden yararlanıldı. 2.5 ml Zizyphus jujuba mill özütü ile 150 µl hacmi de %5 sulu NaNO₂ vorteks cihazı yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra 5 dakika karışımın bekletildi ve karışım üzerine AlCl₃ 150 µl %10'luk çözeltisi ilave edildi. Son olarak oluşan karışıma 1 m NaOH'den 1 ml eklenerek oluşan çözeltinin absorbansı 510 nm'lik %80'lik metanol körüne karşı okutuldu. Hünnapın içerdiği toplam flavanoid yoğunluğu kursetinin standart olarak temel alan grafik denklemleriyle µg kursetin olarak hesaplanıp tabloya aktarıldı.

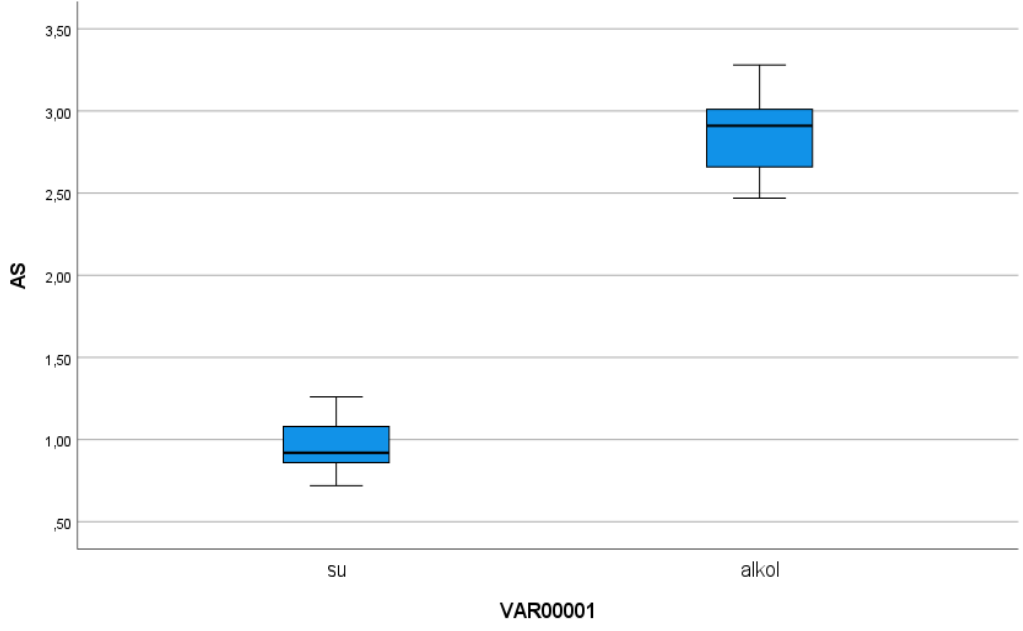
4. SONUÇLAR VE BULGULAR

4.1. TAS-TOS Sonuçları ve Flavanoid Sonuçları ve İstatistiksel Değerler

Tablo 4.1. TAS-TOS ve flavanoid ortalamaları ve istatistiksel değerler.

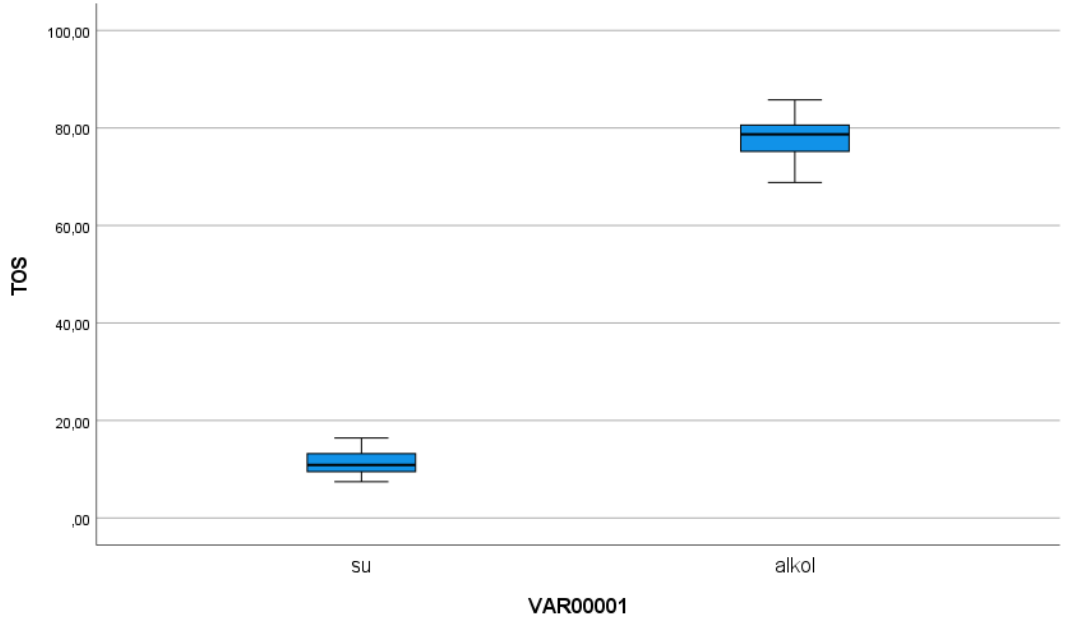
		N	Ortalamalar	Standart Sapma	t değeri	p değeri
TAS	SU	10	0.96	0.16	-20.01	0.000
	ALKOL	10	2.87	0.26		
TOS	SU	10	11.25	2.70	-39.03	0.000
	ALKOL	10	77.86	4.67		
FLAVANOİD	SU	10	2.24	0.32	-13.90	0.000
	ALKOL	10	0.71	0.13		

Hünnapın TAS-TOS değerlerinin hesaplanması için aynı çözeltilerden ayrı ayrı su ve alkol ekstraktlarında 10'ar farklı ölçüm yapılmış toplam antioksidan alkol değeri toplam antioksidan su değerinden daha yüksek miktarlarda olduğu istatistiksel olarak anlamlı ($P<0.05$) bulunmuştur. Toplam oksidan değeri içinde alkol değeri su değerinden fazla ve anlamlı bulunmuştur. İstatistiksel veriler IBM Spss 27 programının 27.01 versiyonu kullanılarak hesaplanmış sonuçlar grafik olarak gösterilmiştir. Flavanoid analizde ise Toplam Flavanoid madde miktarlarının analiz edilmesi için aynı çözeltilerden su ve alkol ekstraktlarında ayrı ayrı 10'ar farklı ölçüm alınmış; su flavanoid miktarı alkol flavanoid madde miktarından daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$).



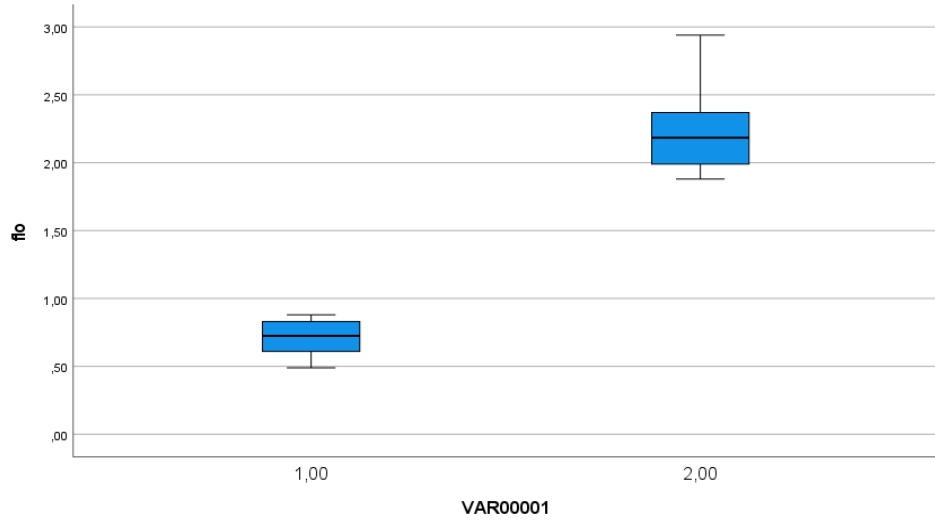
Şekil 4.1. Toplam antioksidan su ve alkol istatistiksel dağılım grafiği.

Toplam antioksidan su değeri ortalaması 0.96 alkol değeri ortalaması 2.87 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.2. TOS istatistiksel grafik.

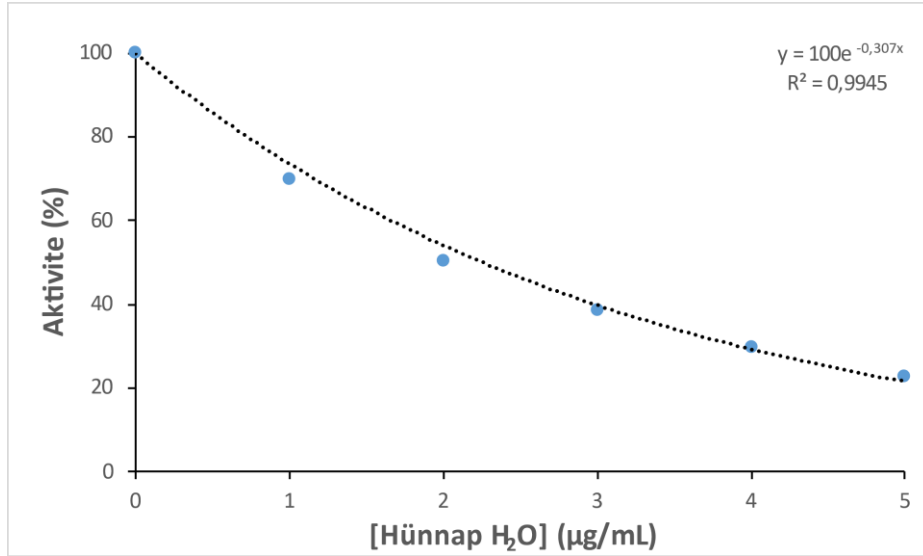
Toplam oksidan Su ve alkol istatistiksel dağılım grafiği Toplam Oksidan Su değeri ortalaması 11.25 alkol değeri ortalaması 77.85 olarak bulunmuştur.



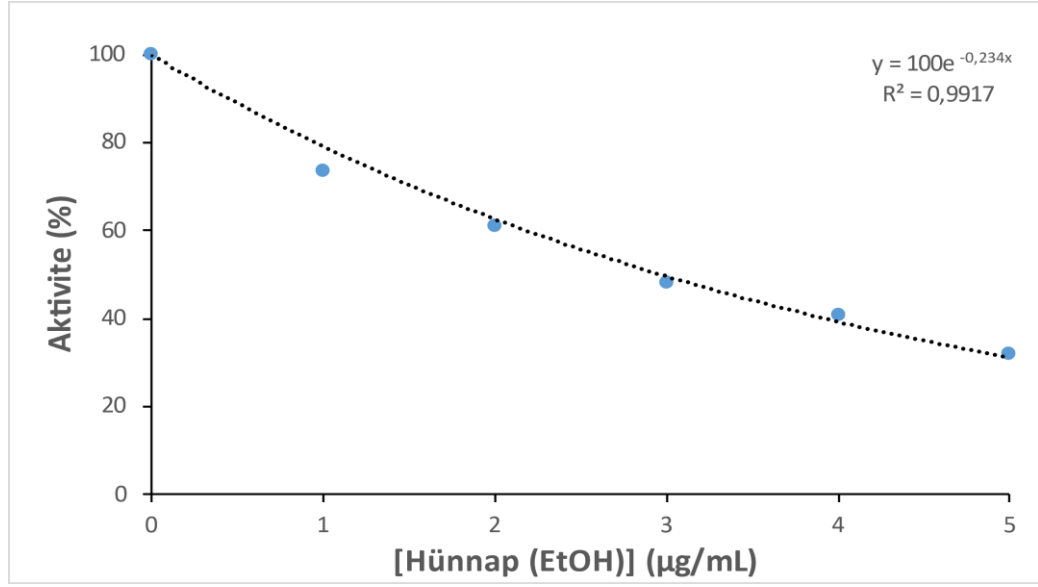
Şekil 4.3. Flavanoid istatistiksel grafik.

Toplam Flavanoid Su ve alkol istatistiksel dağılım grafiği Toplam Flavanoid Alkol değeri ortalaması 0.71 Su değeri ortalaması 2.24 olarak bulunmuştur.

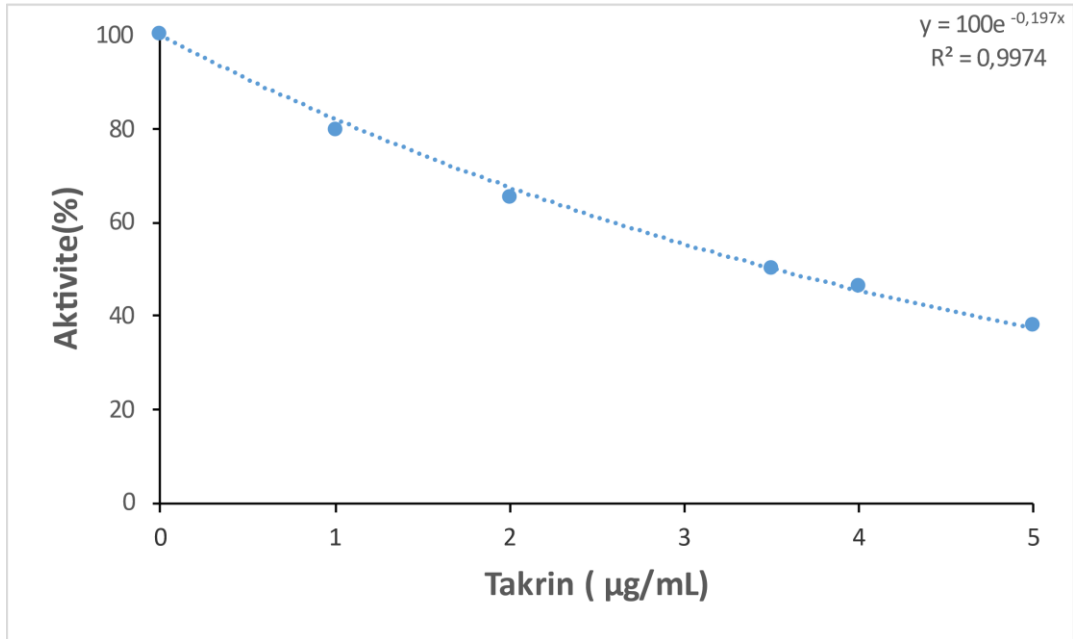
4.2. Asetil Kolin İnhibisyon Sonuçları



Şekil 4.4. Hünnapın su ekstartının asetilkolin esteraz inhibisyon IC₅₀ grafiği.



Şekil 4.5. Hünnapın alkol ekstraktının asetilkolin esteraz inhibisyon IC₅₀ grafiği.



Şekil 4.6. Takrin asetilkolin esteraz inhibisyon IC₅₀ grafiği.

4.3. AChE İnhibisyon Sonuçları

Tablo 4.2. AChE inhibisyon sonuçları.

AChE inhibitörü	IC ₅₀ (µg/ml)	r ²
Hünnap Su Ekstratı	0.002254	0.9945
Hünnap Etanol Ekstratı	0.002962	0.9917
Takrin	0.003536	0.9974

- Hünnap Su Ekstratı inhibisyon değeri 0.002254 µg/ml
- Hünnap Etanol değeri 0.002962 µg/ml
- Hünnap inhibisyon değerlerinin karşılaştırılması için kullanılan standart
- Takrin IC₅₀ değeri 15.065/Nm-0.003536 µg/ml

4.4.Eser Element Sonuçları

Tablo 4.3. Eser element sonuçları.

	Pb(ppb)	Hg(ppb)	Ag(ppb)	Zn(ppb)	Se(ppb)	Mg(ppb)	Cu(ppb)	Mn(ppb)	Co(ppb)
Blk	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Std-1	0.63	0.68	0.71	0.66	0.67	0.65	0.58	0.46	0.56
Std-2	1.32	1.43	1.38	1.4	1.27	1.24	1.1	1.06	1.27
Std-3	2.68	2.79	2.68	2.87	2.44	2.6	2.31	2.18	2.48
Std-4	5.32	5.52	5.34	5	4.98	5.12	4.7	4.76	5.45
Std-5	9.8	11	10.08	10.5	10.21	10.7	9.48	9.65	10.41
Std-6	20.12	21.65	20.57	20.8	20.45	19	18.78	18.78	19.52
ALKOL	0.27	<0.00	<0.00	0.18	0.45	0.21	0.55	<0.00	<0.00
ALKOL	0.25	<0.00	<0.00	0.22	0.57	0.14	0.58	<0.00	<0.00
SU	0.48	0.87	0.09	0.68	1	28.45	1.47	0.07	<0.00
SU	0.46	0.66	0.12	0.71	0.85	37.1	1.38	0.06	<0.00
1ppb=1ug/ml									

Hünnapın su ve alkol ekstarktlarının ayrı ayrı iki farklı ölçümü ICP-MS cihazında alındı. Kobalt hariç hünnapın su ekstraktlarındaki eser element düzeyleri alkol eser element düzeylerinden yüksek miktarda çıkmıştır. Hünnapın içerdiği analiz edilen eser elementler antioksidan özellik gösteren eser elementlerdir.

5. TARTIŞMA

Bitki çeşitleri insan yaşamının hemen hemen her alanında kullanıldığı için insan hayatında büyük bir yer edinmektedir. Özellikle tıbbi ve aromatik bitkiler insan hayatı üzerindeki yararlı etkileri; özellikle ilaç üretimi ve besin kaynağı olarak tüketimi sebebiyle; günümüzde bu bitkilerin önemi gün geçtikçe daha da artmaktadır (Mert ve Dağıstan, 2016).

Uzun bir kullanım geçmişine sahip olup, tıbbi bitkiler içerisinde önemli bir yere sahip olan hünnap (*Zizyphus jujuba*) içerdiği birçok yararlı bileşen sayesinde insan sağlığında etkili olabilmektedir. Bu önemli etkiyi sağlamasında sekonder metabolitler öne çıkmaktadır. Bu metabolitler içerisinde flavanoidler, terpenler, antioksidanlar, fenolik yapılar başta gelmektedir (Özkan, 2017).

Tıbbi tedavilere ek olarak kullanılan; tamamlayıcı ya da alternatif tedaviler içerisinde en çok tercih edilen metotlardan biri de meyve, yaprak ve köklerin kullanılarak hazırlanan ekstraktların ya da bitkinin bu bölümlerinin kullanılmasıdır. Hünnap bitkisi ile yapılan birçok araştırmanın sonuçlarının ışığında çok çeşitli yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiş bunlardan başlıca etkileri içerisinde obezite, solunum yolu rahatsızlıkları, bağırsak rahatsızlıkları, cilt rahatsızlıkları, karaciğer problemleri ve kanser tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Özkan, 2017).

Bu çalışmada hünnap bitkisinin su ve alkol ekstraksiyonlarının antioksidan seviyeleri, içerdiği flavanoid miktarları, eser element miktarları hesaplanmış ve bir kolin esteraz olan asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Hünnap meyvesi, fonksiyonel gıda işlevi için gerekli olan fenolik maddeler, eser elementler ve polisakkarit benzeri birçok yapı ve molekülü yüksek miktarlarda içerisinde barındırır (Yuan ve ark., 2018; Yu ve ark., 2018). Yapılan hünnap antioksidan analiz çalışmalarının büyük bir kısmında hünnapın içerdiği

polisakkaritlerin antioksidan kapasiteleri incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada hünnapın bir türü olan (*Ziziphus Jujuba* cv. Muzao) meyvede yapılan çalışmada hünnapın içerisindeki 3 farklı polisakkaritin (PZMP1, PZMP2 ve PZMP3 olarak adlandırılan) antioksidan içerikleri incelenmiş ve bu polisakkaritlerde serbest radikal temizleme aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Ji ve ark., 2020). Hünnap'ın antioksidan temizlemesi ile ilgili yapılan başka bir çalışmalarda ise hünnap meyvesinden elde edilen polisakkaritlerde 1.6-1000 µg/mL (Yue ve ark, 2014) ve 500-2000 µg/mL (Chang ve ark., 2010) arasındaki konsantrasyon aralığında hidroksilleri, süperoksitleri ve çeşitli radikal türevlerini temizlediği bildirilmiştir. Ayrıca başka bir polisakkarit çalışmasında antioksidan analiz testi yapılmış ve hünnap türlerinin farklı antioksidan etkiler gösterdiği ve analiz edilen hünnap polisakkaritlerinin üronik asit miktarlarının antioksidan aktiviteyle doğrudan etkili olduğu bulunmuştur (Sun, 2011). Hünnapın epilepsi ve antioksidan ile ilgili bir hünnap çalışmasında ise hünnap meyvesinin alkolde çözülmüş kuru ekstratı ile tedavi edilen sıçanlarda epilepsi malondialdehit miktarlarında ciddi azalma olduğunu ve lipid peroksidasyonunda azalma ve glutatyon seviyelerinden artış, süperoksit dismutazın yukarı regülasyonu sağladığını bildirmiştir (Pahuja ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ise hünnap meyvesinin hücre içindeki antioksidan sistemlerini faaliyetlerini arttırarak yüksek glikoz oluşumunu detoksifike ettiği bildirilmiştir (Taati ve ark., 2011). Örnek başka bir çalışmada hünnap meyvesinin kabuğundan elde edilen serbest fenoller ve polifenoller fareler gastrik olarak verilmiş (50 mg/kg) lipid peroksidasyonunu azaltarak kalp koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2012). Başka bir analiz çalışmasında ise çinde yetişen 8 farklı hünnap meyvesinin fitokimyasal ve antioksidan çalışmaları incelenmiş DPPH ve TEAC metodu kullanılmış ve hünnap meyvelerinde olgunlaşma oldukça antioksidan değerinin azaldığı ve en yüksek antioksidan değerinin 151.54 mmol Trolox/kg DW olarak ölçüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca hünnapın doğal bir antioksidan kaynağı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Yan ve ark., 2022).

Çalışmamızda diğer çalışmaların çoğundan farklı olarak hem su hem de alkol ekstraksiyonlarının antioksidan miktarları analiz edilmiştir. Kullandığımız kitlerde Trolox eş değeri olarak bir değer ölçmektedir. Yaptığımız su ve alkol ekstraksiyonu analizlerinde ayrı ayrı 10 farklı hünnap ekstraktının sonuçlarına göre su ekstraktı

toplam antioksidan miktarı ortalaması 0.96 µmol/l alkol ekstraktı toplam antioksidan miktarı ortalaması 2.87 µmol/l olarak bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre hünnapın toplam antioksidan alkol değeri toplam antioksidan su değerinden daha yüksek miktarlarda olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. Toplam oksidan değeri içinde alkol değerinin su değerinden fazla ve anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuçlarımıza bakarak hünnapın doğal bir antioksidan kaynağı olduğunu ve hünnapın yapılan birçok antioksidan analiz metotundan farklı olarak yaptığımız analiz çalışmamızda hünnapın 2 farklı ekstraksiyonunda da antioksidan bakımından zengin bir kaynak olduğu bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızın benzer şekilde diğer çalışmalarda sonuçlar gibi hünnapın doğal antioksidan içeriğine sahip olduğunu diğer çalışmalarla benzer ve uyumlu olarak hünnapın doğal bir antioksidan kaynağı olarak fonksiyonel bir besin özelliği sahiptir.

Eser elementler insanlarda bütün kütle ağırlığını %0.01'inden daha düşük bir miktarı oluşturmasına rağmen başta insan olmak üzere birçok canlıda çok farklı fonksiyonların gerçekleşmesinde görev alırlar. Uzun süredir yapılan çalışmaların kümülatif deneyimleri ve bilgileri ışığında temel, eser ve ultra eser elementlerin canlıdaki biyokimyasal ve biyolojik görevleri araştırılmış ve bir çok sonuç elde edilmiştir (Mehri, 2020). Bu sonuçlara bakarsak bu biyoelementlerin canlılarda emildiği, biriktirildiği ve bunların metabolize edildiğidir. Ancak daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Baran, 2004). Eser elementleri içeren birçok besin maddesi incelenmiş ve sonuçları bildirilmiştir. Hünnap meyvesinin birçok çeşidinin de eser elementler yönünde zengin olduğu yapılan çalışmalar sonucunda rapor edilmiştir.

Bizim yaptığımız hünnap eser element analizinde ekstraksiyonlarının ayrı ayrı 2 farklı ölçümü alındı. Hünnap eser element ölçümlerinin ortalamaları sonuçlar bölümünde eser element tablosunda bildirilmiştir. Hünnap için yaptığımız analiz çalışmasında 9 farklı eser elementin su ve alkol ekstratlarında ICP-MS cihazı ile ölçülmüş 9 eser elementten kobalt hariç hünnapın su ekstraktlarındaki eser element miktarları alkol eser element miktarlarından daha yüksek çıkmıştır. En fazla düzeyde tespit edilen eser element magnezyum olarak bulunmuştur.

Hünnapın başka bir element çalışmasında ise Çin Hünnapında analiz çalışmaları sonucunda hünnapın 6'sı makro element (K, Ca, Mg, Na, S ve P), 11 eser element (Fe, Zn, Cu, Mn, Ni, Se, Pb, Br, Rb, Sr, Mo) olmak üzere toplam 17 adet biyoelement içerdiğini bildirmiştir. Potasyumun (K) hünnap içeriğindeki en fazla miktara sahip element olduğunu bildirmiştir (Lu ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada ise Özbekistanda xorezm bölgesinden toplanan hünnap meyvesi analiz edilmiş ve Al, P, S, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Br, I, Pb ve 15 farklı iz element barındırdığı bildirilmiştir (Mirakilova ve Rakhimov, 2016). Yine başka bir çalışmada ise Pakistanda yetişen hünnap meyvesinin 22 farklı element yönünden incelenmiştir. En fazla K, Na, Cl elementleri içerirken eser düzeyde ise Ba, Ce, Fe, Mn, Na, Rb ve Zn ultra eser düzeyde As, Br, Co, Cr, Cs, Eu, Hf, Hg, Sb, Se, Sc, Th ve Yb içerdiği bulunmuştur (Fatima ve ark., 2012).

Çin hünnapındaki eser element analizinde bizim çalışmamıza benzer olarak Pb, Zn, Mn, Cu, Se, Mg eser elementleri tespit edilirken Co 2 farklı hünnap çalışmasında da tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak Hg ve Ag tespit edilmiştir. Çin hünnabında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak Br, Rb, Sr, Mo, Ni tespit edilmiştir. Özbekistandaki hünnap analizinden bizim çalışmamızın sonucuna benzer olarak Mn, Zn, Pb, Cu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak tespit edilmeyen Co'da bulunduğu bildirilmiştir. Yine bizim çalışmamızdakinden farklı olarak Al, P, S, K, Ca, Cr, Fe, Ni, Cu, Br tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bizim analizimizde Özbek Hünnabındakinden farklı olarak Hg, Ag, Se tespit edilmiştir. Pakistanda yetişen hünnap analizinde ise bizim çalışmamıza benzer olarak Zn, Mn, Se, Hg tespit edilmiştir. Yine bizim çalışmamızda farklı olarak bizim analizimizde bulunmayan Co elementi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı ve ek olarak Ba, Ce, Fe, Na, Rb, As, Br, Cr, Cs, Eu, Hf, Sb, Sc, Th ve Yb tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Pakistan hünnabından farklı olarak Hg, Ag, Mg, Cu tespit edilmiştir. 3 farklı ülkede yetişen hünnapların eser element analizlerine göre bizim çalışmamızda bulunan Hg ve Ag hiç bir analizde tespit edilememiştir. Bütün analizlerde ise Mn ve Zn ortak olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız analiz sonucunun ve diğer analizlerin raporlarının sonuçlarının benzer olarak hünnap meyvesinin birçok farklı eser elementi bünyesinden barındırdığı bulunmuştur. Hünnap meyvesinin eser element içeriklerindeki farklılıklar hünnapın çeşidine yada yetiştirme

koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir (Li ve ark., 2007; Hernández ve ark., 2016). Bu da insan sağlığı için yararlı olan bu eser elementlerin hünnap meyvesi tarafından az miktarlarda da olsa karşılanabileceğini göstermektedir. Hünnapın eser element içerikleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hünnap ve beyin üzerine çok fazla çalışma mevcut değildir. Yapılan az sayıdaki çalışmalar da çok detaylandırılmamıştır. Özellikle AChE ve hünnap ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Bizim çalışmamızda hünnapın AChE enzimini inhibe edebilme etkisi en yüksek düzeydeki AChE enzim inhibitörü olan takrin ile kıyaslanmış takrine kıyasla hünnapın su ve etanol ekstraksiyonlarının inhibe etkilerinin daha düşük etki gösterdiği bulunmuştur. Ancak hünnap Takrin düzeyinde olmasa da asetilkolinesterazı belli bir miktarda inhibe edebilmektedir. Benzer şekilde Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hünnapın beyinin korunması üzerine bir araştırma yapılmış hünnapın asetilkolinesteraz inhibisyonu incelenmiş hünnapın oksidatif strese karşı korumaya sahip olduğu AChE'ye karşı inhibitör etki göstererek ACh arttırdığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2017). Başka bir çalışmada hünnapın yapraklarının AChE ve BChE'yi inhibe etkisi incelenmiş ultrasonik teknikler kullanılan bu yöntemde hünnapın ekstraktın IC₅₀'si, AChE ve BChE sırasıyla 62.30±2.54 ve 147.00±2.31 ug/mL olduğu rapor edilmiştir. IC₅₀'nin değerlerine göre hem AChE hem de BChE'ye karşı metanolik hünnap yaprağı ekstraktının iyi bir inhibe edici aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Zemouri-Alioui ve ark., 2019). Yapılan bu çalışmalar bizim çalışmamızla uyumludur. Ancak aksi sonuçlara sahip başka bir çalışmada ise sıçanlarda oksidatif stres ve AChE morfin ve hünnabın etanol aktivitesi araştırılmış hünnap meyvesinin etanol ekstraktının morfin ile tedavi edilen erkek sıçanların serumlarında asetilkolinesteraz enzim aktivitesi ve oksidatif stres üzerine koruyucu etkisi olduğu bildirilmiş ve AChE'yi artırdığı bildirilmiştir (Haratian ve ark., 2021). Bu araştırma bizim çalışmamız ile zıt sonuçlara sahiptir. Yapılan çalışmaların hiçbirinde hünnabın su ve alkol ekstraktların ikisinin bir arada inhibisyon sonuçları analiz edilmemiştir. Bizim çalışmamız bu yönüyle diğer araştırmalardan ayrılmaktadır. Sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar mevcut olsa da zıt sonuçlar veren çalışmalarda mevcuttur. Bu durumda doğal bir besin olan hünnapın ilaçlar gibi istenmeyen etkilerinin olmaması ve yapaylıkta uzak olması nedeniyle, farklı kompleksler ile çeşitli ilaçların; özellikle alzheimer ilaçları yerine

bir alternatif oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ancak yine de sonuçların netleştirilmesi amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hünnapın flavanoid madde içeriği birçok farklı metot türü ile araştırılmıştır. Hünnapın yüksek miktarlarda flavanoid içerdiği çeşitli metotlu çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Şu ana kadar hünnap meyvesi tohumlarında 68 farklı flavanoid izole edilmiş ve tanımlanmıştır (Hua ve ark., 2022). Hünnap meyvesi mükemmel bir flavonoid kaynağıdır. Ancak bunların içeriğindeki farklılıklar olgunluk, çeşitlilik, farklı coğrafi konumlardaki toprak ve iklim ortamlarına ve kökene göre bileşiklerin miktarları değişebilmektedir. Olgunlaştıkça meyvelerin flavanoid miktarları azalmaktadır (Choi ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda ise su ve alkol ekstraksiyonları ayrı ayrı analiz edilmiş hünnap doğal bir flavanoid kaynağı olduğunun bizim yaptığımız analiz çalışmaları sonucunda kanıtlanmıştır.

Yapılan bütün analiz verilerimizin ışığında hünnap meyvesinin birçok yararlı bileşene sahip olduğu ve yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırılarak doğrulanmış ayrıca farklı bölgelerde ve farklı maddeler eşliğinde yapılan fitokimya ve biyokimyasal bileşimi çeşitli farklılar göstererek daha değişik sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda hünnap bitkisinin meyvelerinin flavanoid antioksidan ve eser element miktarları su ve alkol ekstraksiyonlarında ayrı ayrı analizleri yapılmış. Ayrıca asetilkolinesteraz enziminin aktivitesine etkisi araştırılmıştır.

Hünnapın içerdiği antioksidan miktarları TAS-TOS kitiyle ölçülmüş ve sonuçlar diğer çalışmalarla da kıyaslanarak farklı türlerde farklı ekstraksiyonlarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Genel kapsamda hünnapın bir doğal antioksidan kaynağı olduğu doğrulanmıştır. Flavanoid ve eser element tayinlerinde de yine farklı türlerde farklı ekstraksiyonlarda değişik sonuçlar rapor edilmiştir. Sonuçlar bizim çalışmamızdan farklı düzeylerde de olsa da çalışmamızın ve diğer çalışmaların ortak noktası hünnapın iyi bir flavanoid kaynağı olduğu ve eser element yönünde farklı elementleri bünyesinde barındırdığı olmuştur. Bütün sonuçların ışığında hünnap içerdiği birçok yararlı bileşen ile fonksiyonel bir besin sıfatı taşımaktadır.

Çalışmış olduğumuz hünnapın asetilkolinesteraz enzim aktivitesine etkisinin sonuçlarını en güçlü AChE inhibitörlerinden olan takrin ile kıyasladık ancak takrine kıyasla daha düşük etki gösterdiğini bulduk. Yine de hünnapın AChE inhibisyonu etkisi göz ardı edilmemelidir. Bilindiği üzere AChE enzimi nörolojik etkileri olan ACh hidrolizini gerçekleştirmesine etki edip asetilkolini asetat ve kolin şeklinde ayıran bir enzimdir (Nacmansohn, 1952). Vücutta en fazla beyin, eritrosit ve kas dokularında bulunur (Wilson ve Nachmansohn, 1954). Alzheimer hastalığı ve çeşitli nörolojik dejenerasyon rahatsızlıklarında görev aldığı bilinmektedir (Gibson ve Huang, 2005; Fawole ve ark., 2010). Alzheimer hastalığı yapılan çalışmalar sonucunda beyin hücrelerinde nörotransmitter maddelerin azalmasına etki ettiği bildirilmiştir. Miktarlarında azalma görülen nörotransmitter maddelerden biride AChE'dir (Göçer ve ark., 2013). AChE'nin Alzheimer hastalığında miktarında ciddi bir azalma olduğu bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının tedavisi için AChE enzim aktivitesi azaltılmalıdır. Bu durumun oluşturulması içinde AChE enzimi inhibe

edilmelidir. Alzheimer hastalığı için tüketilen ilaçlarda AChE inhibisyonu için etkisi kanıtlanmış çeşitli inhibitörler kullanılmaktadır. Bunlardan biride takrindir (Göçer, 2014). Bizde yapılan çalışmaların sonuçlarını takrine göre kıyasladık sonuçlara göre; takrine kıyasla daha az etki gösteren hünnapın AChE inhibisyonunda belli bir düzeyde etki gösterdiğini bulduk. Doğal olması ve ilaçlar gibi yan etkilerinin daha az görülmesi hünnapın alzheimer hastalığı için kullanılmasında etki gösterebileceğini göstermektedir. Ancak hünnapın içindeki AChE'ın inhibisyonunda etkili maddelerin net olarak belirlenebilmesi için daha spesifik araştırmalara ihtiyaç vardır. Yine de bu çalışma hünnapın fonksiyonel etkilerinin araştırılmasında tetikleyici rol oynayacağına düşünülmektedir.

Sonuç olarak hünnap bitkisinin meyveleri birçok yararlı ve bileşeni bünyesinde barındırmaktadır. Ancak yararlı bileşenler ve etki mekanizmaları tam manasıyla aydınlatılmamış ve ayrıntıları belirlenmemiştir. Bu yüzden hünnabın tıbbi alanlarda kullanımının artması ve insan sağlığına etkilerinin daha iyi açığa çıkarılması için hünnap ile ilgili daha fazla çalışma yapılmalı ve literatür genişletilmelidir. Bu sebeple hünnap içerdiği fonksiyonel potansiyelin çok daha iyi aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdul, R. B. (2012). Medicinal plants (Importants and uses). *Pharm. Anal. Acta*, 3, e139.
- Acıbuca, V., ve Budak, D. B. (2018). Dünya'da ve Türkiye'de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 33(1), 37-44.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ASTDR), US. Toxicological Profile for Mercury; (1999). Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/>. [Last accessed on 2019 Jan 12].
- Akıncıoğlu, A., Akbaba, Y., Göçer, H., Göksu, S., Gülçin, İ., and Supuran, C. T. (2013). Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(6), 1379-1385.
- Alexander, J. W. (2009). History of the medical use of silver. *Surgical infections*, 10(3), 289-292.
- Alho, H., Leinonen, J. S., Erhola, M., Lönnrot, K., and Aejmelaeus, R. (1998). Assay of antioxidant capacity of human plasma and CSF in aging and disease. *Restorative neurology and neuroscience*, 12(2-3), 159-165.
- Aliasgharpour, M., and Abbassi, M. (2006). The absence of hematological outcome in workers occupationally exposed to lead in Tehran-Iran. *Haema*, 9, 398-400.
- Al-Reza, S. M., Yoon, J. I., Kim, H. J., Kim, J. S., and Kang, S. C. (2010). Anti-inflammatory activity of seed essential oil from *Zizyphus jujuba*. *Food and Chemical Toxicology*, 48(2), 639-643.
- Alvarez-Suarez, J. M., Tulipani, S., Díaz, D., Estevez, Y., Romandini, S., Giampieri, F., Damiani, E., Astolfi, P., Bompadre, S., and Battino, M. (2010). Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 48(8-9), 2490-2499. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.06.021>
- Anderson, K. J., Teuber, S. S., Gobeille, A., Cremin, P., Waterhouse, A. L., and Steinberg, F. M. (2001). Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *The Journal of nutrition*, 131(11), 2837-2842.
- Ang-Lee, M. K., Moss, J., and Yuan, C. S. (2001). Herbal medicines and perioperative care. *Jama*, 286(2), 208-216.
- Anonim, (2016). Tıbbi Aromatik Bitkiler ve İyi Yaşam, İzmir Ticaret Borsası, <http://itb.org.tr/dosya/rapordosya/tibbi-aromatik-bitkiler-ve-iyi.yasam.pdf?v=1506816000032> Erişim Tarihi : 02.03.2017
- Anonim, M. (2005). Aromatic Plants Working Group-ECP.
- Anşın R, Özkan ZC. (1997). Tohumlu Bitkiler: (Spermatophyta) Odunsu Taksonlar. Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevis.512, Trabzon
- Ara, H., Hassan, M. A., and Khanam, M. (2008). Taxonomic study of the genus *Zizyphus* Mill.(Rhamnaceae) of Bangladesh. *Bangladesh Journal of Plant Taxonomy*, 15(1), 47-61.
- Arruda-Neto, J. D. D. T., de Oliveira, M. C. C., Sarkis, J. E. S., Bordini, P., Manso-Guevara, M. V., Garcia, F., ... and Genofre, G. C. (2009). Study of environmental burden of lead in children using teeth as bioindicator. *Environment international*, 35(3), 614-618.

Arslan, N.(2014). Endemik Tıbbi Bitkilerimiz. *II. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu*, Y.Boz (Sempozyum Başkanı) 23–25 Eylül 2014 Yalova, Bildiriler Kitabı, s:9-21.

Atak, E ,Yıldız, E ,Uslu, M . (2017), "Fenolik Bileşiklerin Enkapsülasyonu". *Soma Meslek Yüksekokulu Teknik Bilimler Dergisi* 2 (2017): 82-92

Bagchi, D., Sen, C. K., Bagchi, M., and Atalay, M. (2004). Anti-angiogenic, antioxidant, and anti-carcinogenic properties of a novel anthocyanin-rich berry extract formula. *Biochemistry. Biokhimiia*, 69(1), 75. <https://doi.org/10.1023/b:biry.0000016355.19999.93>

Baker, S. J., Tomsho, J. W., and Benkovic, S. J. (2011). Boron-containing inhibitors of synthetases. *Chemical Society Reviews*, 40(8), 4279-4285.

Balu, M., Sangeetha, P., Haripriya, D., and Panneerselvam, C. (2005). Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neuroscience letters*, 383(3), 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.042>

Balu, M., Sangeetha, P., Murali, G., and Panneerselvam, C. (2006). Modulatory role of grape seed extract on age-related oxidative DNA damage in central nervous system of rats. *Brain research bulletin*, 68(6), 469–473. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.007>

Baran E. J. (2004). Trace elements supplementation: recent advances and perspectives. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.2174/1389557043487556>

Baran, E. J. (1985). Evaluation of Superoxide Dismutase-Like Activity in Some Copper (II) Complexes of Aminoacids. *Acta Farm. Bonaerense*, 4, 125-23.

BARAN, E. J. (1990). La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. XI. Algunos Comentarios sobre la Bioquímica y la Farmacología del Selenio. *Acta Farm. Bonaerense*, 9(3), 175-82.

Baran, E. J. (1995). *Química bioinorgánica* (No. QD151. 2. B37 1995.). Madrid: McGraw-Hill.

Baran, E.J. (1998). *Anales Soc. Científ. Argent*, 228, 61.

Barzilai, A., and Yamamoto, K. I. (2004). DNA damage responses to oxidative stress. *DNA repair*, 3(8-9), 1109-1115.

Bay Karabulut, A. Y. S. U. N. (2008). Resveratrol and it's effects Resveratrol ve etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 28.

Baytop, T. (2021). *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, Geçmişte ve Bugün*. Nobel Tıp Kitabevleri, III. Baskı ISBN: 978-625-7146-86-9,Ankara Nobel Tıp Kitap Evleri

Bhansali, A. K. (1975). Monographic study of the family Rhamnaceae of India. *Jodhpur: University of Jodhpur*.

Birman, H. (2012). Bioactivities of plant flavonoids and the possible action mechanisms. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 75, 46-49.

Boccio, J. R., Zubillaga, M. B., Caro, R. A., Lysionek, A., Gotelli, C. A., Gotelli, M. J., and Weill, R. (1998). Bioavailability, absorption mechanism, and toxicity of microencapsulated iron (I) sulfate: studies in mice. *Biological trace element research*, 62, 65-73.

Bowman, G. L., Shannon, J., Frei, B., Kaye, J. A., and Quinn, J. F. (2010). Uric acid as a CNS antioxidant. *Journal of Alzheimer's disease*, 19(4), 1331-1336.

Bryce-Smith. (1989). *D. Chem. Brit.* 25, 783.

Burton, G. W., and Traber, M. G. (1990). Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annual review of nutrition*, 10(1), 357-382.

- Cai, Y., Lilley, T. H., and Haslam, E. (1990). Polyphenol–anthocyanin copigmentation. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (5), 380–383.
- Cao, G., and Prior, R. L. (1998). Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clinical chemistry*, 44(6 Pt 1), 1309–1315.
- Cao, G., Verdon, C. P., Wu, A. H., Wang, H., and Prior, R. L. (1995). Automated assay of oxygen radical absorbance capacity with the COBAS FARA II. *Clinical chemistry*, 41(12 Pt 1), 1738–1744.
- Carlson, P. (1992). *Tip ve Fen Bilimleri için Biyokimya* (Editör: Telefoncu, A.) Kırıkkaleli. 420.
- Chang, J., Reiner, J., and Xie, J. (2005). *Chem. Rev.* 105, 4581–4609. doi:10.1021/cr050531b
- Chang, S. C., Hsu, B. Y., and Chen, B. H. (2010). Structural characterization of polysaccharides from *Zizyphus jujuba* and evaluation of antioxidant activity. *International journal of biological macromolecules*, 47(4), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.06.010>
- Chatterjee, S., Poduval, T. B., Tilak, J. C., and Devasagayam, T. P. (2005). A modified, economic, sensitive method for measuring total antioxidant capacities of human plasma and natural compounds using Indian saffron (*Crocus sativus*). *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 352(1-2), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.09.012>
- Chaudhary, S. A. (2001). Flora of the Kingdom of Saudi Arabia: Ministry of Agriculture and Water. *National Herbarium, National Agriculture and Water Research Center, Riyadh, KSA*.
- Chen, J., and Tsim, K. W. (2020). A Review of edible jujube, the *Zizyphus jujuba* fruit: A health food supplement for anemia prevalence. *Frontiers in Pharmacology*, 1764.
- Chen, J., Liu, X., Li, Z., Qi, A., Yao, P., Zhou, Z., ... and Tsim, K. W. (2017). A review of dietary *Zizyphus jujuba* fruit (Jujube): Developing health food supplements for brain protection. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Chen, K., Fan, D., Fu, B., Zhou, J., and Li, H. (2018). Comparison of physical and chemical composition of three Chinese jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) cultivars cultivated in four districts of Xinjiang region in China. *Food Science and Technology*, 39, 912–921.
- Chen, L., Bowen, P. E., Berzy, D., Aryee, F., Stacewicz-Sapuntzakis, M., and Riley, R. E. (1999). Diet modification affects DNA oxidative damage in healthy humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(5-6), 695–703.
- Cheng, D., Zhu, C., Cao, J., and Jiang, W. (2012). The protective effects of polyphenols from jujube peel (*Zizyphus jujuba* Mill) on isoproterenol-induced myocardial ischemia and aluminum-induced oxidative damage in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(5), 1302–1308. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.01.026>
- Choi, S. H., Ahn, J. B., Kim, H. J., Im, N. K., Kozukue, N., Levin, C. E., and Friedman, M. (2012). Changes in free amino acid, protein, and flavonoid content in jujube (*Zizyphus jujuba*) fruit during eight stages of growth and antioxidative and cancer cell inhibitory effects by extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(41), 10245–10255.
- Choi, S. Y., Yoon, B.-R., and Kim, S. S. (2016). Characteristics and nutritional compositions of two jujube varieties cultivated in Korea. *Korean Journal of Food Preservation*, 23 (1), 127–130.
- Choi, S.-H., Ahn, J.-B., Kim, H.-J., Im, N.-K., Kozukue, N., Levin, C. E., and Friedman, M. (2012). Changes in free amino acid, protein, and flavonoid content in jujube (*Zizyphus jujuba*) fruit during eight stages of growth and antioxidative and cancer cell inhibitory effects by extracts, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60 (41), 10245–10255.

Christofidou-Solomidou, M., and Muzykantov, V. R. (2006). Antioxidant strategies in respiratory medicine. *Treatments in respiratory medicine*, 5, 47-78.

Çıtlı, R., Sorhan, S., Önder, Y., ve Eğri, M. (2022). Fitoterapide gelecek vadeden bir drog; Hünnap (*Ziziphus jujuba* Mill.). *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbi Dergisi*, 3 (2), 51-62.

Çolak, N., and Tülek, Y. (2003). Süperkritik akışkan ekstraksiyonu. *Gıda*, 28(3).

Cong-Cong, X. U., Bing, W. A. N. G., Yi-Qiong, P. U., Jian-Sheng, T. A. O., and Zhang, T. (2017). Advances in extraction and analysis of phenolic compounds from plant materials. *Chinese journal of natural medicines*, 15(10), 721-731.

Cosmulescu, S., Trandafir, I., Violeta, N. O. U. R., Achim, G., Mihai, B. O. T. U., and Iordanescu, O. (2018). Variation of bioactive compounds and antioxidant activity of jujube (*Ziziphus jujuba*) fruits at different stages of ripening. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 46(1), 134-137.

Cowan, J.A.(1993).*Inorganic Biochemistry*: Verlag Chemie; New York

D Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., and Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali-Istituto Superiore di Sanita*, 43(4), 348.

Dai, J., and Mumper, R. J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15(10), 7313-7352.

Dailianis, S., Domouhtsidou, G. P., Raftopoulou, E., Kaloyianni, M., and Dimitriadis, V. K. (2003). Evaluation of neutral red retention assay, micronucleus test, acetylcholinesterase activity and a signal transduction molecule (cAMP) in tissues of *Mytilus galloprovincialis* (L.), in pollution monitoring. *Marine Environmental Research*, 56(4), 443-470.

Danks, D. M., Stevens, B. J., Campbell, P. E., Gillespie, J. M., and Walker-Smith, J. (1972). Blomfield j, and Turner B: Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet*, 1, 1100-1103.

Davis PH. (1967). Flora of Turkey and The East Aegean Islands. *Edinburg University Press* No: 6, pp. 111-133, U.K.

Deng, G. F., Xu, X. R., Li, S., Li, F., Xia, E. Q., and Li, H. B. (2012). Natural sources and bioactivities of resveratrol. *Int J Modern Biol Med*, 1, 1-20.

Dermiş, S. (2006). Voltammetric behaviour of rivastigmine hydrogen tartrate and its determination in capsule dosage form. *Hacettepe University Journal of the Faculty of pharmacy*, (1), 1-12.

Dragovic-Uzelac, V., Levaj, B., Mrkic, V., Bursac, D., and Boras, M. (2007). The content of polyphenols and carotenoids in three apricot cultivars depending on stage of maturity and geographical region. *Food chemistry*, 102(3), 966-975.

Ducksters. Chemistry For Kids: Elements - Cobalt. Alındığı Tarih: date of receipt 2023 <https://www.ducksters.com/science/chemistry/cobalt.php>

Ecevit MF, Hallaç F, Dilmaç Ünal T, (2002). Denizli İli Çivril İlçesi Gümüşsu Yöresinde Yetişmekte Olan Hünnap (*Ziziphus jujuba* Mill.)'ın Seleksiyon Yoluyla Islahı Üzerinde Araştırmalar. *TÜBİTAK TOGTAG-TARP1988*, s.42, Ankara.

El Maaiden, E., El Kharrassi, Y., Qarah, N. A., Essamadi, A. K., Moustaid, K., and Nasser, B. (2020). Genus *Ziziphus*: A comprehensive review on ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological properties. *Journal of ethnopharmacology*, 259, 112950.

Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Jr, and Feather-Stone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7, 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)

Encyclopedia Britannica. Chromium Chemical Element date of receipt (2023)

- Ergezer, H., ve Çam, M. (2008). Tanenler: Sınıflandırma, Yapıları ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Türkiye*, 10, 229-232.
- Erhola, M., Toyokuni, S., Okada, K., Tanaka, T., Hiai, H., Ochi, H., ... and Kellokumpu-Lehtinen, P. (1997). Biomarker evidence of DNA oxidation in lung cancer patients: association of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion with radiotherapy, chemotherapy, and response to treatment. *FEBS letters*, 409(2), 287-291.
- Essafi-Benkhadir, K., Refai, A., Riahi, I., Fattouch, S., Karoui, H., and Essafi, M. (2012). Quince (*Cydonia oblonga* Miller) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF- κ B, p38MAPK and Akt inhibition. *Biochemical and biophysical research communications*, 418(1), 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.003>
- Evreinoff, V. A. (1964). Notes sur le Jujubier (*Zizyphus sativa* G.). *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*, 11(5), 177-187.
- Fan, P., Tan, Y., Jin, K., Lin, C., Xia, S., Han, B., ... and Ma, X. (2017). Supplemental lipoic acid relieves post-weaning diarrhoea by decreasing intestinal permeability in rats. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 101(1), 136-146.
- Fang, Z., and Bhandari, B. (2010). Encapsulation of polyphenols—a review. *Trends in food science & technology*, 21(10), 510-523.
- Farnsworth, N.R., Akerev, O. Bingel, A.S., (1985). The Bulletin of WHO., 63: 9865-9871.
- Farzaei, M. H., Bayrami, Z., Farzaei, F., Aneva, I., Das, S. K., Patra, J. K., ... and Abdollahi, M. (2020). Poisoning by medical plants. *Archives of Iranian medicine*, 23(2), 117-127.
- Fatima, I., Waheed, S., and Zaidi, J. H. (2012). Essential and toxic elements in three Pakistan's medicinal fruits (*Punica granatum* *Zizyphus jujuba* and *Piper cubeba*) analysed by INAA. *International journal of food sciences and nutrition*, 63(3), 310-317.
- Fawole, O. A., Amoo, S. O., Ndhlala, A. R., Light, M. E., Finnie, J. F., and Van Staden, J. (2010). Anti-inflammatory, anticholinesterase, antioxidant and phytochemical properties of medicinal plants used for pain-related ailments in South Africa. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.11.015>
- Faydaoğlu, E.ve Sürücüoğlu, M. S. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 11(1), 52-67.
- Flora, G., Gupta, D., and Tiwari, A. (2012). Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdiscip Toxicol* 5: 47–58.
- Food, U., and Board, N. (1989). National Research Council. Recommended dietary allowances.
- Fraústo da Silva, J.J.R.; Williams, J.R.P.(1991).The Biological Chemistry of the Elements: *Clarendon Press*; Oxford
- Freeman, L. M., Rush, J. E., Milbury, P. E., and Blumberg, J. B. (2005). Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), 537-541.
- Frieden, E. (1985). New perspectives on the essential trace elements.62,917
- Galano, A., Tan, D. X., and Reiter, R. J. (2013). On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of pineal research*, 54(3), 245-257.
- Galdes, A.and Vallee, B. L. (1983). Categories of zinc metalloenzymes. *Metal ions in biological systems*, 15, 1-54.

- García-Alonso, J., Ros, G., Vidal-Guevara, M. L., and Periago, M. J. (2006). Acute intake of phenolic-rich juice improves antioxidant status in healthy subjects. *Nutrition Research*, 26(7), 330–339. <https://doi.org/10.1016/J.NUTRES.2006.06.004>
- Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., and Scaccini, C. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(11), 1106-1114.
- Gibson, G. E., and Huang, H. M. (2005). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 26(5), 575–578. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.07.017>
- Göçer, H. (2014). *Sinefrin ve fenilefrin: Antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi ve insan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA I ve hCA II) ile asetilkolin esteraz enzimi üzerine etkilerinin araştırılması*. [Atatürk Üniversitesi, Doktora Tezi]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=78T7uG6K8ZAZJUuvsWYg&no=-5wJsbUPHBq2AHAOk88Asw>
- Göçer, H., Akıncioğlu, A., Öztaşkın, N., Göksu, S., Gülçin İ.(2013). Synthesis, antioxidant, and antiacetylcholinesterase activities of sulfonamide derivatives of dopamine-related compounds. *Archiv der Pharmazie*, 346, 783-792.
- Goto, T., and Kondo, T. (1991). Structure and molecular stacking of anthocyanins—flower color variation. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(1), 17-33.
- Goyal, R., Sharma, P. L., and Singh, M. (2011). Possible attenuation of nitric oxide expression in anti-inflammatory effect of *Ziziphus jujuba* in rat. *Journal of Natural Medicines*, 65(3), 514-518.
- Graham, L. E., Graham, J. M., Wilcow, L. W., *Bitki Biyolojisi*, Çeviri Editörü: Kani Işık, Akdeniz Üniversitesi, Palme Yayıncılık (2004).
- Grisaru, D., Sternfeld, M., Eldor, A., Glick, D., Soreq, H.(1999). Structural roles of acetylcholinesterase variants in biology and pathology. *Eur. J. Biochem.* 264, 672–686.
- Guo, S., Duan, J. A., Tang, Y., Qian, Y., Zhao, J., Qian, D., Su, S., and Shang, E. (2011). Simultaneous qualitative and quantitative analysis of triterpenic acids, saponins and flavonoids in the leaves of two *Ziziphus* species by HPLC-PDA-MS/ELSD. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 56(2), 264–270. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.05.025>
- Gupta AK. (2004). Origin of Agriculture and Domestication of Plants and Animals Linked to Early Holocene Climate Amelioration. *Indian Academy of Sciences*: Sadashivanagar, India
- Gürdöl,F.(2015).*Tıbbi Biyokimya*(1).Nobel Kitap yayınevleri
- Gürer, E. ve Akar, H. (2017). Kolloidal Gümüş Suyunun Antibakteriyel Olarak Islak Mendillerde Kullanılması . *Anadolu Öğretmen Dergisi* , 1 (1) , 49-58 .
- Güven, E. Ç., Otkun, G. T., and Boyacıoğlu, D. (2010). Flavonoidlerin biyoyararlılığını etkileyen faktörler. *Gıda Dergisi*, 35(5).
- Hagymási, K., and Blázovics, A. (2004). Antioxidánsok a májvédelemben [Antioxidants in liver protection]. *Orvosi hetilap*, 145(27), 1421–1425.
- Halliwell, B. (1990). How to characterize a biological antioxidant. *Free radical research communications*, 9(1), 1-32.
- Hamed, S., Arian, A. A., and Farzaei, M. H. (2015). Gastroprotective effect of aqueous stem bark extract of *Ziziphus jujuba* L. against HCl/Ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, 35(6), 666–670. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30157-6](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30157-6)

- Hamed, S., Shams-Ardakani, M. R., Sadeghpour, O., Amin, G., Hajjghasemali, D., and Orafi, H. (2016). Designing mucoadhesive discs containing stem bark extract of *Ziziphus jujuba* based on Iranian traditional documents. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(3), 330.
- Hammes, E., Hoffmann, A., Plieth, C., and Hansen, U. P. (2005). Light-induced decrease in DCF fluorescence of wheat leaves in the presence of salicyl hydroxamate. *Protoplasma*, 227, 11-15.
- Han, P., Ma, X., and Yin, J. (2010). The effects of lipoic acid on soybean β -conglycinin-induced anaphylactic reactions in a rat model. *Archives of Animal Nutrition*, 64(3), 254-264.
- Haratian, Z., Seyedalipour, B., and Valizadegan, F. (2021). Effect of jujube extract on acetylcholinesterase activity and oxidative stress in morphine-treated male rats. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*, 29(4), 122-133.
- Hazarika, A., Sarkar, S. N., Hajare, S., Kataria, M., and Malik, J. K. (2003). Influence of malathion pretreatment on the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study. *Toxicology*, 185(1-2), 1-8.
- He, L., Eslamfam, S., Ma, X., and Li, D. (2016). Autophagy and the nutritional signaling pathway. *Frontiers of Agricultural Science and Engineering*, 3(3), 222-230.
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., and Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of nutritional biochemistry*, 13(10), 572-584.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamson, E.M., (2004) *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*, Churchill Livingstone, Edinburgh,
- Hemmati, M., Asghari, S., Zohoori, E., and Karamian, M. (2015). Hypoglycemic effects of three Iranian edible plants; jujube, barberry and saffron: Correlation with serum adiponectin level. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28 (6).
- Hernández, F., Noguera-Artiaga, L., Burló, F., Wojdyło, A., Carbonell-Barrachina, Á. A., and Legua, P. (2016). Physico-chemical, nutritional, and volatile composition and sensory profile of Spanish jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruits. *Journal of the science of food and agriculture*, 96(8), 2682–2691. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7386>
- Hochberg, M., Kohen, R., and Enk, C. D. (2006). Role of antioxidants in prevention of pyrimidine dimer formation in UVB irradiated human HaCaT keratinocytes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60(5), 233-237.
- Hostettmann, K., and Marston, A. (2002). Twenty years of research into medicinal plants: results and perspectives. *Phytochemistry Reviews*, 1, 275-285.
- Hua, Y., Xu, X. X., Guo, S., Xie, H., Yan, H., Ma, X. F., ... and Duan, J. A. (2022). Wild jujube (*Ziziphus jujuba* var. *spinosa*): A review of its phytonutrients, health benefits, metabolism, and applications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(26), 7871-7886.
- Huang, D., Ou, B., and Prior, R. L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(6), 1841-1856.
- Huang, D., Ou, B., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A., and Deemer, E. K. (2002). Development and validation of oxygen radical absorbance capacity assay for lipophilic antioxidants using randomly methylated β -cyclodextrin as the solubility enhancer. *Journal of agricultural and Food Chemistry*, 50(7), 1815-1821.
- Huang, D., Ou, B., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A., and Prior, R. L. (2002). High-throughput assay of oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using a multichannel liquid handling system coupled with a microplate fluorescence reader in 96-well format. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(16), 4437-4444.

- Hung CF, Hsu BY, Chang SC, Chen BH. (2012). Antiproliferation of melanoma cells by polysaccharide isolated from *Zizyphus jujuba*. *Nutrition* 28: 98–105.
- Ignat, I., Volf, I., and Popa, V. I. (2011). A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*, 126(4), 1821-1835.
- Jamshidi-Kia, F., Lorigooini, Z., and Amini-Khoei, H. (2018). Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of herbmed pharmacology*, 7(1).
- Jarrott B. (2017). Tacrine: In vivo veritas. *Pharmacological research*, 116, 29–31. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.033>
- Jee, J. P., Lim, S. J., Park, J. S., and Kim, C. K. (2006). Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63(2), 134-139.
- Ji, X., Hou, C., Yan, Y., Shi, M., and Liu, Y. (2020). Comparison of structural characterization and antioxidant activity of polysaccharides from jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) fruit. *International Journal of Biological Macromolecules*, 149, 1008-1018.
- Johnson, I. T., Williamson, G., and Musk, S. R. (1994). Anticarcinogenic factors in plant foods: a new class of nutrients?. *Nutrition research reviews*, 7(1), 175–204. <https://doi.org/10.1079/NRR19940011>
- K.S. Mhaskar, E. Blatter, J.F.C.(2000). *Hamdard Pharmacopoeia of Eastern Medicine*. Indian Medical Science Series. Sri Satguru Publ. Indian Books Center, Delhi, India.
- Kaeidi, A., Taati, M., Hajjalizadeh, Z., Jahandari, F., and Rashidipour, M. (2015). Aqueous extract of *Zizyphus jujuba* fruit attenuates glucose induced neurotoxicity in an in vitro model of diabetic neuropathy. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18(3), 301–306.
- Kaim, W., and Rall, J. (1996). Copper-a “modern” bioelement. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(1), 43-60.
- Kampa, M., Nistikaki, A., Tsaousis, V., Maliaraki, N., Notas, G., and Castanas, E. (2002). A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC clinical pathology*, 2(1), 1-16.
- Kang, K. B., Ming, G., Kim, G. J., Ha, T. K., Choi, H., Oh, W. K., and Sung, S. H. (2015). Jubanines F-J, cyclopeptide alkaloids from the roots of *Zizyphus jujuba*. *Phytochemistry*, 119, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.09.001>
- Karabulut, G., ve Yemiş, O. (2019). Fenolik bileşiklerin bağlı formları ve biyoyararlılığı. *Akademik Gıda*, 17(4), 526-537.
- Karadeniz, A., Cinbilgel, I., Gün, S. Ş., and Çetin, A. (2015). Antioxidant activity of some Turkish medicinal plants. *Natural Product Research*, 29(24), 2308-2312.
- Karar, M. E., Quiet, L., Rezk, A., Jaiswal, R., Rehders, M., Ullrich, M. S., ... and Kuhnert, N. (2016). Phenolic profile and in vitro assessment of cytotoxicity and antibacterial activity of *Zizyphus spinachristi* leaf extracts. *Med chem*, 6(3), 143-56.
- Karınca M. *Zizyphus jujuba* Mill. (hünnap) bitkisinin morfolojik, anatomik, ekolojik ve polen özelliklerinin araştırılması. (2003). Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi (basılmamış), Denizli, Pamukkale Üniversitesi.
- Kavas İ, Dalkılıç Z. (2015). Bazı hünnap genotiplerinin morfolojik, fenolojik ve pomolojik özelliklerinin belirlenmesi ve melezleme olanaklarının araştırılması. *ADÜ Ziraat Fak. Dergisi* 12(1):57-72.

- Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M., and Tai, T. C. (2013). Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients*, 5(10), 3779–3827. <https://doi.org/10.3390/nu5103779>
- Kilbourn, M.R., Snyder, S.E., Sherman, P.S. and Kuhl, D.E. (1996), In vivo studies of acetylcholinesterase activity using a labeled substrate, *N*-[¹¹C]methylpiperidin-4-yl propionate ([¹¹C]PMP). *Synapse*, 22: 123-131. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199602\)22:2<123::AID-SYN5>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199602)22:2<123::AID-SYN5>3.0.CO;2-F)
- Kim, S. D., Antenos, M., Squires, E. J., and Kirby, G. M. (2013). Cytochrome P450 2A5 and bilirubin: mechanisms of gene regulation and cytoprotection. *Toxicology and applied pharmacology*, 270(2), 129-138.
- Kinnunen, S., Hyypää, S., Lehmuskero, A., Oksala, N., Mäenpää, P., Hänninen, O., and Atalay, M. (2005). Oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and exercise-induced oxidative stress in trotters. *European journal of applied physiology*, 95(5-6), 550–556. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-0034-3>
- Kırbağ, S.ve Zengin, F. (2006). Elazığ yöresindeki bazı tıbbi bitkilerin antimikrobiyal aktiviteleri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarım Bilimleri Dergisi*, 16(2), 77-80.
- Kocsis, I., Blázovics, A., Pallai, Z., and Fehér, J. (2004). A szervezet redox-egyensúlyának vizsgálati módszerei, lehetséges szerepük a diagnosztikában [Methods of monitoring oxidation-reduction balance and its potential role in diagnostics]. *Orvosi hetilap*, 145(14), 761–767.
- Koçyiğit, M.(2005)*Yalova İlinde Etnobotanik Bir Araştırma*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. <http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/40580.pdf>
- Koffi, A., Traore, F., Adjoungoua, A. L., and Diafouka, F. (2008). Effets pharmacologiques de *Ziziphus mauritiana* Lam.(Rhamnaceés) sur la pression artérielle de lapin. *Phytothérapie*, 6(4), 219-227.
- Kolaç, T., Gürbüz, P., and Yetiş, G. (2017), Doğal Ürünlerin Fenolik İçeriği Ve Antioksidan Özellikleri, *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 5(2).
- Kondo, T., Oyama, K. I., and Yoshida, K. (2001). Chiral Molecular Recognition on Formation of a Metalloanthocyanin: A Supramolecular Metal Complex Pigment from Blue Flowers of *Salvia patens*. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 40(5), 894–897. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010302\)40:5<894::AID-ANIE894>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010302)40:5<894::AID-ANIE894>3.0.CO;2-8)
- Kot, F. S. (2009). Boron sources, speciation and its potential impact on health. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 8, 3-28.
- Krejci, E., Duval, N., Chatonnet, A., Vincens, P., Massoulie, J.(1991). Cholinesterase-like domains in enzymes and structural proteins: functional and evolutionary relationships and identification of a catalytically essential aspartic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 6647–6651.
- Ku, W. W., Chapin, R. E., Moseman, R. F., Brink, R. E., Pierce, K. D., and Adams, K. Y. (1991). Tissue disposition of boron in male Fischer rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 111(1), 145-151.
- Kundi AHK, Wazir FK, Abdul G, Wazir ZDK, (1989). Physicochemical Characteristics and Organoleptic Evaluation of Different Ber (*Zizyphus jujuba* Mill.) Cultivars. *Sarhad Journal of Agriculture*, 5(2): 149-155.
- Lead poisoning and health. Media center/WHO fact sheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs379/en/>.2017. [Last accessed on 2019 Jan 10].

- Leinonen, J., Rantalaiho, V., Lehtimäki, T., Koivula, T., Wirta, O., Pasternack, A., and Alho, H. (1998). The association between the total antioxidant potential of plasma and the presence of coronary heart disease and renal dysfunction in patients with NIDDM. *Free radical research*, 29(4), 273-281.
- Lewin, R. (2000). *Modern İnsanın Kökeni*, TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları, Çeviri: N. Özüaydın, 7. basım, TÜBİTAK, Ankara.
- Li J, Fan L, Ding S, Ding X.(2007). Nutritional Composition of Five Cultivars of Chinese Jujube. *Food Chemistry*, 103: 454-460.
- Li, J.-W., Fan, L.-P., Ding, S.-D., and Ding, X.-L. (2007). Nutritional composition of five cultivars of Chinese jujube. *Food Chemistry*, 103 (2), 454-460.
- Lindberg Madsen, H., and Bertelsen, G. (1995). Spices as antioxidants. *Trends in Food Science & Technology*, 6(8), 271-74.
- Linnaeus C. (1753). *Species Plantarum*. Laurentius Salvius: Stockholm
- Lippard, S.J.; Berg, J.M.(1994).Principles of Bioinorganic Chemistry: *University Science Books*; Mill Valley, CA
- Liu, G., Liu, X., Zhang, Y., Zhang, F., Wei, T., Yang, M., ... Zhao, Z. (2015). Hepatoprotective effects of polysaccharides extracted from *Zizyphus jujube* cv. Huanghetanzao. *International journal of biological macromolecules*, 76, 169-175.
- Liu, H., Zhang, J., Zhang, S., Yang, F., Thacker, P. A., Zhang, G., ... and Ma, X. (2014). Oral administration of *Lactobacillus fermentum* I5007 favors intestinal development and alters the intestinal microbiota in formula-fed piglets. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(4), 860-866.
- Liu, M. J., and Qi, Y. F. (2004,). Embryo rescue of Chinese jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.). In *XI Eucarpia Symposium on Fruit Breeding and Genetics* 663 (pp. 479-482).
- Liu, N., Yang, M., Huang, W., Wang, Y., Yang, M., Wang, Y., and Zhao, Z. (2017). Composition, antioxidant activities and hepatoprotective effects of the water extract of *Zizyphus jujuba* cv. Jinsixiaozao. *Rsc Advances*, 7(11), 6511-6522.
- Lu, J., and Holmgren, A. (2012). Thioredoxin system in cell death progression. *Antioxidants & redox signaling*, 17(12), 1738-1747.
- Lu, J., and Holmgren, A. (2014). The thioredoxin antioxidant system. *Free Radical Biology and Medicine*, 66, 75-87.
- Lu, Y., Bao, T., Mo, J., Ni, J., and Chen, W. (2021). Research advances in bioactive components and health benefits of jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) fruit. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 22(6), 431-449.
- Lussignoli, S., Fraccaroli, M., Andrioli, G., Brocco, G., and Bellavite, P. (1999). A microplate-based colorimetric assay of the total peroxy radical trapping capability of human plasma. *Analytical Biochemistry*, 269(1), 38-44.
- Luther, M.; Parry, J.; Moore, J.; Meng, J.; Zhang, Y.; Cheng, Z.; Yu, L.L.L.U. Inhibitory effect of Chardonnay and black raspberry seed extracts on lipid oxidation in fish oil and their radical scavenging and antimicrobial properties. *Food Chem.* 2007, 104, 1065-1073.
- Ma, X., He, P., Sun, P., and Han, P. (2010). Lipoic acid: an immunomodulator that attenuates glycinin-induced anaphylactic reactions in a rat model. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(8), 5086-5092.

- Maalouf, S., El-Sabban, M., Darwiche, N., and Gali-Muhtasib, H. (2002). Protective effect of vitamin E on ultraviolet B light-induced damage in keratinocytes. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*, 34(3), 121-130.
- Mahajan, R. T. C. M., and Chopda, M. (2009). Phyto-Pharmacology of Ziziphus jujuba Mill-A plant review. *Pharmacognosy Reviews*, 3(6), 320.
- Mantena, S. K., Baliga, M. S., and Katiyar, S. K. (2006). Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 27(8), 1682–1691. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl030>
- Marco-Contelles, J., León, R., de Los Ríos, C., Guglietta, A., Terencio, J., López, M. G., ... and Villarroja, M. (2006). Novel Multipotent Tacrine– Dihydropyridine Hybrids with Improved Acetylcholinesterase Inhibitory and Neuroprotective Activities as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of medicinal chemistry*, 49(26), 7607-7610. Doi: [10.1021/jm061047j](https://doi.org/10.1021/jm061047j)
- Martínez-Domínguez, E., de la Puerta, R., and Ruiz-Gutiérrez, V. (2001). Protective effects upon experimental inflammation models of a polyphenol-supplemented virgin olive oil diet. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 50(2), 102–106. <https://doi.org/10.1007/s000110050731>
- McAnalley, S., Koepke, C. M., Le, L., Vennum, E., and McAlley, B. (2003). In Vitro methods for testing antioxidant potential: a review. *Glycoscience & Nutrition*, 4, 1-9.
- McGleenon, B. M., Dynan, K. B., and Passmore, A. P. (1999). Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *British journal of clinical pharmacology*, 48(4), 471. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00026.x>
- Meeran, S. M., Akhtar, S., and Katiyar, S. K. (2009). Inhibition of UVB-induced skin tumor development by drinking green tea polyphenols is mediated through DNA repair and subsequent inhibition of inflammation. *The Journal of investigative dermatology*, 129(5), 1258–1270. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.354>
- Mehri, A. (2020). Trace elements in human nutrition (II)—an update. *International journal of preventive medicine*, 11.
- Mert, A., ve Dağıştan, E. (2016). Tıbbi ve aromatik bitkilerin ekonomik önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarım Ekonomisi Bölümü Yayınları*, 1, 1-8.
- Miles, E. A., Zoubouli, P., and Calder, P. C. (2005). Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 21(3), 389–394. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.031>
- Miller, K. B., Stuart, D. A., Smith, N. L., Lee, C. Y., McHale, N. L., Flanagan, J. A., ... and Hurst, W. J. (2006). Antioxidant activity and polyphenol and procyanidin contents of selected commercially available cocoa-containing and chocolate products in the United States. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(11), 4062-4068.
- Miller, N. J., Rice-Evans, C., Davies, M. J., Gopinathan, V., and Milner, A. (1993). A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical science (London, England: 1979)*, 84(4), 407-412.
- Mirakilova, D. B., Rakhimov, D. A., and Azizov, U. M. (2016). Chemical compositions of fruit and dry aqueous extract of Ziziphus jujuba. *Chemistry of Natural Compounds*, 52, 472-474.
- Misson, J., and Kendall, M. J. (1997). Therapeutic advances: donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 22(4), 251-255.

Mutter, J., Curth, A., Naumann, J., Deth, R., and Walach, H. (2010). Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(2), 357-374.

Nachmansohn, D.(1952). In Modern Trends in Physiology, Biochemistry. *Academic Press*, New York. 229.

Nadtochiy, S. M., and Redman, E. K. (2011). Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 27(7-8), 733-744. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.12.006>

Nakayama, T., Yonekura-Sakakibara, K., Sato, T., Kikuchi, S., Fukui, Y., Fukuchi-Mizutani, M., ... and Nishino, T. (2000). Aureusidin synthase: a polyphenol oxidase homolog responsible for flower coloration. *Science*, 290(5494), 1163-1166.

Newman, D. J., Cragg, G. M., and Snader, K. M. (2000). The influence of natural products upon drug discovery. *Natural product reports*, 17(3), 215-234.

Nizamlihoğlu, N. M., and Nas, S. (2010). Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5(1), 20-35.

Novák, Z., Varga, S. I., Pataki, L., and Matkovic, B. (1990). Simple method for the measurement of antioxidants. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 194(2-3), 115-119. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(90\)90126-d](https://doi.org/10.1016/0009-8981(90)90126-d)

Oakeshott, J.G., Van Papenrecht, E. A., Boyce T. M., Healy, M. J., Russell, R. J. (1993). Evolutionary genetics of drosophila esterases. *Genetica*. 90, 239- 268.

Ochiai, E. I. (1977). *Bioinorganic chemistry: an introduction*. Allyn and Bacon.

Ohshima, H., Sawa, T., and Akaike, T. (2006). 8-nitroguanine, a product of nitrative DNA damage caused by reactive nitrogen species: formation, occurrence, and implications in inflammation and carcinogenesis. *Antioxidants & redox signaling*, 8(5-6), 1033-1045.

Omid Beigi, R. (1997). Approach the production and processing plants. *Tarahan Publisher, Tehran*, 1, 109-110.

Owen, R. W., Giacosa, A., Hull, W. E., Haubner, R., Spiegelhalter, B., and Bartsch, H. (2000). The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *European Journal of Cancer*, 36(10), 1235-1247.

Özcan, E. (2006). *Ultrasound assisted extraction of phenolics from grape pomace* (Master's thesis, Middle East Technical University).

Özkan, H. İ. (2017). *Hünnap (Zizyphus jujuba Mill.) meyvesinin bazı biyokimyasal bileşenleri ile antibakteriyel, hipoglisemik ve total antioksidan aktivitesinin incelenmesi*. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Pahl, M. V., Culver, B. D., Strong, P. L., Murray, F. J., and Vaziri, N. D. (2001). The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: a study based on normal dietary intake of boron. *Toxicological Sciences*, 60(2), 252-256.

Pahuja, M., Mehla, J., Reeta, K. H., Joshi, S., and Gupta, Y. K. (2011). Hydroalcoholic extract of *Zizyphus jujuba* ameliorates seizures, oxidative stress, and cognitive impairment in experimental models of epilepsy in rats. *Epilepsy & behavior : E&B*, 21(4), 356-363. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.05.013>

Paiva, S. A., and Russell, R. M. (1999). β -carotene and other carotenoids as antioxidants. *Journal of the American college of nutrition*, 18(5), 426-433.

Pareek, S. (2013). Nutritional composition of jujube fruit. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 463-470.

Patrick, L. (2006). Lead Toxicity, a review of the literature. Part I: Exposure, Evaluation, and treatment. *Alternative medicine review*, 11(1).

Pawlowska, A. M., Camangi, F., Bader, A., and Braca, A. (2009). Flavonoids of *Zizyphus jujuba* L. and *Zizyphus spina-christi* (L.) Willd (Rhamnaceae) fruits. *Food Chemistry*, 112(4), 858-862.

Plastina, P., Bonofiglio, D., Vizza, D., Fazio, A., Rovito, D., Giordano, C., Barone, I., Catalano, S., and Gabriele, B. (2012). Identification of bioactive constituents of *Zizyphus jujube* fruit extracts exerting antiproliferative and apoptotic effects in human breast cancer cells, *Journal of ethnopharmacology*, 140 (2), 325-332

Plumed-Ferrer, C., Väkeväinen, K., Komulainen, H., Rautiainen, M., Smeds, A., Raitanen, J-E., Eklund, P., Willför, S., Alakomi, H-L., Saarela, M., and von Wright, A. (2013). The antimicrobial effects of wood-associated polyphenols on food pathogens and spoilage organisms. *International Journal of Food Microbiology*, 164(1), 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.04.001>

Prasad, A. S., Bao, B., Beck, F. W., Kucuk, O., and Sarkar, F. H. (2004). Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(8), 1182-1190.

Prechl, J., Somogyi, A., Pusztai, P., Kocsis, I., Blázovics, A., Boros, I., and Fehér, J. (1996). SZABAD GYOKOS REAKCIOK VIZSGALATA STREPTOZOTOCINNAL KEZELT FIATAL PATKANYOKBAN. *Orvosi hetilap*, 137(18), 979-982.

Prior, R. L., and Cao, G. (1999). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free radical biology & medicine*, 27(11-12), 1173–1181. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00203-8](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00203-8)

Prior, R. L., Hoang, H. A., Gu, L., Wu, X., Bacchiocca, M., Howard, L., ... and Jacob, R. (2003). Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORACFL)) of plasma and other biological and food samples. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(11), 3273-3279.

Prior, R. L., Wu, X., and Schaich, K. (2005). Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(10), 4290-4302.

Promyou, S., Supapvanich, S., Boodkord, B., and Thangapiradeekajorn, M. (2012). Alleviation of chilling injury in jujube fruit (*Zizyphus jujuba* Mill) by dipping in 35 C water. *Agriculture and Natural Resources*, 46(1), 107-119.

Qiu, J. (2007). Traditional medicine: a culture in the balance. *Nature*, 448(7150), 126-129.

Rashwan, A. K., Karim, N., Shishir, M. R. I., Bao, T., Lu, Y., and Chen, W. (2020). Jujube fruit: A potential nutritious fruit for the development of functional food products. *Journal of Functional Foods*, 75, 104205.

Ratnam, D. V., Ankola, D. D., Bhardwaj, V., Sahana, D. K., and Kumar, M. R. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of controlled release*, 113(3), 189-207.

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., and Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 26(9-10), 1231-1237.

Regoli, F., and Winston, G. W. (1999). Quantification of total oxidant scavenging capacity of antioxidants for peroxynitrite, peroxy radicals, and hydroxyl radicals. *Toxicology and applied pharmacology*, 156(2), 96-105.

- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., and Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free radical biology and medicine*, 20(7), 933-956.
- Riley, P. A. (1994). Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *International journal of radiation biology*, 65(1), 27-33.
- Rizzo, A. M., Berselli, P., Zava, S., Montorfano, G., Negroni, M., Corsetto, P., and Berra, B. (2010). Endogenous antioxidants and radical scavengers. *Bio-farms for nutraceuticals: functional food and safety control by biosensors*, 52-67.
- Rodríguez Villanueva, J., and Rodríguez Villanueva, L. (2017). Experimental and Clinical Pharmacology of Ziziphus jujuba Mills. *Phytotherapy research : PTR*, 31(3), 347-365. <https://doi.org/10.1002/ptr.5759>
- Roy, M. K., Koide, M., Rao, T. P., Okubo, T., Ogasawara, Y., and Juneja, L. R. (2010). ORAC and DPPH assay comparison to assess antioxidant capacity of tea infusions: relationship between total polyphenol and individual catechin content. *International journal of food sciences and nutrition*, 61(2), 109-124. <https://doi.org/10.3109/09637480903292601>
- Rubin, R., Strayer, D. S., and Rubin, E. (Eds.). (2008). *Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Sabuncuoğlu T.(2011). *Çivi yazılı belgeler ışığında M.Ö. 2.bin yıl Anadolu'sunda tarım*. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Tarih Anabilim Dalı, Eskiçağ Tarihi Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Denizli, Pamukkale Üniversitesi, <https://gcris.pau.edu.tr/bitstream/11499/3066/1/Tu%C4%9Fba%20Sabuncuo.pdf>
- Sabzghabae, A. M., Khayam, I., Kelishadi, R., Ghannadi, A., Soltani, R., Badri, S., and Shirani, S. (2013). Effect of Zizyphus jujuba fruits on dyslipidemia in obese adolescents: a triple-masked randomized controlled clinical trial. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 67(3), 156-159.
- Sadler, P. J. (1982). Inorganic pharmacology. *Chemistry in Britain*, 18(3),
- Sadler, P. J. (1991). Inorganic chemistry and drug design. In *Advances in inorganic chemistry* (Vol. 36, pp. 1-48). Academic Press.
- Sahin, H., Yazıcı, T.(2007). Alzheimer hastalığı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, *Samsun. Klinik Gelişim Dergisi*, 48- 52.
- Sala, A., Recio, M. D. C., Giner, R. M., Máñez, S., Tournier, H., Schinella, G., and Ríos, J. L. (2002). Anti-inflammatory and antioxidant properties of Helichrysum italicum. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(3), 365-371.
- Sameh, S., Al-Sayed, E., Labib, R. M., and Singab, A. N. (2018). Genus Spondias: A phytochemical and pharmacological review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*,
- Sano, A., Uchida, R., Saito, M., Shioya, N., Komori, Y., Tho, Y., and Hashizume, N. (2007). Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 53(2), 174-182. <https://doi.org/10.3177/jnsv.53.174>
- Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C., and Masella, R. (2007). Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 43(4), 394-405.
- Santhakumar, A., Kundur, A. R., Fanning, K., Netzel, M., Stanley, R., and Singh, I. (2015). Consumption of anthocyanin-rich Queen Garnet plum juice reduces platelet activation related thrombogenesis in healthy volunteers. *Journal of Functional Foods*, 12, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.10.026>

- Sato, M., Ramarathnam, N., Suzuki, Y., Ohkubo, T., Takeuchi, M., and Ochi, H. (1996). Varietal differences in the phenolic content and superoxide radical scavenging potential of wines from different sources. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(1), 37-41.
- Scalbert, A., Johnson, I. T., and Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1 Suppl), 215S–217S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215S>
- Schrauzer, G. N. (1984). The discovery of the essential trace elements: An outline of the history of biological trace element research. In *Biochemistry of the essential ultratrace elements* (pp. 17-31). Boston, MA: Springer US.
- Sen, T. ve Samanta, S. K. (2015). Medicinal plants, human health and biodiversity: a broad review. *Biotechnological applications of biodiversity*, 59-110.
- Shafferman, A., Kronman, C., Flashner, Y., Leitner, M., Grosfeld, H., Ordentlich, A., ... and Barak, D. (1992). Mutagenesis of human acetylcholinesterase. Identification of residues involved in catalytic activity and in polypeptide folding. *Journal of Biological Chemistry*, 267(25), 17640-17648.
- Shigenaga, M. K., Park, J. W., Cundy, K. C., Gimeno, C. J., and Ames, B. N. (1990). [54] In Vivo Oxidative DNA damage: Measurement of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. In *Methods in enzymology* (Vol. 186, pp. 521-530). Academic Press.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 82(2), 291-295.
- Sigel, A., and Sigel, H. (Eds.). (1998). *Metal ions in biological systems*. CRC press.
- Singh, I., Mok, M., Christensen, A. M., Turner, A. H., and Hawley, J. A. (2008). The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 18(2), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.09.001>
- Ślusarczyk, S., Hajnos, M., Skalicka-Woźniak, K., and Matkowski, A. (2009). Antioxidant activity of polyphenols from *Lycopus lucidus* Turcz. *Food Chemistry*, 113(1), 134-138.
- Sofic, E., Rimpapa, Z., Kundurovic, Z., Sapcanin, A., Tahirovic, I., Rustembegovic, A., and Cao, G. (2005). Antioxidant capacity of the neurohormone melatonin. *Journal of neural transmission*, 112, 349-358.
- Sohal, R. S. (2002). Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(1), 37-44.
- Solecki, R. S. (1975). Shanidar IV, a Neanderthal flower burial in northern Iraq. *Science*, 190(4217), 880-881
- Somogyi, A., Rosta, K., Pusttai, P., Tulassay, Z., and Nagy, G. (2007). Antioxidant measurements. *Physiological measurement*, 28(4), R41.
- Soreq, H., Zakut, H. (1993). Human acetylcholinesterases and anticholinesterases. *The American Society of Human Genetics*, 55, 593-594.
- Souleles C, Shamma G. (1998). Flavonoids from the leaves of *Zizyphus jujuba*. *Fitoterapia* 59: 154–156
- Stadtman, T. C. (1974). Selenium Biochemistry: Proteins containing selenium are essential components of certain bacterial and mammalian enzyme systems. *Science*, 183(4128), 915-922.
- Stalikas, C. D. (2007). Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of separation science*, 30(18), 3268-3295.

Sun, J.; Chu, Y.F.; Wu, X.; Liu, R.H. (2002). Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J. Agric. Food Chem.*, 50, 7449–7454.

Sun, Y. F., Liang, Z. S., Shan, C. J., Viernstein, H., and Unger, F. (2011). Comprehensive evaluation of natural antioxidants and antioxidant potentials in *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex HF Chou fruits based on geographical origin by TOPSIS method. *Food Chemistry*, 124(4), 1612-1619.

Taati, M., Alirezaei, M., Moshkatsadat, M.H., Rasoulia, B., Moghadasi, M., Sheikhzadeh, F., and sokhtezari, A. (2011). Protective effects of *Ziziphus jujuba* fruit extract against ethanol-induced hippocampal oxidative stress and spatial memory impairment in rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 915-921.

Tabassum, A., Bristow, R. G., and Venkateswaran, V. (2010). Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: a good thing?. *Cancer treatment reviews*, 36(3), 230-234.

Tahergorabi, Z., Abedini, M. R., Mitra, M., Fard, M. H., and Beydokhti, H. (2015). “*Ziziphus jujuba*”: A red fruit with promising anticancer activities. *Pharmacognosy reviews*, 9(18), 99.

Takahashi, H., Hashimoto, Y., Aoki, N., Kinouchi, M., Ishida-Yamamoto, A., and Iizuka, H. (2000). Copper, zinc-superoxide dismutase protects from ultraviolet B-induced apoptosis of SV40-transformed human keratinocytes: the protection is associated with the increased levels of antioxidant enzymes. *Journal of dermatological science*, 23(1), 12-21.

Talesa, V. N. (2001). Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mechanisms of ageing and development*, 122(16), 1961-1969.

Tanaka, M., and Fujiwara, T. (2008). Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 456, 671-677.

Taylor, P., Radic, Z., (1994). The cholinesterases: from genes to proteins. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 34, 281–320.

Terpinc, P., Polak, T., Šegatin, N., Hanzlowsky, A., Ulrih, N. P., and Abramovič, H. (2011). Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids. *Food chemistry*, 128(1), 62-69.

Titz, A., (2004). Policy, Research and Development and Commercialisation Strategies, Scope for Diversified and Sustainable Extraction, 22-26 July 2004. Bangalore, India. 72-80

TMO, 2015. Haşhaş Sektör Raporu, <http://www.tmo.gov.tr/Upload/Document/hashassektorraporu2015.pdf> Erişim Tarihi: 28.02.2017

Tückmantel, W., Kozikowski, A. P., and Romanczyk, L. J. (1999). Studies in Polyphenol Chemistry and Bioactivity. 1. Preparation of Building Blocks from (+)-Catechin. Procyanidin Formation. Synthesis of the Cancer Cell Growth Inhibitor, 3-O-Galloyl-(2 R, 3 R)-epicatechin-4 β , 8-[3-O-galloyl-(2 R, 3 R)-epicatechin]. *Journal of the American Chemical Society*, 121(51), 12073-12081.

Tuovinen, K. (2004). Organophosphate-induced convulsions and prevention of neuropathological damages. *Toxicology*, 196(1-2), 31-39.

Tütenocaklı, T.(2002). *Ayvacık (BI, Çanakkale) ve Çevresinin Etnobotaniği*, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE (2019). <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/168151/nutrients>

- Vahedi, F., Fathi Najafi, M., and Bozari, K. (2008). Evaluation of inhibitory effect and apoptosis induction of *Zyzyphus jujube* on tumor cell lines, an in vitro preliminary study. *Cytotechnology*, 56 (2), 105-111.
- Valkonen, M., and Kuusi, T. (1997). Spectrophotometric assay for total peroxy radical-trapping antioxidant potential in human serum. *Journal of Lipid Research*, 38(4), 823-833.
- Vincent, J. B. (2000). Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. *Accounts of chemical research*, 33(7), 503-510.
- Vincent, J. B. (2001). The bioinorganic chemistry of chromium (III). *Polyhedron*, 20(1-2), 1-26.
- Vita J. A. (2005). Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1 Suppl), 292S–297S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.292S>
- Wang BN, Liu HF, Zheng JB, Fan MT, Cao W. (2011). Distribution of phenolic acids in different tissues of jujube and their antioxidant activity. *J. Agricultural and Food Chemistry*, 59:1288–1292.
- Waring, S. W., Webb, D. J., and Maxwell, S. R. (2001). Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 38(3), 365-371.
- Wayner, D. D. M., Burton, G. W., Ingold, K. U., and Locke, S. (1985). Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation: The important contribution made by plasma proteins. *FEBS letters*, 187(1), 33-37.
- Wilson I.B. and Nachmansohn, D.(1954). In Ion Transport Across Membranes. *Acedemic Press*, New York. 35s.
- Wilson, I.B., Nachmansohn, D.(1954) . In Ion Transport Across Membranes. *Acedemic Press*, New York. 35s
- Winston, G. W., Regoli, F., Dugas Jr, A. J., Fong, J. H., and Blanchard, K. A. (1998). A rapid gas chromatographic assay for determining oxyradical scavenging capacity of antioxidants and biological fluids. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(3), 480-493.
- Xu, P. X., Wang, S. W., Yu, X. L., Su, Y. J., Wang, T., Zhou, W. W., Zhang, H., Wang, Y. J., and Liu, R. T. (2014). Rutin improves spatial memory in Alzheimer's disease transgenic mice by reducing A β oligomer level and attenuating oxidative stress and neuroinflammation. *Behavioural brain research*, 264, 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.002>
- Yaman, T. ve Kuleşan, Ş. (2016). Uçucu yağ elde etmede gelişmiş ekstraksiyon yöntemleri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(Özel (Special) (1), 78-83.
- Yan, M., Wang, Y., Watharkar, R. B., Pu, Y., Wu, C., Lin, M., Lu, D., Liu, M., Bao, J., and Xia, Y. (2022). Physicochemical and antioxidant activity of fruit harvested from eight jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) cultivars at different development stages. *Scientific reports*, 12(1), 2272. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06313-5>
- Yaşa, F. (2016). Composition of the jujube fruit grown in Turkey and changes in the composition of the jujube fruit during drying. MSc Thesis. Pamukkale University, Denizli, Turkey. <https://gcris.pau.edu.tr/bitstream/11499/1165/1/Fatma%20Ya%C5%9Fa.pdf>
- Yu, L., Jiang, B. P., Luo, D., Shen, X. C., Guo, S., Duan, J. A., and Tang, Y. P. (2012). Bioactive components in the fruits of *Ziziphus jujuba* Mill. against the inflammatory irritant action of *Euphorbia* plants. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 19(3-4), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.09.071>
- Yu, Y., Shen, M., Song, Q., and Xie, J. (2018). Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydrate polymers*, 183, 91-101.

Yuan, J., Chen, S., Wang, L., Xu, T., Shi, X., Jing, Y., ... and Xiong, Q. (2018). Preparation of purified fractions for polysaccharides from *Monetaria moneta* Linnaeus and comparison their characteristics and antioxidant activities. *International journal of biological macromolecules*, 108, 342-349.

Yue, Y., Wu, S., Zhang, H., Zhang, X., Niu, Y., Cao, X., Huang, F., and Ding, H. (2014). Characterization and hepatoprotective effect of polysaccharides from *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou sarcocarp. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 74, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.09.006>

Yue, Y., Wu, S., Zhang, H., Zhang, X., Niu, Y., Cao, X., Huang, F., and Ding, H. (2014). Characterization and hepatoprotective effect of polysaccharides from *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou sarcocarp. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 74, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.09.006>

Zargari A. *Medicinal Plants*. Tehran University Press; 1992: 889.

Zemouri-Alioui, S., Bachir bey, M., Kurt, B. Z., Sonmez, F., and Louaileche, H. (2019). Optimization of ultrasound-assisted extraction of total phenolic contents and antioxidant activity using response surface methodology from jujube leaves (*Ziziphus jujuba*) and evaluation of anticholinesterase inhibitory activity. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 13, 321-329.

Zhang, M., Shi, J., and Jiang, L. (2015). Modulation of mitochondrial membrane integrity and ROS formation by high temperature in *Saccharomyces cerevisiae*. *Electronic Journal of Biotechnology*, 18(3), 202-209.

Zheng, W., and Wang, S. Y. (2001). Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *Journal of Agricultural and Food chemistry*, 49(11), 5165-5170.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Bilge Kağan AYDIN
Eğitim	
Lise	Erzurum Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi (2011)
Lisans	Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi (2015-2019)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2020-)
Doktora	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derecede (Yök-Dil: 55, Mart 2023)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Türkiye Diyetisyenler Derneği



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

