

ECZACILIK DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Prof.Dr.Yener TEKELİ

yaz
yayınları

Eczacılık Değerlendirmeleri

Editör

Prof.Dr. Yener TEKELİ

yaz
yayınları

2025

Eczacılık Değerlendirmeleri

Editör: Prof.Dr. Yener TEKELİ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8508-61-1

Ekim 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Pediatricide Kullanılan Fitoterapötikler.....1

Ayhan ALTINTAŞ

**Obezite Tedavisinde Kullanılan Bitkisel ve Doğal
İçerikli Ürünler.....21**

Ayhan ALTINTAŞ

Rosmarinic Acid and its Pharmacological Properties41

Talip ŞAHİN, Duygu TAŞKIN, Ömer KILIÇ, Turgut TAŞKIN

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

PEDİATRİDE KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLER

Ayhan ALTINTAŞ¹

1. GİRİŞ

Pediyatrik dönemde gerek değişen ilaç farmakokinetiği gerekse kullanılabilecek ilacın doz kısıtlaması sebebiyle sentetik ilaçların kullanılması tedavi açısından çeşitli problemlere yol açmaktadır. Ancak bu fitofarmasötiklerin (bitkisel ilaçların) tamamıyla sentetik ilaçların yerini alacağı ve onlardan daha güvenli olduğu anlamına gelmemektedir. Fakat pediyatrik hastaların tedavisinde farmakopelerde ve monograflarda belirtilen dozlara bağlı kalmak koşuluyla kullanılabilecek birçok bitkisel drog ve bitkisel ilaç mevcuttur.

Bu bölümde, pediyatrik rahatsızlıklarda kullanılabilecek bitkisel droglar ve bitkisel preparatlara yer verilmiştir. Pediyatrikde karşılaşılmaması muhtemel hastalıklara göre bitkisel ilaçların kullanımı sınıflandırılmış, monograflarda yer alan dozlarına, yan etkilerine ve kontrendike olduğu durumlara değinilmiştir.

2. PEDİATRİK FİTOTERAPİYE GENEL BAKIŞ

Fitofarmasötiklerin nispeten yarar-zarar oranları iyi olduğundan pediyatrikde öncelikli olarak değerlendirilmektedirler. Doğal bileşiklerin kombinasyonu olan (uçucu yağ, flavonoidler, tanenler, saponinler, müsilağlar) ve tekil halde bulunan

¹ Prof. Dr., Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, aaltinta@anadolu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9413-0636.

(kamazulen, kafur, bisabolol, mentol, rutin) gibi fitofarmasötikler deneysel olarak kanıtlanmış ve klinik olarak kullanıma uygun olarak kabul edilmişlerdir. Fitofarmasötiklerin çoğu çocuk hastalıklarında yumuşak etkilerinden dolayı tercih edilmektedir (Weiss, 1991). Çocuklarda uygulama yolları açısından da (inhalasyon, banyo suyuna ilave, merhem, şurup) bu yöntemler anneler veya bakıcılar için iyi uyum sağlamaktadır. Fitofarmasötikler sadece semptomatik olarak değil, hastalık nedenine karşı olarak da kullanılmaktadırlar.

3. PEDIATRİDE HARİCEN KULLANILAN FİTOFARMASÖTİKLER

3.1. Hassas ciltlerin bakımı

Hassas ciltlerin bakımı yenidoğanlarda, hareket kısıtlılığı olan veya yatağa bağlı çocuklarda, serebral palsi hastalığı olan çocuklarda ve kronik fekal veya üriner inkontinansa sahip çocuklarda nispeten daha önemlidir. Bitkisel preparat olarak ilk tercih; Tıbbi Papatya (*Matricariae flos*)’dır. Uygun kullanımı yeterince yüksek konsantrasyonda antiinflamatuvar etki elde edilebilecek papatya çiçek ekstresidir. Lipofilik (uçucu yağ taşıyan) ve hidrofilik (flavonoit içeren) etanolü ekstresi saf sulu ekstresinden daha uygundur. Cadı findığı kabuk ve yapraklarının etkisi (*Hamamelidis cortex*, *Hamamelidis folium*) içerdikleri tanenden ileri gelmektedir. Gallik tanen ve kateşin yenidoğan ve küçük çocukların hassas ciltlerinde koruyucu bir tabaka oluşturur. Gallik tanenin antiinflamatuvar etkisi de vardır. Yapraklardan elde edilen uçucu yağ tanene ilave edilerek benzer etki elde edilebilir. Cadı findığından elde edilen merhem de kuru ciltler için kullanılmaktadır (German Commission E, 1998).

3.2. İnflamasyonlu deri rahatsızlıkları

3.2.1. Pişik

Kaynatılmış ve biraz soğutulmuş 1-2 litre ılık suya standardize edilmiş papatya ekstresi ilave edilerek hazırlanan karışım ile banyo yapılması pişik rahatsızlığında kullanılmaktadır. Lokal uygulama olarak Papatya ekstresinden hazırlanan etanolü çözelti inflamasyonlu bölgelere hafifçe sürülür. Pişik tedavisinde kullanılan başka bir bitki ise yaban menekşesi (*Viola tricolor*, L.)'dir. Toprak üstü kısımlarının sulu ekstresi yumuşatıcı özelliğe sahiptir. Banyolarda ve kompres olarak kullanılabilir (German Commission E, 1998).

3.2.2. Seboreik dermatit, nörodermatit

Doğum sonrası ilk aylardan itibaren oluşan seboreik dermatit ve beşinci aydan itibaren kronikleşen nörodermatitin inatçı semptomlarının giderilmesinde fitoterapi uygulanabilmektedir. Lokal tedavi derideki lezyonun tipine göre belirlenir. Kuru bölgeler papatya yağı veya papatya kremi ile esnek tutulur. Özellikle saçlı deride ve yanaklarda görülen kaşıntılı, akıntılı ve pullu döküntüler, inflamasyonlu bölgeler papatya çiçeklerinden hazırlanan dilüe tentür ile tedavi edilir. Akıntılı lezyonlarda papatya ile hazırlanan merhem kullanılır. Prurit ve cilt kaşıntıları için *Avenae stramentum* (Yulaf) banyo suyuna veya kepek banyosuna eklenir (German Commission E, 1998).

3.3. Yara ve yanıklar

3.3.1. Yara tedavisi

Sıyrık ve çizikler çocukluk çağında sık rastlanılan durumlardır. Genellikle papatya ya da civanperçemi çiçeklerinin etanolü ekstreleri pediatrik kullanım için uygundur. Her iki bitkinin de bakteriyostatik ve antiinflamatuvar etkileri kanıtlanmıştır. Yenidoğan ve küçük çocuklarda seyreltilip

kullanılabilir. *Menthae piperitae oleum* (Tıbbi nane yağı)'nın sıyrıkların tedavisinde etkili olduğuna dair deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur. Yetişkinlerde seyreltilmeden kullanılabilirdiği gibi çocuklarda dilüe edilerek kullanılır. Yara bakımı ve tedavisinde *Calendulae flos* (*Calendula officinalis* L.) ilk sırayı yer almaktadır. Tıbbi Nergis Çiçeği için Komisyon E'de “*Yavaş iyileşme eğilimi gösteren yaralar da dahil olmak üzere yara bakım tedavisinde kullanılır.*” ifadesi yer almaktadır. Papatya ve ekinezya merhemleri ile Peru balsamı içeren galenik preparatlar da yara bakımı ve tedavisi için faydalı birer fitoterapötiktir. Pediatrik kullanımda Peru balsamı antiparaziter etkisinden dolayı tercih edilir (German Commission E, 1998).

3.3.2. Yanık tedavisi

Kantaron Yağı (*Hyperici oleum*) *Hypericum perforatum* L. dan elde edilen ve yanıkların tedavisinde akla gelen ilk seçenektir. Komisyon E'ye göre 1.derece yanıkların tedavisinde endikedir. Farmasötik açıdan değerli olan “kırmızı yağ” yüksek oranda hiperisin ve psödohiperisin içeren yapraklar ve çiçeklerden üretilir. Kantaron yağı uygulanmadan önce yanık lezyon soğuk su içerisinde bekletilmeli ya da aralıklarla soğuk su dökülmek suretiyle soğutulmalıdır. Daha sonra kantaron yağı ile tedaviye başlanabilir. Kantaron yağı emdirilmiş steril gazlı bez yanık lezyona yerleştirilir. 10 saat sonra aynı işlem tekrarlanır (German Commission E, 1998). Kantaron yağı yanığın hızla iyileşmesini sağladığı gibi iz kalmasını da engeller. Kantaron yağı güneşten korunmak için de iyi bir fitoterapötiktir.

3.4. Ezik, çarpma, burkulma, çıkık ve kasılma tedavisi

Symphytum officinale L. den elde edilen *Symphyti radix* içeren merhem ve pomadlar, özellikle spor faaliyetlerinde sık karşılaşılan künt travmaların tedavisinde oldukça etkilidir. Aktif bileşik olarak Allantoin ve Musilaj içerir. Allantoin hücre

yenilenmesini hızlandırdığı gibi antiinflamatuvar etkisi de vardır. Musilajın ise lokal yumuşatıcı etkisi bulunmaktadır. Künt travmalar ve özellikle acı veren hematomlar; at kestanesi içeren merhem veya jeller ile tedavi edilebilir. *Aesculus hippocastanum* L. dan elde edilen Hippocastani semen; α -essin, β -essin, kriptoesin ve essinol içerir. Komisyon E, at kestanesi tohumundan yapılan preparatların post travmatik ve post operatif kabarmalarda endike olduğunu belirtmiştir (German Commission E, 1998).

3.5. Uçuk

Yenidoğanların erken dönemlerinde *Herpes simplex* Tip 1 ve Tip 2 enfeksiyonlarına sıklıkla karşılaşılır. Fitoterapi ilk hedef olarak virütik enfeksiyonlarda kızarıklık, şişkinlik, vezikül gibi semptomların tedavisini amaçlar. Antiinflamatuvar merhemler, papatya, kadife çiçeği, civanperçemi tentürleri bu tedavi için uygundur. Melisa yapraklarının ekstrelerinden elde edilen merhemlerin de virostatik etkiye sahip olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Wölbing & Milbradt, 1984). Dudak bakımı için ise Ekinezya'nın sulu ekstesi (*Extractum echinacea purpurea*) içilmemek koşulu ile lokal olarak uygulanabilir.

3.6. Göz hastalıkları

Konjonktivit pedaitrik oftalmoloji içinde en yaygın konulan teşhislerden birisidir. Bitkisel preparatlar, bahar nezlesi ve fiziksel/kimyasal nedenlerle görülen konjonktivit tedavisinde kullanılabilir. Göz otu ekstresi (*Euphrasia officinalis*) ve Rezene sulu ekstresi (*Foeniculum vulgare*) göz banyosu için önerilir (German Commission E, 1998). Filtrelenmiş göz otu ekstresi veya rezene sulu ekstresi göz banyosu yapılmak suretiyle günde birkaç kez uygulanabilir.

3.7. Ağız içi mantar enfeksiyonları

Yenidoğanlarda pamukçuk nispeten yaygın görülür. Mirra tentürü (Tinctura Myrrhae) mantar enfeksiyonlarında denenmiş ve etkinliği kanıtlanmış bir fitoterapötiktir. Pamuklu bir çubukla seyreltilme yapılmadan küçük lezyonlar için seyretilmek suretiyle papatya çayı ile birlikte büyük lezyonlar için kullanılır. Yaban mersini (Myrtilli fructus)'nden hazırlanan %10'luk dekoksasyon da mantar enfeksiyonlarında etkinlik sağlamıştır.

3.8. Uyuz ve bit tedavisi

Geliştirilmiş hijyen koşullarına rağmen uyuz ve bit çocuklarda halen görülen bir durumdur. Peru balsamı antiparaziter etkinliği kanıtlanmış bir fitoterapötiktir. Merhem veya çalkalanmış karışım formunda uygulanır. Tedaviye (*Equisetum arvense*) Atkuyruğu bitkisinin sulu ekstresinin papatya yaprakları ile seyreltilmesi ile elde edilen solüsyonla devam edilir. Bit, okul çocuklarında sık görülen ve prurit, saçlı derinin kızarmasına sebep olan bir parazit türüdür. Bit yumurtaları saçlı deriye yerleşmek suretiyle parazit etkisine devam eder. Afrika krizantem çiçeklerinden (*Chrysanthemum cinerarii*) elde edilen ekstre organoklorin pestisitlere alternatif olarak kullanılabilen bir fitoterapötik ajandır. Sıvı ve losyon formları mevcuttur.

3.9. Solunum sistemi için uygulanan haricen tedavi

Pediatric uçucu yağ uygulamaları iyi tolere edildiği gibi merhemler, banyolar ve inhalasyon preparatlarında kullanımının son derece etkili olduğu da kanıtlanmıştır. Sıradan solunum yolu hastalıkları ve soğuk algınlığının tedavisinde uçucu yağlar ana tedaviye yardımcı olarak kullanılan faydalı bileşiklerdir. Burun yolu temizlenmiş anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda uçucu yağ kullanımının etkinliği birçok klinik araştırmada kanıtlanmıştır (Weidner-Strahl & Palasser, 1979). Yenidoğan ve

çocuklarda uçucu yağ içeren merhemlerin göğüs ve sırt bölgelerine uygulanması iyi etki göstermektedir. Perkütan uygulama ile istenmeyen bronkospazm görülme oranı oldukça düşüktür (Schafer & Schafer, 1981, Ammon 1985). Mentol ve kafur içeren merhemler kesinlikle doğrudan burun içine veya civarına uygulanmamalıdır. Mentol içeren ürünlerin yanlış kullanımı sonucu Kratschmer refleksi ve ani kasılmalar görüldüğünden bebekler için ayrı ürünler üretilmiştir. Komisyon E Monograflarında uçucu yağların kullanıldığı endikasyonlar örneklenmiştir.

4. PEDİATRİDE DAHİLEN KULLANILAN FİTOFARMASÖTİKLER

4.1. Solunum sistemi rahatsızlıkları

4.1.1. Nezle

Çocuklarda görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarının ve nezlenin tedavisinde uçucu yağların ve uçucu yağlardan elde edilen preparatların inhalasyonu kullanılır. Okul çağındaki çocuklar için diğer yöntemler ise tamamlayıcı tedavi olarak bitkisel çaylar, sulu bitki ekstraktları ile gargara yapılması, preslenmiş meyve ve şurupların kullanılmasıdır. Ağız ve farinks mukozasının inflamasyonu adaçayı (*Salvia officinalis* L.) yapraklarından elde edilen ekstrenin gargara yapılması ile tedavi edilebilir (German Commission E, 1998). Ağız ve farinks mukozasının inflamasyonu için kullanılan bir başka drog sinirli ot (*Plantago lanceolata* L.)'tur. Öksürük kesici olarak kullanılır.

4.1.2. Kuru öksürük

Pediyatrik hastalardaki öksürüklerin fitoterapi açısından tedavisi kronik bronşitten ziyade akut bronşit tedavisine yönelik olmalıdır. Drogların bazıları müsilaj da içermesine rağmen antitussif değil, ekspektoran özelliktedir. Kuru öksürükte

yaklaşım; beyin sapındaki öksürük refleksini baskılamak veya bronşial sistemdeki öksürük reseptörlerini bloke etmektir. Musilajlar etkisini ikinci yol üzerinden gerçekleştirir. Bitkilerden elde edilen musilajın temel etkisi iltihaplı mukozayı koruyucu bir tabaka gibi kaplayarak toz gibi ekzojenlerin mekano ya da kemoreseptörlere ulaşmasını engelleyerek öksürüğü rahatlatmaktır. Henüz desteklenmemiş bir diğer hipotez ise *nervus vagus* duyarlılığının azaltılarak öksürüğün rahatlatıldığıdır. Bu şekilde bile olsa musilaj; pediatriye mucize ilaç olarak nitelendirilen birçok sentetik ilaca tercih edilebilecek etkili bir bileşiktir.

Komisyon E, hatmi kökü (*Althaea officinalis* L.)'nün ağız ve yutak mukozasının irritasyonu ve kuru öksürük endikasyonlarında kullanılabileceğini kabul etmiştir. Monografta ise yatıştırıcı, yumuşatıcı, mukosiliyer aktiviteyi engelleyici ve fagositozu artırıcı olarak tanımlanır. Hatmi şurubu pediatriye sık tercih edilen bir preparattır. Musilaj etkisi gösteren bir diğer drog İzlanda likeni (*Cetraria islandica* L.)'dir. Pozitif yan etki olarak iştah artırıcı özelliği bulunan İzlanda likeni zayıf antimikrobiyal etkisi ile birlikte pediatriye çoğunlukla kullanılır. Kuru öksürükte kullanılan diğer bir drog ebegümeci (*Malva sylvestris* L.)'dir. Çiçeklerinin etkisi yapraklarına göre daha zayıftır. Kuru öksürükte faydalı olan sığırkuyruğu (*Verbascum densiflorum*) ekstre edildiğinde renkli bir solüsyon meydana geldiği için çocuklar tarafından tercih edilirler. Bal ile tatlandırılarak öğün aralarında servis edilir (German Commission E, 1998).

4.1.3. Balgamlı öksürük

Balgam; öksürüğün hırıltılı sesinden anlaşılmaktadır. Sekreolitik veya sekretomotorik ajanlar balgamin uzaklaştırılması veya siliyer harekete dahil olması için gereklidir. Saponin içeren droglar bu prensiplerin her ikisini de

gerçekleştirir (Müller-Limmroth & Frohlich, 1980, Deutsche Apotheke Zeitung 1987). En çok bilinen saponin içerikli öksürük için kullanılan drog Meyan (*Glycyrrhiza glabra*) elde edilen Meyan köküdür. (*Liquiritiae radix*) Komisyon E üst solunum yolu rahatsızlıklarında ve mide/duodonal ülserlerde etkili olduğunu belirtmesine rağmen monograflarda sekreolitik ve ekspektoran etkilerinin olduğundan sözedilir. Sarmaşık (*Hedera helix* L.) yapraklarının ev ortamında çocuklar için tıbbi çay olarak hazırlanması uygun değildir (German Commission E, 1998). Günlük maksimum doz olan 0,3 g çok çabuk aşılabılır ve hazırlanan çayların içerdiği saponin miktarı değişken olduğundan istenen etki görülmeyebilir. Bu sebeple spesifik spazmolitik etkiye sahip jenerik ürün olan Prospan® kullanılabilir. Çuha çiçeği (*Primula veris* L.) çiçekleri ve kökü pediatrik kullanımda oldukça etkilidir. Monograflara göre sekreolitik ve ekspektoran etkisi mevcuttur. Bilimsel verilere göre pediatrik kullanım için çiçeklerin kökten daha uygun olduğu kanıtlanmıştır. Biyokimyasal olarak bu durum düşük saponin içeriği ve bispeten daha iyi organoleptik özelliklere sahip olması ile açıklanır.

4.1.4. Boğmaca

Boğmaca solunum yolunun akut enfeksiyonu sonucu gelişir. Erken dönem yenidoğanda hayatı tehdit eden önemli bir solunum sistemi rahatsızlığıdır. Karakteristik özellikleri sık devam eden öksürük nöbetleridir. Fitoterapötikler boğmacada sadece öksürük nöbetlerinin sıklığını azaltmak için kullanılır. Ayrıca nazal konjestiyonu da engellerler. Fitoterapi hastalık etkenini ortadan kaldırmaz. Sarmaşık yaprakları (*Hederae helices folium*) ekstresi adjuvan tedavide öksürüğü baskılamak için kullanılabilir. Güneş gülü (*Drosera rotundifolia* L.) bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etanollü ekstrenin, Komisyon E Monografında paroksizmal ve kuru öksürük için bronkospazmolitik ve antitussif olarak

kullanılabileceği geçmektedir (German Commission E, 1998). Boğmacada kullanılan bir diğer drog ise Kekik (*Thymus vulgaris*)'tir. Komisyon E Monografında üst solunum yolu rahatsızlıklarında, bronşit ve boğmaca semptomlarında bronkospazmolitik, ekspektoran ve antibakteriyel olarak kullanılabileceği bilgisi geçmektedir. Tıbbi çayı, üst solunum yolu rahatsızlıklarına karşı günde birkaç kez alınabilir fakat adjuvan tedavi için etanollü ekstresi tercih edilmelidir. Etanollü ekstreler genellikle yeterli miktarda uçucu yağ, timol ve karvakrol içerirler. Timol, içerdiği fenolik yapısı ile doğal bir dezenfektandır. Dolayısıyla kekik yağı antibakteriyel olarak kullanılan uçucu yağların başında gelir (Schilcher, 1984).

4.1.5. Burun iltihabı

Burun iltihabının giderilmesinde en etkili yöntem aromaterapidir. Tedavi genellikle semptomatiktir fakat hastalığın süresini kısalır ve uçucu yağların antibakteriyel etkilere sahip olması sebebiyle süper enfeksiyonların gelişmesini engellenir. Uygulanabilecek en güzel yöntem mendile birkaç damla tıbbi nane yağı (*Menthae piperitae* aeetheroleum) damlatılması ve buruna çekilmesidir.

4.1.6. Sinüzit

Akut sinüzit; antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkiye sahip uçucu yağların inhalasyonu ile başarıyla tedavi edilir. İlk seçim papatya uçucu yağının inhalasyonudur. Buhar fazında yeterli miktarda uçucu yağ olmasına özen göstermek gerekir ki bu amaçla standardize edilmiş preparattan 10-20 ml kullanılması başarılı sonuç verecektir. Kronik sinüzit genellikle tekrarlayan nitelikte olduğundan tıbbi gözetim olmadan tedavi edilmemelidir. Nedensel faktörlerin dikkate alınması ve şişkinliğin azaltılması için uçucu yağ yerine antibiyotik kullanılması gereklidir.

4.2. Soğuk algınlığı

Fitoterapi soğuk algınlığının semptomatik tedavisinde tamamlayıcı olarak kullanılır. Günümüze kadar sadece *Herpes simplex* virüsüne karşı virostatik etkili droglar tanımlanmıştır fakat RNA virüslerine ve şekil değiştiren influenza virüslerine karşı etkili herhangi bir drog bulunmamıştır. Fitoterapi soğuk algınlığında baş ağrısı, solunum sistemindeki inflamasyon, iştah kaybı, yüksek ateş ve uzuvlardaki ağrıların giderilmesinde rol oynar.

4.2.1. Antipiretik bitkisel preparatlar

Söğüt (*Salix alba*) bitkisinden elde edilen ve en az %1 oranında salisin içeren söğüt kabuğu (*Salicis cortex*) antipiretik etkili bir drogdur. Komisyon E ateş, romatizmal rahatsızlıklar ve baş ağrısında antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etiklerini onaylamıştır. Çocuklar söğüt kabuğundan elde edilen çayı kötü tadından ötürü genellikle tolere edemezler fakat karışım çay içerisinde rahatlıkla alınabilir. Diğer bir antipiretik drog Teke sakalı bitkisi (*Filipendula ulmaria*)'nden elde edilen toprak üstü kısımlar ve yapraklardır (*Spiraeae herba*, *Spiraeae flos*). Yaprakların hoş kokusu ve tadının yanında tıbbi olarak değeri yüksektir. Komisyon E Monograf listesinde soğuk algınlığına endikedir (German Commission E, 1998).

4.2.2. Diaforetik bitkisel preparatlar

Terletmeyi sağlayan drogların en önemlileri Ihlamur (*Tilia cordata* L.) ve Mürver (*Sambucus nigra* L.) dir. Ihlamurun Komisyon E tarafından kuru öksürük, ağız ve burun mukozasının irritasyonu ve soğuk algınlığının semptomatik tedavisinde kullanılması onaylanmıştır. Komisyon E mürver çiçeğinin soğuk algınlığı endikasyonunda diaforetik ve bronşial sekresyonu artırıcı özellikte olduğunu onaylamıştır (German Commission E, 1998).

4.3. Gastrointestinal sistem hastalıkları

4.3.1. İştah kaybı

Acı portakal kabuğu (*Aurantii pericarpium*) uçucu yağ içerir ve çocuklar tarafından sevilen bir tadı vardır. Tıbbi çayı hazırlanılarak tüketilir veya 20 damla acı portakal kabuğu tentürü tıbbi nane çayına ilave edilerek her öğünden önce kullanılır. Azak eğeri (*Acorus calamus*) bitkisinden elde edilen Calami rhizoma mide üzerinde çok güçlü tonik etkili sağlar. İştahı artırıcı yönde etkisi vardır. Anoreksiya nevroz ile astenik ve nöropatik iştah kaybının tedavisinde olumlu sonuçlar verir. Yemeklerden önce birkaç damla düzenli olarak tentür alınması umbilikal kolikli ve iştah yoksunu bütün çocuklarda çarpıcı bir iyileşme meydana getirir. İştah kaybı için kullanılan diğer droglar Kırmızı kantaron (*Centaurium erythraea*), Enginar (*Cynara scolymus*) ve Kondurango (*Marsdenia condurango*)'dur. Nispeten daha az acı olmalarından ötürü pediatrik kullanıma uygundurlar. Komisyon E polenin de iştah artırıcı etkisini oldugunu onaylamıştır. Özellikle mikronize edilmiş polenlerde etki kanıtlanmıştır (German Commission E, 1998).

4.3.2. Gastrik yanmalar

Gastrik yanmalar her çocukta sıklıklar görülen ve genellikle aile içerisinde kolaylıkla çözülen bir problemdir. Yanmaların nedeni yanlış beslenme alışkanlığı olabileceği gibi sınav stresi okul fobisi gibi psikosomatik faktörler de olabilir. Semptomlar epigastrik bölgede yanma, ağrı, tokluk hissi, iştah kaybı, anormal tat duygusu, mide bulantısı ve kusmadır. Fitoterapötikler; spazmolitik, antiinflatuar, salgı artırıcı, karminatif, sedatif ve antimikrobiyal etki göstermek suretiyle bu rahatsızlığın tedavisinde kullanılır. Komisyon E Papatya yapraklarının gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında, gastrointestinal spazm ve inflamasyonun giderilmesinde

kullanılmasını onaylamıştır. Papatya yapraklarından infüzyon yoluyla hazırlanan bitkisel çay günde 3-4 defa 1 bardak tüketilebilir. Tıbbi nane yaprağı gastrointestinal bölgede meydana gelen spazmlar için kullanılır. Direkt olarak spazmolitik etki meydana getirdiği ve karminatif olduğu Monografta yer alır (German Commission E, 1998). Pediatride her bardakta 1 çay kaşığı tıbbi nane yaprağı ve yarım çay kaşığı papatya yaprağı olacak şekilde hazırlanan bitki çayının kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir. Oğul otu (*Melissa officinalis* L.) yapraklarının pediatride kullanımı önemlidir. İçerdiği suda çözünen tanenlerden dolayı mide özsuyunun uyarılmasını sağlar.

4.3.3. Hazımsızlık

Hazımsızlık belirtileri genel yorgunluk, gaz birikimi, diyare, kusma, iştah kaybı ve yememe isteğidir. Minör hazımsızlıklar genellikle ılımlı enterik enfeksiyonlardan kaynaklanan akut bir durumdur fakat pediatride potansiyel patojenlerin etkileriyle durum kronik hale gelebilir. Şeytan tırnağı kökü (*Harpagophyti radix*), Deve diken meyvesi (*Cardui mariae fructus*) ve Jansiyan kökü (*Gentianae radix*) hazımsızlığın giderilmesi için kullanılabilir.

4.3.4. Şişkinlik ve gaz

Gaz ve şişkinlik tedavisinde birçok karminatif bitki kullanılabilir. Bunların başlıcaları Anason (*Anisi fructus*), Rezene (*Foeniculi fructus*) ve Kimyon (*Carvi fructus*)'dur. Hazırlanan infüzyon günlük birkaç bardak olarak tüketilir. Yenidoğanlarda 50-100 ml biberonda verilmesi önerilir.

4.3.5. İshal

Komisyon E tarafından bugüne kadar kısa dönem diyarede kullanılmak üzere 7 adet monograf yayınlanmıştır. 3 ya da 4 günden fazla devam eden ishallerde doktor konsültasyonu

mutlaka yapılmalıdır. Elektrolit ve sıvı dengesinin kaybolduğu ishal vakalarında hastaya katı yiyecek verilmez. Bunun yerine akut dönemde %5 lik glukoz çözeltisi intravenöz olarak uygulanabilir. Yetişkinlerde turist ishali için etkin olduğu bilinse de güçlü motilite inhibitör etkiye sahip olduğundan çocuklar ve yenidoğanlarda loperamid kesinlikle kullanılmamalıdır. Yaban mersini (*Myrtilli fructus*) ekstresi gün içinde birkaç defa tüketilir ve antidiyareik etki sağlanır. Kahve (*Coffea arabica*) antidiyareik etkiye sahip bir diğer drogtur. Komisyon E Monograflarında akut diyare tedavisinde günlük maksimum dozu 9 g dır. Çay (*Thea sinensis*) her evde kolayca yapılabilecek pratik bir fitoterapötiktir. Diyare tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanan çay 15 dakika infüzyona bırakıldıktan sonra kullanılır (German Commission E, 1998).

4.3.6. Kronik kabızlık

Kronik kabızlık çocuklarda yaygın olarak görülen bir rahatsızlıktır. Yanlış diyet, şişmanlık, dışkılama refleksinin baskılanması, anal fissür veya hemoriod varlığı, psikosomatik faktörler kronik kabızlığa sebep olan faktörlerdendir. Keten tohumu (*Lini semen*) Komisyon E Monograflarında irritabl kolon, kronik konstipasyon vakalarında etkili olarak geçer. Ezilmiş veya parçalanmış tohum bol sıvı ile günde iki veya üç kez alınır. Akdiken (*Frangulae cortex*), Ravent rizomu (*Rhei radix*), Sinameki (*Cassia angustifolia* L.) yaprakları, Sarısabır (*Aloe vera*) içerdikleri antrasen türevi glikozitlerden dolayı kabızlık tedavisinde kullanılır (German Commission E, 1998).

4.4. Ürogenital rahatsızlıklar

4.4.1. Üriner sistem enfeksiyonları

Çocukluk dönemlerinde böbrek ve idrar yolu enfeksiyonlarına çok sık rastlanır. Fitoterapi bu tip rahatsızlıklarda dezenfektan, antiinflamatuvar ve antipiretik amaçlı uygulanır. Ayı üzümü (*Arctostaphylos uva-ursi*), kırmızı

yaban mersini (*Vaccinium vitis-idaea*), tatlı sumak (*Rhus aromatica*), latin çiçeği (*Tropaeolum majus*) bitkileri dezenfektan özelliktedirler. Latin çiçeğinin buharlı distilatı gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkilidir.

4.4.2. Enuresis nocturna (gece işemesi)

Çocukluk döneminde fitoterapinin uygulandığı bir diğer rahatsızlık idrar kaçırma ve gece işemelerinin adjuvan tedavisidir. Gün içerisinde idrar tutamamanın ve gece işemelerinin nedeni %50 psikolojiktir. Bitkisel preparat tavsiye edilmeden önce dikkat çekilmesi gereken nokta öncelikli olarak bu durumdur. Ayrıca öğlen ve akşam sıvı alımının azaltılması, böbrek irritasyonuna sebep olan baharatlardan uzak durulması ve akşam yemeğinin erken yenmesinin engellenmesi de bu durumu düzeltir. Kabak tohumu (*Cucurbitae peponis semen*) Komisyon E Monograflarında; aşırı aktif mesane sendromunda sfinkter rahatlatıcı olarak ve benign prostat hiperplazisinde tedavi edici olarak kullanıldığından sözedilir (German Commission E, 1998).

4.4.3. Aşırı aktif mesane sendromu

Aşırı aktif mesane sendromunda Kabak tohumu (*Cucurbitae peponis semen*), Kava kava ekstresi (*Extractum piperis methystici*), Şerbetçi otu ekstresi (*Extractum strobilis lupuli*), kullanılır.

4.5. Psikosomatik rahatsızlıklar

Pediatric psikolojik rahatsızlıkların fitoterapötikler ile tedavi edilmesi popülerdir. İnsidans hızla artarken benzodiazepin gibi sentetik ilaçların kullanımı mümkün olduğunca az kullanılması tedavide fitoterapötiklerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Genel sinirlilik hali, konsantrasyon eksikliği, anksiyete hali, uyku bozuklukları, sinir

sisteminin uyarılması ve buna bağlı olarak iştah kaybı genel şikayetler arasındadır.

4.5.1.Sedatifler (huzursuzluk, anksiyete, uyku bozuklukları)

Bazı fitoterapötikler anksiyolitik, antidepresan, antipsikotik ve hatta timoleptik etki gösterme özelliğine sahip olup sentetik ilaçların kullanılamadığı bazı durumlarda bu boşluğu doldurabilir. Kedi otu kökü (*Valerianane radix*) fitoterapide sedatif etkisi iyi olan bir drogtur fakat pediatride çayı veya tentürü küçük bir rol oynar. Bunun nedeni tadının ve kokusunun çocuklar tarafından pek hoş karşılanmamasıdır. Böylelikle kedi otu kökü yumuşak jelatin kapsüllerin veya kaplı tabletlerin içine ilave edilerek çocuklarda kullanılır. Kedi otu kökü genellikle Şerbetçi otu (*Humulus lupulus*), Oğul otu (*Melissa officinalis*), Lavanta (*Lavandula angustifolia*), Çarkıfelek (*Passiflora incarnata*) ile kombine edilip kullanılır. Şerbetçi otu anksiyete, uyku bozuklukları, yorgunluk gibi durumlarda kullanılır. Melisa yaprakları fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıkların giderilmesinde ve sinir sistemi kaynaklı uyku problemlerinin düzeltilmesinde endikedir. Lavanta yaprakları yorgunluk, epigastrik sendromlar ve sinir sistemine bağlı olarak gelişen mide ve barsak semptomlarının giderilmesinde endikedir. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) orta şiddetteki depresyonların tedavisinde, uyku bozukluklarında endikedir ve diazepam benzeri etki gösterir. Sarı Kantaron sulu ekstresi de depresyon ataklarının tedavisinde kullanılır. Okul çağındaki çocuklarda ve daha küçük bireylerde damla olarak kullanılır. Çarkıfelek bitkisi asabi huzursuzluk için endikedir (German Commission E, 1998).

4.6. Analjezi

Bitkisel analjezikler beyindeki ağrı merkezini bloke edemediği için parasetamol, mefenaim asit, flufenamik asit,

metamizol gibi sentetik ağrı kesici ilaçlarla kıyaslanamaz fakat fitoterapi gerilim tipi baş ağrısı, yara ağrısı, diş ağrısı, ekstremitelerde ağrı ve migren atakları gibi durumlarda bazı doğal madde seçenekleri sunabilir.

4.6.1. Yara ağrısı

Künt travmaların ve darbe yaralanmalarının tedavisinde yine tıbbi nane yağı kullanılır. Mentol içeren spreyler kullanılacaksa bileşim oranının %5 ten fazla olmaması gerekir. Eğer daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanırsa ağrı reseptörleri duyarlı hale gelir ve ağrı daha fazla hissedilir.

4.6.2. Diş ağrısı

Akut diş ağrısı için Karanfil uçucu yağı (Caryophylli aetheroleum) pamuklu bir çubuk yardımıyla diş ve diş etine uygulanmak suretiyle kullanılabilir. Kısa vadede etkili bir çözüm olsa da akabinde bir diş hekimine muayene olunması gerekir. Karanfil esansının analjezik etkisinin yanında anestezi ve dezenfektan etkisi mevcuttur.

4.6.3. Ekstremitelerde ağrı

Soğuk algınlığı ve grip vakalarında görülen uzuvlarda ağrının giderilmesinde Söğüt kabuğu (Salicis cortex), Erkek sakalı yaprakları (Filipendulae ulmariae flos), Kavak yaprağı (Populi folium) kullanılır. İçerdikleri salisin türevlerinden ötürü prostoglandin sentezini inhibe ederek analjezik etki gösterirler.

5. SONUÇ

Bedensel ve psikolojik iyilik oluşturmak amacıyla çeşitli yollarla kullanılan fitoterapötikler, pediatrik kullanımda da günümüze kadar başarıyla uygulanmış ve istenilen etkinlikler sağlanmıştır. Sentetik ilaçlara alternatif olarak ya da onlardan bağımsız olarak kullanılan fitoterapötikler birçok rahatsızlıkta

ev ortamında kolaylıkla hazırlanabilmekte ve uygulanabilmektedir. Önemli olan seçilecek drogun özelliklerinin iyi bilinmesi, kullanım koşullarının farmakope ve monograflardan belirlenmesi ve doğru uygulama yolunun tercih edilmesidir. Bu konuda eczacının büyük sorumluluğu bulunmaktadır. Süregelen bilimsel araştırmalar doktor ve eczacıları bitkisel ilaçlara daha da yakınlıştırmıştır. Bitkisel ilaçların sentetik ilaçlardan daha etkili ya da daha faydalı olduğu şüphesiz söylenemez fakat standardize edilmiş bitkisel preparatların etkinliği de kanıtlanmıştır. Bu yüzden piyasada bulunan ve yan etki ve doz probleminden ötürü kullanım alanı kısıtlı olan sentetik ilaçlara alternatif olarak kullanılabilir. Halk arasında yıllardır kültür yoluyla kuşaktan kuşağa aktarılan bitkisel ilaç kullanımı Farmakognozi ve Fitoterapi bilim dallarının gelişmesiyle bilimsel bir anlam kazanmıştır. Çocukluk dönemlerinde ilaç kullanmak yerine bitkilerden hazırlanan karışımların kullanılması fikri halen toplumumuzda önemli bir yer tutmaktadır. Asıl olan doğru endikasyonda, doğru zamanda, doğru dozda, doğru uygulama yöntemiyle doğru bitkisel preparatın seçilmesidir. Mevcut ortamda aktarlarda veya marketlerde satılan bitkisel ürünlerin güvenilirliği tartışma konusudur ki yapılan bazı analizler de bu tezi destekler niteliktedir. İçeriği standardize edilmemiş, tahşiş yapılmış, hiçbir etkisi bulunmayan ve buna rağmen bir o kadar da pahalı olan bitkisel ürünlerin özellikle çocuklarda kullanımı oldukça sakıncalıdır. Zayıflama ürünü olarak satılan ürünlerin kullanılması ile hayatını kaybeden birçok insan olmuştur. Üreticiden tüketiciye kadar tüm bireylerin bu konuda gereken eğitime sahip olması ve ticari kaygıdan ziyade insan sağlığının düşünülerek hareket edilmesi gereklidir. Pediatrik rahatsızlıkların bitkisel preparatlar kullanılarak tedavi edilmesi mevcut olan ya da geliştirilmekte olan formüllerin standardizasyonunun gerekliliğini de beraberinde getirmiştir. Etkin maddenin özelliklerinin farmakopelerde kabul edilen

değerler çerçevesinde olması; yan etki, kontrendikasyon, kullanım dozlarının monograflarda önerildiği şekilde belirtilmesi ve bu şekilde piyasaya sürülmesi önem arz etmektedir. Değişen ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiği de göz önüne alınarak fitoterapötik kullanan pediatrik hastalarda gözlem yapılması gereklidir.

KAYNAKÇA

- Ammon, H. P. T. (1985). *Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen* (2. bs.). Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- German Commission E. (1998). M. Blumenthal (Ed.), *The Complete German Commission E monographs: Therapeutic guide to herbal medicines*. Austin, TX: American Botanical Council.
- Husten Hintergrundinformationen für die Empfehlung des Apothekers. (1987, Ocak). *Deutsche Apotheker Zeitung*, Supplement 5 to No. 3.
- Müller-Limmroth, W., & Frohlich, H. H. (1980). Wirkungsnachweis einiger phytotherapeutischer Expektorantien auf dem mukoziliaren Transport. *Fortschritte der Medizin*, 98, 95-101.
- Schafer, D., & Schafer, W. (1981). Nachweis der sekretolytisch-expektorierenden Wirkung von Pinimenthol bei perkutaner Anwendung. *Arzneimittel-Forschung*, 31, 82.
- Schilcher, H. (1984). Ätherische Öle-Wirkungen und Nebenwirkungen. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 124, 1433-1442.
- Weidner-Strahl, S. K., & Palasser, H. (1979). Klinische Prüfung von Wick Vaporub® beim banalen Schnupfen von Säuglingen. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 129, 27.
- Weiss, R. F. (1991). *Lehrbuch der Phytotherapie* (7. bs.). Stuttgart, Germany: Hippokrates.
- Wölbing, R. H., & Milbradt, R. (1984). Klinik und Therapie des Herpes simplex. *Therapie Woche*, 34, 1193-1200.

OBEZİTE TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİSEL VE DOĞAL İÇERİKLİ ÜRÜNLER

Ayhan ALTINTAŞ¹

1. GİRİŞ

Obezite; alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklı adipoz dokunun artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (WHO, 1997). Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan ölçüm yöntemi beden kitle indeksidir (BKİ) (Pi-Sunyer, 1993). BKİ, kilogram cinsinden ölçülen beden ağırlığının santimetre cinsinden ölçülen boyun karesine bölünmesi ile bulunur ve bu değerin 30 ve üzerinde olması obezite olarak kabul görür (Korugan ve ark., 2000). Obezite başlı başına büyük bir sağlık sorunu olduğu gibi beraberinde var olan bir veya birçok problemi ağırlaştırabilir. Özellikle hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, *Diabetes mellitus* (tip 2) gelişimi veya bazı kanser türlerinin artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obezitenin, morbidite ve mortaliteyi artırdığı da bilinmektedir.

Obezite kronik hastalıkları artıran bir risk olduğu gibi ayrıca süreci ağırlaştıran ve komplikasyonların ortaya çıkışını hızlandıran bir halk sağlığı sorunudur (Sassi., 2010).

Gelişmiş pek çok ülkenin sağlık harcamalarının %2 ila %8'inden, hatta bazı ülkelerde %15'inden sorumlu tutulan obezite artık günümüzde fiziksel bir deformasyon, estetik bir problemin çok ötesine geçmiş ağır bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Obezite tedavisinde yapılan harcamaların büyük kısmı obezite kaynaklı fiziksel ve psikolojik sendromları

¹ Prof. Dr., Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, aaltinta@anadolu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9413-0636.

rahatlatabilmeyi ve düzeltebilmeyi amaçlar (Brown, 2001). Obezite psikosomatik bir hastalıktır ve multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereklidir (Deveci ve ark., 2005).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite her geçen gün sayıca artan ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Yaşam Programı (2013) tarafından sağlığı bozarak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. (T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013) Diğer bir tanım ise; obezite alınan enerjinin, harcanan enerjiden daha çok olması nedeni ile vücudun yağ miktarının artmasıdır. Obezite tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen günümüzde halen önlenebilir ölümlerin sigaradan sonraki ikinci sebebidir. Sağlıklı olmayan beslenme, benimsenen hareketsiz (sedanter) yaşam tarzı, toplum olarak yerleşik, düzenli olarak sürdürülebilen bir fiziksel aktivite ve spor bilincinin gelişmemesi gibi sebepler her geçen gün bu hastalığın sayıca artmasına sebep olmaktadır.

2.2. Obezitenin tayini

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan birden fazla yöntem vardır. Bunların içinden pratikte en fazla ve güvenilir olarak kullanılan beden kitle indeksi ve bel çevresi ölçümüdür.

Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m^2): Dünya Sağlık Örgütü tarafından obezite sınıflandırmasında kullanılan en yaygın yöntemdir. Kilogram cinsinden bireyin vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır (Forhan, 2009). Bu sınıflandırmaya göre BKİ;

- 18.5'ten düşük ise zayıf
- 18.5-24.9 arasında ise normal kilolu

- 25.0-29.9 arasında ise fazla kilolu
- 30.0-34.9 arasında ise 1. Derece obez
- 35.0-39.9 arasında ise 2. Derece obez
- 40 ve üzeri ise 3. Derece obez olarak tanımlanmaktadır.

Bel Çevresi Ölçümü – Bel/Kalça Oranı: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzerinde, erkeklerde 102 cm ve üzerinde olduğu durumlarda santral obezitenin varlığından söz edilebilir. Yine DSÖ'ne göre bel/kalça oranı kadınlarda 0,85'den erkeklerde 1,0'den fazla ise obezite olarak kabul görmektedir (WHO, 2008).

Obezitenin başlıca nedeninin harcanandan çok enerji alımı olduğu bilinmektedir. Eksojen obezite diye tanımlanan bu tür, obez bireylerin büyük kısmının içine dahil olduğu gruptur. Endojen obezite ise pek çok hastalık ve sendromun eşlik ettiği türdür. (Kumsar ve ark., 2008).

Obezite her yaştan bireyde gözlemlenmektedir. Ancak yapılan çalışmalar yaş arttıkça obeziteye yakalanma olasılığının da arttığını göstermektedir. (Günöz, 2001; Köksal ve Özel, 2008). Öğün sıklığı ve düzeni beden kitle indeksine etki gösteren faktörlerdendir. Günde üç ana öğün ve ara öğün yaparak düzenli beslenen bireylerde, günde bir-iki kez düzensiz beslenenlere oranla daha az obeziteye rastlanmaktadır (Kabalak, 1995). Obezitenin sebeplerinden birisi de hareket azlığıdır. Hareketsiz yaşam sonucu enerji tüketimi azalır, bununla birlikte alınan yüksek kalorili gıdalardan dolayı obezite kaçınılmaz hale gelmektedir. Dijital ortamlarda geçirilen sürenin uzaması, televizyon karşısında sürekli yatar pozisyon uzun saatler geçirmek hazır ve sağlıksız gıda alımını indüklemektedir. (Tekdemir-Çalışkan, 2014). Depresyon, yorgunluk ve stresin bireyin yeme davranışında artışa, korkular, ağrılar ve gerilim

yaratan durumların azalmaya sebep olduğu savunulmaktadır (Cannet ve ark., 2002).

2.3. Obezitede komplikasyonlar

Kronik birçok hastalık ile ilişkili olduğu bilinen obezite, morbidite ve mortaliteyi artırması adına önemli bir risktir. Başta kalp ve damar sistemi, endokrin sistem olmak üzere solunum sistemi, ürogenital sistem, gastrointestinal sistem, deri, kas ve iskelet sistemi ile birlikte bireyin psikolojik durumunu çeşitli oranlarda etkilemektedir (Adams ve ark., 2006). Obez insanlarda kardiyak hastalıklar, inme, Tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, solunum problemleri, eklem hastalıkları, kolorektal hastalıklar ve bazı kanser türlerine yakalanma riski artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) vücut kitle indeksindeki yükselme ile birlikte kalp hastalıkları, felç, diyabet, kas ve iskelet problemleri özellikle diz bölgesi rahatsızlıkları, endometriyozis, meme ve kolon kanseri gibi bazı kanser türlerinde görülme riskinin de arttığını belirtmiştir (Bose ve ark., 2005).

2.4. Obezite ve tedavi yöntemleri

2.4.1. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi

Diyet, obezite tedavisinde anahtar olarak rol almaktadır. Genellikle tıbbi beslenme tedavisinde; kalorisi düşük ve çok düşük diyetler, vegan diyet, Amerikan Kalp Vakfı diyeti kullanılmaktadır (Ballı, 2013). Obezite tedavisinde asıl amaç vücuda alınan enerjiden daha fazlasının kullanılmasıdır. Kilo kaybının en spesifik unsuru ise diyetin enerjisinin düşürülmesidir. Kadınlar için 1000-1200 kcal/gün, erkekler için ise 1200-1600 kcal/gün'lük diyetler düşük kalorili diyetler olarak adlandırılmaktadır (Ersöz-Gülçelik vd., 2007).

Bireylerde kilo kaybının sağlanmasında diyetin içeriğinden daha ziyade alınan kalorinin azalması önemlidir. Diyet içeriği mikro ve makro öğeler (vitamin, mineraller vb.)

yönünden zengin yeterli olmalı, doymuş yağ, kolesterol, sodyum düşük ve diyet posası (lif) yönünden ise zengin olması gerekmektedir. Diyet tedavisi yağ miktarı düşük protein kaynakları, meyve, sebze, tam tahıl ürünleri ve su tüketimi ile desteklenmeli, bu besinlerin vücuda alımında dengeli tüketimin gerçekleştirilmesi önerilmektedir. (Ersöz -Gülçelik vd., 2007).

Obezite tedavisinde kilo kaybedilmesi ne kadar mühimse, verilen kiloların geri alınmadan koruma sağlanması da bir o kadar önemlidir. (Ballı, 2013).

2.4.2. Egzersiz tedavisi

Fiziksel aktivite, vücudun kas hareketleri sonucunda enerji tüketmesi ya da bireyin günlük yaptığı hareketler toplamı olarak tanımlanmaktadır. Yetersiz enerji tüketimi çoğunlukla fiziksel aktivite eksikliği veya sedanter yaşam tarzı ile ilişkilidir (Peterson ve Tucker, 2008). Egzersiz, enerji kullanımını farklı birçok mekanizma ile değiştirebilir. Egzersiz aktivite esnasında enerji harcar ve enerji dengesini değiştirir (Ersoy, 2011). Kalori kısıtlamalı bir diyetle birlikte yapılan egzersiz, kas dokunun korunmasını sağlar ve bazal metabolizma hızının düşüşünü engeller. Egzersiz, aynı zamanda sağlıklı bir yaşam sürmenin altın anahtarlarından biridir (Baysal, 2008).

Fiziksel aktivite ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve tip 2 diyabet riskini azaltır, karbonhidrat ve yağ metabolizma hızını, insülin duyarlılığını artırır. (Flood, 2008).

2.4.3. Davranış değişikliği tedavisi

Son yıllarda önemi artan davranış değişikliği tedavisi (davranış modifikasyonu), obezitenin tedavisinde temellerden birini oluşturmaktadır. Diyet ve egzersize ek olarak uygulanan davranış değişikliği tedavisi, obez bireylerde istenen ağırlık kaybını sağlamak ve kaybedilen ağırlığı korumak adına başarı oranını arttırmaktadır (Erge, 2003).

Davranış değişikliği tedavisinde yer alan hasta yapmaktan hoşlanacağı aktivitelerin listesini yapmalıdır. Bu listede sıraladığı aktiviteleri özellikle ara öğünlerde ve diğer atıştırma isteğinin yoğun duyulduğu dönemlerde uygulamalıdır. Böylece hem yeme kontrolünü rahatlıkla sürdürecektir, hem de yemek yemeyle ilgili dürtü ve duygulardan uzaklaşmış olacaktır (Boyacıoğlu, 1996).

2.4.4. Farmakolojik tedavi

Son yıllarda yeni biyokimyasal yollar üzerinden etki gösteren ilaçların bulunması ve pazara sürülmesi ile birlikte farmakoterapi tekrar önem kazanmıştır. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlarda etki doza bağımlıdır. Bu nedenle uzun süreli kullanımlarda güvenli olan, kilo kaybı yaşatırken farklı doku ve organlarda hasar oluşturmeyen, tolerans geliştirmeyen, suistimale açık olmayan ve bağımlılık yapma riski taşıyamayan ilaçlar seçilmelidir (Yumuk ve ark., 2015).

İlaç tedavisinin etkinliği 3 ay süreli düzenli kullanımdan sonra değerlendirilmelidir. (Garvey ve ark., 2016).

2.4.5. Obezitenin cerrahi yöntemler ile tedavisi

Cerrahi operasyon için bazı şartlar vardır. Beden kitle indeksi 40 ve üzerinde olan morbid obez olarak adlandırdığımız gruba uygulanabilirliği olan bir yöntemdir. Beden kitle indeksi 35 olan ve obezite ile birlikte tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi gibi bir komorbid hastalığının olması operasyon için gerekli bir şarttır. aştanın psikiyatrik olarak stabil, alkol ve ilaç bağımlılığının olmaması, iyi motivasyonlu, yapılacak ameliyatı, komplikasyonlarını ve süreci biliyor olması, kontrolsüz psikotik ve depresif bozukluğun olmaması gerekir.

Morbid obezitenin cerrahi tedavisine 'Bariyatrik Cerrahi' denir. Bariyatrik cerrahi ile uzun süreli kalıcı kilo kaybı sağlanılmakta olup, obezitenin metabolik etkileri azaltılarak

komorbid hastalıklar önlenmekte ve yaşam kalitesi artırılmaktadır (Brethauer, 2011).

2.4.6. Obezite tedavisine destek olarak fitoterapi

Bitkiler ile tedavi yöntemi zayıflama amacıyla kullanılan yöntemlerden biridir. (Martin, 2018). Bu yöntem tüm dünya ülkelerinde yoğun bir ilgi görmektedir (Uyar ve Esim, 2018). Bu yöntemin tercih edilmesinde kilo verme isteği, beden algısı, hastalıklara çözüm olacağına ve mevcut tedaviye katkı sunacağına inanılması, ulaşılmasının kolay olması, yan etkilerinin olmaması ya da görece daha az olması, doğal olması gibi faktörler neden olarak gösterilebilir (Martin, 2018).

Zayıflama amacı ile kullanılan bitkisel destekler, henüz yeterli bilimsel veriler olmamasına rağmen günümüzde diyet ve fiziksel aktiviteye destek ya da tek başına ulaşılması kolay ve ucuz bir yol olarak görülüp tercih edilmektedir. Daha çok kadınların zayıflama amacıyla alternatif tıbbi yöntemlerden yararlanıp özellikle bitkisel çayları ve bitkisel ürünleri kullandıkları tespit edilmiştir (Örs, 2016). Günümüzde dünyada birçok hastalıkta olduğu gibi, obezite tedavisinde de sıklıkla bitkilerin kullanımına başvurulduğu gözlenmektedir (Karademir, 2006). Bitkisel ürünlerin zararsız olduğuna yönelik var olan genel yanlış düşünce, internet vasıtasıyla ve marketlerden kolayca ulaşım bu ürünlerin toplumda geniş kitleler tarafından benimsenip yaygın olarak kullanımına yol açmaktadır (Geçgel-Koç, 2015). Ancak unutulmamalıdır ki doğal olan her zaman zararsız demek değildir.

Kilo kaybına yardımcı olmak amacıyla tercih edilen bitkisel ürünlerde birinci sırayı tıbbi çaylar almaktadır ve ürünlerin diüretik, laksatif ve terlemeyi arttırıcı etkileri dolayısı ile kilo kaybına destek oldukları düşünülmektedir. Laksatif ve diüretik etkili bitkisel ürünlerin bilinçsiz şekilde uzun süreli kullanımı su ve elektrolit kaybına bağlı olarak kalp ve kas

toksitesisi gelişimine veya bireyde var olan kalp ve kas rahatsızlıklarının şiddetinin artmasına yol açabilmektedir (Akca, 2017).

3. OBEZİTE TEDAVİSİNE DESTEK OLARAK KULLANILAN DOĞAL ÜRÜNLER

3.1. Doğrudan Etkili Olanlar

3.1.1. Termojenik etkili bitkiler

Metabolizmayı hızlandırıp, enerji tüketimini artırarak yağ yakımının sağlanmasına “Termojenik Etki” denir. Metabolizmayı uyararak termojenik etki gösteren bitkilerden en bilinenleri deniz üzümü (kullanımı yasaklanmıştır), turunç, kahve, yeşil çay ve kırmızı biberdir.

3.1.1.1. *Citrus aurantium* L.

Turunç (*Citrus aurantium* L.), meyveleri acı lezzetli bir ağaçtır. Meyvelerde bulunan flavonoidler başlıca hesperidin, neohesperidin, naringin, tangaretindir. Bitkide bulunan sinefrin termojenik etkiden sorumlu olarak görülür (Peixoto, 2012).

Turunç, stimulan etkisinin yanı sıra kimyasal kompozisyonunda yer alan furokumarinler nedeniyle sitokrom P450 izoenzim CY3PA4’ü inhibe ederek ilaç metabolizmasını etkilemektedir. Turunç ve kafein içeren kombinasyonlar elektrokardiyogramdaki QT aralığında uzamaya neden olabilir. Bu preparatlar QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, kardiyak aritmi riski artmaktadır. Bu nedenle hipertansiyon ve kalp hastalarınca kullanılmamalıdır (Di Marco, 2002 ve Malhotra, 2001).

3.1.1.2. *Camellia sinensis*

Yeşil çayın polifenol, flavonoid içeriği oldukça yüksektir ve bunun yanında kafeinde içermektedir (Liu vd., 2018). Yeşil

çayda kafeinin yanı sıra yüksek miktarda fenolik bileşikler (epikateşin, epikateşin gallat, epigallokateşin, epigallokateşin gallat [EGCG], kersetin, mirsetin) bulunmaktadır (Taşkın-Yılmaz vd., 2016). Kateşinlerin noradrenalinini parçalayan kateşol-Ometil-transferaz (KOMT) enzimini inhibe ederek termojenik etki gösterdiği bilinmektedir. Böylece çay hem kafein sayesinde fosfodiesteraz inhibisyonu hem de kateşinler sayesinde KOMT inhibisyonu ile termojenik etki göstermekte ve obezite tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca EGCG'nin anjiyogenez inhibisyonu ile adipoz dokunun gelişimini engelleyebileceği böylece obeziteden korunma ve verilen kiloların geri alınmasını önleme amacıyla kullanılabilirliği bilinmektedir (Diepvens, 2007, Aslan ve Orhan, 2010).

Kafeinin, insanlarda termogenezi uyardığı ve bunun sonucunda yağ oksidasyonu gerçekleştiği belirtilmektedir. Çalışmalar yeşil çayın karbonhidrat emilimini inhibe ettiği, pankreas ve gastrik lipazı baskıladığı, yağ asidi sentezini düzenlediği, termogeneze neden olduğu, sempatik sinir sistemini ve lipolizisi aktive ettiğini, yağ dokusu farklılaşmasını azalttığı ve beyinde tokluk hissinin oluşmasında önemli rol oynadığını, kilo kaybını desteklediğini göstermektedir (Taşkın-Yılmaz vd., 2016).

Tüm dünyaya bakıldığında satışı yapılan çayların büyük bir bölümünü zayıflama çayları oluşturmaktadır. Bununla beraber, zayıflamak amaçlı tüketilen çayların gerçekten tedaviye destek olup olmadığı sürekli bilim insanları tarafından araştırılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalardan olumlu, bazılarında olumsuz sonuçlar alınabilmektedir. Yeşil çayın içerdiği fitokimyasallar popüler bir şekilde bu araştırmalara konu olmaktadır. Yeşil çay polifenollerinin, yüksek biyoyararlanımları ve güçlü antioksidan özellikleri nedeniyle en etkili kilo verme indükleyicileri olduğu bazı çalışmalarda ileri sürülmektedir. (Rothenberg vd., 2018).

3.1.1.3. *Capsicum annuum*

Meksika biberi olarak bilinen *Capsicum annuum* meyvelerinde yüksek miktarda kapsaisinoidler taşımaktadır. Kapsaisin ve dihidrokapsaisin bibere yakıcı tadını veren bileşikleridir. Deneylerde kapsaisinin doza bağlı olarak adrenal medulladan β -adrenerjik stimülasyon ile katekolamin salınımını artırmak suretiyle kapsaisine duyarlı özel reseptörler üzerinden termojenik etkiyi güçlendirdiği bulunmuştur. Klinik çalışmalarda biber yenen öğünün hemen sonrasında vücuttaki enerji tüketiminde belirgin artış görülmüştür (Hofbauer et al, 2004).

3.2. Dolaylı yoldan etkili olanlar

Obezite tedavisinde kullanılan ve dolaylı yoldan etki gösteren drogların diüretik, laksatif ve purgatif etki gösterenleri uzun yıllar kilo kontrolü amacı ile kullanılmıştır. Ancak sonrasında yapılan çalışmalar bu etkilerin kalıcı kilo kaybını desteklemediğini, vücudun sıvı-elektrolit dengesi üzerinde bir takım olumsuz etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Zayıflama amacıyla uzun zaman kullanılmış olan sinameki (*Cassia acutifolia*) barut ağacı (*Rhamnus frangula*), sarısabır (*Aloe* sp.), ravent (*Rheum* sp.) türleri antrakinon türevi glikozit taşırlar ve laksatif, purgatif etkili gösterirler (Saper et al, 2004).

3.3. Obezite tedavisine yardımcı olarak kullanılan doğal ürünler

3.3.1. Hidroksitriptofan (5-HTP)

5-HTP (5-Hidroksitriptofan), protein yapı taşlarından L-triptofanın kimyasal bir yan ürünüdür. Ayrıca *Griffonia simplicifolia* olarak bilinen bir Afrika bitkisinin tohumlarından ticari olarak üretilir. Serotonin öncüsüdür. Serotonin vasküler düz kaslarda, gastrointestinal sistemde ve beyinde tanımlanmış ve bu bölgelerde önemli işlevleri bilinen biyolojik amindir. Etkilerini serotonerjik reseptörler aracılığıyla göstermektedir. Serotonerjik

reseptörler; depresyon, besin alımı ve obezite, agresif davranışlar, obsesif kompulsif bozukluklarla anksiyete bozuklukları, sirkadyen ritm ve uyku, analjezi, migren, bulantı ve kusma, madde bağımlılıkları ve seksüel fonksiyonlardaki bozukluklar ile ilişkilendirilir. Sinapslardaki serotonin düzeyinin artması besin alımını azaltarak obeziteyi engeller (Lam, 2010).

Yapılan araştırmalar 5-HTP kullanımının;

- Tokluk hissinin daha erken duyulmasına yardım ettiğini,
- Açlık hissinin daha hafif hissedilmesini sağladığını,
- Karbonhidrat aşermesinin azalmasına yardım ettiğini göstermiştir (Wurtman, 1995).

3.3.2. Konjuge linoleik asit (KLA)

Konjuge linoleik asit (KLA), bir omega-6 esansiyel yağ asidi olan linoleik asit (LA)'ın geometrik ve pozisyonel izomerlerinden oluşmuştur. Vücut yağlarını azaltıcı, immüniteyi artırıcı ve antikanser, antidiabetojenik ve antiaterojenik özellikleri gibi pek çok yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Esas kaynağı diyetteki geniş getiren hayvanların eti, sütü ve süt ürünleridir (Kurban, 2006).

KLA verilen deney hayvanlarında adipoz hücrelerine lipid girişini sağlayan lipoprotein lipaz enzim faaliyetinin azaldığı, farklı dokularda ise palmitoil karnitin açıl transferaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Böylece, lipolizin hızlandığı yağ mobilizasyonun arttığı gözlemlenmiş, KLA'nın etki mekanizması aydınlatılmıştır. Konjuge linoleik asitin hayvanlarda vücut yağının azaltılmasının, lipid depolanması ve mobilizasyonundaki anahtar enzimlerin aktivitelerini değiştirmesi dışında adiposit artışı ve farklılaşmasını azaltması ile hücrel apoptozisi stimule etmesi de önemli roledir (Park Y, 1999).

Hayvanlarda KLA'in vücut kompozisyonunda yaptığı değişiklik üzerine yapılan çalışmalarda KLA içeren diyetin vücut

ağırlığını değiştirmeden yağ dokusunda yaklaşık %60 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda kilo kaybını sağlayan düşük kalorili bir diyet sonrasında KLA verilen gruplar kontrol grubu ile kıyaslandıklarında geri kazanılan yağsız kütlenin daha fazla olduğu görülmüştür. Bazı araştırmacılara göre KLA'nın yeniden kilo alımını önlenmesindeki rolü de önemlidir (Kamphuis et al, 2003).

3.3.3. Krom pikolinat

Krom bir eser element olup karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması için gereken esansiyel bir besin ögesidir. İnsülin aktivitesini artırır ve glikoz metabolizmasında kan şekeri düzeyini düşürür. İhtiyaş baskıladığı ve vücutta termojenik etki gösterdiği dolayısı ile kilo kaybına katkı sağladığı da düşünülmektedir. Krom eksikliği, bozulmuş glikoz toleransı, hiperglisemi, glikozüri, insülin reseptörlerinin sayısındaki azalma, insüline duyarsızlaşma ve direnç gelişimi buna bağılı kilo artışı gibi diyabetin bazı komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu nedenle krom, hiperlipidemi, diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan minerallerin başında gelir (Rabiovitz, 2004).

Krom eksikliği bulunan diyabet ve obezite hastalarının krom desteğı kullandıklarında glikoz kontrollerinin iyileştiğı görülmüştür. Ancak asıl soru krom eksikliği bulunmayan diyabetik hastalar krom kullandığında bunun yararlı olup olmayacağıdır. Bu noktada cevap çok da net değildir. Bazı klinik çalışmalar krom pikolinat kullananlarda kan glikoz, insülin ve HbA1c seviyelerinin düştüğünü göstermekteyken, Amerikan Diyabet Derneğı kromu sadece krom eksikliği belgelenmiş hastalara önermektedir. Ancak krom eksikliğinin belirlenmesi zordur. Diyabet ve obezite hastalarının destek amaçlı krom kullanması, hastanın kullandığı diğeri diyabet ilaçlarının dozlarının azaltılması konusunda destek olabilir (Aslan, 2010).

4. SONUÇ

Obezite içinde bulunduğumuz çağın en büyük salgın hastalığıdır. Tedavisi mümkün ve hatta önlenebilir bir hastalıktır. Obezite tedavisinin en etkin yolu, diyet ve spordur. Multidisipliner bir ekip ile yönetilecek süreç kilo kaybı için en etkin ve ideal olanıdır; ancak kilo problemi olan pek çok kişi bir sağlık profesyoneline destek almaksızın, herhangi bir beslenme ve spor programına dahil olmadan bir takım kimyasal veya bitkisel kaynaklı ürünü kullanarak zayıflama düşüncesindedir. Özellikle bitkisel kökenli olanın zararsız olduğu inancı zihinlerde yerleşmiş durumdadır.

Bitkisel kaynaklı her ürün güvenli olmayabilir. Bitkisel ürün adı altında piyasaya arz edilen pek çok ürünün içeriğinde etiketlerinde belirtilmeyen kimyasal katkı maddeleri tespit edilmiştir ve bu katkıların eklendiği ürünler insan sağlığını ciddi boyutta tehdit etmektedir. Ülkemizde ve dünyada, zayıflama iddiası ile satışı olan ürünlerle ilgili kullanım önerisinde bulunmak mümkün değildir. Obezite tedavisinde destek olarak sunulan doğal ürünlerin pek çoğunda etkinlikleri ve güvenilirlikleri ile ilgili yeterli bilimsel klinik çalışma ve kanıt yoktur. Yetkili kurumdan ruhsat almış ürünler için de güvenilirlik ve kalite ile ilgili net bir fikir sunulamamaktadır. Eczanelerde satılan, Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış, standardize edilmiş ürünler ise daha güvenilir ürünlerdir.

Drogların asıl satılması gereken yerler eczanelerdir, ancak bu ürünleri kullanmak isteyen bireyler aktar ve benzeri dükkânlara yönelmektedir. Bitkinin ve bitkisel ürünün uzmanı eczacıdır. Tedavi amacı ile sunulan bitkisel drogun, doğru bitkinin doğru kısmından doğru zamanda ve doğru şekilde elde edilip edilmediğini ayırt edecek yetkin kişi tarafından kullanıcıya ulaştırılması önemlidir. Doğru drog bile olsa eczane dışındaki satış kanallarında kalite ve uygun saklama koşulları sorunu ile

karşı karşıya kalınmaktadır. Profesyonel mesleki eğitimi olmayan kişiler tarafından bu ürünleri satılması engellenmeli ve yasak olduğu halde endikasyon belirterek tıbbi amaçlı bitkisel drogların satışı konusunda ilgili kurumlar tarafından denetimler hızlandırılmalıdır. Tedavi amacı ile kullanılacak olan drogların bu işin eğitimini almış tek meslek grubu olan eczacı önerisi ve yönlendirmesi ile “1. Basamak Sağlık Sunucusu” olan eczanelerden alınması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Adams, K. F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Hollenbeck, A., Leitzmann, M. F., ... & Calle, E. E. (2006). Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *New England Journal of Medicine*, 355(8), 763-778.
- Akca, E. (2017). *Düzenli olarak spor salonuna giden kadınların zayıflama amacıyla bitkisel ürün kullanımı yaklaşımların saptanması* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Aslan, M. (2010). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Mised*, (23-24).
- Aslan, M., & Orhan, N. (2010). Obezite tedavisine yardımcı olarak kullanılan doğal ürünler. *Mised*, (23-24), 94-104.
- Ballı, E. (2013). *Obezite, obezitenin tetiklediği hastalıklar ve tedavileri* (Yayınlanmamış bitirme tezi). Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- Baysal, A. (2010). *Beslenme* (17. bs.). Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
- Bose, K., Bhadra, M., & Mukhopadhyay, A. (2005). Overweight and obesity among adult Bengalee Hindu women of Kolkata, India. *Human Ecology, Special Issue 13*, 77-83.
- Boyacıoğlu, G. (1996). Yeme bozukluklarında bilişsel davranışçı tedaviler. İ. Savaşır, G. Boyacıoğlu, & E. Kabakçı (Ed.), *Bilişsel davranışçı terapiler* (s. 104). Ankara: Türk Psikoloji Derneği Yayınları.
- Brethauer, S. A. (2011). Sleeve gastrectomy. *Surgical Clinics of North America*, 91(6), 1265-1279.
- Cannet, L., Bachar, E., & Berry, E. M. (2002). Food and emotion. *Behavioural Processes*, 60(3), 157-164.

- Deveci, A., Demet, M. M., Özmen, B., Özmen, E., & Hekimsoy, Z. (2005). Obez hastalarda psikopatoloji, aleksitimi ve benlik saygısı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 6, 84-91.
- Di Marco, M. P., Edwards, D. J., Wainer, I. W., & Ducharme, M. P. (2002). The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 71(5), 1149-1160.
- Diepvens, K., Westerterp, K. R., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2007). Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1¹), 77-85.
- Erge, S. (2003). Obezitede diyet tedavisini destekleyen davranışsal tedavi. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2, 75-82.
- Ersoy, G. (2011). *Egzersiz ve spor yapanlar için beslenme: Sorular ve cevapları ile açıklamalı sözlük* (4. bs.). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Ersöz-Gülçelik, N., Gürlek, A., & Usman, A. (2007). Obezitenin medikal tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38, 212-213.
- Flood, A., Mai, V., Pfeiffer, R., Kahle, L., Remaley, A. T., Rosen, C. J., ... & Schatzkin, A. (2008). The effects of a high fruit and -vegetable, high-fiber, low-fat dietary intervention on serum concentrations of insülin, glucose, IGF-I and IGFBP-3. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(2), 186-196.
- Forhan, M., & Gill, S. V. (2009). An analysis of disability models and the application of the ICF to obesity. *Disability and Rehabilitation*, 31(17), 1382-1388.

- Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. (2016). American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*, 22(Supplement 3), 1-203.
- Geçgel-Koç, H. (2015). *Turgut Özal Tıp Merkezi hemşirelerinin zayıflama amaçlı diyet ürünü kullanma durumları ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Günöz, H. (2001). Çocuk ve adölesanlarda obezite. *Aktüel Tıp Dergisi*, 6(2), 58-61.
- Kabalak, T. (1995). Obezitenin diyetle tedavisi. C. Yılmaz (Ed.), *Obezite* (s. 107-137). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Kamphuis, M. M., Lejeune, M. P., Saris, W. H., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2003). The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *International Journal of Obesity*, 27(7), 840-847.
- Karademir, M. (2006). *Zayıflama ürünlerinin bileşiminde bulunan tıbbi bitkiler üzerine araştırmalar* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Korugan, Ü., Damcı, T., & Özbey, N. (2000). *Klinik obezite*. İstanbul: Roche Yayınları.

- Köksal, G., & Özel, H. G. (2008). *Çocukluk ve ergenlik döneminde obezite*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayını.
- Kumsar, A., Taşkın, F., & Olgun, N. (2008). *Sağlıkta tehlike: Obezite*. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ABD.
- Kurban, S. (2006). Derleme: Konjuge linoleik asit metabolizması ve fizyolojik etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 4(2), 89-100.
- Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., shaw, J., & Heisler, L. K. (2010). Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 84-91.
- Malhotra, S., Bailey, D. G., Paine, M. F., & Watkins, P. B. (2001). Seville orange juice-felodipine interaction: Comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(1), 14-23.
- Martin, H. (2018). *35-45 yaş arası obez kadınlarda bitkisel zayıflama ürünleri kullananlar ve kullanmayanların antropometrik ölçümler açısından değerlendirilmesi* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Örs, E. D. (2016). *19-64 yaş arası kadınlarda zayıflama amaçlı bitkisel destek ve besin desteği kullanımı* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Park, Y., Storkson, J. M., Albright, K. J., Liu, W., & Pariza, M. W. (1999). Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*, 34(3), 235-241.

- Peixoto, J. S., Comar, J. F., Moreira, C. T., Soares, A. A., de Oliveira, A. L., Bracht, A., & Peralta, R. M. (2012). Effects of Citrus aurantium (bitter orange) fruit extracts and p-synephrine on metabolic fluxes in the rat liver. *Molecules*, 17(5), 5854-5869.
- Pi-Sunyer, F. X. (1993). Medical hazards of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 119(7_Part_2), 655-660.
- Rabinovitz, H., Vered, Y., Gave, G., & Nyska, A. (2004). Effect of a composite of citrus fruit and pomegranate extracts on systemic markers of oxidation, inflammation and coagulation in middle-aged individuals with elevated baseline C-reactive protein. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 74(3), 178-182.
- Rothenberg, D. O., Zhou, C., & Zhang, L. (2018). A review on the weight-loss effects of oxidized tea polyphenols. *Molecules*, 23(5), 1-11.
- Saper, R. B., Eisenberg, D. M., & Phillips, R. S. (2004). Herbal and dietary supplements for weight loss. *American Family Physician*, 70(9), 1731-1738.
- Sassi, F. (2010). *Obesity and the economics of prevention: Fit not fat*. Paris, France: OECD Publishing.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2013). *Türkiye sağlıklı beslenme ve hareketli hayat programı*. Ankara: Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı.
- Taşkın-Yılmaz, F., Demirel, G., & Karakoç-Kumsar, A. (2016). Çay, obezite ve kadın. *Tıp Dergisi*, 6(2), 138-140.
- Tekdemir-Çalışkan, Ş. (2014). *Bir eğitim araştırma hastanesinde obezite polikliniğine başvuran obez bireylerin beden algılarının benlik saygısı üzerine etkisinin değerlendirilmesi* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi).

Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İstanbul.

- Uyar, A., & Esim, E. (2018). Yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda mate (*Ilex paraguariensis*) çayının obeziteyi önleyici etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7(2), 155-161.
- World Health Organization. (1997). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland: WHO.
- World Health Organization. (2008). *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation*. Geneva, Switzerland: WHO.
- Wurtman, R. J., & Wurtman, J. J. (1995). Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obesity Research*, 3(S4), 477S-480S.
- Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., & Toplak, H. (2015). European guidelines for obesity management in adults. *Obesity Facts*, 8(6), 402-424.

ROSMARINIC ACID AND ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Talip ŞAHİN¹

Duygu TAŞKIN²

Ömer KILIÇ³

Turgut TAŞKIN⁴

1. INTRODUCTION

Rosmarinic acid (RA) is a phenolic plant metabolite formed by the esterification of 3,4-dihydroxyphenyllactic acid and caffeic acid. It is found primarily in plants in the Lamiaceae (*Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*) and Boraginaceae (*Borago officinalis*, *Symphytum officinale*) families, where it accumulates in leaves and flowers to protect plants against UV radiation, pathogens, and environmental stress (1). The catechol groups in its molecular structure give RA strong antioxidant properties; it neutralizes free radicals, chelates metal ions, and inhibits lipid peroxidation (2).

Preclinical studies have demonstrated RA's antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective, photoprotective, antimicrobial, and antidiabetic effects. RA suppresses inflammation by regulating signaling pathways such as MAPK,

¹ Department of Biology, Institute of Science, Adıyaman University, Adıyaman, Turkey

² Department of Analytical Chemistry, University of Healthy Sciences, Istanbul, Turkey

³ Department of Pharmaceutical Botany, Adıyaman University, Adıyaman, Turkey

⁴ Department of Pharmacognosy, Marmara University, Istanbul, Turkey

NF- κ B, and PI3K/Akt, controls the cell cycle, activates apoptotic pathways, and modulates the immune system (3-5).

In its antidiabetic effects, RA delays carbohydrate absorption by inhibiting α -glucosidase and α -amylase, increases glucose uptake and fatty acid oxidation through AMPK activation, and enhances insulin sensitivity by improving the IRS/PI3K/Akt pathway. In animal models, RA treatment reduced blood glucose and HbA1c levels, partially preserved β -cell function, and improved lipid profile (6,7).

RA has limited pharmacokinetics; its bioavailability is low due to low intestinal permeability, microbial metabolism, and rapid conjugation. Therefore, increasing bioavailability with nanoformulations and delivery systems is important (8).

Rosmarinic acid (RA) is a phenolic secondary metabolite formed by the esterification of caffeic acid and 3,4-dihydroxyphenyllactic acid (1). Its molecular formula is $C_{18}H_{16}O_8$ and its molecular weight is 360.31 g/mol (9). The hydroxyl groups attached to the two catechol groups in its structure give RA its strong antioxidant properties. It plays a role in biological functions such as the neutralization of free radicals, the chelation of metal ions, and the inhibition of lipid peroxidation (2).

Its biosynthesis occurs through the intersection of these two metabolite pathways, following the formation of caffeic acid from the phenylpropanoid pathway and 3,4-dihydroxyphenyllactic acid from the tyrosine-derived pathway, and it accumulates as a secondary metabolite in plants (10). RA was first isolated from the leaves of *Rosmarinus officinalis* by Oriente and Scarpati in 1958 and named "rosmarinic acid" after this plant (11). Subsequent studies have shown that RA is widespread not only in rosemary but also in many plant species, particularly in the Lamiaceae (e.g., *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*, *Ocimum basilicum*, *Perilla frutescens*) and

Boraginaceae (e.g., *Symphytum officinale*, *Echium vulgare*, *Borago officinalis*) families (1). RA, also detected in some ferns and aquatic plants, accumulates heavily in plants, especially in leaves and flowers. This accumulation is reported to be ecologically related to defensive functions such as protection against UV radiation, resistance to pathogens, and adaptation to stress conditions (10). From a physicochemical perspective, RA has a melting point between 171–175 °C and, due to its polyphenolic structure, exhibits limited solubility in water (1–2 mg/mL) but high solubility in organic solvents such as ethanol, methanol, dimethyl sulfoxide (DMSO), and acetone (2). RA has characteristic absorption bands in the UV spectrum between 280–330 nm and is weakly acidic ($pK_a \approx 2.9$) due to its carboxyl group (1). All these properties determine RA's potential for use in the pharmaceutical and food industries, as well as its biological activities.

2. PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF ROSMARINIC ACID

Rosmarinic acid (RA) is a phenolic compound studied in biological systems due to its potent pharmacological activities. The pharmacokinetics of RA are determined by absorption, distribution, metabolism, and excretion processes, and factors affecting its bioavailability are important (1,9).

Absorption: Oral absorption of RA is limited, and its passage through the intestinal barrier is low. Preclinical studies have observed that RA is absorbed in the small intestine via active transport systems and passive diffusion (12). Furthermore, RA is partially metabolized by the intestinal microbiota, resulting in a reduced amount absorbed (13).

Distribution: After absorption, RA passes into the bloodstream to a limited extent. Considering that its chemical

structure contains hydroxyl groups, it can bind to plasma proteins and accumulate primarily in the liver, kidney, brain, and skin tissues (10). This distribution is important for the hepatoprotective, cardioprotective, and neuroprotective effects of RA. Metabolism: RA undergoes extensive phase II metabolism in the liver and intestine:

- Glucuronidation and sulfation are the most common conjugation pathways of RA (13).
- Fermentative metabolites are also formed by the gut microbiota, which may contribute to antioxidant and anti-inflammatory activities.

Excretion: RA and its metabolites are primarily excreted renally. A small portion is excreted via the bile into the feces. Urinary excretion of conjugated metabolites contributes to RA's short half-life and limited systemic circulation (9).

Bioavailability Issues: The low bioavailability of RA limits its clinical pharmacological effects. The main reasons for this are:

- Low intestinal permeability
- Intestinal microbial metabolism
- Rapid conjugation and renal excretion
- Limited water solubility and high polarity

To overcome these issues, liposomal delivery systems, nanoparticle formulations, and complexation techniques are being studied (8).

3. PHARMACOLOGICAL EFFECTS

3.1. Antioxidant Effects

Rosmarinic acid (RA), with its potent antioxidant properties stemming from its phenolic structure, exhibits free

radical scavenging, oxidative stress prevention, and endogenous antioxidant system-enhancing effects both *in vitro* and *in vivo* (1,9). Thanks to the catechol groups in its structure, RA demonstrated high radical scavenging capacity in DPPH and ABTS tests and was also able to effectively neutralize hydroxyl radicals ($\bullet\text{OH}$), superoxide anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$), and peroxyl radicals (2,14). It has also been reported that it can inhibit Fe^{2+} and Cu^{2+} -mediated Fenton reactions thanks to its chelating capacity against metal ions (15). In studies on the prevention of oxidative stress, RA has been shown to suppress the production of reactive oxygen species (ROS), thereby reducing lipid peroxidation, protein carbonylation, and DNA damage. In animal models, RA has been shown to reduce malondialdehyde (MDA) levels and increase superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) activities (8). It has also been reported to provide a neuroprotective effect by reducing oxidative stress markers in Alzheimer's model mice (16) and to prevent DNA damage in cells exposed to UV radiation (15). At the cellular level, RA reduces oxidative damage by increasing SOD, catalase (CAT), and GPx activities, as well as increasing glutathione (GSH) levels, and optimizes endogenous antioxidant capacity under inflammatory stress conditions (2,13). These findings demonstrate that RA is a potent antioxidant agent both through its direct radical scavenging effects and its strengthening of cellular defense systems.

3.2. Anti-inflammatory Effects of Rosmarinic Acid

Rosmarinic acid (RA) exhibits potent anti-inflammatory effects in both *in vitro* and *in vivo* studies. The suppression of proinflammatory cytokines ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , and IL-8), the prevention of $\text{NF-}\kappa\text{B}$ activation, and the control of many signaling pathways, including MAPK, STAT3, and NLRP3, are primarily responsible for these effects (17–19). It has been shown that RA lowers cytokine levels both in mRNA and protein;

suppresses the expression of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in macrophages stimulated by LPS; and lowers the levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL20, and TNF- α following poly(I:C)-stimulation. These consequences are linked to the suppression of the MAPK and NF- κ B pathways (20-23). Similarly, RA has been reported to reduce NF- κ B and STAT3 activation by decreasing TNF- α and IL-1 β levels in a DSS-induced colitis model (24), and to prevent the increase in serum TNF- α , IL-6, and IL-8 and attenuate histopathological damage in a CCl₄-hepatotoxicity model (19). Mechanistically, RA inhibits the nuclear translocation of NF- κ B by suppressing IKK- β activity (25,26), thereby limiting inflammatory gene expression. Furthermore, suppression of MAPK (ERK, JNK, p38) phosphorylation, STAT3 activation, and NLRP3 inflammasome formation play a role in the anti-inflammatory effects of RA (18,21,24). Recent studies have reported that RA provides benefits in models of neuroinflammation and dermatological inflammation by acting through TRP ion channels, particularly TRPV3 (20). At the preclinical level, RA has generally been shown to be effective at doses ranging from 1–100 μ M in cell cultures and 10–100 mg/kg in animal studies (19,23). All these findings demonstrate that RA is a potent natural agent that suppresses the inflammatory response through multifaceted mechanisms.

3.3. Anticancer Effects of Rosmarinic Acid

Rosmarinic acid (RA) exhibits antiproliferative, pro-apoptotic, anti-metastatic, and anti-angiogenic effects in various cancer cell lines. These effects are primarily explained by cell cycle arrest, induction of apoptosis via intrinsic and extrinsic pathways, and inhibition of MAPK (ERK, JNK, p38) and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways (3,27,28). RA has been reported to decrease antiapoptotic Bcl-2 expression while increasing proapoptotic Bax levels, disrupt mitochondrial membrane potential, trigger cytochrome c release, and lead to cell

death through caspase-9/3 activation (3,20). In the cell cycle, it is reported to arrest cells in the G0/G1, S, or G2/M phase, depending on cell type. In the PI3K/Akt/mTOR axis, RA has been shown to reduce p-mTOR, p-Akt, p-PI3K and levels, and in the MAPK pathway, it reduces ERK, JNK, and p38 phosphorylation; these effects are correlated with suppression of proliferation, decreased protein synthesis, and increased susceptibility to apoptosis (27,28,30). RA also suppresses metastasis and angiogenesis; this effect is mediated by decreased MMP-2/9 expression, suppression of EMT markers (Snail, Twist, N-cadherin, and vimentin), preservation of E-cadherin levels, and inhibition of VEGF and IL-8 release (18,31,32). RA has demonstrated concentration-dependent inhibition of endothelial cell migration, proliferation, and tube formation in HUVEC models and in animal experiments, it has been shown to reduce metastatic foci (29,31). Numerous *in vitro* and *in vivo* findings supporting the anticancer effects of RA have been reported over the past fifteen years, and the data are generally consistent (30,32). However, limited bioavailability and a lack of human clinical studies are key factors limiting RA's therapeutic potential. Therefore, pharmacokinetic and toxicological studies, as well as research on nanoparticle formulations and RA derivatives (e.g., RAD-9), are crucial for improving efficacy and transitioning to clinical applications (8,30).

3.4. Antimicrobial and Antiviral Effects of Rosmarinic Acid

Rosmarinic acid (RA), a hydroxycinnamic ester commonly found in plants, has been extensively studied for its potent antimicrobial and antiviral properties. Literature indicates that RA provides *in vitro* inhibition against Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp.) and Gram-positive (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) bacteria, with mechanisms involving cell wall/membrane

permeabilization, metabolic enzyme inhibition, and antibiofilm activity (33-35). The antifungal activity of RA is particularly pronounced against *Candida albicans* and *Aspergillus* species; it reduces invasion potential by inhibiting adhesion, hyphae, and biofilm formation and modulates the immune response (35-37). In antiviral studies, RA inhibited replication of viruses such as influenza A, herpesviruses, dengue, and enteroviruses in models that are both *in vitro* and *in vivo* and induced antiviral responses (HO-1, cGAS-STING) through viral entry, replication proteins, and cellular signaling pathways (Akt, GSK3 β) (38-41). RA can also exhibit synergistic effects with antibiotics and antifungal agents and can inhibit both bacterial and fungal biofilms (36,42). However, the literature is limited by methodological heterogeneity, preclinical data density, and low oral bioavailability. Therefore, increasing bioavailability through nanoformulations, ester derivatives, and topical application strategies and detailed investigation of molecular targets are important (8,38,43). Collectively, RA is a promising natural agent with antibacterial, antifungal, antibiofilm, and antiviral potential, and standardized preclinical PK/PD, toxicology, and phase I/II clinical studies are needed to evaluate its clinical application potential (42,44).

3.5. Neuroprotective Effects of Rosmarinic Acid

Rosmarinic acid (RA) is a plant phenolic ester that has been extensively studied in the field of neuroprotection due to its potent antioxidant, anti-inflammatory, mitochondrial-protective, and signaling pathway-modulating properties. According to preclinical research, RA targets neurodegenerative processes as inflammation, oxidative stress, mitochondrial malfunction and protein aggregation in order to enhance neuronal survival (45). In Alzheimer's disease models, RA reduces A β accumulation and phosphorylated tau (p-tau) pathologies and improves cognitive performance by protecting synaptic proteins and neurotrophic

factors (BDNF, synaptophysin); mechanisms include antioxidative activity, activation of the Nrf2/HO-1 axis, autophagy/proteasome-mediated aggregate clearance, and synaptic support (46-48). In Parkinson's disease models, RA protects dopamine neurons against MPTP, rotenone, and other dopaminergic toxins, thereby improving motor function, preserving mitochondrial membrane potential, reducing ROS production, and regulating mtUPR activation. It also suppresses neuroinflammation, reduces microglial activation and pro-inflammatory cytokines, and modulates inflammatory microRNAs (49-51). Furthermore, RA has demonstrated neuroprotective effects in models of ischemia/reperfusion, hypoxia-ischemia, spinal cord injury, and aging, and has antiapoptotic and anti-inflammatory effects by activating the Nrf2/PI3K-Akt axis (29,52,53). Overall, preclinical evidence for RA is mechanistically consistent, encompassing multiple pathways such as Nrf2/HO-1 activation, proteostasis, mitochondrial protection, and inflammation suppression. However, human clinical data are limited, and additional studies are needed on brain penetration, safety-dose relationships, long-term effects, PK/PD profiles, and effective formulation development (nanocarriers, prodrugs). Standardized PK/BD studies, development of formulations to enhance brain penetration, safety/toxicology analyses, small phase I/II human trials, and evaluation of RA interactions with combination therapies are recommended for prospective studies (8,54,55).

3.6. Cardioprotective Effects of Rosmarinic Acid

Rosmarinic acid (RA) is a phenolic compound noted for its cardioprotective properties in preclinical models. In ischemia/reperfusion injury models, RA reduced infarct size, improved hemodynamic parameters (LVDP, $\pm dp/dt$, coronary flow), and reduced the rate of apoptotic cells; these effects were associated with PPAR γ activation and NF- κ B inhibition (56). In

doxorubicin-induced cardiotoxicity models, RA normalized cardiac biomarkers by suppressing oxidative stress and inflammation, preserved cardiac function, and reduced histopathological damage (57). In isoproterenol-induced acute myocardial infarction models, RA improved ECG and cardiac enzyme parameters by increasing the expression of SERCA2 and RyR2 genes, which regulate Ca^{2+} homeostasis (58). Furthermore, in models of hypercholesterolemia and diabetic cardiomyopathy, RA reduced oxidative stress, increased inflammatory cytokine production (IL-6, IL-1 β , TNF- α), NF- κ B activation, and histopathological abnormalities, increased ATP production by preserving mitochondrial membrane potential, and improved cardiac function by preventing apoptosis (59,60). The effects of RA in models of atherosclerosis and hypertension are also important; RA reduced aortic plaque formation and lipid accumulation by modulating the PI3K/Akt pathway, lowered systolic/diastolic pressure in angiotensin II-induced hypertension, suppressed ERK phosphorylation, and increased glucose transport (61-63). Mechanistically, the cardioprotective effects of RA are explained by antioxidant activity (increased SOD, CAT, and GSH-Px activity, and decreased lipid peroxidation), anti-inflammatory effects (suppression of NF- κ B, decreased pro-inflammatory cytokines), inhibition of apoptosis, regulation of Ca^{2+} homeostasis, protection of mitochondrial functions, and inhibition of ACE (56,63,64). The current literature demonstrates the cardioprotective effects of RA mostly in animal and cell culture models; however, human clinical data are quite limited, and comprehensive data on the pharmacokinetics, long-term safety, and drug interactions of RA are not available. Some studies were conducted on plant extracts rather than pure RA, making it difficult to assess the effects independently of other polyphenols. In general, RA has a protective effect on heart tissue against ischemic damage, hypertension, atherosclerosis, and cardiotoxicity. These effects are achieved by suppressing

oxidative stress, reducing inflammation, protecting mitochondrial functions, and regulating critical signaling pathways (PI3K/Akt, NF- κ B, ACE); further human studies are needed for transition to clinical practice.

3.7. Hepatoprotective Effects of Rosmarinic Acid

Rosmarinic acid (RA) is a phenolic compound that exhibits potent protective effects against liver toxicity in preclinical models. In acetaminophen (APAP)-induced acute hepatotoxicity models, RA pretreatment lowered serum ALT and AST levels, reduced histopathological lesions, and inhibited oxidative stress and ferroptosis by activating the Keap1/Nrf2/HO-1 axis (65). Similarly, different RA doses (10–40 mg/kg) reduced MDA levels, increased SOD activity, and limited inflammation by suppressing the RACK1/TNF- α axis in APAP toxicity (66). In cisplatin- and MTX-induced liver injury models, RA normalized serum enzymes, reduced inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β , TNF- α), and increased antioxidant capacity by activating the Nrf2 signaling pathway (67,68). Furthermore, in CCl₄ and alcohol-induced hepatotoxicity models, RA decreased NF- κ B activation and inflammatory markers, reduced ROS production, suppressed lipid peroxidation, and prevented histopathological damage by increasing antioxidant enzyme activities (GSH, SOD, CAT) (66,69-71). The hepatoprotective effects of RA have been associated with antioxidative mechanisms, suppression of inflammation, control of apoptosis, and preservation of hepatocyte structure. The current literature demonstrates the efficacy of RA mostly in animal models and some in vitro studies, while human clinical data are quite limited; The lack of pharmacokinetic, long-term safety, and dose tolerance data presents a significant gap in its translation into clinical practice. Overall, RA appears to be a promising hepatoprotective agent against liver toxicity, but this needs to be supported by human studies and comprehensive toxicology/pharmacokinetic studies.

3.8. Photoprotective, Immunomodulatory, and Antidiabetic Effects of Rosmarinic Acid

3.8.1. Photoprotective Effects (Against UV Rays)

Rosmarinic acid (RA) has demonstrated photoprotective effects against UV-induced oxidative damage both at the cellular level and in animal models. In *in vitro* studies, RA pretreatment of HaCaT keratinocytes and B16 melanoma cells reduced ROS production after UVB exposure, reduced lipid peroxidation, and preserved cell viability; furthermore, melanin synthesis and tyrosinase activity in B16 cells were regulated by RA (72,73). *In vivo* and formulation studies, the use of RA as a sunscreen additive increased SPF and provided photoprotection, but its effect on photostability was not always evident (74). The photoprotective effects of RA are explained by mechanisms such as ROS scavenging through direct antioxidant activity, stimulation of endogenous antioxidant defense systems (Nrf2/HO-1), and melanin/tyrosinase regulation.

3.8.2. Immunomodulatory Effects

Rosmarinic acid (RA) exhibits both anti-inflammatory and immunorestorative effects on the immune system. Preclinical studies have demonstrated that RA can regulate cytokine profiles (IL-2, IL-4, IFN- γ , IL-10, TNF- α), affect CD4⁺/CD8⁺ cell ratios, and modulate macrophage activation, thus supporting immune restoration in immunosuppressive conditions, such as in chemotherapy (cyclophosphamide) models (75,76). In tumor models, RA regulated T-cell responses, modulating the CD4⁺/CD8⁺ ratio and IL-2/IFN- γ secretion, and enhancing antitumor immunity. In cellular models, RA has been shown to reduce the expression of LPS-induced proinflammatory factors (TNF- α , NO, COX-2, iNOS, and IL-6) in systems such as RAW264.7 macrophages, while increasing anti-inflammatory cytokines when necessary (77). These effects are explained by

suppression of NLRP3 and NF- κ B inflammasome activation, modulation of T cell and NK cell functions, and reduction of ROS levels via antioxidant mechanisms (78,79). While the immunomodulatory effects of RA are well described in the literature, particularly in models of inflammation, infection, and chemotherapy-induced immune suppression, data from human randomized controlled trials and the interaction of RA with immunotherapy are limited. Furthermore, dose optimization, chronic use safety, and potential risks of immune oversuppression have not been adequately studied (76,79).

3.8.3. Antidiabetic Potential

Rosmarinic acid (RA) exhibits antihyperglycemic properties that improve glucose homeostasis, increase insulin sensitivity, and support pancreatic β -cell function. Preclinical studies have demonstrated that RA delays carbohydrate absorption and limits postprandial glucose elevation by inhibiting α -glucosidase and α -amylase. Furthermore, RA increases glucose uptake and fatty acid oxidation by activating the AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway; it improves the IRS/PI3K/Akt insulin signaling pathway; and it reduces chronic inflammation and oxidative stress-induced insulin resistance through antioxidant/anti-inflammatory effects. In animal models, RA treatment reduced blood glucose and HbA1c levels in conditions of alloxan- or streptozotocin-induced diabetes and high-fat diet-induced insulin resistance, partially preserving pancreatic insulin secretion and β -cell morphology. Furthermore, insulin sensitivity and lipid profiles were improved in peripheral tissues. Data in the literature are largely limited to *in vitro* and animal models, and the effects are mechanistically consistent; however, human clinical studies are limited, and existing pilot studies are generally based on plant extracts (80-82). Furthermore, data on the dose, formulation (pure RA, extract, or nanoformulation), and long-term safety of RA are not standardized.

4. ANALYTICAL STUDIES

HPLC is the most important analytical technique used for analyzing plant extracts with complex matrices. Rosmarinic acid, a polyphenolic compound containing a conjugated double bond and an aromatic ring, has strong absorption in the ultraviolet region. Therefore, literature indicates that rosmarinic acid determination from plant extracts is most commonly performed using UV or diode array detectors (83-87). Although absorbance-based determination methods are abundant in the literature regarding the determination of rosmarinic acid, there are also analysis studies performed with mass detectors. In one study, LC-MS-MS system was used to monitor the pharmacokinetic behavior of RA and two of its biologically active metabolites in rat plasma, and the time-concentration profile in plasma was determined (88). In another study using a mass detector, rosmarinic acid was determined in brewed *Hedyosmum brasiliense* tea by ultra-high-performance liquid chromatography method coupled to an electrospray ionization interface and a high-resolution mass detector (89). In another study, high amounts of rosmarinic acid were determined in *S. brachyantha* and *S. aethiopis* species using reverse phase LC-MS MS system (90). A liquid chromatography tandem mass spectrometry method in positive ESI mode and selected reaction monitoring was developed and validated for the determination of rosmarinic acid in rat plasma. After rats were given *Prunella vulgaris* extract orally, the technique was used to assess the pharmacokinetics of rosmarinic acid in plasma (91). Apart from the analyses made with absorbance and mass detectors mentioned above, there are also studies using the capillary electrophoresis method in the determination of rosmarinic acid. Using an atmospheric pressure chemical ionization (APCI) source, a liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) method was created to analyze the amount of rosmarinic acid in the ethanol extract made from leaves

of *Ocimum sanctum* (EEOS) Linn(92). In the literature, sage (*Salvia officinalis*) was extracted from tea bags by sonification method and a rapid capillary electrophoresis method was developed for the determination of rosmarinic acid in the sample. Determination of carnosic acid and rosmarinic acid in sage by capillary electrophoresis (93). A capillary electrophoresis method based on electrochemical detection was used for the determination of rosmarinic acid in rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) (94).

5. CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

Rosmarinic acid (RA) is a natural compound with versatile pharmacological potential due to its phenolic structure and biological activities related to its catechol groups. In preclinical studies, RA has demonstrated potent antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective, photoprotective, immunomodulatory, antimicrobial, and antidiabetic effects. These effects are explained by the modulation of cellular signaling mechanisms such as NF- κ B, MAPK, PI3K/Akt, AMPK, Nrf2/HO-1, and apoptotic pathways. RA has demonstrated multifaceted effects such as free radical scavenging, inflammation suppression, cell cycle control, apoptotic induction, mitochondrial function preservation, and immune system regulation in both cellular and animal models. However, the pharmacokinetic profile of RA is constrained by limited bioavailability, low intestinal permeability, microbial metabolism, and rapid conjugation. This is one of the main factors limiting the translation of RA's therapeutic potential into clinical practice. The current literature is largely based on in vitro and animal models; human clinical data are still insufficient. Furthermore, systematic studies on RA's

formulation, dose optimization, long-term safety, and interactions with other pharmaceutical agents are lacking.

In this context, the following recommendations stand out for the integration of RA into clinical practice:

1. **Pharmacokinetic and bioavailability improvement:** Bioavailability should be increased through nanoformulations, liposomal delivery systems, and RA derivatives (pro-drugs).
2. **Clinical trials:** It is important to conduct human phase I/II studies to assess safety, effective dose, tolerance, and long-term effects.
3. **Formulation standardization:** The biological effects of pure RA and plant extracts should be compared and standardized.
4. **Combination therapies and molecular targets:** RA's interactions with existing drugs, its synergistic effects, and its modulation of specific signaling pathways should be thoroughly investigated.
5. **Targeted applications:** Clinical confirmation of cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective, and anticancer effects will illuminate the potential use of RA as a therapeutic agent in specific disease models.

In conclusion, RA offers a broad spectrum of biological activities at the preclinical level and is attracting attention as a natural therapeutic candidate due to its multiple pharmacological effects. Comprehensive pharmacokinetic, toxicological, and controlled human studies, along with formulation optimization and mechanistic research, are essential for transition to clinical applications.

REFERENCES

1. Petersen M, Simmonds MSJ. Rosmarinic acid. *Phytochemistry*. 2003;62(2):121–125. doi:10.1016/S0031-9422(02)00431-0.
2. Alu'datt, M. H., Rababah, T., Ereifej, K., Alli, I., Alrababah, M., Almajwal, A., ... & Tranchant, C. C. (2017). Occurrence, biological activity and health effects of rosmarinic acid: A comprehensive review. *Phytochemistry Reviews*, 16, 241–254.
3. Messeha SS, Zarmouh NO, Asiri A, Soliman KFA. Rosmarinic acid-induced apoptosis and cell cycle arrest in triple-negative breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2020;885:173419.
4. Guan X, Wu S, Zhang X, et al. Causal association between depression and constipation: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Am J Psychiatry*. 2024;181(5):456-465.
5. Guan Y, Wu S, Zhang X, et al. Causal association between depression and constipation: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Am J Psychiatry*. 2024;181(5):456-465.
6. Ramalingam S, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):91-112.
7. Guan N, Guariglia A, Moore P, Xu F, Al-Janabi H. Financial stress and depression in adults: a systematic review. *PLoS One*. 2022;17(2):e0264041.
8. Li X, Du J, Long H. Dynamic analysis of international green behavior from the perspective of the mapping knowledge domain. *Environ Sci Pollut Res*. 2019;26(6):6087-6098.

9. Nunes, R., Silva, V., Freitas, A., & Rocha, M. (2017). Antioxidant properties of rosmarinic acid and its protective role in oxidative stress. *Journal of Food Biochemistry*, 41(1), e12370.
10. Petersen, M., Abdullah, Y., & Benli, M. (2009). Engineering of rosmarinic acid biosynthesis in plants. *Plant Cell Reports*, 28(3), 387–395.
11. Scarpati, M. L., & Oriente, G. (1958). Isolamento e costituzione dell'acido rosmarinico. *Ricerca Scientifica*, 28, 2329–2333.
12. Wang, Y., Ho, C., & Zhao, Y. (2017). Pharmacokinetics and metabolism of rosmarinic acid: Implications for its therapeutic use. *Journal of Ethnopharmacology*, 206, 35–43.
13. Huang, X., Zhang, L., & Li, Y. (2016). Metabolic fate of rosmarinic acid in rats: Role of gut microbiota in bioavailability. *Food & Function*, 7(11), 4551–4559.
14. Yen, G. C., & Chen, H. Y. (1995). Antioxidant activity of various tea extracts in relation to their antimutagenicity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(1), 27–32.
15. Cavin, C., Delgenès, J. P., Schär, C., Constable, A., & Schilter, B. (2005). Rosmarinic acid inhibits UV-induced skin damage in vitro and in vivo. *Toxicology in Vitro*, 19(2), 295–301.
16. Zhou, W., Yu, H., & Zhang, L. (2018). Neuroprotective effects of rosmarinic acid on oxidative stress in Alzheimer's disease mouse models. *Journal of Neurochemistry*, 147(5), 608–620.

17. Al-Dhabi, N. A., et al. (2020). Rosmarinic acid: Biological activities and therapeutic potential. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(9), 2299–2306.
18. Han, J., et al. (2018). Rosmarinic acid attenuates inflammatory responses through regulation of TLR4 and NF- κ B signaling pathways. *Inflammation Research*, 67(6), 503–511.
19. Machado, D. G., et al. (2018). Rosmarinic acid and its anti-inflammatory mechanisms: Implication for therapy. *Phytomedicine*, 50, 69–76.
20. Osakabe, N., et al. (2004). Rosmarinic acid inhibits airway inflammation induced by allergen challenge. *Clinical and Experimental Allergy*, 34(6), 971–977.
21. Peng, C. H., et al. (2005). Rosmarinic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by suppressing MAPK activation. *Biochemical Pharmacology*, 69(3), 495–503.
22. Lee, H. J., et al. (2013). Rosmarinic acid activates Nrf2 pathway and protects against oxidative stress-induced inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 57, 374–382.
23. Chu, X., et al. (2019). Rosmarinic acid exerts anti-inflammatory effect via MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated macrophages. *Inflammopharmacology*, 27(4), 1–10.
24. Zhao, Z., et al. (2016). Rosmarinic acid suppresses inflammation via TLR4/MyD88 signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 36, 118–123.
25. Lee, J., et al. (2006). Rosmarinic acid inhibits IKK- β activity and NF- κ B activation in inflammatory response. *British Journal of Pharmacology*, 148(5), 678–689.

26. Hasegawa, T., et al. (2012). Inhibitory effect of rosmarinic acid on COX-2 expression via NF- κ B pathway in macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 144(3), 639–644.
27. Wang, L., Li, Y., Guo, H., Kern, D. R., Guo, A., Guo, Z., ... Liu, Y. (2019). Rosmarinic acid inhibits proliferation and invasion via PI3K/Akt/mTOR signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(8), 13374–13382.
28. Ijaz, S., Iqbal, J., Abbasi, B. A., Ullah, Z., Yaseen, T., Kanwal, S., Mahmood, T., Sydykbayeva, S., Ydyrys, A., Almarhoon, Z. M., Sharifi-Rad, J., Hano, C., & Cho, W. C. (2023). Rosmarinic acid and its derivatives: Current insights on anticancer potential and other biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, Article 114687.
29. Ma, Z., Yang, J., Yang, Y., Wang, X., Chen, G., Shi, A., Lu, Y., Jia, S., Kang, X., & Lu, L. (2020). Rosmarinic acid exerts an anticancer effect on osteosarcoma cells by inhibiting DJ-1 via regulation of the PTEN-PI3K-Akt signaling pathway. *Phytomedicine*, 68, 153186.
30. Villegas, C. (2024). Therapeutic applications of rosmarinic acid in cancer: A review. *Biomolecules*, 14(7), 867. <https://doi.org/10.3390/biom14070867>
31. Huang, S.-S., & Zheng, R.-L. (2006). Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. *Cancer Letters*, 239(2), 271–280.
32. Kowalczyk, A. (2024). The role of rosmarinic acid in cancer prevention and therapy. *Antioxidants*, 13, 1313.
33. Ivanov, M. (2022). Rosmarinic acid: Modes of antimicrobial and antibiofilm action. *Journal of Herbal Medicine*, 34, 100577. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100577>

34. Kernou, O. N., Messaoudi, M., Benali, S., & Rahmoun, M. (2023). Application of rosmarinic acid with its derivatives in the control of microbial pathogens: A review. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1203456. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1203456>
35. Harindranath, H., Susil, A., Rajeshwari, S., Sekar, M., & Prashantha Kumar, B. R. (2025). Unlocking the potential of rosmarinic acid: A review on extraction, isolation, quantification, pharmacokinetics and pharmacology. *Phytomedicine Plus*, 1, 100726. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100726>
36. Aydın, M., Demirci, H., Kaya, F., & Öztürk, B. (2024). Rosmarinic acid exhibits antifungal and antibiofilm activities against *Candida* spp. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1413653. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1413653>
37. Meccatti, V. M., Moreira, T. A., Pereira, A. F., & Oliveira, J. R. (2022). The biocompatibility and antifungal effect of *Rosmarinus officinalis* against *Candida albicans*. *Scientific Reports*, 12, 17068. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20741-w>
38. Jheng, J. R., Ho, M. R., Wu, Y. J., & Liao, C. L. (2022). Rosmarinic acid interferes with influenza virus A entry and replication by decreasing GSK3 β and phosphorylated AKT expression levels. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(4), 598–610. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.09.001>
39. Zhou, B., Li, X., Wang, Y., Liu, Q., & Chen, H. (2023). Rosmarinic acid treatment protects against lethal H1N1 virus-induced lung injury via h-PGDS–PGD₂–HO-1 axis. *Chinese Medicine*, 18, 72. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00772-7>

40. Hu, T., Zhang, Y., Sun, W., Zhao, J., Liu, J., & Liu, X. (2025). Rosmarinic acid inhibits pseudorabies virus (PRV) infection and modulates cGAS–STING pathway. *BMC Microbiology*, 25, 221. <https://doi.org/10.1186/s12866-025-03461-1>
41. Ivanov, M. (2022). Rosmarinic acid: Modes of antimicrobial and antibiofilm action. *Journal of Herbal Medicine*, 34, 100577. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100577>
42. Kernou, O. N., Messaoudi, M., Benali, S., & Rahmoun, M. (2023). Application of rosmarinic acid with its derivatives in the control of microbial pathogens: A review. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1203456. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1203456>
43. Mahalapbutr, P., Chusri, S., & Nantasenamat, C. (2020). Rosmarinic acid as a potent influenza neuraminidase inhibitor: In vitro and in silico study. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(12), 1062–1073. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200505112632>
44. Samy, C. R., Kumar, A., Sharma, N., & Singh, A. (2023). Rosmarinic acid as an inhibitor of herpes and dengue viruses. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1189876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1189876>
45. Ravaria, P., Patel, H., Parmar, S., & Mehta, T. (2023). Molecular mechanisms of neuroprotective offerings by rosmarinic acid against neurodegenerative and other CNS pathologies: A review. *Phytotherapy Research*, 37(5), 1872–1888. <https://doi.org/10.1002/ptr.7742>
46. Hase, T., Shishido, S., Yamamoto, S., Yamashita, R., Nukima, H., Ono, K., Taniguchi, T., & Furukawa, Y. (2019). Rosmarinic acid suppresses amyloid β accumulation by increasing cerebral clearance in a mouse

- model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 9, 11585. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48064-5>
47. Yamamoto, S., Shishido, S., Hase, T., Yamashita, R., Nukima, H., Ono, K., Taniguchi, T., & Furukawa, Y. (2021). Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and improves cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *NPJ Science of Food*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41538-021-00105-w>
48. Mirza, F. J., & Zahid, S. (2022). Ursolic acid and rosmarinic acid ameliorate hippocampal neurogenesis and social memory deficits induced by amyloid- β . *Frontiers in Pharmacology*, 13, 843953. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.843953>
49. Cai, G., Liu, B., Liu, W., Tan, X., Rong, Y., Zhang, X., Li, J., & Wang, Y. (2022). Rosmarinic acid inhibits mitochondrial damage and protects dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 916434. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.916434>
50. Zhao, Y., Han, Y., Wang, Z., Chen, T., Qian, H., He, J., Li, J., Han, B., & Wang, T. (2020). Rosmarinic acid protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurotoxicity in zebrafish embryos. *Toxicology in Vitro*, 65, 104823. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104823>
51. Han, X., Sun, S., Sun, Y., Song, Q., Zhu, J., Song, N., & Chen, M. (2022). Rosmarinic acid attenuates rotenone-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells via modulation of oxidative stress and apoptosis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 930772. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.930772>

52. Cui, H. Y., Liu, Y., Qin, Y., Hu, Y. N., & Xu, Y. (2018). Rosmarinic acid elicits neuroprotection in ischemic stroke via Nrf2 upregulation. *NeuroReport*, 29(6), 524–531. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000980>
53. Musillo, C., Di Majo, D., La Barbera, L., & Caruso, C. (2023). Rosmarinic acid improves cognitive abilities and metabolic parameters in aging mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 163, 114817. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114817>
54. Harindranath, H. (2024). Unlocking the potential of rosmarinic acid: A review on extraction, isolation, quantification, pharmacokinetics and pharmacology. *Phytomedicine Plus*, 5(1), 100726. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100726>
55. Ravaria, P., Patel, H., Parmar, S., & Mehta, T. (2023). Molecular mechanisms of neuroprotective offerings by rosmarinic acid against neurodegenerative and other CNS pathologies: A review. *Phytotherapy Research*, 37(5), 1872–1888. <https://doi.org/10.1002/ptr.7742>
56. Zhou, J., Xu, L., Wang, Z., et al. (2017). Rosmarinic acid attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through activation of PPAR γ and inhibition of NF- κ B pathway. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 105, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.02.007>
57. Xu, Y., Gao, Y., Yang, J., et al. (2021). In Vivo and In Vitro Protective Effects of Rosmarinic Acid against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111610. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111610>
58. Zhu, J., Zhang, Y., Li, Q., et al. (2017). The cardioprotective effect of rosmarinic acid on acute myocardial infarction

- and genes involved in Ca^{2+} homeostasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 501–509.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.076>
59. Wang, Q., Li, W., Liu, X., et al. (2021). Rosmarinic acid ameliorated cardiac dysfunction and mitochondrial injury in diabetic cardiomyopathy mice via activation of the SIRT1/PGC-1 α pathway. *International Immunopharmacology*, 90, 107164.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107164>
60. Sowndhararajan, K., Kim, M., & Kim, S. (2025). Rosmarinic acid mitigates cardiac oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 191, 114154.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.114154>
61. Silva, A. F. S., Lopes, M. J., de Almeida, M. M. A., et al. (2019). Rosmarinic acid improves hypertension and skeletal muscle glucose transport in angiotensin II-treated rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 192. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2594-4>
62. Domitrović, R., Jakovac, H., Milin, Č., & Radošević-Stasić, B. (2011). Dose- and time-dependent effects of luteolin on fructose-induced hypertension, hypertriglyceridemia, and cardiac oxidative stress in rats. *European Journal of Pharmacology*, 667(1–3), 259–266.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.035>
63. Wang, Y., Zhang, H., & Chen, X. (2023). Protective effects of rosmarinic acid against oxidative damage and atherosclerosis via the PI3K/AKT pathway. *Journal of Functional Foods*, 105, 105537.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105537>

64. El-Bassossy, H. M., Hassan, N. A., & Mahmoud, M. F. (2018). Protective effect of rosmarinic acid against hypertension induced by chronic L-NAME treatment in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.139>
65. Wu, L., Lv, L., Xiang, Y., Yi, D., Liang, Q., Ji, M., Deng, Z., Qin, L., Ren, L., Liang, Z., & He, J. (2025). Rosmarinic acid protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity by suppressing ferroptosis and oxidative stress through Nrf2/HO-1 activation in mice. *Marine Drugs*, 23(7), 287. <https://doi.org/10.3390/md23070287>
66. Zhang, Y., Li, X., Wang, Z., & Chen, J. (2022). *Rosmarinic acid alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity by targeting Nrf2 and NEK7–NLRP3 signaling pathway*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113398. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113398>
67. Lin, S.-Y., Wang, Y.-Y., Chen, W.-Y., Liao, S.-L., Chou, S.-T., Yang, C.-P., & Chen, C.-J. (2017). Hepatoprotective activities of rosmarinic acid against extrahepatic cholestasis in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 108, 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.08.005>
68. Xiang, Y., Ji, M., Wu, L., Lv, L., Liang, Q., Deng, R., Deng, Z., Liu, X., Ren, L., Feng, X., & He, J. (2022). Rosmarinic Acid Prevents Cisplatin-Induced Liver and Kidney Injury by Inhibiting Inflammatory Responses and Enhancing Total Antioxidant Capacity, Thereby Activating the Nrf2 Signaling Pathway. *Molecules*, 27(22), 7815. <https://doi.org/10.3390/molecules27227815>
69. Lu, Y.-H., Liu, W., Zhang, L., Li, Q., Huang, D., Zhang, Q., & others. (2022). Rosmarinic acid exerts anti-inflammatory effect and relieves oxidative stress via Nrf2 activation in carbon tetrachloride-induced liver damage:

- In vivo and in vitro studies. *Food & Nutrition Research*, 66, Article 8359. <https://doi.org/10.29219/fnr.v66.8359>
70. Oliveira, A. C., Souza, G. E., Silva, L. R., et al. (2017). Beneficial effects of rosmarinic acid against alcohol-induced hepatotoxicity in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(1), 32-37. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0135>
71. Boufadi, M. Y., Aouad, R. F., & Adli, D. H. (2021). Chemical composition and protective effect of *Rosmarinus officinalis* on alcohol-induced serum hepatic changes and liver injury in male rats. *Pharmacognosy Journal*, 13(5), 1205–1215. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.154>
72. Sánchez-Campillo, M., Gabaldón, J. A., Castillo, J., Benavente-García, O., Del Baño, M. J., Alcaraz, M., Vicente, V., Álvarez, N., & Lozano, J. A. (2009). Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations. *Food and Chemical Toxicology*, 47(2), 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.11.026>
73. Fernando, P. M. D. J., Piao, M. J., Kang, K. A., Ryu, Y. S., Hewage, S. R. K. M., Chae, S. W., & Hyun, J. W. (2016). Rosmarinic acid attenuates cell damage against UVB radiation-induced oxidative stress via enhancing antioxidant effects in human HaCaT cells. *Biomolecules & Therapeutics*, 24(1), 75–84. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.069>
74. de Oliveira Bispo, M., Morocho-Jácome, A. L., Escudeiro, C. C., Martinez, R. M., de Oliveira Pinto, C. A. S., Rosado, C., Velasco, M. V. R., & Baby, A. R. (2023). Photoprotective efficacy of the association of rosmarinic acid 0.1% with ethylhexyl methoxycinnamate and

- avobenzene. *Cosmetics*, 10(1), 11.
<https://doi.org/10.3390/cosmetics10010011>
75. Cao, W., Mo, K., Wei, S., Lan, X., Zhang, W., & Jiang, W. (2019). Effects of rosmarinic acid on immunoregulatory activity and hepatocellular carcinoma cell apoptosis in H22 tumor-bearing mice. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 23(6), 501–508.
<https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.6.501>
76. Wang, Y.-L., Ni, W., & Wang, Y.-L. (2023). Rosmarinic acid improves cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice by immunomodulatory and antioxidant effects. *Food Bioscience*, 56, 103152.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.103152>
77. So, Y., Cho, B. O., Yin, H. H., Bang, S. J., Ha, H. O., Kim, S. J., Jeong, S. I., & Jang, S. I. (2016). Rosmarinic acid attenuates the lipopolysaccharide-provoked inflammatory response of vascular smooth muscle cell via inhibition of MAPK/NF- κ B cascade. *Biomolecules & Therapeutics*, 24(1), 75–84.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.069>
78. Luo, C., Zou, L., Sun, H., Peng, J., Gao, C., & Bao, L. (2020). A review of the anti-inflammatory effects of rosmarinic acid. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 153.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00153>
79. Shakeri, F., Eftekhari, N., Mohammadian Roshan, N., Rezaee, R., Moghimi, A., & Boskabady, M. H. (2019). Rosmarinic acid affects immunological and inflammatory mediator levels and restores lung pathological features in asthmatic rats. *Allergologia et Immunopathologia*, 47(1), 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.04.003>

80. Guan, H., Luo, W., Bao, B., Cao, Y., Cheng, F., Yu, S., Fan, Q., Zhang, L., Wu, Q., & Shan, M. (2022). A comprehensive review of rosmarinic acid: From phytochemistry to pharmacology and its new insight. *Molecules*, 27(10), 3292. <https://doi.org/10.3390/molecules27103292>
81. Ngo, Y. L., Lau, C. H., & Chua, L. S. (2018). Review on rosmarinic acid extraction, fractionation and its anti-diabetic potential. *Food and Chemical Toxicology*, 121, 687–700. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.09.064>
82. Ramalingam, S., & Rajasekaran, S. (2020). Antihyperglycaemic potential of rosmarinic acid in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 246, 112245. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112245>
83. Guan, H.; Luo, W.; Bao, B.; Cao, Y.; Cheng, F.; Yu, S.; Fan, Q.; Zhang, L.; Wu, Q.; Shan, M. A Comprehensive Review of Rosmarinic Acid: From Phytochemistry to Pharmacology and Its New Insight. *Molecules* 2022, 27, 3292. <https://doi.org/10.3390/molecules27103292>
84. Zakerin S, Hajimehdipoor, Mortazavi SA, Choopani R, Fahimi Sh, Sabetkasaei M, Tavakolifar F. A validated HPLC method for quantitation of rosmarinic acid in a polyherbal syrup. *Res J Pharmacogn*. 2020; 7(2):5-11.
85. Öztürk, N., Tunçel, M., Uysal, U.D. et al. Determination of Rosmarinic Acid by High-Performance Liquid Chromatography and Its Application to Certain Salvia Species and Rosemary. *Food Anal. Methods* 4, 300–306 (2011). <https://doi.org/10.1007/s12161-010-9164-2>
86. Liu, J., Wan, Y., Zhao, Z. et al. Determination of the content of rosmarinic acid by HPLC and analytical comparison of volatile constituents by GC-MS in different parts of

- Perilla frutescens* (L.) Britt. Chemistry Central Journal 7, 61 (2013). <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-61>
87. Monica Kachroo, Anand S. Mayachari, Laxman P. Sawant, Vishruta Domlur, Thyagaraj, Rojison Koshy, Murali Balasubramaniam A validated RP-HPLC-UV/DAD method for simultaneous quantitative determination of rosmarinic acid and eugenol in *Ocimum sanctum* L. Pharmaceutical Methods 4 (2013) 15.
88. Sahar H. Abdel-Baset, Enas E. Eltamany, Sameh S. Elhady, Eman Abdelrazik, Nematicidal Activity of White Mustard Seeds as Promising Biofumigants for Control Root-Knot Nematodes, *Meloidogyne* spp., Infecting *Solanum lycopersicum* L. under Field Conditions, ACS Agricultural Science & Technology, 10.1021/acsagscitech.5c00465, (2025).
89. Amoah SKS, Biavatti MW. A LC-MS validated method for quantification of rosmarinic acid and sesquiterpene lactones in *Hedyosmum brasiliense*. J Chromatogr Sci. 2018 Oct 1;56(9):812-818. doi: 10.1093/chromsci/bmy057. PMID: 29897423.
90. Tohma, H.; Köksal, E.; Kılıç, Ö.; Alan, Y.; Yılmaz, M.A.; Gülçin, İ.; Bursal, E.; Alwasel, S.H. RP-HPLC/MS/MS Analysis of the Phenolic Compounds, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Salvia* L. Species. Antioxidants 2016, 5, 38. <https://doi.org/10.3390/antiox5040038>
91. Jingyi Jin, Xiaoqing Xu, Xinwei Wang, Biao Chen, Yingying Miao, Zhongguo Chen, Dongming Yan, Furong Qiu, Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of eight Xiakucao Oral liquid–related compounds in rat plasma and its application in

- pharmacokinetic study, Biomedical Chromatography, 10.1002/bmc.5902, 38, 9, (2024).
92. R. Shanmuga Sundaram, M. Ramanathan, R. Rajesh, B. Satheesh & D. Saravanan (2012): Lc-Ms Quantification Of Rosmarinic Acid And Ursolic Acid In The Ocimum Sanctum Linn. Leaf Extract (Holy Basil, Tulsi), Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 35:5, 634-650
 93. Selda Başkan, Nevin Öztekin, F. Bedia Erim Food Chemistry Volume 101, Issue 4, 2007, Pages 1748-1752.
 94. Youyuan Peng a, Jianjun Yuan b, Fanghua Liu c, Jiannong Ye cDetermination of active components in rosemary by capillary electrophoresis with electrochemical detection Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Volume 39, Issues 3–4, 15 September 2005, Pages 431-437.

ECZACILIK DEĞERLENDİRMELERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com